



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



XXXIV Российский симпозиум
по хирургической
эндокринологии с участием
терапевтов-эндокринологов

«Калининские чтения»



НИЖНИЙ НОВГОРОД

27-28 СЕНТЯБРЯ 2024 г.



as-endo.ru



Том Volume **18** Выпуск Issue **3** **2024**



ГНЦ ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии»
Минздрава России



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 18, №3

Июль-Сентябрь

2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022

0,648

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117292, 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 Н.П. Тарасова

Сдано в набор 19.09.2024 г.
Подписано в печать 30.11.2024 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

Д.Г. БЕЛЫЦЕВИЧ, д.м.н., профессор
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н., профессор
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
П.Н. РОМАЩЕНКО, д.м.н., член-корр. РАН, профессор
Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, д.м.н., профессор
Л.П. КОТЕЛЬНИКОВА, д.м.н., профессор
И.В. МАКАРОВ, д.м.н., профессор
А.В. МЕНЬКОВ, д.м.н., доцент
В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, д.м.н., профессор
С.Н. ПАМПУТИС, д.м.н., доцент
Р.А. ЧЕРНИКОВ, д.м.н.
В.А. БЕЛОБОРОДОВ, д.м.н., профессор
А.В. ГОСТИМСКИЙ, д.м.н., профессор
С.П. ШЕВЧЕНКО, д.м.н., профессор
И.С. РОМАНОВ, д.м.н.
В.В. ПОЛЬКИН, к.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
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
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2022

0,648

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117292

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. 18 Issue 3 July-September 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, professor

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

BEL'TSEVICH D.G., MD, PhD, professor
GALSTYAN G.R., MD, PhD, professor
GRIGOR'EV A.YU., MD, PhD, professor
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, professor, academician of RAS
MITISH V.A., MD, PhD, assistance professor
ROUMIANTSEV P.O., MD, PhD
SLEPTSOV I.V., MD, PhD, professor
TOKMAKOVA A.Yu., MD, PhD
TROSHINA E.A., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
FADEYEV V.V., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ROMASHCHENKO P.N., MD, PhD, professor, corresponding member of RAS
ALEKSANDROV Yu.K., MD, PhD, professor
KOTELNIKOVA L.P., MD, PhD, professor
MAKAROV I.V., MD, PhD, professor
MENKOV A.V., MD, PhD, assistance professor
MIKHAYLICHENKO V.Yu., MD, PhD, professor
PAMPUTIS S.N., MD, PhD, assistance professor
CHERNIKOV R.A., MD, PhD
BELOBORODOV V.A., MD, PhD, professor
GOSTIMSKII A.V., MD, PhD, professor
SHEVCHENKO S.P., MD, PhD, professor
ROMANOV I.S., MD, PhD
POLKIN V.V., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

BRZHEZOVSKIY V.Zh., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
EGOROV A.V., MD, PhD, professor (Moscow, Russia);
POLYAKOV V.G., MD, PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russia);
ROMANCHISHEN A.F., MD, PhD, professor (Saint Petersburg, Russia);
KHARNAS S.S., 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

РЕДАКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ		EDITORIAL
Н.С. Кузнецов ОТ РЕДАКЦИИ	4	Kuznetsov N.S. FROM THE EDITORIAL OFFICE.
СБОРНИК ТЕЗИСОВ		ABSTRACT BOOK
Л.А. Овчинникова, В.В. Конончук, Т.С. Калинина, С.П. Шевченко, Л.Ф. Гуляева АНАЛИЗ ГЕНОМА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОЗИЦИЙ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	5	Ovchinnikova L.A., Kononchuk V.V., Kalinina T.S., Shevchenko S.P., Gulyaeva L.F. ANALYSIS OF THE GENOME OF PAPILLARY THYROID CANCER FROM THE PERSPECTIVE OF DISEASE AGGRESSIVENESS
А.А. Гурьянов, А.А. Пантюшин, Е.А. Новоселова ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ	6	Guryanov A.A., Pantushin A.A., Novoselova E.A. THE FIRST EXPERIENCE OF ENDOSURGICAL OPERATIONS ON THE THYROID GLAND
В.А. Маньковский, О.В. Еселевич КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО АБЕРРАНТНОГО И АТИПИЧНОГО ЗОБА	8	Mankovskii V.A., Eselevich O.V. CLINICAL CASE OF RARE ABERRANT AND ATYPICAL GOITER
А.А. Деревянко, А.Б. Матийцев КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭСТРАДИОЛА (Е2) И ПРОГЕСТЕРОНА В ИНТРАФOLЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКА	10	Derevyanko A.A., Matiytsiv A.B. CONCENTRATION OF ESTRADIOL (E2) AND PROGESTERONE IN INTRAFOLLICULAR FLUID IN PAIN SYNDROME CAUSED BY FUNCTIONAL OVARIAN CYSTS
А.Б. Матийцев, А.А. Деревянко ТЕМПЕРАТУРНАЯ РЕАКЦИЯ НА КОМБИНИРОВАННУЮ ЛИМФОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	11	Matiytsiv A.B., Derevyanko A.A. TEMPERATURE RESPONSE TO COMBINED LYMPHOTROPIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова ИНТЕГРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	12	Romashchenko P.N., Maistrenko N.A., Krivolapov D.S., Simonova M.S. INTEGRAL DIAGNOSTIC SCALE IN THYROID SURGERY
М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, Н.В. Тарбаева, О.Ю. Реброва, Н.Г. Мокрышева МРТ БЕЗ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ — ВЫСОКОТОЧНЫЙ МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИНСУЛИНОМЫ	24	Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Tarbaeva N.V., Rebrova O.Y., Mokrysheva N.G. MRI WITHOUT CONTRAST ENHANCEMENT IS A HIGH- PRECISION IMAGING METHOD FOR INSULINOMA
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Е.Б. Топольницкий, Т.А. Милованова, Д.Г. Апальков, Е.Е. Биби́к, А.И. Гончарова, М.О. Цветухин ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ВСЛЕДСТВИЕ ЭКТОПИРОВАННОЙ В СРЕДОСТЕНИЕ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	36	Topolnitskiy E.B., Milovanova T.A., Apalkov D.G., Bibik E.E., Goncharova A.I., Tsvetukhin M.O. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM CAUSED BY AN STOPIC PARATHYROID ADENOMA IN THE MEDIASTINUM

ОТ РЕДАКЦИИ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С радостью сообщаем Вам, что настоящий и последующие номера 2024 г. и 2025 г. посвящаются 100-летию ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и Российской ассоциации эндокринологов. Юбилейные номера будут содержать экскурсы, посвященные историческим вехам развития направлений в эндокринной хирургии, в частности выбора оптимального объема хирургического лечения при различных формах рака щитовидной железы, аспектам оперативных вмешательств при первичном гиперпаратиреозе и опухолях гипофиза. Приоритетными также являются вопросы эволюции представлений о персонализированном подходе к периоперационной подготовке и лечебной тактике при феохромоцитоме, а также аденокортикальном раке. Таким образом, мы постараемся отразить впечатляющие результаты развития эндокринной хирургии. На страницах юбилейных выпусков ведущие хирурги страны поделятся своим опытом диагностики и лечения наиболее сложных случаев эндокринной патологии. Вместе с тем будут рассмотрены перспективы дальнейшего развития эндокринной хирургии, в том числе на основе молекулярно-генетических маркеров и с применением современных методик.

**Главный редактор, профессор
Н.С. Кузнецов**

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов Н.С. От редакции // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — № 3. — С. 4. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12983>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov NS. From the editorial office. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):4. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12983>



АНАЛИЗ ГЕНОМА ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОЗИЦИЙ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© Л.А. Овчинникова^{1,2*}, В.В. Конончук³, Т.С. Калинина³, С.П. Шевченко^{1,2}, Л.Ф. Гуляева³

¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Городская клиническая больница №1, Новосибирск, Россия

³Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) — наиболее часто встречающееся заболевание органов эндокринной системы. Агрессивное течение болезни наблюдается в 25% случаев, поэтому современные тенденции направлены на поиск молекулярно-генетических маркеров агрессивного течения на дооперационном этапе. Наиболее часто встречающаяся мутация в популяции ПРЩЖ — BRAF V600E.

ЦЕЛЬ. Провести анализ данных Атласа генома рака с целью поиска потенциальных молекулярно-генетических маркеров агрессивного течения ПРЩЖ в зависимости от статуса BRAF.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Биоинформатический анализ данных ПРЩЖ Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Образцы разделены на 2 группы — BRAF-положительные (наличие мутации BRAF V600E) и BRAF-отрицательные (отсутствие мутации BRAF V600E). В каждой группе оценивались следующие параметры: размер опухоли, мутационная нагрузка и частота точечных генетических мутаций.

Определение BRAF-мутации в популяции пациентов с ПРЩЖ ГБУЗ НСО ГKB №1 методом ПЦР в режиме реального времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

1. Частота встречаемости мутации BRAF V600E у пациентов с ПРЩЖ по данным TCGA — 48% (N=496), в популяции г. Новосибирска — 63,15% (N=38).
2. В BRAF-положительной группе преобладают опухоли T₃.
3. Общая мутационная нагрузка выше в BRAF-положительной группе.
4. Группы BRAF+ и BRAF- имеют различный профиль точечных генетических мутаций (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ данных TCGA выявил различия в геномном ландшафте ПРЩЖ в зависимости от наличия мутации BRAF V600E, что открывает новые перспективы для терапии и диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: папиллярный рак щитовидной железы; мутация BRAF V600E; Атлас генома рака.

Таблица 1. Частота точечных мутаций в известных онкогенах в зависимости от BRAFV600E

Онкогены	BRAFV600E – N=256	BRAFV600E + N=240
NRAS	34	0
HRAS	14	0
EIF1AX	6	0
CHEK2	5	0
KRAS, DNAN1, SHROOM3, SLC12A4, SYNE2	4	0
KMT2C, DNAN9, ZFHX3	0	7
KMT2A, OBSCN, SPTA1	0	5
ADGRV1, PKHD1, CACNA1E, SHANK1, TRPM4, USP9X, PPM1D, EVPL, ITPR2, CD163	0	4

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы (проект FGMU-2022-0005, регистрационный номер 122032200240-8).

ЦИТИРОВАТЬ:

Овчинникова Л.А., Конончук В.В., Калинина Т.С., Шевченко С.П., Гуляева Л.Ф. Анализ генома папиллярного рака щитовидной железы с позиций агрессивного течения заболевания // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 5. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12962>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Ovchinnikova LA, Kononchuk VV, Kalinina TS, Shevchenko SP, Gulyaeva LF. Analysis of the genome of papillary thyroid cancer from the perspective of disease aggressiveness. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):5. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12962>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ



© А.А. Гурьянов^{1*}, А.А. Пантюшин², Е.А. Новоселова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», Барнаул, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Эстетический эффект после хирургических вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ) из традиционного доступа на передней поверхности шеи не соответствует возрастающим современным требованиям, особенно среди молодых женщин. Это обстоятельство определяет необходимость разработки новых подходов к проведению операций на ЩЖ.

ЦЕЛЬ. Улучшить результаты хирургического лечения заболеваний щитовидной железы путем внедрения эндохирurgical технологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В клинике факультетской хирургии Алтайского медуниверситета видеоэндохирurgical операции на ЩЖ выполнены 15 пациентам. Из числа оперированных больных 14 женщин, 1 мужчина. Показанием к хирургическому вмешательству стало наличие узловых образований в ЩЖ, подозрительных в отношении неоплазии по результатам тонкоигльной аспирационной биопсии. На этапах внедрения технологии критерием отбора пациентов для эндохирurgical операции являлись односторонняя локализация узла и размер до 30 мм. У 9 больных узел располагался в правой доле, у 5 — в левой доле и в одном наблюдении — в перешейке ЩЖ. Максимальный размер узловых образований составил от 7 до 50 мм (среднее значение — $20 \pm 11,6$ мм). 14 больным выполнена видеоэндохирurgical антеторакальная гемитиреоидэктомия, одной пациентке с локализацией узла в перешейке — резекция ЩЖ.

Операцию выполняли из подмышечно-параареолярного доступа с использованием биполярной диатермокоагуляции. Поддерживали давление углекислого газа до 8 мм рт.ст. После создания «рабочей полости» в тканях передней поверхности шеи щитовидную железу визуализировали через разрез по средней линии. Начиная от нижнего полюса, поэтапно, экстракапсулярно выделяли ЩЖ, смещая ее кпереди и медиально. Верхнюю и нижнюю щитовидные артерии пересекали после диатермокоагуляции. Интраоперационный нейромониторинг не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Продолжительность хирургического вмешательства колебалась от 55 до 145 мин. И в среднем составила $95,7 \pm 17,3$ мин. Конверсия эндохирurgical доступа произведена у одной больной вследствие неконтролируемого кровотечения из троакарного канала на середине расстояния от соска до яремной вырезки грудины. У одной пациентки кровопотеря составила 50 мл, у остальных не превышала 5 мл. Интраоперационная визуализация возвратного гортанного нерва достигнута у 11 человек. Дренажирование области хирургического вмешательства силиконовой трубкой проведено в 1 наблюдении.

У всех оперированных больных интраоперационно регистрировалась выраженная гиперкапния, требующая изменения параметров ИВЛ, и ее продолжение в непосредственном послеоперационном периоде до нормализации газового состава крови.

Выраженность послеоперационного болевого синдрома не требовала назначения анальгетиков центрального действия. Клинических и инструментальных признаков пареза гортанных нервов не было, гипопаратиреоз не зарегистрирован.

По результатам окончательного морфологического исследования у 5 пациентов выявлена фолликулярная аденома, у 4 — неоплазия неопределенного злокачественного потенциала, у 3 больных — коллоидный зоб, в 2 наблюдениях — папиллярный рак и у 1 пациентки — иммунный тиреоидит.

В отдаленном послеоперационном периоде все пациенты отметили хороший косметический эффект, в одном наблюдении до 4 месяцев сохранялось чувство онемения передней поверхности шеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Видеоэндохирurgical операции на ЩЖ обеспечивают хороший косметический эффект, сопровождаются выраженной гиперкапнией, что ограничивает их использование у коморбидных больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; эндохирurgical операция.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при лекарственном обеспечении, инструментальном обеспечении частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул».

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ЦИТИРОВАТЬ:

Гурьянов А.А., Пантюшин А.А., Новоселова Е.А. Первый опыт эндохирургических операций на щитовидной железе // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 6-7. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12961>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Guryanov AA, Pantushin AA, Novoselova EA. The first experience of endosurgical operations on the thyroid gland. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):6-7. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12961>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО АБЕРРАНТНОГО И АТИПИЧНОГО ЗОБА



© В.А. Маньковский, О.В. Еселевич*

КГБУЗ Краевая клиническая больница, г. Красноярск, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Описания клинических случаев аномалий расположения ткани щитовидной железы (ЩЖ) встречаются в литературе редко, что объясняется особенностями эмбрионального развития и редкостью дизэмбриопатий. При наличии aberrантного зоба существует высокая вероятность его малигнизации.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ. Пациентка М., 55 лет. Жалобы на дискомфорт при глотании, наличие объемного образования в правой поднижнечелюстной области. С 2017 г. наблюдается онкологом с диагнозом «Полип корня языка». В январе 2022 г. отметила припухлость в поднижнечелюстной области справа. Онкологом выполнена сцинтиграфия ЩЖ, активно функционирующая ткань определяется в области перстневидного хряща, больше справа, и корня языка (рис. 1). Направлена к хирургу-эндокринологу, по данным УЗИ шеи: объемное образование железистой структуры в правой поднижнечелюстной области ниже и медиальнее слюнной железы, с четкими ровными контурами 3,6х2,5х3,8 см. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) шеи с контрастированием выявлено два объемных образования. Первое расположено позади тела нижней челюсти, в области полости дна, больше справа, неоднородной структуры с четкими контурами 4,0х2,6х3,0 см, плотностью до 60–76 едНУ, в артериальную фазу до 207 едНУ и активным вымыванием. Второе образование — у корня языка до 1,2 см с похожими характеристиками. Ткань ЩЖ в типичном месте отсутствует. Выполнено 3D моделирование изображений МСКТ, которое подтвердило отсутствие связи между двумя выявленными образованиями (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД. Показаниями к операции стало наличие эктопированной ткани ЩЖ в область дна полости рта и наличие aberrантной ткани ЩЖ в область корня языка. Операция проведена в июле 2022 г. под общим наркозом с видеоэндоскопической интубацией через нос. Первым этапом через цервикальный доступ выполнена резекция тела подъязычной кости, удалено образование дна полости рта. Наличие крупных сосудов, подходящих к образованию, выявлено не было. Вторым этапом трансоральным доступом иссечено образование корня языка, активно кровоснабжаемое, спаеное с мягкими тканями. Послеоперационный период — без осложнений, пациентка выписана на 5-е сутки. По результатам гистологического и ИГХ заключения: образование дна полости рта соответствует коллоидному зобу, образование корня языка соответствует фолликулярной карциноме aberrантной ЩЖ. Направлена к онкологу, в настоящее время от июня 2024 г. данных за рецидив и метастазы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленный редкий случай одновременного наличия атипично расположенной основной ткани ЩЖ в области дна полости рта и фолликулярной карциномы добавочной aberrантной доли в области корня языка подтверждает наличие высокого риска малигнизации аномально расположенной ткани ЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; aberrантный зоб; дизэмбриопатия.

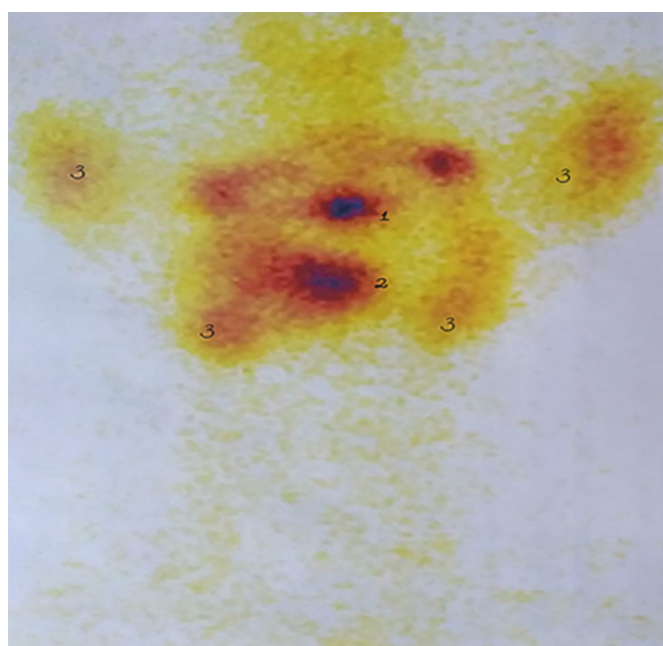


Рисунок 1. Сканирование щитовидной железы до операции.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Рисунок 2. 3D изображение МСКТ шеи до операции.

ЦИТИРОВАТЬ:

Маньковский В.А., Еселевич О.В. Клинический случай редкого аберрантного и атипичного зоба // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 8-9. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12964>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Mankovskii VA, Eselevich OV. Clinical case of rare aberrant and atypical goiter. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):8-9. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12964>

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭСТРАДИОЛА (E2) И ПРОГЕСТЕРОНА В ИНТРАФолликулярной жидкости при болевом синдроме, обусловленном функциональными кистами яичника



© А.А. Деревянко, А.Б. Матийцев*

ФГБОУ ВО ДОНГМУ МЗ РФ, Донецк, ДНР, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Острая боль в правом нижнем квадранте живота у женщин репродуктивного возраста является наиболее частой причиной обращения за неотложной хирургической помощью. Овариальный стероидогенез находится под строгим влиянием и контролем гонадотропинов и меняется в течение менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Вместе с тем в литературе отсутствуют публикации, посвященные особенностям стероидогенеза при болевом синдроме, обусловленном функциональными кистами яичника.

ЦЕЛЬ. Определить концентрацию эстрадиола (E2) и прогестерона в содержимом функциональных кист как при острых тазовых болях, так и при бессимптомном течении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Критериями включения явились интраоперационная визуализация кист яичников размером от 30 до 50 мм и отсутствие эхографических признаков кисты яичника в предыдущем менструальном цикле. Всем больным (57 женщин репродуктивного возраста) выполнены лапароскопические вмешательства: 1-я группа — основная — 25 пациенток с подозрением на острый аппендицит, 2-я — группа контроля — 32 — в плановом порядке для уточнения причины бесплодия. Во время оперативного вмешательства проводили пункцию и аспирацию содержимого кист яичников.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Морфологически установлено, что для болевого синдрома характерны различной степени воспалительные изменения в стенке кисты: от полнокровия до выраженной лейкоцитарно-лимфоцитарной инфильтрации с развитием некробиотических процессов. Иммуноферментный анализ содержимого функциональных кист позволил установить следующее: концентрация E2 в содержимом кисты яичника при болевом синдроме составила 5482 ± 1367 пг/мл с медианой 4124, тогда как при бессимптомном течении — 689 ± 569 пг/мл с медианой 582. При этом концентрация прогестерона при бессимптомном течении составляла $34,9 \pm 7,2$ пг/мл при медиане 27,3 и $1,9 \pm 0,5$ пг/мл при медиане 1,1 — при болевом синдроме соответственно. Ишемия клеток, выстилающих внутреннюю оболочку кисты, сопровождается окислительным стрессом (дисбалансом между оксидантами и антиоксидантами). Результаты исследования свидетельствуют, что для болевого синдрома характерны некробиотические и дистрофические изменения в стенке функциональной кисты. Полученные данные позволили установить корреляцию между морфологическими изменениями в стенке кисты яичника и уровнем гормонов в содержимом последних. Для оценки гормонального фона в гинекологической практике клиницисты часто используют тесты функциональной диагностики (феномен «папоротника», натяжение слизи), так как периферические уровни женских половых гормонов вызывают глубокие изменения секреторной активности шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что острые тазовые боли, характерные для напряженных функциональных кист яичника, сопровождаются дисгормональными расстройствами (концентрация E2 в содержимом кисты яичника при болевом синдроме составила 5482 ± 1367 пг/мл с медианой 4124, а при бессимптомном течении — 689 ± 569 пг/мл с медианой 582), о чем свидетельствуют повышенная эстрогенная насыщенность цервикальной слизи (нехарактерная для лютеиновой фазы).

ЦИТИРОВАТЬ:

Деревянко А.А., Матийцев А.Б. Концентрация эстрадиола (E2) и прогестерона в интрафолликулярной жидкости при болевом синдроме, обусловленном функциональными кистами яичника // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12969>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Derevyanko AA, Matiytsiv AB. Concentration of estradiol (E2) and progesterone in intrafollicular fluid in pain syndrome caused by functional ovarian cysts. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12969>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ТЕМПЕРАТУРНАЯ РЕАКЦИЯ НА КОМБИНИРОВАННУЮ ЛИМФОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ



© А.Б. Матийцев*, А.А. Деревянко

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, Донецк, ДНР, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Общеизвестно, что синдром диабетической стопы (СДС) сопровождается длительной гипертрофической фазой раневого процесса, при котором имеют место высокие уровни нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, бактерий фенотипа биопленки и ферментов, переваривающих белок. Доказано, что конечные продукты усиленного гликолиза нарушают сосудистый барьер, изменяют тонус последних, в дальнейшем усиливают капиллярную фильтрацию жидкости в тканях со снижением скорости лимфооттока и создают условия для возникновения отека в межклеточном пространстве.

ЦЕЛЬ. Изучить температурную реакцию на комбинированную лимфотропную терапию у больных с синдромом диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находилось 62 больных. Критерием включения была степень поражения стопы II по Вагнеру без повреждения костной ткани. Лимфостимуляцию в пораженной конечности проводили по оригинальной методике: предварительно в области проекции подколенного лимфоузла подкожно вводили 1 мл (5000 ед) гепарина, затем, не вытаскивая иглу, через 5–7 минут вводили тималин — 10 мг, который предварительно растворяли в 3–4 мл 0,9% натрия хлорида, а через 30 минут проводили электрофорез с применением протеолитических ферментов. Длительность 15–20 мин, количество — 8–10. Измерение проводили каждые 2 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст больных составил $54,8 \pm 12,7$ года, средняя продолжительность заболевания — $11,3 \pm 7,5$ лет. Анализ интенсивности изменений пирогенной реакции на комбинированную лимфотропную терапию позволил выявить следующую закономерность: через 1,5–2 часа после начала комплексного лечения (лимфотропная терапия) у большинства больных отмечался подъем температуры тела до $37,4$ – $37,7$ °C (такая реакция имела место у всех пациентов на 2–3 сутки). Абсолютный прирост температуры в течение первых двух часов составил $0,6 \pm 0,1$ °, который достиг пика ($0,9 \pm 0,2$ ° по сравнению с исходной величиной) через 4 часа от момента введения и длился в течение 10–14 часов. Следует отметить, что снижение температуры было более пологим и составило в абсолютных цифрах $0,7 \pm 0,2$ °, причем максимальное падение температуры отмечалось между 16 и 20 часами и составило $0,4 \pm 0,1$ °. Ежесуточное измерение температуры позволило установить, что такая температурная реакция сохранялась до 4–5 суток, а затем имела тенденцию к снижению. Проведенные исследования позволяют предположить, что такая пирогенная реакция обусловлена выходом из межклеточного пространства в общий кровоток нейтрофилов, переваривающих белков и других метаболитов жизнедеятельности микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Путем термометрических измерений установлена ответная реакция в виде гипертермии $37,4$ – $37,7$ °C, которая наступает через полтора-два часа от момента начала комбинированной лимфотропной терапии. Максимальная температура регистрируется через 4 часа от момента введения и длится в течение 10–14 часов. Ежесуточное измерение температуры позволило установить, что такая температурная реакция сохранялась до 4–5 суток, а затем имела тенденцию к снижению.

ЦИТИРОВАТЬ:

Матийцев А.Б., Деревянко А.А. Температурная реакция на комбинированную лимфотропную терапию у больных с синдромом диабетической стопы // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 11. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12970>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Matiytsiv AB, Derevyanko AA. Temperature response to combined lymphotropic therapy in patients with diabetic foot syndrome. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):11. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12970>

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИНТЕГРАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© П.Н. Ромашенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова*

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Увеличение числа больных узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) обуславливает необходимость детального изучения диагностических возможностей, способствующих повышению качества их дооперационной верификации и выбору оптимальной тактики лечения. В связи с этим продолжается активное усовершенствование и внедрение новых высокотехнологичных методик, которые требуют обоснования эффективности их применения в клинической практике.

ЦЕЛЬ. Разработать интегральную диагностическую шкалу оценки риска злокачественности узловых образований ЩЖ, способствующей выбору оптимального варианта хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С целью оценки обоснованности лечебно-диагностической тактики и выбора оптимального объема хирургического вмешательства с разработкой оригинальной интегральной диагностической шкалы проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 244 больных с узловыми образованиями ЩЖ, а также проспективное исследование, включающее 65 клинических наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе проведенного исследования реализован системный подход к дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ с использованием наиболее эффективных современных методов лабораторно-инструментального обследования в рамках разработки оригинальной интегральной шкалы. Доказано, что применение интегральной диагностической шкалы позволяет прогнозировать риск злокачественности образований: низкий (3–7%) при 0–5 баллах, средний (7–35%) — 6–10, повышенный (35–80%) — 11–15, высокий (80–96%) — 16–20. Установлено, что у больных с повышенным и высоким риском злокачественности диагностическая точность предложенной интегральной шкалы в выявлении высокодифференцированного рака щитовидной железы возрастает до 90,2% при определении экспрессии Galectin-3 выше 31,2% в пункционном материале, а также папиллярной карциномы — до 100% при выявлении мутации BRAF V600E. Оптимизирован лечебно-диагностический алгоритм для клинического применения, позволяющий индивидуализировать лечебную тактику: пациентам с повышенным и высоким риском злокачественности целесообразно выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией; со средним риском — гемитиреоидэктомии; с низким риском при отсутствии признаков компрессии органов шеи — динамическое наблюдение, а при его наличии — резекции ЩЖ. Показано, что реализация модифицированного лечебно-диагностического алгоритма с учетом применения интегральной диагностической шкалы обеспечивает хорошие непосредственные результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение усовершенствованного лечебно-диагностического алгоритма с учетом применения интегральной шкалы комплексной лабораторно-инструментальной оценки узловых образований ЩЖ позволяет повысить эффективность их дооперационной дифференциальной диагностики и выбрать индивидуализированный вариант хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; узловые образования щитовидной железы; интегральная диагностическая шкала; молекулярно-генетические методы исследования; лечебно-диагностический алгоритм.

INTEGRAL DIAGNOSTIC SCALE IN THYROID SURGERY

© Pavel N. Romashchenko, Nikolay A. Maistrenko, Denis S. Krivolapov, Maria S. Simonova*

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: An increase in the number of patients with thyroid nodules necessitates a detailed study of diagnostic capabilities that improve the quality of their preoperative verification and the choice of optimal treatment tactics. In this regard, the active improvement and introduction of new high-tech techniques continues, which require justification of the effectiveness of their use in clinical practice.

AIM: To develop an integrated diagnostic scale for assessing the risk of malignancy of thyroid nodules, contributing to the choice of the optimal surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS: To assess the validity of the treatment and diagnostic tactics and select the optimal volume of surgical intervention with the development of an original integral diagnostic scale, a retrospective analysis of the results of the examination and treatment of 244 patients with thyroid nodules, as well as a prospective study, including 65 clinical observations, was carried out.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: In the course of the study, a systematic approach to the differential diagnosis of thyroid nodules was implemented using the most effective modern methods of laboratory and instrumental examination as part of the development of an original integral scale. It has been proven that the use of an integrated diagnostic scale allows predicting the risk of malignancy of formations: low (3–7%) with 0–5 points, medium (7–35%) — 6–10, increased (35–80%) — 11–15, high (80–96%) — 16–20. It has been established that in patients with an increased and high risk of malignancy, the diagnostic accuracy of the proposed integrated scale in detecting highly differentiated thyroid cancer increases to 90.2% when determining the expression of Galectin-3 above 31.2% in the puncture material, as well as in papillary carcinoma — up to 100% when the BRAF V600E mutation is detected. The treatment and diagnostic algorithm for clinical use has been optimized, allowing individualization of treatment tactics: for patients with an increased and high risk of malignancy, it is advisable to perform thyroidectomy with central lymphadenectomy; with an average risk — hemithyroidectomy; with low risk in the absence of signs of compression of the neck organs — dynamic observation, and if it is present — resection of the thyroid gland. It is shown that the implementation of a modified diagnostic and treatment algorithm, taking into account the use of an integral diagnostic scale, provides good immediate results of treatment.

CONCLUSION: The introduction of an improved diagnostic and treatment algorithm, taking into account the use of an integrated scale for a comprehensive laboratory and instrumental assessment of thyroid nodules, makes it possible to increase the efficiency of their preoperative differential diagnosis and to choose an individualized surgical treatment option.

KEYWORDS: thyroid gland; thyroid nodules; integral diagnostic scale; molecular genetic research methods; diagnostic and treatment algorithm.

ОБОСНОВАНИЕ

Диагностика узловых образований щитовидной железы (УОЩЖ) остается одной из сложных и актуальных проблем эндокринной хирургии [1–3]. Несмотря на совершенствование диагностических исследований, способствующих раннему выявлению рака ЩЖ (РЩЖ) и фолликулярных неоплазий, сохраняются трудности определения индивидуальных морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухолей до операции, что обуславливает особенности развития и течения заболевания, чувствительность к проводимому лечению [4, 5]. Анализ литературных данных, направленных на изучение эффективности применяемых в настоящее время современных методов исследования, показал, что они не могут иметь самостоятельного решающего значения в диагностике УОЩЖ, что требует системного и интегрального подхода к их оценке [6, 7]. В мировой литературе известны единичные разработки комплексных диагностических алгоритмов, основанных на ультразвуковых, цитологических и генетических характеристиках образований, позволяющих стратифицировать риск их злокачественности [8–10]. Развитие и совершенствование цифровых технологий с разработкой и внедрением оценочных шкал, способных стандартизировать лечебно-диагностическую тактику путем «балльного» подхода, давно нашло применение в различных областях медицины. Однако в эндокринологии и хирургии щитовидной железы (ЩЖ) по-прежнему не существует диагностической шкалы с интегральной оценкой результатов современных методов лабораторно-инструментального обследования, позволяющей стратифицировать УОЩЖ и обосновать выбор объема хирургического вмешательства. Указанные аспекты определяют необходимость дальнейшего изучения новых высокотехнологичных методов предоперационной диагностики УОЩЖ с разработкой диагностических шкал, учитывающих интегральную оценку результатов ведущих лабораторно-инструментальных методов обследования, способствующих выбору обоснованного персонализированного варианта лечения с целью улучшения его результатов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать интегральную диагностическую шкалу комплексной оценки риска злокачественности УОЩЖ, способствующей выбору оптимального варианта хирургического лечения, и обосновать ее применение в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Время исследования. Ретроспективный этап исследования проведен в период с января по август 2022 г., проспективный — с сентября 2022-го по февраль 2023 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В работу включены результаты обследования и лечения отобранных 309 пациентов с различными УОЩЖ (244 — ретроспективного, 65 — проспективного этапов исследования).

Критерии включения: наличие у больных УОЩЖ, требующих хирургического лечения.

Критерии исключения: больные диффузным токсическим зобом, медулярным, низкодифференцированным РЩЖ, распространенными формами высокодифференцированного РЩЖ, а также с выраженной сопутствующей патологией (IV балла согласно классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA)).

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

Выборки были сформированы путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. На первом ретроспективно осуществлена оптимизация предоперационной диагностики УОЩЖ путем исследования совре-

менных методов диагностики, в том числе молекулярно-генетических с оценкой уровня экспрессии Galectin-3, NIS и мутации V600E гена BRAF в клеточном материале у 244 больных УОЩЖ с разработкой оригинальной диагностической шкалы; на втором изучены результаты ее проспективного применения у 65 пациентов в рамках апробации усовершенствованного лечебно-диагностического алгоритма.

Методы

Комплексное дооперационное обследование больных осуществлялось согласно российским клиническим рекомендациям и включало оценку результатов объективного осмотра, совокупность предоперационного лабораторного анализа гормонального фона ЩЖ, инструментальные неинвазивные (ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом, двухиндикаторная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) шеи и груди, рентгеноскопия пищевода с контрастированием сульфатом бария) и инвазивные методы (пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ) с цитологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала), а также консультации специалистов: терапевта (по показаниям) и оториноларинголога (всем больным) [11].

Сцинтиграфию ЩЖ и области шеи с ^{99m}Tc -пертехнетатом выполняли для дифференциальной диагностики диффузного и узлового токсического зоба, а также изучения топографоанатомических особенностей ЩЖ. С целью дифференциальной диагностики УОЩЖ у ряда больных применяли динамическую двухиндикаторную сцинтиграфию с ^{99m}Tc -пертехнетатом и туморотропным радиофармпрепаратом (РФП) — ^{99m}Tc -технетрилом, основанную на визуальном (качественном) и полуколичественном анализе данных. Интерпретацию результатов осуществляли по модифицированным методикам, основанных на выделении трех моделей УОЩЖ в зависимости от визуального поглощения ими ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{99m}Tc -технетрила в раннюю и позднюю фазы сканирования: модель 1 — поглощение ^{99m}Tc -технетрила меньше поглощения ^{99m}Tc -пертехнетата; модель 2 — поглощение ^{99m}Tc -технетрила больше поглощения ^{99m}Tc -пертехнетата в раннюю фазу сканирования; поглощение ^{99m}Tc -технетрила в раннюю фазу больше поглощения ^{99m}Tc -технетрила в позднюю фазу; модель 3 — поглощение ^{99m}Tc -технетрила выше поглощения ^{99m}Tc -пертехнетата в раннюю фазу; поглощение ^{99m}Tc -технетрила в раннюю фазу соответствует поглощению ^{99m}Tc -технетрила в позднюю; а также расчете индекса вымывания туморотропного РФП. «Горячие» УОЩЖ, а также соответствующие 1 модели, считали доброкачественными; узлы, относящиеся ко 2 модели, имели низкий риск злокачественности, к 3-й — высокий. Индекс вымывания более 20% соответствовал доброкачественному характеру УОЩЖ, а менее 20% — злокачественному [6].

Для уточнения молекулярно-биологических характеристик УОЩЖ проводили иммуноцитохимические и молекулярно-генетические исследования клеточного материала, полученного при ПТАБ. Оценку экспрессии онкомаркера Galectin-3 и натрий-йодидного симпортера

(NIS) осуществляли по усовершенствованной методике проточной флуоцитометрии (ПФЦ) при помощи специфичных для каждого маркера антител. Определение соматической мутации V600E гена BRAF в аспирате проводили по общепризнанной методике аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [11].

В проспективной группе обследование больных осуществлялось с учетом современных классификационных позиций, а также молекулярно-генетических методов исследования с определением экспрессии Galectin-3 и выявлением мутации V600E гена BRAF в пункционном материале УОЩЖ. После комплексного обследования проводили интегральную оценку ведущих критериев, позволяющих обосновать показания к хирургическому лечению, выбор методики и объема предстоящей операции, которые определяли согласно российским и международным клиническим рекомендациям [12, 13].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2013, США) и STATISTICA for Windows 7.0. Осуществляли определение числовых характеристик исследуемых данных и традиционных показателей описательной статистики. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t-критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$). Оценку показателей диагностической значимости методов исследования осуществляли по чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности. С целью изучения связи между двумя количественными рядами изучаемых признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Оценку эффективности бинарных классификаторов на основе логистической регрессии осуществляли методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и площади под кривой Area Under Curve (AUC). Значение AUC 1.0 принимали за «идеальную» модель.

Этическая экспертиза

На проведение данного исследования с участием человека получено разрешение независимого этического комитета при ВМедА им. С.М. Кирова (выписка из протокола №271 от 20 ноября 2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретроспективное исследование

По результатам оценки клинических проявлений, у больных УОЩЖ ретроспективной группы ($n=244$) установлено, что у большинства из них — 146 (59,8%) — отсутствовала клиническая картина заболевания ЩЖ, у 76 (31,1%) — отмечены компрессионный синдром и косметический дефект, у 17 (7%) — симптомы, обусловленные гормональными изменениями, у 5 (2,1%) — сочетание признаков компрессии органов шеи и нарушения гормональной функции ЩЖ.

Оценка ультразвуковых характеристик УОЩЖ с интерпретацией результатов в рамках международной

классификационной системы TIRADS (2011 г.) была применена у 203 пациентов (83,2%) и позволила выявить подозрительные в отношении злокачественности признаки у 132 (65%) больных: TIRADS 4a (один признак) — у 54 пациентов; TIRADS 4b (2 признака) — у 35; TIRADS 4c (3 признака) — у 26; TIRADS 5 (4–5 признаков) — у 17. У 71 (35%) больного при первичной сонографической оценке образований риск злокачественности был низкий (TIRADS 3) или отсутствовал (TIRADS 2).

С целью уточнения предоперационного морфологического диагноза всем пациентам выполнена ПТАБ УОЩЖ с описанием цитологических результатов согласно международной классификации The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC, 2018 г.), включающей 6 диагностических категорий. У 53 (21,7%) больных клеточный материал соответствовал злокачественной опухоли, у 11 (4,5%) — подозрению на нее, у 140 (57,4%) — фолликулярной неоплазии, у 40 (16,4%) — доброкачественным УОЩЖ. У 6 пациентов были пунктированы подозрительные регионарные лимфатические узлы.

МСКТ шеи и груди с контрастным усилением была выполнена 48 (21,4%) больным, у 27 из которых при УЗИ заподозрено экстратиреоидное распространение опухолевого процесса или изменение регионарных лимфатических узлов, а также при размерах карциномы более 4 см. У 7 пациентов подтверждены данные, указывающие на экстратиреоидный рост образования, у 9 — регионарное метастазирование. У 15 больных узловым коллоидным зобом по результатам исследования отмечено отсечение трахеи и гортани на различных уровнях, у 6 — сужение их просвета.

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом была выполнена у 31 (12,7%) пациента и позволила уточнить топографоанатомические особенности ЩЖ при ее шейно-загрудинной локализации у 22 больных, а также подтвердить диагноз узлового токсического зоба у 9. С целью дифференциальной диагностики УОЩЖ у 15 (6,1%) пациентов была применена модифицированная методика двухиндикаторной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом, основанная на визуальном и полуколичественном анализе данных с расчетом индекса вымывания ^{99m}Tc -технетрила [6]. При оценке полученных сцинтиграфических данных активное накопление РФП в УОЩЖ, соответствующее 2 и 3 моделям (промежуточному и высокому риску злокачественности), отмечено у 7 и 6 больных соответственно. При этом разброс индекса вымывания ^{99m}Tc -технетрила в раннюю и позднюю фазы сканирования составил от 6,7 до 42,8%, в среднем — $20,6 \pm 9,2\%$. У двух пациентов с функционирующими («теплыми») коллоидными узлами было отмечено менее интенсивное накопление туморотропного РФП, что позволило отнести данные УОЩЖ к 1 модели.

С целью улучшения качества дооперационной диагностики общепринятый комплекс обследования был дополнен молекулярно-генетическими методами исследования пункционного материала с определением экспрессии онкомаркера Galectin-3 и выявлением мутации V600E гена BRAF у 112 из 244 больных гормонально неактивными УОЩЖ, оценкой уровня экспрессии NIS — у 66. Так, уровень экспрессии Galectin-3 колебался от 0,4 до 89,9% и в среднем составил $38,2 \pm 20,1\%$. Мутация V600E гена BRAF в аспирате УОЩЖ выявлена у 30 (26,7%)

больного с цитологически подтвержденным высокодифференцированным РЩЖ (ВДРЩЖ) ($n=25$) или подозрением на него ($n=3$) и фолликулярными неоплазиями ($n=2$). Оценка мембранной экспрессии NIS в клеточном материале, полученном при ПТАБ, у 66 больных ретроспективного исследования позволила установить, что его значения среди доброкачественных и злокачественных образований находились в пределах от 0,4 до 12,2% со средним значением $3,3 \pm 1,8\%$ и не имела дифференциально-диагностического значения в их дооперационной верификации.

По результатам комплексного обследования больных ретроспективного исследования, были сформулированы показания к хирургическому лечению, основную часть которых составили фолликулярные опухоли — 135 (55,3%), ВДРЩЖ и подозрение на него — 64 (26,2%), нетоксический узловой зоб с компрессией органов шеи — 31 (12,7%), токсический узловой зоб — у 9 (3,7%), узловатая гипертрофическая форма хронического аутоиммунного тиреоидита с компрессией органов шеи — у 5 (2%).

Тиреоидэктомию выполняли при ВДРЩЖ размером более 2 см (T_2) или любого размера с признаками экстра-тиреоидного роста опухоли (T_3) и при наличии образований в обеих долях ЩЖ ($n=76$); гемитиреоидэктомию — при небольших карциномах (T_1) и поражении одной доли фолликулярной опухолью ($n=155$); субтотальную резекцию ЩЖ различного объема — у пациентов с токсическими аденомами и доброкачественными коллоидными узлами, осложненными компрессионным синдромом, в зависимости от вовлечения долей в патологический процесс. Выполнение завершающей тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией (ЦЛАЭ) понадобилось у 4 больных после первой органосберегающей операции в связи с экстра-тиреоидным распространением ВДРЩЖ и наличием регионарных метастазов в лимфатических узлах VI группы по результатам гистологического исследования.

Хирургическое вмешательство у 40 больных было дополнено ЦЛАЭ ($n=31$) при до- или интраоперационном подозрении на наличие вторичных изменений в VI группе лимфатических узлов шеи, а также ЦЛАЭ с боковой лимфаденэктомией (БЛАЭ) ($n=9$) — при подозрении на метастазирование в боковые шейные лимфатические узлы по данным МСКТ. Наличие метастазов в VI группе лимфоузлов подтверждено у 18 из 40 пациентов, в боковых шейных (II, III, IV или V группе) — у 8 из 9 больных.

С применением открытой традиционной техники хирургического вмешательства прооперированы 75 (30,7%) пациентов; минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной — 137 (56,1%); минимально инвазивной неэндоскопической — 32 (13,1%) с интраоперационным нейромониторингом (ИОНМ) во всех случаях. Потери или ослабления сигнала при мониторинговании гортанных нервов отмечено не было.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 31 (12,7%) пациента и были представлены нарушениями функции гортани ($n=12$) вследствие транзиторного повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) при его тракции: функциональная дисфония отмечена у 7 пациентов, односторонний парез мышц гортани — у 5, а также транзиторным гипопаратиреозом с гипокальциемией ($n=16$), связанными с нарушением кровоснабже-

ния или удалением нескольких околощитовидных желез при выполнении ЦЛАЭ. У 3 пациентов во время минимально инвазивных вмешательств (MIVAT — 1; MIT — 2) недостаточный гемостаз привел к возникновению гематом в области операции, которые потребовали проведения их пункции.

Гистологическое исследование операционного материала позволило подтвердить окончательный диагноз ВДРЩЖ у 49 (92,5%) больных из 53 с цитологически подтвержденным РЩЖ (Bethesda VI), у 10 (90,9%) из 11 — с подозрением на него (Bethesda V). У 5 пациентов указанных диагностических категорий были верифицированы фолликулярные аденомы. В группе больных фолликулярными неоплазиями (Bethesda IV) ($n=140$) — у 124 (88,6%) гистологически были определены фолликулярные аденомы, у 3 (1,5%) — коллоидный зоб, у 13 (9,3%) — ВДРЩЖ. У 33 (82,5%) из 40 больных с цитологическим заключением «коллоидного зоба» подтверждено наличие доброкачественного процесса в виде разной степени пролиферирующего коллоидного зоба ($n=28$) и аутоиммунного тиреоидита ($n=5$), у 5 (12,5%) — фолликулярных аденом. У 2 (5%) больных узловой гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и многоузловым шейно-загрудинным токсическим зобом после тиреоидэктомии выявлены ПКЩЖ.

При оценке корреляции данных УЗИ и гистологического исследования установлено, что РЩЖ выявлен у 66 (50%) из 132 больных с подозрительными на злокачественность сонографическими характеристиками. Применение в клинической практике классификационной системы TIRADS позволило добиться высоких показателей диагностической значимости данного метода: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 95,7%; 50,7%; 66%; 50% и 95,8% соответственно. Чуть более высокие значения чувствительности (97,3%) и отрицательной прогностической ценности (95%) в отношении ВДРЩЖ были достигнуты при ПТАБ с цитологическим исследованием полученного материала. Однако с учетом группы фолликулярных опухолей (Bethesda IV) данный метод имеет низкую специфичность (22,4%), точность (45,1%) и положительную прогностическую ценность (35,3%).

При оценке эффективности модифицированной визуальной методики динамической двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом установлено, что у 5 (83,3%) из 6 больных, отнесенных к модели 3, указывающей на злокачественность, подтверждено наличие папиллярного РЩЖ (ПРЩЖ). У 4 из 7 пациентов, соответствующих 2 промежуточной модели, были верифицированы фолликулярные аденомы ($n=3$) и коллоидный зоб ($n=1$), у 3 — ПРЩЖ. У всей больной модели 1 был подтвержден доброкачественный характер УОЩЖ. Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность визуальной методики сцинтиграфии составили 62,5%; 85,7%; 73,3%; 83,3% и 66,7% соответственно.

Изучение диагностической значимости полуколичественной методики двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ у больных 2 и 3 моделей с учетом установленных пороговых значений индекса вымывания ^{99m}Tc -технетрила для дифференцирования доброкачественных и злока-

чественных УОЩЖ позволило установить, что у всех пациентов с окончательно подтвержденным РЩЖ его уровень не превышал 20%. Значения индекса от 20 до 40% соответствовали фолликулярным аденомам, у 1 больного коллоидным зобом его уровень составил 42,8%. Исключение составил лишь 1 пациент с В-клеточной аденомой, поглощение РФП в которой не отличалось от папиллярных карцином и составило 19%. Чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность полуколичественной методики сцинтиграфии составили 100%; 80%; 92,3%; 88,9% и 100% соответственно, что превышает таковые при модифицированном визуальном анализе данных. При исключении В-клеточной аденомы все показатели информативности данного метода диагностики достигают 100% ($p<0,05$).

Определение Galectin-3 методом ПФЦ позволило установить, что среди 46 больных с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ его экспрессия находилась в пределах от 31,2 до 89,9%, в среднем составила $56,1\pm 11,4\%$. Лишь у двух пациентов с ПРЩЖ были отмечены исключительно низкие уровни экспрессии Galectin-3 — 12,3 и 9,5%, у одного из которых был диагностирован его фолликулярный вариант. В то же время у больных фолликулярными карциномами выявлены самые высокие значения экспрессии данного маркера — 79,6; 85,6 и 89,9%. Большой разброс значений экспрессии Galectin-3 — от 0,4 до 59,5% — отмечен у пациентов с фолликулярными аденомами ЩЖ, среди которых средний показатель составил $26,1\pm 15,8\%$. У всех 18 больных коллоидным зобом уровень экспрессии Galectin-3 был не выше 28,3%.

Оптимальная отсечка по данным ROC-анализа для разделения доброкачественных и злокачественных УОЩЖ по уровню экспрессии Galectin-3 установлена на уровне 31,2%. Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность определения уровня Galectin-3 составила 95,7%, специфичность — 86,4%, точность — 90,2%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 83,0% и 96,6% соответственно ($\text{AUC}=0,934$) (рис. 1, 2).

Проведенный анализ результатов оценки Galectin-3 в диагностических группах больных согласно цитологическим заключениям показал, что среди больных с цитологически подтвержденным РЩЖ ($n=37$) и подозрением на него ($n=7$) низкие значения экспрессии данного маркера в 3 случаях (9,5, 10,2 и 12,3%) указывали на доброкачественный характер УОЩЖ, однако результаты цитологического исследования определяли онкологические показания для активной хирургической тактики. Среди 51 пациента с фолликулярными неоплазиями у 37 (72,5%) значения экспрессии Galectin-3 были снижены и варьировали в пределах от 0,4 до 35,5%, а гистологически в данных случаях отмечались признаки доброкачественных изменений. Однако у 9 больных (17,6%) фолликулярными аденомами уровень экспрессии данного маркера был выше его порогового значения в 31,2%. У 3 пациентов с высокой экспрессией данного маркера (53,3, 58,3 и 66,4%) был диагностирован папиллярный, у 2 (54,3 и 89,9%) — фолликулярный РЩЖ.

Проведенный анализ выявления соматической мутации V600E гена BRAF методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в клеточном материале, полученном при

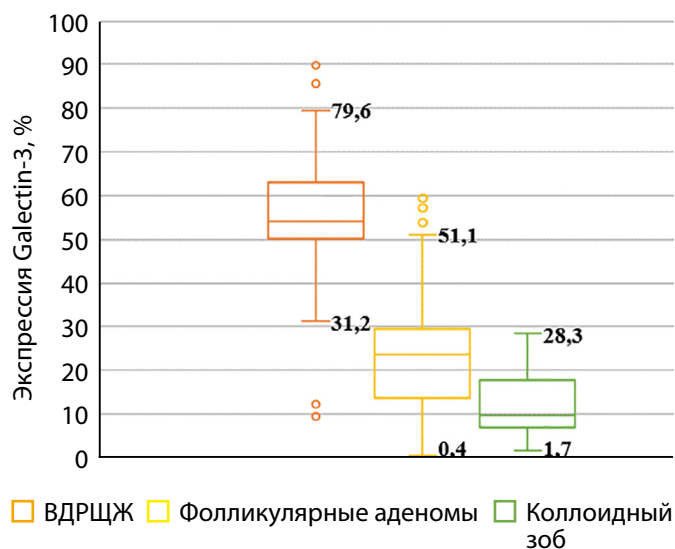


Рисунок 1. Результаты исследования экспрессии Galectin-3 в доброкачественных и злокачественных УОЩЖ.

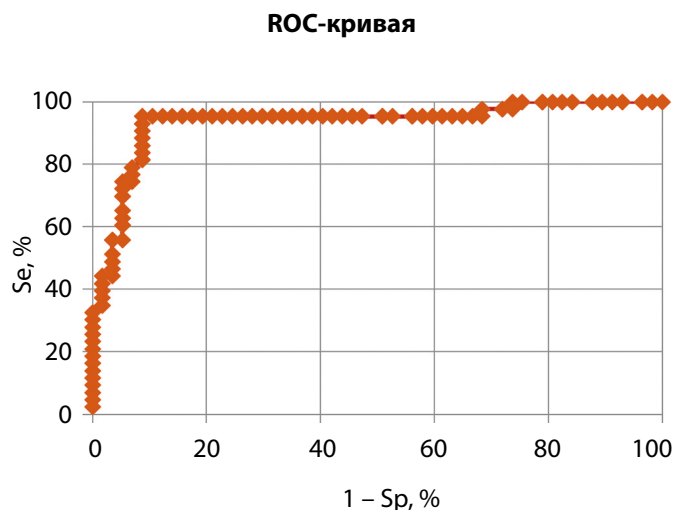


Рисунок 2. ROC-анализ эффективности исследования экспрессии Galectin-3 в дифференциальной диагностике УОЩЖ.

ПТАБ из УОЩЖ, показал, что среди 46 пациентов с гистологически подтвержденным ВДРЩЖ данная мутация выявлена у 30 (65,2%) больных ПКЩЖ. При этом BRAF-мутация исключена при фолликулярном РЩЖ, а также у всех 48 больных фолликулярными аденомами и 18 — коллоидным зобом. У 20 (66,7%) из 30 больных BRAF-положительным РЩЖ выявлены его агрессивные формы с гистологическими признаками мультифокального роста опухоли ($n=5$), экстра tireоидной инвазии ($n=10$), поражения регионарных лимфоузлов ($n=19$). Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность выявления мутации V600E гена BRAF составили 65,2%; 100%; 84,8%; 100% и 80,5% соответственно.

Сопоставление дооперационных значений мембранной экспрессии NIS в пункционном материале с результатами окончательного гистологического исследования не выявило зависимости уровня экспрессии данного маркера от характера УОЩЖ ($p<0,05$).

Проведенный анализ результатов диагностики и хирургического лечения больных УОЩЖ показал, что у 219 (89,8%) оперативное вмешательство было оправданно и выполнено в адекватном объеме. Однако у 21 (8,6%) больного папиллярными микрокарциномами, фолликулярными аденомами и коллоидными узлами без признаков компрессии органов шеи были завышены показания к выбору операций радикального объема. Только у 4 (1,6%) пациентов потребовалось выполнение завершающей тиреоидэктомии с ЦЛАЭ после получения результатов окончательного гистологического исследования, свидетельствующих об экстра tireоидном распространении патологического процесса и наличии вторично измененных регионарных лимфатических узлов центральной группы.

Такой подробный ретроспективный анализ и оценка результатов диагностики и лечения УОЩЖ с учетом современных классификационных позиций, а также новых методов исследования, позволил нам разработать интегральную диагностическую шкалу, способствующую выбору оптимальной хирургической тактики.

Оригинальная шкала основывается на пятибалльной системе (от 0 до 4, где «0» — отсутствие, а «4» — высокий риск злокачественности) интерпретации результатов современных лабораторно-инструментальных исследований: УЗИ ЩЖ в рамках системы TIRADS; цитологического исследования пункционного материала в рамках системы Bethesda; методики полуколичественного анализа результатов двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом; оценки уровня экспрессии онкомаркера Galectin-3 и выявлении мутации V600E гена BRAF в пункционном материале (табл. 1).

Комплексная оценка УОЩЖ с использованием оригинальной шкалы свидетельствует, что при количестве баллов от 0 до 5 риск злокачественности составляет 3–7%, от 6 до 10 баллов — 7–35%, 11–15 баллов — 35–80%, 16–20 баллов — 80–96%. Полученные результаты подтверждены данными корреляционного анализа — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) равен 0,926 ($p=0,00014$), являясь показателем статистически значимой высокой тесноты связи.

Предложенная интегральная диагностическая шкала была внедрена в лечебно-диагностический алгоритм больных УОЩЖ, что позволило с высокой точностью стратифицировать риск их злокачественности и выработать обоснованный подход к определению дальнейшей тактики лечения больных (рис. 3).

Согласно указанному алгоритму пациентам с низким риском злокачественности образований при отсутствии признаков компрессии органов шеи показано динамическое наблюдение, а при их наличии — резекция ЩЖ в зависимости от вовлечения долей в патологический процесс. При выявлении УОЩЖ со средним риском злокачественности целесообразно выполнение гемитиреоидэктомии. Пациентам с повышенным риском злокачественности УОЩЖ целесообразно выполнение тиреоидэктомии с индивидуальным решением вопроса о ее дополнении профилактической ЦЛАЭ с учетом BRAF-статуса больного. При высоком риске злокачественности необходимо планировать радикальный объем хирургического вмешательства в объеме тиреоидэктомии с обязательной ЦЛАЭ.

Таблица 1. Интегральная диагностическая шкала комплексной оценки УОЩЖ

Методы исследования		Риск злокачественности, %	Кол-во баллов
Ультразвуковое исследование щитовидной железы в рамках системы TIRADS *($\rho=0,9646$)	TIRADS 2	0	0
	TIRADS 3	5,1	1
	TIRADS 4a	22,2	2
	TIRADS 4b,c	63,9	3
	TIRADS 5	88,2	4
Цитологическое исследование пункционного материала в рамках системы Bethesda *($\rho=0,9338$)	Bethesda I	–	0
	Bethesda II	0	1
	Bethesda IV	9,8	2
	Bethesda V	85,7	3
	Bethesda VI	92,5	4
Двухиндикаторная сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом (индекс вымывания, %) *($\rho=0,9958$)	>60	–	0
	40–60	0	1
	20–40	25	2
	<20	100	4
Оценка уровня экспрессии Galectin-3 (%) *($\rho=0,9266$)	<20	5,4	0
	20–40	8	1
	40–60	80,6	2
	60–80	91,6	3
	>80	100	4
Выявление мутации V600E гена BRAF *($\rho=1$)	не обнаружено	19,8	1
	обнаружено	96,8	4

*коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Проспективное исследование

Эффективность разработанной на предыдущем этапе исследования интегральной диагностической шкалы комплексной лабораторно-инструментальной оценки риска злокачественности УОЩЖ применительно к выбору оптимального варианта хирургического лечения оценена у 65 больных.

Результаты комплексного обследования позволили установить, что клинические проявления отсутствовали у 50 (76,9%) больных, компрессионный синдром и косметический дефект выявлены у 15 (23,1%), нарушение гормонального фона выявлено не было. У 3 (4,6%) пациентов отмечено наличие лабораторных признаков АИТ (повышение АТ-ТПО и АТ-ТГ более 60 Ед/л) без отклонений уровня ТТГ.

Выполнение УЗИ ЩЖ с описанием сонографической картины в рамках классификационной системы TIRADS всем больным позволило установить признаки злокачественного процесса (категории TIRADS 4a, b, c и 5) у 39 (60%) пациентов: один признак (TIRADS 4a) — у 12; 2 признака (TIRADS 4b) — у 12; 3 признака (TIRADS 4c) — у 7; 4–5 признаков (TIRADS 5) — у 8. Подозрительные ультразвуковые признаки в отношении шейных лимфатических узлов отмечены у 10 (15,4%) больных.

По результатам цитологического исследования клеточного материала, полученного при ПТАБ, с описанием заключений по категориям в рамках стандартизированной

ной системы TBSRTC морфологические признаки ВДРЩЖ (Bethesda VI) или подозрения на него (Bethesda V) выявлены у 29 больных; фолликулярных неоплазий (Bethesda IV) — у 26; доброкачественных коллоидных узлов (Bethesda II) — у 10. Пациентам с I и III диагностическими категориями через 3 месяца были выполнены повторные ПТАБ, результаты цитологических заключений которых во всех случаях были отнесены в категорию доброкачественных УОЩЖ.

Молекулярно-генетическое исследование пункционного материала с оценкой Galectin-3 методом ПФЦ у всех больных позволило установить, что уровень его экспрессии колебался от 3,9 до 80,1% и в среднем составил $38,2 \pm 20,1\%$. Мутация V600E гена BRAF в аспирате УОЩЖ методом ПЦР выявлена у 14 (21,5%) больных с цитологически подтвержденным ВДРЩЖ ($n=11$) или подозрением на него ($n=2$) и фолликулярными неоплазиями ($n=1$).

Применение модифицированной методики динамической двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом и ^{99m}Tc -технетрилом с полуколичественной оценкой полученных данных позволила отнести 4 (6,2%) пациентов к 1 модели, характеризующейся низким риском злокачественности. У 59 (90,8%) больных, соответствующих 2 и 3 моделям (промежуточному и высокому риску злокачественности) разброс индекса вымывания находился в пределах от 4,9% до 56,9% и в среднем составил $22,1 \pm 2,2\%$. При этом индекс поглощения РФП менее 20% отмечен у 31 пациента, от 20 до 40% — у 25,

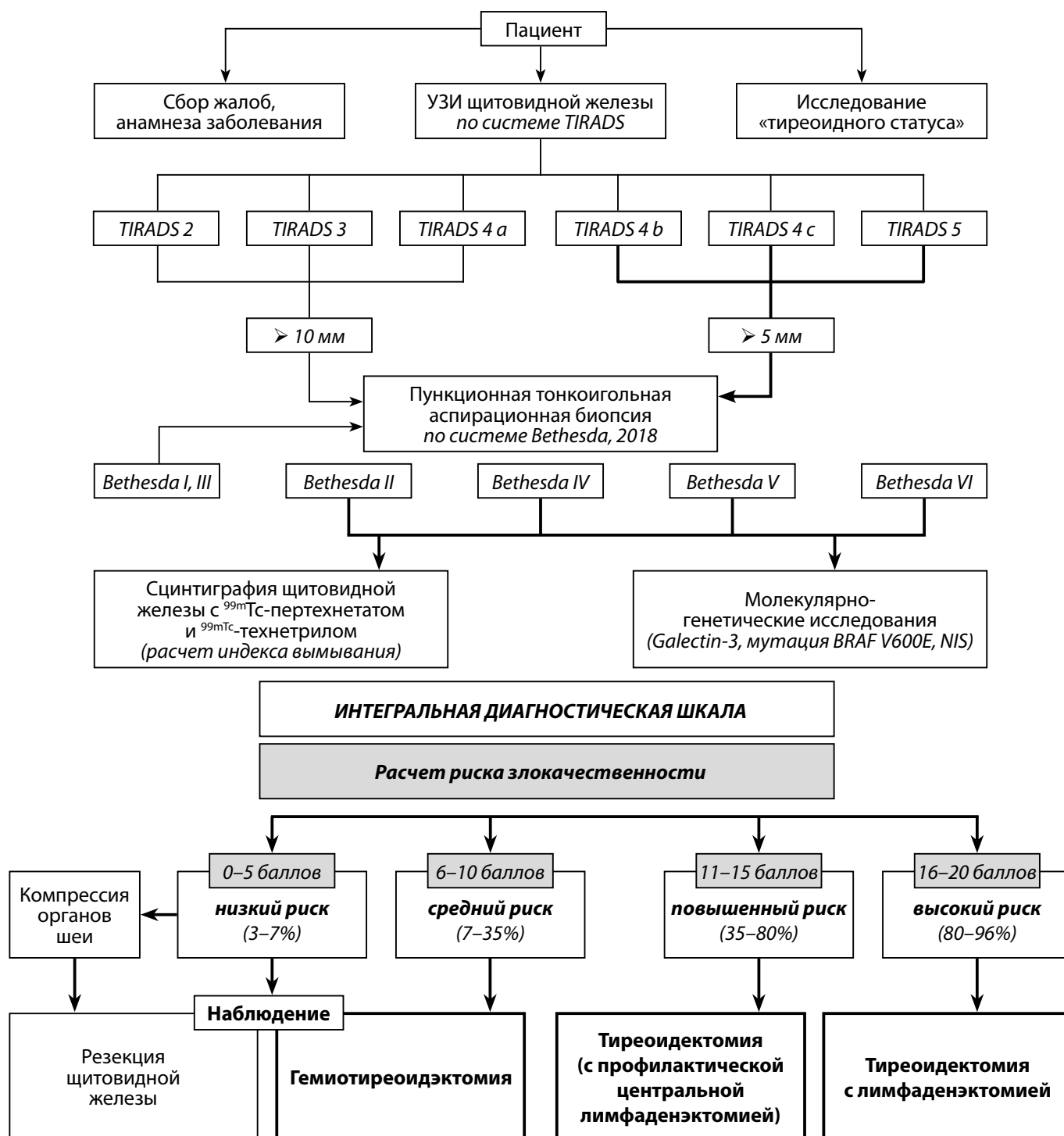


Рисунок 3. Модифицированный алгоритм диагностики и выбора варианта лечения больных узловыми образованиями щитовидной железы.

более 40% — у 5. У 2 больных применение сцинтиграфии ограничивал размер образований менее 10 мм.

Рентгеноскопия пищевода у 12 (18,5%) больных позволила выявить признаки компрессии органов шеи в виде сужения пищевода и смещения трахеи разной степени выраженности.

МСКТ шеи и груди с контрастным усилением выполнены 16 (24,6%) больным при ультразвуковом подозрении на экстраиреоидное распространение опухоли (n=2), ее размере более 4 см (n=4), а также увеличении регионарных лимфатических узлов (n=10). Данные, свидетельствующие о возможном распространении образования за пределы капсулы ЩЖ были получены во всех случа-

ях. Признаки вторичной лимфаденопатии центральной группы шеи отмечены у 5 больных, боковой группы лимфоузлов шеи — у 4.

Комплексная оценка риска злокачественности УОЩЖ осуществлялась путем подсчета суммы баллов методов лабораторно-инструментального обследования. По результатам проведенного УЗИ ЩЖ с интерпретацией результатов в рамках международной классификационной системы TIRADS в оригинальной шкале 0 баллов присваивалось категории TIRADS 2; 1 балл — TIRADS 3; 2 балла — TIRADS 4a; 3 балла — TIRADS 4b и 4c; 4 балла — TIRADS 5. При оценке результатов цитологического исследования материала, полученного при ПТАБ,

Таблица 2. Распределение больных по риску злокачественности согласно интегральной диагностической шкале (n=65)

Сумма баллов	Число больных		Риск злокачественности	
	абс.	%		
0–5	8	12,3	3–7%	низкий
6–10	30	46,2	7–35%	средний
11–15	13	20	35–80%	повышенный
16–20	14	21,5	80–96%	высокий

Таблица 3. Объем хирургических вмешательств у больных УОЩЖ проспективного исследования (n=65)

Объем хирургических вмешательств	Риск злокачественности (%)			
	Низкий (3–7%) (n=8)	Средний (7–35%) (n=30)	Повышенный (35–80%) (n=13)	Высокий (80–96%) (n=14)
Тиреоидэктомия (n=28)	–	2	12/6*/2**	14/14*/2**
Гемитиреоидэктомия (n=33)	4	28	1	–
Субтотальная резекция ЩЖ (n=4)	4	–	–	–

* — в том числе выполнена ЦЛАЭ;
** — в том числе выполнена БЛАЭ.

с описанием заключений в рамках категорий системы Bethesda 0 баллов соответствовало диагностической категории Bethesda I; 1 — Bethesda II; 2 — Bethesda IV; 3 — Bethesda V; 4 — Bethesda VI. С учетом полуколичественной оценки данных двухиндикаторной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом с расчетом индекса вымывания 0 баллов присваивалось при его значении >60%, 1 — 40–60%, 2 — 20–40%; 4 — <20%. По результатам оценки уровня экспрессии Galectin-3 и наличия мутации V600E гена BRAF в пункционном материале, в рамках оригинальной шкалы 0 баллов имели УОЩЖ при уровне Galectin-3 <20%, 1 — 20–40%, 2 — 40–60%, 3 — 60–80%, 4 — >80%; выявление BRAF-мутации соответствовало 4 баллам, ее отсутствие — 1 баллу.

Полученные результаты комплексного обследования с присвоением баллов интегральной диагностической шкалы позволили уточнить предоперационный риск злокачественности УОЩЖ (табл. 2).

Сопоставление риска злокачественности УОЩЖ согласно интегральной диагностической шкале с результатами окончательной морфологической верификации позволило установить, что у всех больных с повышенным и высоким риском злокачественности (n=27) гистологически был подтвержден ВДРЩЖ. В то же время при высоком его уровне отмечали агрессивные формы рака в виде мультифокального роста опухоли (n=2), экстра-тиреоидной инвазии (n=4), поражения регионарных лимфоузлов шеи (n=7), а также наличия BRAF-мутации (n=14).

Доброкачественный характер УО был верифицирован у 36 (94,7%) из 38 пациентов с низким и средним риском малигнизации. Исключения составили 2 больных папиллярными микрокарциномами, имеющими средний риск злокачественности.

Реализация диагностической программы с применением интегральной диагностической шкалы позволила провести полноценную оценку патологических изменений в ЩЖ и тем самым определить объем хирургического вмешательства согласно рассчитанному риску злокачественности УОЩЖ (табл. 3).

Выполнение тиреоидэктомии у 2 (7,1%) больных со средним риском злокачественности образований было обусловлено сопутствующим патологическим процессом в другой доле ЩЖ в виде многоузлового коллоидного зоба с признаками компрессии органов шеи. В группе пациентов с повышенным риском малигнизации УОЩЖ показания к органосберегающей операции были обусловлены у одного больного BRAF-отрицательной фолликулярной опухолью.

При до- и интраоперационном подозрении на наличие метастазов в центральных (n=8) или боковых (n=4) лимфатических узлах шеи выполнена лечебная ЦЛАЭ или БЛАЭ, у 6 и 3 из которых подтвержден метастатический процесс в соответствующих группах. Профилактическая ЦЛАЭ, выполненная у 12 больных, была оправдана в 8 (66,7%) случаях, что подтверждает ее необходимость при высоком риске злокачественности или наличии признаков агрессивного течения заболевания.

Анализ применения методик операций показал, что с использованием традиционной открытой техники прооперированы 18 (27,7%) больных; MIVAT — 37 (56,9%); MIT — 10 (15,4%).

Результаты хирургического лечения больных свидетельствуют о единичных послеоперационных осложнениях — у 3 (4,6%) больных с клиническими и лабораторными признаками гипокальциемии и гипопаратиреоза, которые были купированы в течение месяца после операции назначением препаратов кальция с активными метаболитами витамина D. Применение ИОНМ позволило избежать повреждения ВГН с развитием нарушений функции гортани у всех пациентов.

На основании полученных данных можно констатировать, что применение интегральной дифференциально-диагностической шкалы комплексной оценки УОЩЖ с обязательным использованием как современных скрининговых, так и новых молекулярно-генетических методов исследования, позволило с точностью до 100% дифференцировать их характер, избежать необоснованных или повторных (завершающих) оперативных вмешательств у всех пациентов

Таблица 4. Результаты оценки эффективности лечебно-диагностической тактики у больных УОЩЖ (n=309)

Критерии эффективности	Ретроспективная группа (n=244)		Проспективная группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%
Подтверждение предварительного диагноза	221	90,5	65	100
Адекватный объем операции	219	89,8	65	100
Необоснованный радикальный объем операции	21	8,6	–	–
Недостаточный объем операции	4	1,6	–	–
Послеоперационные осложнения	31	12,8	3	4,6

проспективного исследования, а также снизить частоту развития специфических осложнений в 2,8 раза (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка диагностической значимости современных скрининговых и новых лабораторно-инструментальных методов обследования доказала их уязвимость в дооперационной морфологической верификации УОЩЖ. Применение ультразвуковой классификационной системы TIRADS и цитологического исследования клеточного материала, полученного при ПТАБ, в рамках системы Bethesda позволяет с высокой чувствительностью (95,7 и 97,3% соответственно) уточнить характер патологических изменений ЩЖ. Однако другие показатели диагностической значимости данных методик резко снижаются с учетом выявления образований с неопределенным потенциалом злокачественности: специфичность указанных методик составила 50,7 и 22,4% соответственно. Высокие показатели информативности получены при изучении результатов двухиндикаторной сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом, позволяющей на основании характера метаболизма туморотропного РФП в УОЩЖ определять их злокачественность с чувствительностью до 100%. Однако применение данной методики ограничивает размер образований менее 10 мм, находящихся ниже порога разрешения современных гамма-камер. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, применение новых молекулярно-генетических тех-

нологий показало их высокую эффективность в дооперационной диагностике и выборе оптимальной тактики лечения больных УОЩЖ. Так, Galectin-3 является высокочувствительным маркером ВДРЩЖ (95,7%), а мутация V600E гена BRAF — высокоспецифичным маркером ПКЩЖ (100%) с нередким развитием их агрессивных форм, что позволяет обосновать наиболее рациональный вариант хирургического лечения (табл. 5). Полученные данные согласуются с литературными и свидетельствуют о том, что выявленная склонность к более агрессивному течению BRAF-положительного ПРЩЖ требует рассмотрения вопроса о выполнении радикального объема хирургического вмешательства — тиреоидэктомии и ЦЛАЭ даже при микрокарциномах. При этом отсутствие данной соматической мутации позволяет планировать органосберегающий объем операции на ЩЖ [14–16].

Проведенный анализ мембранной экспрессии NIS не подтвердил целесообразность его применения в рамках молекулярно-генетической панели с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных УОЩЖ. Накопленный опыт клинических исследований об изучении прогностической ценности NIS в отношении радиойодрезистентности РЩЖ свидетельствует о возможности использования данного маркера с целью оценки эффективности послеоперационной РИТ ввиду снижения способности тиреоцитов к захвату йода. Низкая мембранная экспрессия натрий-йодидного симпортера позволяет спрогнозировать плохой лечебный эффект от терапии радиоактивным йодом, что определяет

Таблица 5. Информативность методов диагностики УОЩЖ (%; p<0,05)

Показатель информативности	УЗИ ЩЖ	ПТАБ	Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m} Tc-пертехнетатом и ^{99m} Tc-технетрилом		Молекулярно-генетические методики	
			визуальная методика	полуколичественная методика	Galectin-3	BRAF V600E
Чувствительность	95,7	97,3	62,5	100	95,7	65,2
Специфичность	50,7	22,4	85,7	80	86,4	100
Точность	66	45,1	73,3	92,3	90,2	85,7
Положительная прогностическая ценность	50	35,3	83,3	88,9	83,0	100
Отрицательная прогностическая ценность	95,8	95	66,7	100	96,6	80,5

показания для выполнения тиреоидэктомии с профилактической ЦЛАЭ ввиду повышенного риска рецидива ВДР-ЩЖ даже после комбинированного лечения [17, 18].

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что используемые в настоящее время методы обследования больных УОЩЖ обладают разными показателями информативности и не могут иметь самостоятельного решающего значения в их диагностике. Это может привести в некоторых случаях к гипо- или гипердиагностике заболевания и, соответственно, к выбору неадекватного объема операций или их необоснованному выполнению. Указанная в модифицированном алгоритме концепция диагностики и лечения подчеркивает необходимость комплексного подхода к оценке патологических изменений в ЩЖ, определяющего индивидуализированный выбор оптимального объема хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многокомпонентный анализ результатов лечения больных УОЩЖ показывает целесообраз-

ность комплексного системного подхода к оценке всех диагностических данных и аргументированному выбору объема хирургического вмешательства. Применение в лечебно-диагностическом алгоритме предложенной интегральной шкалы комплексной лабораторно-инструментальной оценки образований позволяет с высокой точностью стратифицировать риск их злокачественности, уточнить морфологический потенциал и планировать адекватный объем операции.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Дьякова О.Н. и др. Подходы к ранней диагностике рака щитовидной железы // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2018. — Т. 25. — №3. — С. 139-148. [Abdrashitova AT, Panova TN, Diakova ON, et al. Approaches to early diagnosis of thyroid cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(3):139-148 (In Russ.)]
2. Erkinuretin T, Demirci H. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid nodules. *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(1):61-66. doi: <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0039>
3. Avior G, Dagan O, Shochat I et al. Outcomes of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Real-life experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(3):521-527. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14341>
4. Щеголев А.А., Пантелеев И.В., Ларин А.А. и др. Пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия узлов щитовидной железы: сравнительная оценка цитологического и гистологического заключений // *Лечебное дело*. — 2021. — №3. — С. 120-124. [Shchegolev AA, Panteleev IV, Larin AA, et al. Puncture fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparative assessment of cytological and histological findings. *Lechebnoe delo*. 2021;(3):120-124 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12367>
5. Bongiovanni M, Kakudo K, Nobile A, et al. Performance comparison in the «follicular-neoplasm» category between the American, British, Italian and Japanese systems for reporting thyroid cytopathology. *Journal of Basic & Clinical Medicine*. 2015;4(2):42-45
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Бойков И.В. и др. Дифференциальная диагностика фолликулярных неоплазий с использованием динамической двухиндикаторной сцинтиграфии щитовидной железы // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 172-180. [Romashchenko PN, Maistrenko NA, Boykov IV, et al. Differentiating malignant from benign follicular lesions by dynamic two-indicator thyroid scintigraphy. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2020;23(2):172-180. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-2-172-180>
7. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Титов С.Е. и др. Современные тенденции, парадигмы и заблуждения в диагностике и лечении узловых образований щитовидной железы // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 150-155. [Sergiyko SV, Lukyanov SA, Titov SE, et al. Current trends, paradigms, and misconceptions in the diagnosis and treatment of thyroid nodules. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(2):150-155. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-150-155>
8. Яновская Е.А., Беляков И.Е., Александров Ю.К., Яновская М.Е. Комплексная оценка при узловой патологии щитовидной железы // *Здоровье и образование*. — 2017. — Т. 19. — №8. — С. 13-17. [Janowskaya EA, Belyakov IE, Aleksandrov YK, Janowskaya ME. A Comprehensive evaluation of nodular thyroid disease. *Health and Education Millennium*. 2017;19(8):13-17. (In Russ.)]
9. Krane JF, Cibas ES, Endo M, et al. The Afirma Xpression Atlas for thyroid nodules and thyroid cancer metastases: Insights to inform clinical decision-making from a fine-needle aspiration sample. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(7):452-459. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.22300>
10. Lupo MA, Walts AE, Sistrunk JW, et al. Multiplexed molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(12):1254-1264. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.24564>
11. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Молекулярно-генетические исследования в хирургии щитовидной железы // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 118-126. [Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Simonova MS. Molecular-genetic testing in thyroid surgery. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2021;24(2):118-126. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-118-126>
12. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» и др. — Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. — 46 с. [Belcevic DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Differencirovannyj rak shchitovidnoj zhelezy: klinicheskie rekomendacii / Obshcherossijskij nacional'nyj soyuz «Associaciya onkologov Rossii» i dr. — Moscow: Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020:46. (In Russ.)]
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
14. Борискова М.Е., Фарафонова У.В., Панкова П.А. и др. Оптимизация хирургической тактики лечения BRAF-положительного папиллярного рака щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — № 1. — С. 25-33. [Boriskova ME, Farafonova UV, Pankova PA, et al. Surgical tactics optimization for treatment of BRAF positive papillary thyroid cancer. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(1):25-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket9424>

15. Симонова М.С., Криволапов Д.С. Роль молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике и выборе хирургической тактики у больных фолликулярными неоплазиями и высокодифференцированным раком щитовидной железы // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. — 2021. — Т. 40. — №51-3. — С. 292-296. [Simonova MS, Krivolapov DS. The role of molecular and genetic markers in preoperative diagnosis and choice of surgical tactics in patients with follicular neoplasia and differentiated thyroid cancer. *Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2021;40(51-3):292-296. (In Russ.)]
16. Mady LJ, Grimes MC, Khan NI, et al. Molecular Profile of Locally Aggressive Well Differentiated Thyroid Cancers. *Sci Rep*. 2020;10(1):8031. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64635-8>
17. Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С., Симонова М.С. BRAF-мутация в дифференциальной диагностике и выборе хирургической тактики у больных новообразованиями щитовидной железы // *Национальная Ассоциация Ученых*. — 2022. — № 74. — С. 18-23. [Romashchenko PN, Krivolapov DS, Simonova MS. BRAF-mutation in differential diagnosis and choice of surgical tactics in patients with thyroid neoplasms. *Nacional'naya associaciya uchenyh*. 2022;(74):18-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2022.3.75.561>
18. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78-90. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0302>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Симонова Мария Сергеевна [Maria S. Simonova]**; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6 Akademika Lebedeva street, 194044 Saint Petersburg, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8359-1875>; eLibrary SPIN: 6004-1995

Ромащенко Павел Николаевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Pavel N. Romashchenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-1730>; eLibrary SPIN: 3850-1792

Майстренко Николай Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Nicolay A. Maistrenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>; eLibrary SPIN: 2571-9603

Криволапов Денис Сергеевич, к.м.н. [Denis S. Krivolapov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9499-2164>;
eLibrary SPIN: 2195-5001

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 19.11.2023. Рукопись одобрена: 05.04.2024. Received: 19.11.2023. Accepted: 05.04.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Интегральная диагностическая шкала в хирургии щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 12-23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12841>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Simonova MS. Integral diagnostic scale in thyroid surgery. *Endocrine surgery*. 2024;18(3):12-23. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12841>

МРТ БЕЗ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ — ВЫСОКОТОЧНЫЙ МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИНСУЛИНОМЫ



© М.Ю. Юкина^{1*}, Е.А. Трошина¹, Н.Ф. Нуралиева¹, Н.В. Тарбаева¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Согласно литературным источникам, имеются противоречивые результаты относительно диагностической точности магнитно-резонансной томографии (МРТ) без контрастного усиления (к/у) при инсулиноме, а исследования, которые анализируют факторы, влияющие на получение ложноотрицательных результатов, не описаны.

ЦЕЛЬ. Оценка операционных характеристик МРТ без к/у при визуализации инсулиномы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентам с подозрением на недиабетическую гипогликемию (НДГ) выполнены визуализирующие исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства: МРТ без к/у (индексный тест) и КТ с к/у (референсный тест первого ряда). В качестве референсного теста второго ряда применялось ультразвуковое исследование, третьего ряда — артериально-стимулированный венозный забор крови. Диагноз НДГ и инсулиномы устанавливался на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии в ходе лабораторного обследования и подтверждения наличия опухоли поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Включено 125 пациентов с инсулиномой и 55 пациентов с прочими причинами НДГ. Чувствительность МРТ без к/у в диагностике инсулиномы составила 94%, 95% ДИ [89%; 98%], специфичность — 98%, 95% ДИ [90%; 100%], прогностическая ценность положительного результата — 99%, 95% ДИ [95%; 100%], прогностическая ценность отрицательного результата — 87%, 95% ДИ [76%; 94%]. Индекс Карра согласия с заключительным диагнозом составил 0,886 (95% ДИ [0,814; 0,958]), что соответствует отличному согласию, с КТ — 0,750 (95% ДИ [0,651; 0,850]), что соответствует существенному согласию.

При сравнительном анализе томографических и патоморфологических характеристик инсулиномы, в случаях с расхождением результатов при применении МРТ без к/у и КТ с к/у, значимых отличий по структуре, форме, особенностям контуров, локализации и степени злокачественности опухоли, а также структуре окружающей ее паренхимы не выявлено.

В представленной выборке инсулинома имеет медиану размера 14–15 мм, медиану оптической плотности в нативную фазу КТ 42–44 ед.Н, гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях МРТ в 89%, 95% ДИ [78%; 95%] случаев и низкую степень злокачественности Grade 1 в 70%, 95% ДИ [56%; 81%] случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. КТ с к/у и МРТ без к/у характеризуются существенным согласием в диагностике инсулиномы. В связи с этим, а также ввиду отсутствия лучевой нагрузки и строгой необходимости введения контрастных веществ, МРТ без к/у может быть рекомендована в качестве метода первого ряда наравне с абдоминальным УЗИ и КТ с к/у для выявления инсулиномы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография.

MRI WITHOUT CONTRAST ENHANCEMENT IS A HIGH-PRECISION IMAGING METHOD FOR INSULINOMA

© Marina Yu. Yukina^{1*}, Ekaterina A. Troshina¹, Nurana F. Nuralieva¹, Natalya V. Tarbaeva¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: According to the literature, there are contradictory results regarding the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) without contrast enhancement (CE) in insulinoma, and studies that analyze the factors influencing the obtaining of false negative results have not been described.

AIM: Evaluation of the operational characteristics of MRI imaging of insulinoma without CE.

MATERIALS AND METHODS: Imaging studies of the abdominal cavity and retroperitoneal space were performed in patients with suspected nondiabetic hypoglycemia (NDH): MRI without CE (index test) and CT with CE (first row reference test). Ultrasound examination was used as a reference test of the second row, and arteriostimulated venous blood sampling was used in the third row. The diagnosis of NDH and insulinoma was established based on the detection of hyperinsulinemic hypoglycemia during laboratory examination and confirmation of the presence of a pancreatic tumor.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024

Received: 23.10.2023. Accepted: 21.08.2024.

Эндокринная хирургия. 2024;18(3):24-35

doi: <https://doi.org/10.14341/serg12825>



Endocrine surgery. 2024;18(3):24-35

RESULTS: 125 patients with insulinoma and 55 patients with other causes of NDH were included. The sensitivity of MRI without CE in the diagnosis of insulinoma was 94%, 95% CI [89%; 98%], specificity — 98%, 95% CI [90%; 100%], prognostic value of a positive result — 99%, 95% CI [95%; 100%], prognostic value of a negative result is 87%, 95% CI [76%; 94%]. The Kappa index of agreement with the final diagnosis was 0.886 (95% CI [0.814; 0.958]), which corresponds to excellent agreement, with CT — 0.750 (95% CI [0.651; 0.850]), which corresponds to significant agreement.

In a comparative analysis of the tomographic and pathomorphological characteristics of insulinoma, in cases with divergent results when using MRI without CE and CT with CE, significant differences in structure, shape, contour features, localization and degree of malignancy of the tumor, as well as the structure of its surrounding parenchyma were not revealed.

In the presented sample, the insulinoma has a median size of 14–15 mm with the median optical density in the native phase of CT 42–44 units. H, hyperintensity on T2-weighted MRI images in 89%, 95% CI [78%; 95%] cases and low Grade 1 malignancy in 70%, 95% CI [56%; 81%] cases.

CONCLUSION: CT with CE and MRI without CE are characterized by significant agreement in the diagnosis of insulinoma. In this regard, as well as due to the lack of radiation exposure and the strict need for contrast agents, MRI without CE can be recommended as a first-line method on a par with abdominal ultrasound and CT with CE to detect insulinoma.

KEYWORDS: *insulinoma; computed tomography; magnetic resonance imaging.*

ВВЕДЕНИЕ

Длительное время компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (КТ¹) с контрастным усилением (к/у) является методом первого ряда при топическом поиске инсулин-продуцирующей опухоли поджелудочной железы (ПЖ) наравне с абдоминальным УЗИ² [1–4]. Согласно данным систематического обзора 2014 г. [5], включавшего анализ 86 литературных источников, чувствительность КТ в диагностике инсулиномы составляет от 2 до 95,3%. Однако в подавляющем большинстве исследований данный показатель не превышает 70%. В более позднем исследовании Zhu L et al. [6] показана высокая диагностическая точность двухфазной КТ: чувствительность (Se) — 88,1%, специфичность (Sp) — 85,7%, прогностическая ценность положительного результата (PPV) — 91,1%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 91,5%, площадь под ROC-кривой (AUC) — 93,9%. При этом совмещение двухфазной КТ с перфузией ПЖ позволило увеличить Se до 94,6%, Sp — до 94,7%, PPV — до 96,7%, NPV — до 91,5%, AUC — до 99,9%. Li XZ et al. [7] показана большая чувствительность двухэнергетической спектральной КТ (95,7%) по сравнению с мультиспиральной КТ (68,8%). По данным Fu J et al. [2], чувствительность и точность мультиспиральной КТ (68,5 и 58,3% соответственно) значимо уступают аналогичным показателям КТ-ангиографии (94,4 и 90,7% соответственно). Более того, в исследовании Song P. et al. (2020 г.) [8] чувствительность метода увеличивалась с 57,1 до 100% после внутриапериартериального введения контрастного вещества. Тем не менее последний метаанализ 2021 г. [9], включавший 19 исследований и 708 случаев инсулиномы, не подтвердил высокую Se и Sp метода в выявлении опухоли (54%, 95% ДИ [35%; 72%] и 75%, 95% ДИ [54%; 88%] соответственно).

По мере увеличения доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало появляться все больше

исследований, доказывающих высокую диагностическую чувствительность метода (80–100%) [8, 10–14], в том числе в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI; 92,4%), с оценкой коэффициента диффузии (ADC — Apparent Diffusion Coefficient) (рис. 1) [15].

В работе Zhu L et al. выявлены значимые преимущества МРТ без к/у (AUC до 95,6%) по сравнению как с КТ с к/у (AUC до 73,8%), так и КТ-перфузией (AUC до 90,3%) [16]. Преимущества МРТ по сравнению с КТ подтверждены и другими исследованиями [17, 18]. Однако, по данным метаанализа от 2021 г. [9], Se и Sp МРТ сопоставимы с таковыми КТ (54 и 65% соответственно).

Таким образом, согласно литературным источникам, имеются противоречивые результаты относительно диагностической точности МРТ без к/у и КТ с к/у при инсулиноме. Более того, полноценные исследования, которые анализируют факторы, влияющие на получение ложноотрицательных (ЛО) результатов, по данным этих методов, не проводились. При этом предполагается, что в зависимости от размеров, локализации и структуры инсулиномы, визуализация с помощью разных методов лучевой диагностики может быть вариабельна. Однако в опубликованных работах [10, 19–22] включены небольшие выборки пациентов или оцениваются лишь отдельные параметры визуализации опухоли.

ЦЕЛЬ

Оценка операционных характеристик МРТ без к/у при визуализации инсулиномы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Набор пациентов проводился на основании следующих критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; проведенные в «НМИЦ эндокринологии» МРТ без к/у и КТ с к/у³ в связи с подозрением на НДГ (коды МКБ: E16.1, E16.2), а при гиперинсулинемическом варианте НДГ и отрицательном результате КТ — другие референсные методы (УЗИ

¹ В данной рукописи описываются томографические исследования только органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в связи с чем, для упрощения восприятия текста, данная информация не повторяется.

² В данной рукописи описывается только УЗИ органов брюшной полости, в связи с чем, для упрощения восприятия текста, слово «абдоминальное» в последующем тексте не повторяется.

³ В данной рукописи в разделах «Материалы и методы» и «Результаты» описывается только КТ с к/у, в связи с чем, для упрощения восприятия текста, информация о контрастировании в последующем тексте не повторяется.

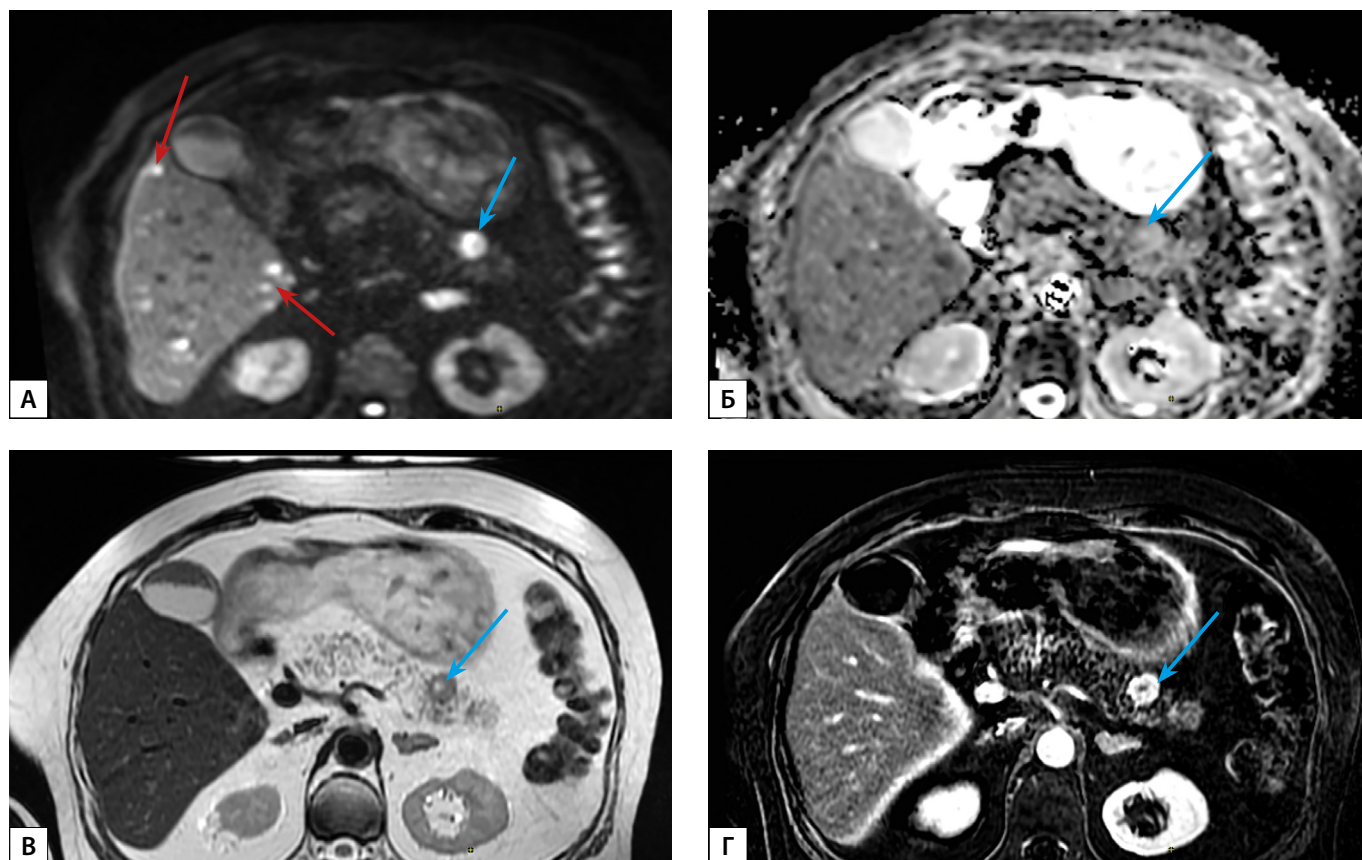


Рисунок 1. МРТ органов брюшной полости, аксиальная проекция (А — DWI, Б — ADC, В — T2-взвешенное изображение, Г — контрастное усиление). Пациент с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа. Инсулинома в хвосте поджелудочной железы (синяя стрелка). Множественные метастазы печени (красная стрелка).

и/или артериально-стимулированный венозный забор крови) или артериально-стимулированный венозный забор крови (АСЗК)).

Критериев исключения не было.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом «НМИЦ эндокринологии» (протокол №1 от 27.01.2016 г.).

Источник случаев: пациенты, проходившие обследование в «НМИЦ эндокринологии» в период с 2015 по 2022 гг. (в 2015 г. установлены аппараты МРТ и КТ, на которых проводились исследования, описанные в работе⁴). Использован сплошной способ формирования выборки с включением пациентов с доступной медицинской документацией.

Дизайн исследования

Выполнены два исследования:

- 1) оценка операционных характеристик МРТ без к/у по отношению к референсному методу: одноцентровое, одномоментное, одновыборочное исследование;
- 2) оценка факторов, ассоциированных с получением ЛО результатов МРТ без к/у и КТ; сравнительный анализ топографических и патоморфологических/иммуногистохимических характеристик инсулиномы: одноцентровое, одномоментное, одновыборочное сравнительное исследование.

⁴ Применявшееся ранее устаревшее оборудование обладало недостаточной разрешающей способностью. С учетом, как правило, небольших размеров инсулиномы, это могло повлиять на результаты исследования.

Методы исследования

Диагноз

Диагноз НДГ и инсулиномы устанавливался в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [23], а также российских клинических рекомендаций по нейроэндокринным опухолям (НЭО) [24] на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии в ходе лабораторного обследования и подтверждения наличия опухоли ПЖ. При наличии нескольких опухолей в дальнейших расчетах учитывалось только одно образование с наименьшим размером, по данным положительного референсного метода.

МРТ

МРТ без к/у проводилась на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла «Optima MR450w» в T1-, T2- и диффузионно-взвешенных последовательностях по стандартной методике. Наиболее часто инсулинома, по данным МРТ без к/у, определялась как гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и гиперинтенсивное на DWI образование. У всех пациентов проводилась оценка размеров, формы, контуров, структуры (на T1-, T2-, диффузионно-взвешенных изображениях), ADC, локализации в пределах ПЖ, интенсивности на T2-взвешенном изображении; структуры панкреатимы ПЖ в том отделе, где выявлена опухоль.

КТ

Выполнялась в качестве основного метода диагностики инсулиномы. Мультиспиральная КТ проводилась на аппарате «Optima CT660»; введение контрастного вещества (Йомерон 400, 100 мл) выполнялось

по стандартной методике. Наиболее часто инсулинома, по данным КТ, определялась как гиперконтрастное образование в артериальную фазу, изоденсное по отношению к паренхиме в остальные фазы контрастного усиления. У всех пациентов проводилась оценка размеров, формы, контуров, структуры, локализации в пределах ПЖ; структуры паренхимы ПЖ в том отделе, где выявлена опухоль, плотности паренхимы ПЖ в нативную фазу, плотности инсулиномы в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы.

УЗИ

Выполнялось пациентам с отрицательным результатом КТ в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы. Исследование выполнялось после ночного голодания в течение комфортного для пациента времени (с учетом риска развития гипогликемий). Пациентам с ожирением и выраженным метеоризмом рекомендовалось в течение 2–3 дней до исследования соблюдение диеты, бедной клетчаткой, исключение из пищи продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике, прием панкреатина и ветрогонного средства. Также перед исследованием таким больным рекомендовался прием 500–1000 мл воды без газа. Исследование ПЖ проводилось в положении пациента лежа на спине (при необходимости — на левом или правом боку) на высоте форсированного вдоха. Исследование васкуляризации инсулиномы проводилось при помощи цветовой и энергетической доплерографии. Инсулинома, по данным УЗИ, определялась как гипоэхогенное или изоэхогенное образование округлой или овальной формы, как правило, с четкими контурами, с вариабельной васкуляризацией и структурой.

АСЗК

Выполнялся пациентам с отрицательными результатами КТ и УЗИ в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы. Исследование проводилось на фоне отмены нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды) и диуретиков за 2 дня до исследования. Исследования проводились на фоне адекватной гидратации пациентов (пероральный прием жидкости, при повышенном риске контраст-индуцированной нефропатии — внутривенная инфузия физиологического раствора). Пациентам из групп риска (возраст более 75 лет; острая почечная недостаточность, заболевания почек, трансплантация почек, операции на почках, отек легких в анамнезе; гематокрит <39% у мужчин и <36% у женщин; прием нефротоксических препаратов; СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) проводился контрольный биохимический анализ крови (креатинин) после исследований. Кроме того, всем больным на следующий день после проведения исследования выполнялся общий анализ крови.

После пункции бедренной вены по обычной методике катетер проводился в нижнюю полую вену, а затем устанавливался в правую печеночную вену. Далее пунктировалась бедренная артерия, и катетер через аорту вводился в чревный ствол, а затем и в верхнюю брыжеечную артерию. Далее выполнялась целиакография и верхняя мезентерикография. Для селективной стимуляции различных отделов поджелудочной железы

катетер в произвольном порядке проводился в следующие точки: правую печеночную и желудочно-двенадцатиперстную артерии, проксимальный и дистальный отделы селезеночной и верхнюю брыжеечную артерии. Для проведения исследования 2,0 мл 10-процентного раствора глюконата кальция разводится в 23 мл физиологического раствора (общий объем — 25 мл), который при стимуляции вводится в артерию болюсно по 5 мл, что составляет 3,6 мг кальция в болюсе. Забор крови из правой печеночной вены осуществлялся через одну, две и три минуты. Минимальное время между стимуляциями различных артериальных бассейнов — не менее 5–10 минут после взятия последней пробы крови при предыдущей стимуляции. При классическом анатомическом варианте строения артериального русла желудочно-двенадцатиперстная артерия участвует в кровоснабжении головки и частично — крючковидного отростка ПЖ. Печеночная артерия питает ткань печени, то есть возможные внутривенные метастазы. Дистальный отдел селезеночной артерии кровоснабжает хвост, а проксимальный — тело ПЖ. Верхняя брыжеечная артерия (нижние панкреатодуоденальные артерии) участвует в кровоснабжении головки, перешейки и частично — крючковидного отростка ПЖ. Достоверным в определении места расположения инсулиномы считалось повышение уровня инсулина после стимуляции соответствующей зоны ПЖ более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция. При неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии во всех зонах ПЖ определялось повышение уровня инсулина после стимуляции более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция.

Диагностика прочих причин НДГ

Выполнялась пациентам с отрицательными результатами КТ и МРТ с целью уточнения диагноза.

Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома осуществлялась по результатам анализа крови на антитела к инсулину [23], искусственной гипогликемии — на основании качественного анализа субстанций сахароснижающих препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием [23]. Для диагностики врожденных нарушений метаболизма глюкозы выполнялось генетическое исследование [25].

Диагностика неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии осуществлялась при помощи АСЗК [23]. При неподтвержденной НДГ дополнительные исследования не выполнялись.

Патоморфологическое исследование

Проводилась финальная оценка расположения инсулинпродуцирующих опухолей. Число митозов рассчитывалось на 10 полей зрения с объективом 40/0,65.

Иммуногистохимическое исследование (для части пациентов данные недоступны)

Стадирование опухолей (оценка степени злокачественности — степени дифференцировки Grade) проводилось в соответствии с классификацией ENETS/WHO 2010 [26].

Статистический анализ

Выполнялся с помощью пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, Inc., США) и StatXact v.8 (Cytel Studio, Inc., США).

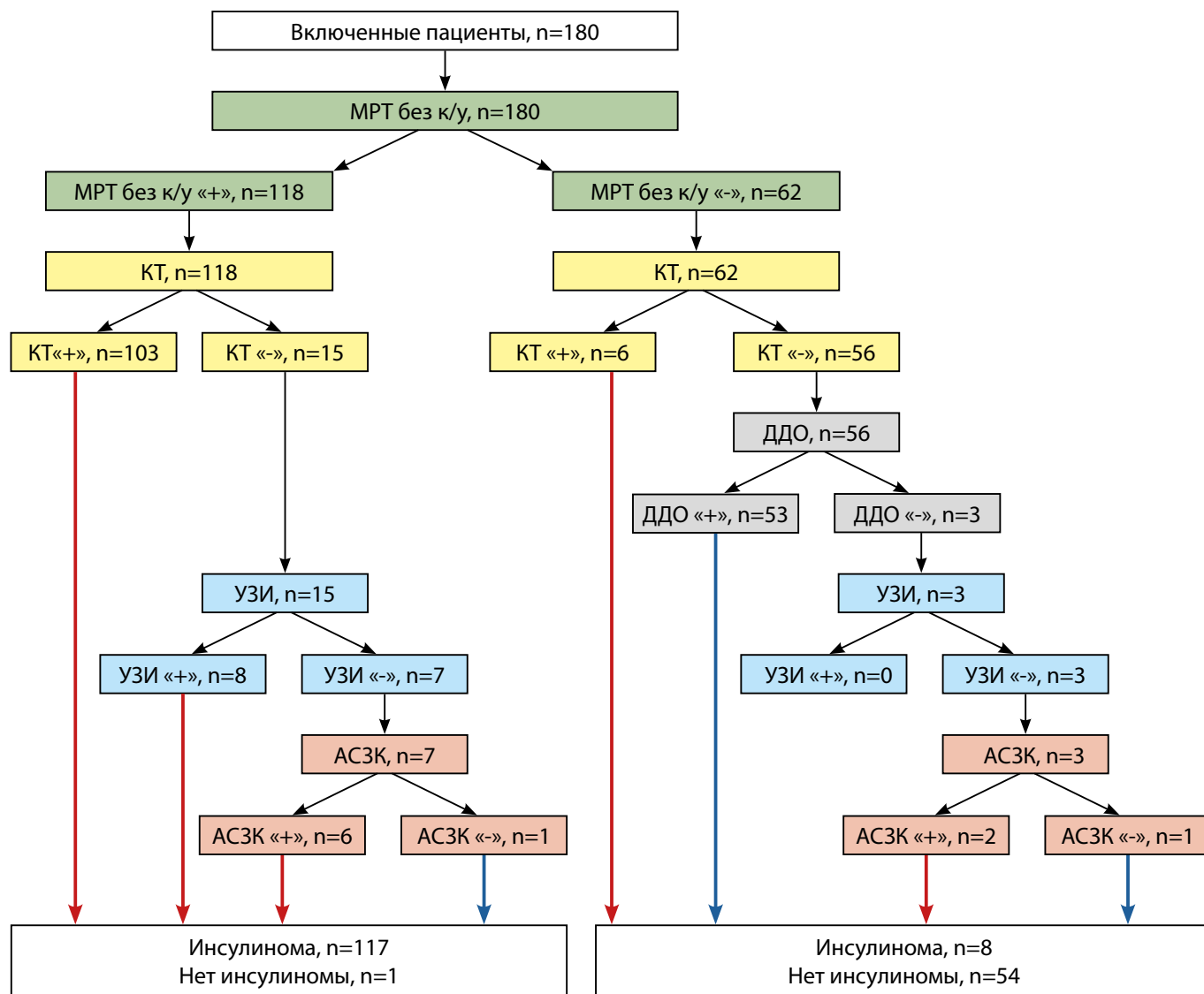


Рисунок 2. Порядок обследования пациентов и постановки диагноза.

Сокращения: АСЗК — артериально-стимулированный венозный забор крови; КТ — компьютерная томография; МРТ без к/у — магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; ДДО — другие дополнительные обследования; «-» — отрицательный результат; «+» — положительный результат.

Красные стрелки — данные за инсулиному, синие стрелки — данные за отсутствие инсулиномы/наличие другого диагноза.

С целью сравнения количественных признаков двух независимых выборок применялся U-критерий Манна-Уитни; качественных признаков — двусторонний точный критерий Фишера ($TK\Phi_2$) и критерий Фримена-Холтона (КФХ). Для оценки согласованности заключений использовали оценку коэффициента Кappa (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). Интерпретацию коэффициента согласия выполняли в соответствии с [27].

Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05, выполнялась его коррекция на множественную проверку гипотез с использованием поправки Бонферрони. После применения поправки значения p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 180 пациентов. Всем пациентам выполнены МРТ без к/у и КТ. Порядок постановки диагноза инсулиномы был следующим (рис. 2):

- при положительном результате КТ диагноз инсулиномы считался установленным;
- при положительном результате МРТ и отрицательном результате КТ последовательно выполнялись УЗИ и АСЗК, диагноз инсулиномы устанавливался при положительном результате любого из методов;
- при отрицательных результатах и МРТ, и КТ выполнялись другие дополнительные обследования (ДДО), а затем (при их отрицательных результатах) — УЗИ и АСЗК; диагноз инсулиномы устанавливался при положительном результате УЗИ или АСЗК.

Инсулинома считалась отсутствующей, если результаты КТ, УЗИ и АСЗК были отрицательными либо результаты ДДО были положительными.

В результате инсулинома ПЖ выявлена у 125 пациентов, не выявлена у 55 пациентов, имеющих прочие причины НДГ или неподтвержденную НДГ. Подтверждено наличие 162 инсулин-продуцирующих опухолей (множественная инсулинома диагностирована у 16 пациентов). Характеристика и сравнение групп приведены в табл. 1. В группе инсулиномы больше доля женщин.

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик МРТ без к/у представлена в таблице 2. Se МРТ без к/у в диагностике инсулиномы составила 94%, 95% ДИ [89%; 98%], Sp — 98%, 95% ДИ [90%; 100%], PPV — 99%, 95% ДИ [95%; 100%], NPV — 87%, 95% ДИ [76%; 94%], общая точность — 95%, 95% ДИ [91%; 98%]. При оценке согласованности заключительного диагноза и МРТ без к/у в диагностике инсулиномы индекс Карра составил 0,886 (95% ДИ [0,814; 0,958]), что соответствует отличному согласию.

Кросс-табуляция результатов КТ и МРТ представлена в табл. 3, операционные характеристики МРТ по отношению к КТ оказались следующими:

- Se — 95%, 95% ДИ [90%; 98%];
- Sp — 79%, 95% ДИ [68%; 88%];
- PPV — 87%, 95% ДИ [80%; 93%];
- NPV — 90%, 95% ДИ [80%; 96%];
- общая точность — 88%, 95% ДИ [82%; 92%].

При оценке согласованности КТ и МРТ без к/у в диагностике инсулиномы индекс Карра составил 0,750 (95% ДИ [0,651; 0,850]), что соответствует существенному согласию.

С целью поиска томографических и патоморфологических (с учетом степени злокачественности) характеристик инсулиномы, обуславливающих расхождение результатов КТ и МРТ, проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов с различными сочетаниями результатов этих двух исследований (табл. 4).

Учитывая отсутствие значимых отличий по томографическим и патоморфологическим характеристикам у пациентов с несовпадающими результатами МРТ и КТ, проведена характеристика опухолей групп пациентов

с положительными результатами каждого из исследований (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование диагностической ценности МРТ без к/у в выявлении инсулиномы является одним из самых масштабных (по сравнению с другими оригинальными работами) по количеству включенных пациентов. Исследование Егорова А.В. и соавт. [28] включало большее число пациентов с инсулиномой, однако МРТ проведена не всем участникам (их количество в работе не указано).

В соответствии со сложившейся клинической практикой для подтверждения диагноза инсулиномы на дооперационном этапе верификация наличия и локализации опухоли во всех случаях была подтверждена не менее чем двумя методами, а положительный результат МРТ без к/у при этом учитывался как один из методов. При необходимости выполнялись абдоминальное УЗИ (в первую очередь), АСЗК, эндоскопическое УЗИ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ^{68}Ga -DOTA-TATE, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией с $^{99\text{mTc}}$ -Тектронидом. В случаях отрицательного результата МРТ без к/у, также при необходимости, выполнялась МРТ с к/у. Важно отметить, что эффективность МРТ значительно не повышалась с применением контрастирования. Так, из 6 пациентов, которым выполнялось контрастирование, опухоль удалось выявить только в 1 случае.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Показатель	Инсулинома	Нет инсулиномы	p**
n	125	55	-
Возраст, лет*	47 [37; 59], (18, 73)	39 [31; 57], (18, 72)	0,050 (U)
Женщины, n (%)	91 (73%)	49 (89%)	0,019 (ТКФ ₂)

*Me [Q₁; Q₃], (min, max).

**Пороговый p₀=0,05/2=0,025 (поправка Бонферрони).

Таблица 2. Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов МРТ без к/у

		Заключительный диагноз		Всего
		Инсулинома выявлена	Инсулинома не выявлена	
МРТ без к/у	Инсулинома выявлена	117	1	118
	Инсулинома не выявлена	8	54	62
Всего		125	55	180

Сокращения: МРТ без к/у — магнитно-резонансная томография без контрастного усиления.

Таблица 3. Кросс-табуляция результатов КТ и МРТ без к/у

		КТ		Всего
		Инсулинома выявлена	Инсулинома не выявлена	
МРТ без к/у	Инсулинома выявлена	103	15	118
	Инсулинома не выявлена	6	56	62
Всего		109	71	180

Сокращения: МРТ без к/у — магнитно-резонансная томография без контрастного усиления, КТ — компьютерная томография.

Таблица 4. Сравнительный анализ томографических и патоморфологических особенностей инсулиномы

Показатель	MPT без к/у «+» и КТ «+» (n=103)	MPT без к/у «+» и КТ «-» (n=15) ¹	MPT без к/у «-» и КТ «+» (n=6)	P
Размеры по КТ (max) ^{*2} , мм	16 [13; 21], (4,5, 43)	-	11 [8; 14], (5, 14,5)	0,005 (U)
Размеры по MPT без к/у (max) ^{*2} , мм	14 [12; 18], (4, 40)	14 [12; 23], (8, 32)	-	0,725 (U)
ADC* (MPT), х 10 ⁻³ мм ² /с	n=49*** 1,30 [1,10; 1,70], (0,15, 9,06)	n=6*** 1,03 [1,00; 1,50], (0,98, 1,50)	-	0,097 (U)
Интенсивность на T2-взвешенном изображении (MPT), n (%)	n=59*** Изоинтенсивный — 2 (3,4) Гиперинтенсивный — 52 (88,1) Гипоинтенсивный — 5 (8,5)	n=4*** Изоинтенсивный — 0 Гиперинтенсивный — 4 Гипоинтенсивный — 0	-	0,999 (КФХ)
Ограничение диффузии на DWI (MPT), n (%)	n=32*** Ограничивает — 29 (91) Не ограничивает — 3 (9)	n=5*** Ограничивает — 5 (100) Не ограничивает — 0	-	1,000 (ТКФ ₂)
Плотность* И в нативную фазу (КТ), ед.Н.	n=47*** 42 [36; 47], (-8, 60)	-	n=2*** 43,5 [38; 49], (38, 49)	0,631 (U)
Плотность* И в артериальную фазу (КТ), ед.Н.	n=74*** 129 [111; 157], (16, 263)	-	n=3*** 160 [133; 190], (133, 190)	0,179 (U)
Плотность* И в венозную фазу (КТ), ед.Н.	n=37*** 101 [89; 124], (52, 166)	-	n=1*** 91	-
Плотность* И в отсроченную фазу (КТ), ед.Н.	n=29*** 71 [63; 80], (20, 121)	-	n=1*** 76	-
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена опухоль, по КТ, n (%)	n=29*** Однородная — 21 (72%) Неоднородная — 8 (28%); из них 7 (88%) за счет жировых включений)	-	n=1*** Однородная — 0 Неоднородная — 1	0,300 (ТКФ ₂)
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена опухоль, по MPT без к/у, n (%)	n=39*** Однородная — 4 (10%) Неоднородная — 35 (90%); из них 23 (66%) за счет жировых включений)	n=4*** Однородная — 0 Неоднородная — 4 (из них 3 за счет жировых включений)	-	1,000 (ТКФ ₂)
Плотность* паренхимы ПЖ по КТ в нативную фазу, ед.Н.	n=50*** 43 [37; 49], (20, 60)	-	n=2*** 50,5 [49; 52], (49, 52)	0,116 (U)
Контуры И по КТ, n (%)	n=56*** Четкие — 50 (89%) Нечеткие — 6 (11%)	-	n=3*** Четкие — 3 Нечеткие — 0	1,000 (ТКФ ₂)
Контуры И по MPT без к/у, n (%)	n=45*** Четкие — 39 (87%) Нечеткие — 6 (13%)	n=5*** Четкие — 3 Нечеткие — 2	-	0,176 (ТКФ ₂)
Структура И по КТ, n (%)	n=24*** Однородная — 7 (29%) Неоднородная — 17 (71%); из них с кистозным компонентом — 4 (24%))	-	n=1*** Однородная — 1 Неоднородная — 0	0,320 (ТКФ ₂)
Структура И по MPT без к/у, n (%)	n=21*** Однородная — 5 (24%) Неоднородная — 16 (76%); из них с кистозным компонентом — 9 (56%))	n=1*** Однородная — 1 Неоднородная — 0	-	0,273 (ТКФ ₂)
Форма И по КТ, n (%)	n=51*** Округлая — 34 (67%) Овальная — 17 (33%)	-	n=2*** Округлая — 1 Овальная — 1	1,000 (ТКФ ₂)

Продолжение таблицы 4

Показатель	MPT без к/у «+» и КТ «+» (n=103)	MPT без к/у «+» и КТ «-» (n=15) ¹	MPT без к/у «-» и КТ «+» (n=6)	P
Форма И по MPT, n (%)	n=60*** Округлая — 13 (22%) Овальная/ неправильная — 47 (78%)	n=6*** Округлая — 2 Овальная — 4	-	0,612 (ТКФ ₂)
Локализация И, n (%)	Головка — 34 (33%) Тело — 26 (25%) Хвост — 43 (42%)	Головка — 2 Тело — 5 Хвост — 8	Головка — 3 Тело — 0 Хвост — 2	0,315 (КФХ)
G И, n (%)	n=56*** 1–39 (69,6%) 2–16 (28,6%) 3–1 (1,7%)	n=3*** 1–0 2–2 3–1	n=5*** 1–3 2–2 3–0	0,051 (КФХ)

Сокращения: И — инсулинома, КТ — компьютерная томография, max — максимальный, MPT без к/у — магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; «-» — отрицательный результат; «+» — положительный результат, ед.Н. — единицы Хаунсфилда, G — Grade, ПЖ — поджелудочная железа, ADC — Apparent Diffusion Coefficient, DWI — диффузионно-взвешенное изображение.

* Me [Q1; Q3], (min, max).

** $p_0=0,003$ (после применения поправки Бонферрони).

*** Для части пациентов данные были недоступны.

¹ Опухоль у пациента с ложноположительным результатом визуализировалась как зона овальной формы без четких контуров в теле железы по вентральной поверхности, размерами 3x8 мм, умеренно гипоинтенсивная на T1-ВИ, без ограничения диффузии (коэффициент диффузии $1,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$).

² Выбран максимальный размер опухоли из параметров длина-ширина-высота.

Таблица 5. Томографические и патоморфологические особенности инсулиномы, визуализированной с помощью MPT без к/у и КТ

Показатель	КТ «+» n=109	MPT без к/у «+» n=118
Размеры (max) ^{1*} , мм	15 [13; 21], (4,5, 43)	14 [12; 18], (4, 40)
ADC* (MPT), $\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	-	n=55 1,30 [1,10; 1,65], (0,15, 9,06)
Интенсивность на T2-взвешенном изображении (MPT), n (%)	-	n=63 Изоинтенсивный — 2 (3) Гиперинтенсивный — 56 (89) Гипоинтенсивный — 5 (8)
Ограничение диффузии на DWI (MPT), n (%)	-	n=37*** Ограничивает — 34 (92) Не ограничивает — 3 (8)
Плотность* паренхимы ПЖ по КТ в нативную фазу, ед.Н.	n=52 44 [38; 49], (20, 60)	-
Плотность* И в нативную фазу по КТ, ед.Н.	n=49 42 [37; 47], (-8, 60)	-
Плотность* И в артериальную фазу по КТ, ед.Н.	n=77 131 [112; 160], (16, 263)	-
Плотность* И в венозную фазу по КТ, ед.Н.	n=38 101 [89; 124], (52, 166)	-
Плотность* И в отсроченную фазу по КТ, ед.Н.	n=30 72 [63; 80], (20, 121)	-
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена опухоль, n (%)	n=30 Однородная — 21 (70%) Неоднородная — 9 (30%; из них 8 (89%) за счет жировых включений)	n=43 Однородная — 4 (9%) Неоднородная — 39 (91%; из них 26 (67%) за счет жировых включений)
Контуры И, n (%)	n=59 Четкие — 53 (90%) Нечеткие — 6 (10%)	n=50 Четкие — 42 (84%) Нечеткие — 8 (16%)
Структура И, n (%)	n=25 Однородная — 8 (32%) Неоднородная — 17 (68%; из них с кистозным компонентом — 4 (24%))	n=22 Однородная — 6 (27%) Неоднородная — 16 (73%; из них с кистозным компонентом — 9 (56%))
Форма И, n (%)	n=53 Округлая — 35 (66%) Овальная — 18 (34%)	n=66 Округлая — 15 (23%) Овальная/неправильная — 51 (77%)
Локализация И, n (%), 95% ДИ)	n=123 Головка — 39 (32% [24%; 41%]) Тело — 31 (25%, [18%; 34%]) Хвост — 53 (43% [34%; 52%])	

Сокращения: И — инсулинома, КТ — компьютерная томография, max — максимальный, MPT без к/у — магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; «+» — положительный результат, ед.Н. — единицы Хаунсфилда, G — Grade, ПЖ — поджелудочная железа, ADC — Apparent Diffusion Coefficient, DWI — диффузионно-взвешенное изображение.

* Me [Q1; Q3], (min, max).

¹ Выбран максимальный размер опухоли из параметров длина-ширина-высота.

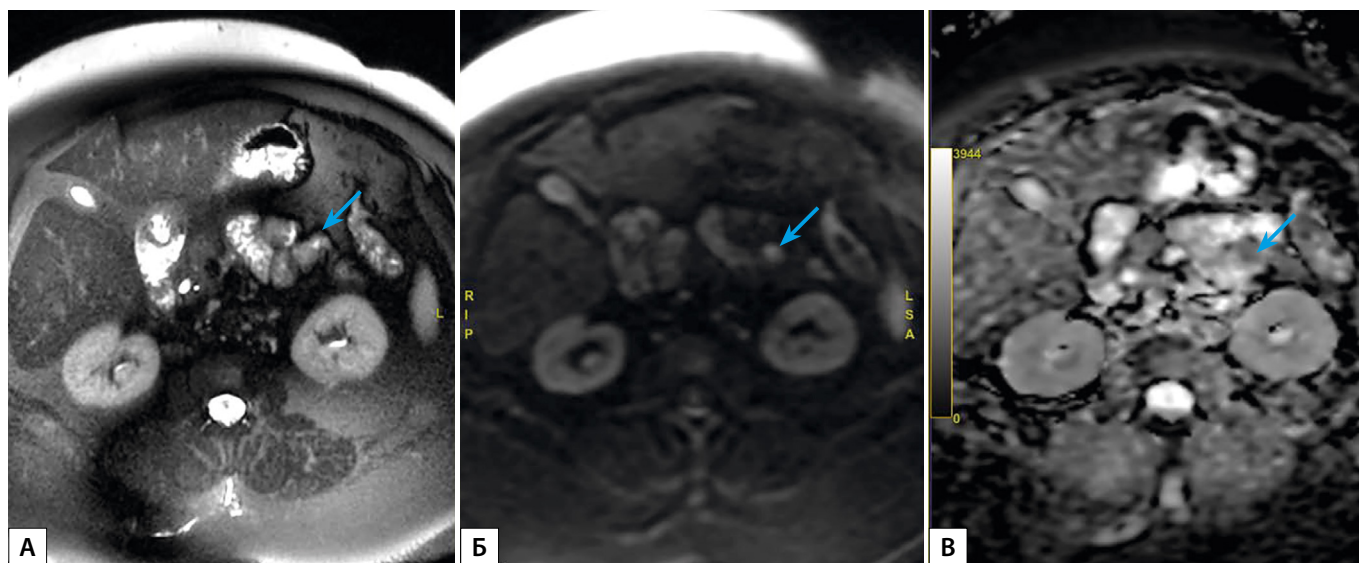


Рисунок 3. МРТ органов брюшной полости без к/у, аксиальная проекция (А — T2-взвешенное изображение с подавлением жира, Б — DWI, В — ADC). В хвосте поджелудочной железы визуализируется образование с признаками ограничения диффузии (синяя стрелка).

Согласно полученным результатам, подтверждены ранее опубликованные данные большинства современных исследований [8, 10–18] о высокой диагностической точности МРТ при топическом поиске инсулин-продуцирующей опухоли ПЖ. Так, в ранее опубликованных работах (охватывающих аналогичный период с 2015 г.) чувствительность МРТ составляла от 79,2 до 94,9% [15, 16, 29].

Важно отметить, что, как по данным КТ, так и по данным МРТ, опухоль выявлена в 83% случаев. Таким образом, необходимость в проведении дополнительных диагностических исследований возникает у небольшого числа пациентов. Примечательно, что, согласно данным литературы, выявляемость инсулиномы при помощи КТ и МРТ, выполненных в одной когорте пациентов, соизмерима с результатами нашего исследования — 80% [30].

Согласно полученным результатам, инсулинома, как правило, является небольшой опухолью — медиана размеров, по данным МРТ, составляет 14 мм, по данным КТ — 15 мм. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными сообщениями [11, 31–33].

На полученных нами изображениях инсулинома, по данным КТ, в 66% случаев имеет округлую, а по данным МРТ без к/у — овальную (в 77% случаев) форму. В большинстве случаев опухоль имеет четкие контуры (по данным МРТ без к/у — в 84% случаев, по данным КТ — в 90% случаев), о чем ранее сообщалось в литературе [34–36]. Поскольку частота инсулиномы определенной формы или с определенным контуром не отличались в группах, мы полагаем, что эти особенности не влияют на выявление опухоли.

В нашем исследовании у 73% пациентов — по данным МРТ без к/у, у 68% пациентов — по данным КТ — опухоль имела неоднородную структуру, что противоречит результатам других авторов [37, 38].

В настоящем исследовании в 16–41% случаев диагностировалась инсулинома с кистозной дегенерацией, в то время как в литературе такая особенность для панкреатических НЭО, в частности для инсулиномы, описана всего в 2–17% случаев [39–41]. Возможно, такие показатели выявляемости кистозной инсулиномы в нашей работе связаны с более детальным описанием опухоли.

Кальцинированная и многоузловая инсулинома диагностирована у одного пациента с отдаленными

метастазами. Таким образом, результаты соответствуют данным литературы о том, что названные признаки характерны для низкодифференцированных опухолей [42–44].

В данное исследование не включались пациенты с казуистически редкой экстрапанкреатической локализацией образований, визуализация которых на МРТ может быть затруднена. В ПЖ в 43% случаев инсулинома была локализована в хвосте (рис. 3). Некоторые авторы [20, 45] сообщали о лучшей Se методов визуализации в отношении инсулиномы определенной локализации в пределах ПЖ. Так, Angeli E. et al. сообщали о лучшей выявляемости МРТ при инсулиномах головки ПЖ (и относительной неэффективности метода при инсулиномах тела ПЖ), а КТ — при инсулиномах тела ПЖ [20]. В других исследованиях Se КТ снижалась при локализации опухоли в хвосте ПЖ [45]. В нашем исследовании значимого преимущества в выявлении опухоли определенной локализации для МРТ или КТ выявлено не было.

Окружающая паренхима ПЖ при КТ была в 70% случаев однородной структуры, тогда как при МРТ без к/у напротив — неоднородной в 91% случаев. При этом не выявлено значимых отличий в отношении плотности паренхимы ПЖ и инсулиномы в нативную фазу при КТ. Как правило, инсулиномы являются гипervasкулярными образованиями и характеризуются высокой плотностью именно в артериальную фазу контрастирования при КТ [21, 46]. Поэтому выполнение КТ без к/у будет малоэффективно при инсулиноме. Однако в ряде случаев гиповаскулярные инсулиномы гипо- или изоденсны окружающей паренхиме ПЖ, что может быть причиной ЛО результатов [21]. При высокой клеточности и фиброзе ткани инсулиномы визуализация может быть затруднена и при МРТ без к/у, в том числе на T2-взвешенных изображениях, на которых опухоль в типичных случаях имеет гиперинтенсивный сигнал [22, 34, 47] (важно отметить, что в нашем исследовании изо-/гипоинтенсивные на T2-взвешенных изображениях опухоли составляли 7% случаев). В таких случаях режим DWI, основанный на определении скорости движения молекул воды в тканях (с расчетом ADC), позволяет диагностировать новообразование (рис. 3) [21, 22, 48].

В обследованной нами когорте у пациентов с визуализацией инсулиномы — как по результатам МРТ, так и по результатам КТ — значения ADC превышали показатели, полученные другими авторами [15, 21], но ниже, чем в клиническом случае Matondang S. et al. [48], что, вероятно, связано с различными диагностическими возможностями аппаратов МРТ. В нашем исследовании значимых отличий показателей ADC при инсулиноме, которая визуализировалась только при помощи МРТ и при помощи обоих методов, не выявлено, как и ограничение диффузии опухолью. В большинстве случаев инсулинома ограничивала диффузию, что соответствует данным других авторов [15, 49]. Отсутствие ограничения диффузии отмечалось только у трех пациентов из обследованной нами когорты. Подобный случай недавно описан в литературе [50], но каких-либо значимых особенностей у пациентки авторы не выявили. При тщательном анализе клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования каких-либо особенностей у наших пациентов без ограничения диффузии в опухоли мы также не обнаружили.

Таким образом, высокая диагностическая точность МРТ без к/у при топическом поиске инсулин-продуцирующей опухоли ПЖ с разнообразными характеристиками, отсутствие лучевой нагрузки и необходимости введения контрастных веществ — это несомненные преимущества данного метода визуализации, что может являться обоснованием для внедрения МРТ без к/у в качестве исследования первого ряда в алгоритм диагностики инсулиномы наравне с КТ с к/у. Последний все еще остается основным методом визуализации инсулиномы, который также используется хирургами для определения топографо-анатомических ориентиров перед предстоящей операцией. Кроме того, крайне перспективно активное повсеместное внедрение телемедицинского экспертного консультирования с электронных носителей и применение искусственного интеллекта в интерпретации данных лучевой диагностики.

Ограничения исследования

Взаимное маскирование результатов МРТ без к/у и референсного метода не применялось, что могло вызвать систематические смещения в оценке результатов. Описания исследований каждой диагностической модальности производилось разными специалистами лучевой

диагностики с разным опытом работы. Результаты настоящего исследования получены на основании данных медицинского центра экспертного уровня с большим накопленным опытом обследования больных с инсулиномой и высокоточным оборудованием, настоящий вывод не может быть экстраполирован на все медицинские учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ без к/у обладает высокими диагностическими чувствительностью, специфичностью, прогностическими ценностями положительного и отрицательного результатов при визуализации инсулиномы, независимо от ее топографических и патоморфологических/иммуногистохимических характеристик. В связи с этим, а также ввиду отсутствия лучевой нагрузки и необходимости введения контрастных веществ, МРТ без к/у может быть рекомендована в качестве метода визуализации инсулиномы первого ряда наравне с КТ с к/у.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-310 от 20.04.2022).

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

Участие авторов. Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; участие в проведении инструментальных исследований; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. — помощь в разработке концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; Нуралиева Н.Ф. — помощь в сборе материала; подготовка статьи к публикации; Тарбаева Н.В. — проведение инструментальных исследований пациентам; Реброва О.Ю. — внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Мокрышева Н.Г. — одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zhao K, Patel N, Kulkarni K, et al. Essentials of insulinoma localization with selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):1–14. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9103091>
2. Fu J, Zhang J, Wang Y, et al. Comparison of angio-CT versus multidetector CT in the detection and location for insulinomas. *Clinical Radiology*. 2020;75(10):796.e11–796.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.05.012>
3. An L, Li W, Yao KC, et al. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):675–680. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.09.014>
4. McAuley G, Delaney H, Colville J, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.06.005>
5. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
6. Zhu L, Xue H, Sun H, et al. Insulinoma detection with MDCT: Is there a role for whole-pancreas perfusion? *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(2):306–314. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16351>
7. Lin XZ, Wu ZY, Tao R, et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma - Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. *European Journal of Radiology*. 2012;81(10):2487–2494. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.028>
8. Song P, Yan JY, Wang Y, Li X. Value of multi-detector computed tomography during intra-arterial infusion of contrast medium for locating insulinomas. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(3). doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519889432>

9. Yang Y, Shi J, Zhu J. Diagnostic performance of noninvasive imaging modalities for localization of insulinoma: A meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2021;145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110016>
10. Antwi K, Fani M, Heye T, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(13):2318–2327. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4101-5>
11. Hasanov R, Samadov E, Bayramov N, et al. Surgical management of insulinomas at the Azerbaijan medical university: A retrospective study of 21 cases over a 10-year period. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(5):1262–1269. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-2001-150>
12. Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, et al. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma. *Pancreatolgy*. 2011;11(5):487–495. doi: <https://doi.org/10.1159/000330208>
13. Owen NJ, Sohaib SAA, Peppercorn PD, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol*. 2001;74(886):968–973. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.74.886.740968>
14. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of Small, Functional Islet Cell Tumors in the Pancreas: Selection of MR Imaging Sequences for Optimal Sensitivity. *Radiology*. 2000;214(2):483–490. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.214.2.00fe32483>
15. He M, Xu J, Sun Z, et al. Prospective Comparison of Reduced Field-of-View (rFOV) and Full FOV (fFOV) Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Assessment of Insulinoma: Image Quality and Lesion Detection. *Acad Radiol*. 2020;27(11):1572–1579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2019.11.019>
16. Zhu L, Xue H, Sun Z, et al. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(6):1648–1655. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.25709>
17. Jyotsna VP, Pal S, Kandasamy D, et al. Evolving management of insulinoma: Experience at a tertiary care centre. *Indian Journal of Medical Research*. 2016;144:771–777. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1477_14
18. Krieger AG, Smirnov AV, Berelavichus SV, et al. Organic hyperinsulinism: radiological diagnostics and surgical treatment. *Khirurgiya (Mosk)*. 2016;(6):14–29. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016614-22>
19. Andreassen M, Ilett E, Wiese D, et al. Surgical Management, Preoperative Tumor Localization, and Histopathology of 80 Patients Operated on for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6129–6138. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem.2019-01204>
20. Angeli E, Vanzulli A, Castrucci M, et al. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom Imaging*. 1997;22(3):295–303. doi: <https://doi.org/10.1007/s002619900193>
21. Shi Z, Li X, You R, et al. Homogenous isoattenuating insulinoma on biphasic contrast-enhanced computed tomography: Little benefits of diffusion-weighted imaging for lesion detection. *Oncol Lett*. 2018;16(3):3117–3125. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9037>
22. Anaye A, Mathieu A, Closset J, et al. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP*. 2009;10(5):528–31
23. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709–28. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
24. Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. 2020 г. [Neuroendokrinnye opuholi. Klinicheskie rekomendacii. 2020 (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/610_1
25. Ponzi E, Maiorana A, Lepri FR, et al. Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. *J Pediatr*. 2018;202:272–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.050>
26. Cavalcanti MS, Gönen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications. *Int J Endocr Oncol*. 2016;3(3):203–219. doi: <https://doi.org/10.2217/ije-2016-0006>
27. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–174. doi: <https://doi.org/10.2307/2529310>
28. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Парнова В.А., и др. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2016. — Т. 21. — №1. — С. 21–27. [Egorov AV, Musaev GK, Fominykh EV, Kondrashin SA, Parnova VA, et al. Evolution of topical diagnostic algorithm for pancreatic hormone-producing neuroendocrine tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):21–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016121-27>
29. Fu J, Liu F, Yuan K, et al. The Value of Hybrid Angio-CT in Preoperative Detection and Localization of Insulinomas: A Single-Center Retrospective Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(4):633–638. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1847-2>
30. Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B, et al. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):971–8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0056>
31. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg*. 2012;147(3):261–6. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.1843>
32. Хацимова Л.С., Каронова Т.Л., Цой У.А., Яневская Л.Г., Гринева Е.Н. Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 212–218. [Khacimova LS, Karonova TL, Tsoy UA, Ianevskaia LG, Grineva EN. Insulinoma: diagnostic features and treatment management. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):212–218. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634212-218>
33. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg*. 2008;247(1):165–72. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815792ed>
34. Inan N, Arslan A, Akansel G, et al. Unusual magnetic resonance image of an insulinoma with extensive desmoplastic reaction. *JOP*. 2008;9(1):61–6
35. Afonso PD, Duarte S, Barata MJ, Camacho R. A type of pancreatic islet cell tumor: Insulinoma. A case report. 2007. doi: <https://doi.org/10.1594/EURORAD/CASE.6144>
36. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. In: *Neuroendocrinology*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1159/000471879>
37. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics*. 2020;40(5):1240–1262. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2020200025>
38. AlJadid S. Insulinoma: Literature's Review (2). *Endocrinol Int J*. 2015. doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2015.02.00031>
39. Sumarac-Dumanovic M, Micic D, Krstic M, et al. Pitfalls in diagnosing a small cystic insulinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2007;1:181. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-181>
40. Tamagno G, Maffei P, Pasquali C, et al. Clinical and diagnostic aspects of cystic insulinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(12):1497–501. doi: <https://doi.org/10.1080/00365520510024160>
41. Kou HW, Yu MC, Chong SW, Hsu HY, Chou HH, et al. Successful Localization and Resection of Small Pancreatic Cystic Insulinoma Using Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Case Report and Literature Review. *Pancreas*. 2020;49(10):1388–1392. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001678>
42. Balci NC, Semelka RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *Eur J Radiol*. 2001;38(2):113–9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(01\)00296-0](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00296-0)
43. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):829–37. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
44. Kann P, Bitteringer F, Engelbach M, et al. Endosonography of insulin-secreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: criteria for benignancy and malignancy. *Eur J Med Res*. 2001;6(9):385–90

45. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC, et al. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):195-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.013>
46. Taieb D, Legmann P, Prat F, et al. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):185-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.008>
47. Ciaravino V, De Robertis R, Tinazzi Martini P, et al. Imaging presentation of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Insights Imaging.* 2018;9(6):943-953. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0658-6>
48. Matondanga S, Suwita BM, Budianto T, Krisnuhonib E. Atypical CT and MR imaging of insulinoma: A case report. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports.* 2021;19:100075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100075>
49. Agrawal N, Kar SS, Singh A, et al. Diffusion-weighted MRI in Localization of Insulinoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020;24(2):222-224. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_636_19
50. Soyoye DO, Atolani SA, Adetunji TA, Alatisi OI. Insulinoma Presenting as Seizures: Challenges of Managing a Rare Disease in a Resource-challenged Setting. *JCEM Case Rep.* 2023;2(1):luad162. doi: <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad162>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, к.м.н. [Nurana F. Nuralieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nuralieva.nurana@endocrincentr.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: Tarbaeva.Natalya@endocrincentr.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: rebrova.olga@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 23.10.2023. Рукопись одобрена: 21.08.2024. Received: 23.10.2023. Accepted: 21.08.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Тарбаева Н.В., Реброва О.Ю., Мокрышева Н.Г. МРТ без контрастного усиления — высокоточный метод визуализации инсулиномы // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №3. — С. 24-35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12825>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Tarbaeva NV, Rebrova OYu, Mokrysheva NG. MRI without contrast enhancement is a highly accurate method of imaging insulinoma. *Endocrine surgery.* 2024;18(3):24-35. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12825>

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ВСЛЕДСТВИЕ ЭКТОПИРОВАННОЙ В СРЕДОСТЕНИЕ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.Б. Топольницкий^{1,3}, Т.А. Милованова¹, Д.Г. Апальков^{1,3*}, Е.Е. Бибик², А.И. Гончарова¹, М.О. Цветухин¹

¹ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» Томск, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

В последнее время все большую актуальность приобретает первичный гиперпаратиреоз, представляющий собой значимую медико-социально проблему. Высокая распространенность форм без выраженной клинической симптоматики, а также низкая осведомленность врачей относительно данной патологии приводит к поздней диагностике, отсроченному началу лечения и, как следствие, развитию серьезных полисистемных осложнений с повышенным риском преждевременной смерти. При этом своевременная диагностика заболевания основана на сравнительно доступных лабораторных исследованиях — уровня кальция и паратгормона в крови, а визуализацию аденомы в большинстве случаев обеспечивают ультразвуковое исследование и сцинтиграфия. В данной статье рассмотрен клинический случай первичного гиперпаратиреоза вследствие расположенной в средостении аденомы околощитовидной железы, отсутствие своевременного лечения которого стало причиной длительного страдания пациентки и развития тяжелых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; аденома околощитовидной железы; гиперкальциемия.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM CAUSED BY AN ECTOPIC PARATHYROID ADENOMA IN THE MEDIASTINUM

© Evgeniy B. Topolnitskiy^{1,3}, Tatyana A. Milovanova¹, Dobrynya G. Apalkov^{1,3*}, Ekaterina E. Bibik², Alina I. Goncharova¹, Mikhail O. Tsvetukhin¹

¹Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Recently, primary hyperparathyroidism, which represents a medical and socially significant problem, has become increasingly relevant. The high prevalence of forms without pronounced clinical symptoms, as well as the low awareness of doctors regarding this pathology, lead to late diagnosis, delayed initiation of treatment and, as a consequence, the development of serious multisystem complications with a higher risk of premature death. At the same time, early diagnosis is based on relatively laboratory tests — serum calcium and parathyroid hormone, and visualization of the adenoma in most cases is provided by ultrasound examination and scintigraphy. This article is a case report of primary hyperparathyroidism caused by an ectopic parathyroid adenoma located in the mediastinum, when late treatment led to the patient's long-term suffering and the development of severe complications.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; parathyroid adenoma; hypercalcemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие первичной патологии околощитовидной железы, чаще всего (85–90% случаев) солидной аденомы [1, 2]. Распространенность ПГПТ в мире колеблется в широких пределах, прежде всего из-за отсутствия крупных многоцентровых исследований, стандартизированных критериев оценки и определения формы ПГПТ. По последним данным, его распространенность составляет от 0,5 до 34 на 1000 человек. Чаще всего данным заболеванием болеют женщины в период постменопаузы. Соотношение

мужчин и женщин в возрасте после 45 лет составляет 1:3, до 45 лет оно примерно одинаковое [3].

Симптомы ПГПТ в большинстве случаев обусловлены гиперкальциемией. Классическими проявлениями этой патологии считаются снижение минеральной плотности костей (МПК) и фиброзно-кистозный остеит, нефролитиаз и нефрокальциноз, полиурия и полидипсия, язвенная болезнь, панкреатит, неврологические и психиатрические проявления [4]. В последние годы клиническая картина ПГПТ значительно изменилась, и вместо случаев с тяжелым поражением почек и костей заболевание все чаще диагностируется только на основании измененных результатов лабораторных исследований [1]. Причем у пациентов могут развиваться остеопороз и компрессионные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

переломы позвонков со стертым неспецифическим болевым симптомом. Также выделяют нормокальциемические варианты ПГПТ. В ряде случаев на первый план заболевания могут выступать неклассические осложнения, которыми принято считать артериальную гипертензию, сердечно-сосудистые заболевания, гипергликемию, мышечную слабость, повышенную утомляемость, а также снижение общего качества жизни [5].

Учитывая тяжесть осложнений и высокую инвалидизацию пациентов, ПГПТ требует особого внимания, так как ранняя диагностика способствует снижению расходов на сопровождение пациентов с этим заболеванием. В связи с отсутствием скрининговых обследований с определением концентрации кальция крови большая часть случаев в популяции остается не выявленной [3].

Данный клинический случай показывает важность своевременной диагностики и начала лечения ПГПТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 68 лет, была госпитализирована в феврале 2023 г. в терапевтическое отделение Томской областной клинической больницы для коррекции гипотензивной терапии в связи с кризовым течением гипертонической болезни. При поступлении женщина предъявляла жалобы на повышение артериального давления (АД) до 240/110 мм рт.ст., нелокализованные головные боли без связи с физической нагрузкой, боли в правом тазобедренном суставе во время движений, выраженную общую и мышечную слабость, особенно дистальных частей рук и ног, периодическую сухость во рту.

Из анамнеза установлено, что в 2016 г. в возрасте 61 года она впервые обратилась к эндокринологу с жалобами на першение и ощущения кома в горле, дискомфорт при глотании. При обследовании были выявлены повышенный уровень ПТГ до 290 пг/мл и гипокальциемия — 1,9 ммоль/л. При скинтиграфии определялись признаки гиперфункции левой нижней околощитовидной железы (ОЩЖ). На основании снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаков хронической болезни почек (ХБП) в стадии С3А был установлен диагноз вторичного гиперпаратиреоза, назначен холекальциферол в дозировке 4000 МЕ в сутки с рекомендацией динамического контроля ПТГ и кальция крови. Однако показатели кальций-фосфорного обмена в последующем не исследовались. Прием холекальциферола пациентка прекратила самостоятельно. На тот период в анамнезе уже были заре-

гистрированы артериальная гипертензия с 45 лет, инсульт по ишемическому типу с правосторонним гемипарезом в 50 лет, эндопротезирование левого коленного сустава в 2015 г. В 2017 г. произошел асептический некроз головки правой бедренной кости, по этому поводу выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава, в 63 года (2019 г.) — эндопротезирование правого коленного сустава. В 2020 г. диагностирован асептический некроз головки левой бедренной кости, после осмотра травматолога-ортопеда было запланировано эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В этом же году при эзофагогастродуоденоскопии была обнаружена язва по малой кривизне тела желудка, что расценили как впервые выявленную язвенную болезнь, пациентке была назначена противоязвенная терапия. В 2022 г. консультирована нефрологом, отмечено прогрессирование ХБП до С3Б стадии (СКФ — 32 мл/мин), повышение уровня кальция крови до 2,9 ммоль/л и ПТГ — 697,4 пг/мл. Несмотря на отягощенный анамнез по сопутствующим заболеваниям, выраженность клинических проявлений и нарушений кальциевого обмена, лечебно-диагностических рекомендаций не было дано. В дополнение к анамнезу диагностирован хронический калькулезный холецистит, неактивный хронический вирусный гепатит С, многоузловой эутиреоидный зоб. При лабораторных исследованиях последние 7 лет наблюдался постоянно значительно повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Менопауза у пациентки наступила в 45 лет.

При поступлении в отделение общее состояние пациентки соответствовало средней степени тяжести. Она передвигалась с помощью трости, отмечалась шаткость походки и трудности в перемене положения тела за счет выраженной мышечной слабости и ожирения. Рост — 156 см, вес — 86 кг, объем талии — 126 см, индекс массы тела (ИМТ) — 35,3 кг/м² с преимущественным отложением жировой ткани по абдоминальному типу. Отмечалась сухость кожных покровов и незначительное снижение тургора кожи. Визуально щитовидная железа не была увеличена, при пальпации эластичная, безболезненная, узлы не определялись. Тоны сердца приглушенные, ритмичные с частотой сердечных сокращений 59 в минуту, пульс — 59 в минуту. АД — 145/95 мм рт.ст. Со стороны костно-мышечной системы отмечалась отечность в области коленных суставов и снижение мышечного тонуса мышц нижних конечностей.

В биохимическом анализе крови (табл. 1) были выявлены гиперкальциемия, гиперкалиемия, гипергликемия,

Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови больной при госпитализации

Показатель	Значение	Референтный диапазон
Кальций _{скорр} (ммоль/л)	2,91	2,20–2,65
Альбумин (г/л)	37,8	35–52 г/л
Калий (ммоль/л)	5,60	3,5–5,1
Глюкоза (ммоль/л)	6,5	3,3–6,1
Паратгормон (пг/мл)	1220	15–65
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	216	30–120
Креатинин (мкмоль/л)	150	58–96
СКФ (СКД-EPI; мл/мин/1,73 м ²)	30	>90

Примечание. Кальций_{скорр} — кальций, скорректированный на альбумин.

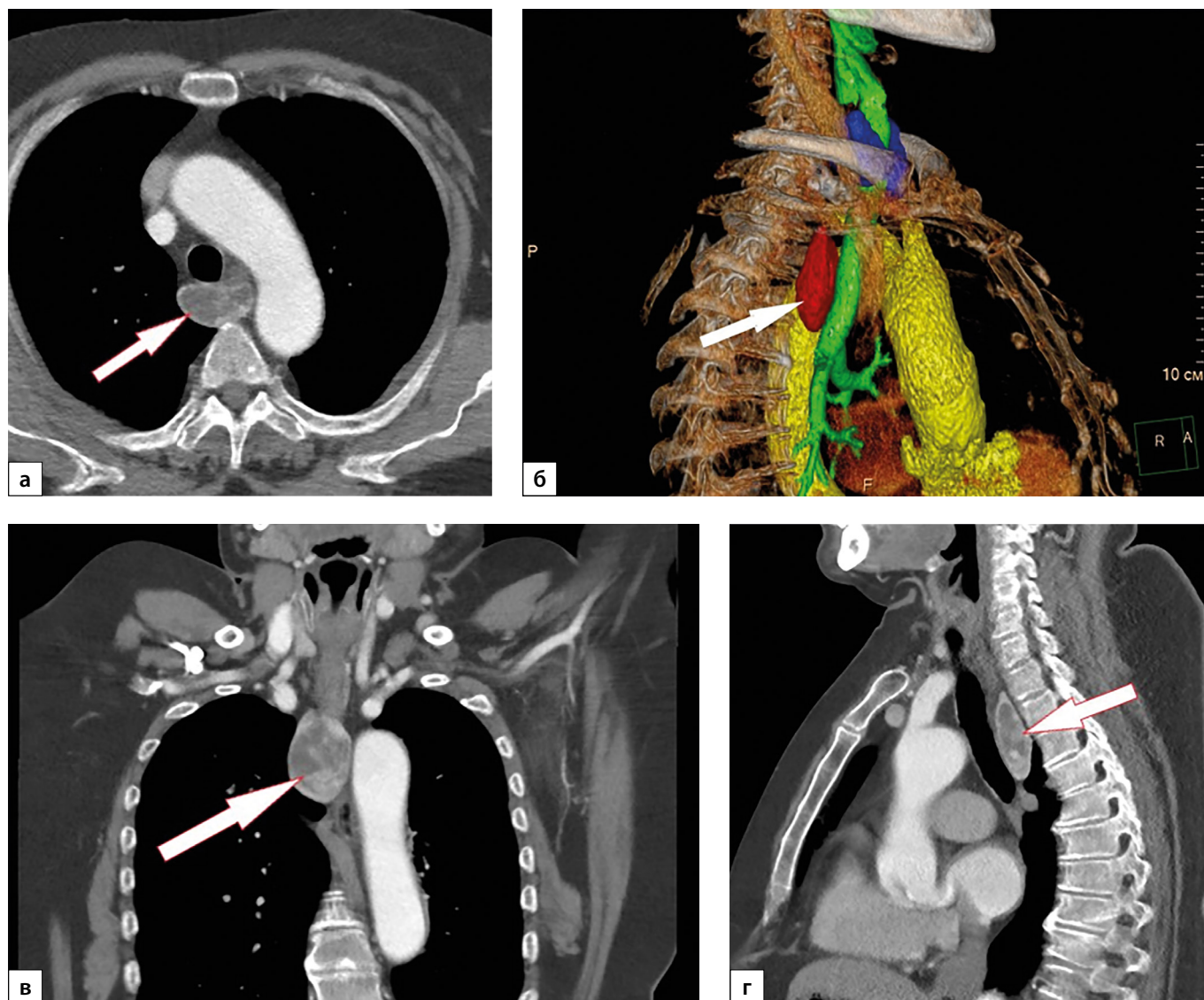


Рисунок 1. СКТ ОГК с контрастированием.

а — горизонтальный срез; б — трехмерная компьютерная модель; в — фронтальный срез; г — сагиттальный срез.

повышенный уровень ПТГ, ЩФ, мочевины и креатинина. СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI, составила 30 мл/мин/1,73 м², что соответствует стадии ХБП СЗБ. В общем анализе крови наблюдались признаки гипохромной нормоцитарной анемии легкой степени, ускорение скорости оседания эритроцитов и снижение гематокрита. Показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 6,2%.

В связи с подтвержденными лабораторными признаками ПГПТ проведена топическая диагностика. При ультразвуковом исследовании щитовидная железа не была увеличена в объеме, смешанной эхогенности, неоднородной структуры с мелкими линейными гиперэхогенными включениями; в правой доле, ближе к задним отделам, — гипоэхогенный узел с гипоэхогенным ободком, размерами 8х9х7 мм, подобный узел — в левой доле в средних отделах, размерами 7х13х9 мм, также в обеих долях — более мелкие узловатые образования и гипоэхогенные участки диаметром до 5 мм, повышена васкуляризация узлов по периферии, регионарные лимфоузлы не увеличены. В проекции ОЩЖ образования достоверно не визуализированы.

По результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) шеи и грудной клетки с внутривенным контрастированием, определялось мягкотканое новообразование верхне-заднего средостения, размерами 50х25 мм, прилежащее к мембранозной части грудного отдела трахеи, аорте и пищеводу, без признаков их прорастания; очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани не обнаружено (рис. 1). Дополнительно проведенная сцинтиграфия ОЩЖ с 99mTc-технетрилом (MIBI) подтвердила наличие в верхнем средостении опухоли эктопированной ОЩЖ (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружен конкремент в желчном пузыре, диффузные изменения печени и почек.

Учитывая анамнестические данные, клинко-рентгенологические и лабораторно-инструментальные исследования, был выставлен диагноз ПГПТ, вызванный опухолью эктопированной околощитовидной железы в верхнезаднее средостение. Согласно выбранной стратегии, коррекция электролитных нарушений проводилась препаратом цинакальцет в дозировке 30 мг 1 раз в сутки, инфузионной и диуретической терапией. Однако

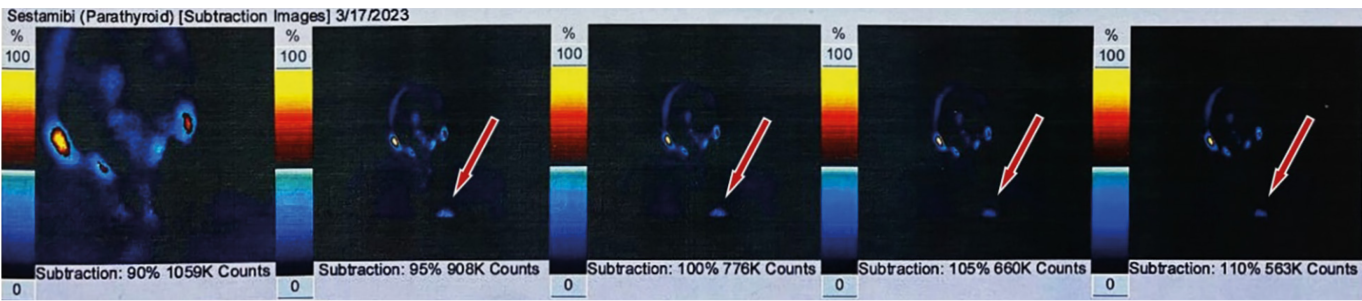


Рисунок 2. Сцинтиграфия ОЩЖ (MIBI).

в связи с отсутствием эффективности консервативного лечения у пациентки имелись абсолютные показания для хирургической операции.

Больная была переведена в хирургическое торакальное отделение, и коллегиально решено использовать малоинвазивный доступ. В левом боковом положении при однократной интубации в марте 2023 г. выполнено двухпортовое видеоассистированное удаление новообразования средостения, дренирование правой плевральной полости. Опухоль интимно прилежала к грудному отделу трахеи и пищеводу, ультразвуковым диссектором прецизионно выделена и удалена с прилежащей жировой клетчаткой. Макроскопически образование ОЩЖ было до 5 см в диаметре, овальной формы, тугоэластичной консистенции, на разрезе — вишнево-коричневого цвета, выбухающее на разрезе. Патоморфологическая картина опухоли была представлена оксифильными клетками с обильной зернистой цитоплазмой без признаков атипии с низкой митотической активностью и без некрозов, что расценено как эктопированная ткань ОЩЖ с формированием аденомы.

В первые часы после экстубации в условиях отделения реанимации у пациентки были отмечены признаки нарастающего газового синдрома (правосторонний пневмоторакс, пневмомедиастинум, межтканевой эмфиземы) с дыхательной недостаточностью, и выявлен линейный дефект мембранозной части грудного отдела трахеи до 25 мм. Выполнена экстренная торакотомия и ушивание дефекта трахеи. После повторной экстубации и стабилизации состояния на 2-е сутки после операции женщина переведена в профильное отделение. На фоне комплексного лечения ее состояние постепенно улучшилось, регрессировали подкожная и межтканевая эмфизема, пневмоторакс, пневмомедиастинум. В послеоперационном периоде для коррекции уровня кальция крови был назначен кальция карбонат в дозе 2 г в сутки

и холекальциферол 4000 МЕ в сутки. Проводился послеоперационный мониторинг лабораторных показателей (табл. 2). На момент выписки из стационара на фоне терапии сохранялась умеренная гипокальциемия без клинической симптоматики и повышение уровня ПТГ при стабильно сниженной фильтрационной функции почек (СКФ (СКД-EPI) 34 мл/мин/1,73 м²). Показатели остальных анализов были без значимых отклонений.

Пациентка была выписана на 21-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и эндокринолога по месту жительства с рекомендацией приема назначенной терапии и динамического контроля показателей ПТГ, кальция крови и СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы ПГПТ из довольно редкого заболевания переместился на 3 место по распространенности, уступая лишь сахарному диабету и заболеваниям щитовидной железы [6]. Во многом на это повлияло внедрение рутинного биохимического скрининга с начала 1970-х гг. в странах Северной Америки и Западной Европы. В странах, в том числе России, где активный скрининг не проводится, ПГПТ регистрируют гораздо реже. Для диагностики заболевания предложено использовать определение в крови уровней общего кальция, ПТГ, фосфора, креатинина, альбумина, 25(OH)D, а также суточную экскрецию кальция с мочой для исключения доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии, принципы лечения которой кардинально отличаются. При подозрении на нормокальциемический вариант ПГПТ или у пациентов с гипоальбуминемией следует оценивать уровень ионизированного кальция в сыворотке, а для общего скрининга достаточно определять кальций, скорректированный на альбумин [2].

Таблица 2. Показатели уровня кальция, альбумина и паратгормона в крови до и после операции

Показатель	Перед операцией	О П Е Р А Ц И Я	После операции, сутки				
			1	2	3	15	21
Ca _{с_{корр}} (2,20–2,65 ммоль/л)	3,14		2,42	2,48	2,18	2,04	2,09
Альбумин (35–52 г/л)	36,2		32,3	30,3	36,7	35,8	38,2
ПТГ (15–65 пг/мл)	1320,1		229,3	-	-	106,0	104,2

Примечание. Ca_{с_{корр}} — кальций, скорректированный на альбумин, ПТГ – паратгормон.

Представленный нами клинический случай показывает важность своевременной диагностики и лечения ПГПТ. Пациентке неоднократно проводились эндопротезирование суставов по поводу остеоартроза, который мог быть обусловлен развитием эрозивной артропатии вследствие субпериостальной, субхондральной резорбции и кальцификации суставного хряща, описанных при ПГПТ [7]. На протяжении длительного времени у женщины также наблюдалось повышение ЩФ, что можно считать косвенным маркером повышенной костной резорбции [8]. Кроме того, у больной развилась язвенная болезнь желудка и постепенно снижалась СКФ. Следует отметить, что у пациентки наблюдались не только привычные, классические симптомы ПГПТ. Неконтролируемая артериальная гипертензия, НТГ, на что указывает повышенный уровень гликированного гемоглобина, выраженная мышечная слабость в дистальных частях конечностей также, вероятно, обусловлены прогрессированием данного заболевания. Обращало на себя внимание ухудшение контроля АД с частыми гипертоническими кризами и нарушением мозгового кровообращения. Однозначного влияния ПГПТ на ренин-ангиотензиновую систему не обнаружено, однако в нескольких исследованиях продемонстрировано снижение ангиотензина II и альдостерона после удаления аденомы ОЩЖ [9, 10].

Кроме артериальной гипертензии, при различных вариантах ПГПТ чаще диагностируются нарушения углеводного обмена, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Патогенетические механизмы формирования этих нарушений при гиперфункции ОЩЖ не до конца ясны, однако существует ряд гипотез. Предполагается, что на фоне гиперкальциемии избыточная активация кальций-чувствительного рецептора (CaSR) может приводить к нарушению толерантности к глюкозе вследствие уменьшения массы островков поджелудочной железы и гипoinsулинемии, а также отсутствия глюкозоопосредованного подавления секреции глюкагона. Повышенный уровень ПТГ также ассоциирован со снижением чувствительности транспортера глюкозы GLUT4 на мембране клеток мышечной и жировой тканей мышей линии 3T3-L1. Не исключается влияние на углеводный обмен и таких продуктов костного метаболизма как остеокальцин [10, 11].

Вследствие отсутствия однозначных клинических, лабораторных и инструментальных данных за ПГПТ при первом посещении эндокринолога нарушение кальциевого обмена было трактовано как вторичный гиперпаратиреоз, из-за чего дальнейший диагностический поиск не производился. На протяжении 7 лет с момента обнаружения нарушений кальциевого обмена и посещения врачей различных специальностей никто не придавал должного значения симптомам ПГПТ, и несвоевременная диагностика заболевания привела к значительному росту опухоли. Размеры образования и тяжесть течения ПГПТ не исключали злокачественное поражение ОЩЖ. Рак ОЩЖ встречается в менее чем 1% случаев и характеризуется более стремительным ростом и агрессивным течением, высокими значениями гиперкальциемии и ПТГ, частым сочетанием таких осложнений, как фиброзно-кистозный остеоит и нефролитиаз [2]. В нашем случае высокий уровень ПТГ, вероятно, был обусловлен и вторичной реакцией на сниженную СКФ.

По литературным данным, частота эктопированных аденом ОЩЖ варьирует от 15 до 25%. Данный случай представляет клинический интерес из-за редкости эктопического расположения аденомы в средостении, что встречается в 1–2% всех атипично расположенных паратиром [6, 13, 14]. Особенность локализации этого типа опухоли не позволила визуализировать ее при УЗИ, а ориентировочное расположение по данным планарной сцинтиграфии было точно топографо-анатомически определено с помощью СКТ грудной клетки, что подчеркивает необходимость проведения нескольких визуализирующих исследований для топической диагностики опухоли.

В настоящее время приоритет при удалении опухолей средостения отдается в пользу применения малоинвазивных видеоторакоскопического или робот-ассистированного доступа, что обусловлено их значимыми преимуществами в виде меньшей интенсивности болевого синдрома и частоты послеоперационных осложнений, сокращения периода госпитализации и лучшего косметического эффекта [15]. Однако несмотря на лучшую визуализацию, неотъемлемым условием для применения этой хирургической технологии является точная дооперационная топическая диагностика [16].

Достаточно большой объем эктопированной аденомы ОЩЖ, длительное интимное прилегание к стенке мембранозной части трахеи привели к ее дегенеративно-дистрофическим изменениям и истончению с последующим нарушением анатомической целостности при минимальном воздействии манжеты эндотрахеальной трубки. Поэтому это обстоятельство необходимо учитывать и проводить преднамеренное укрепление стенки трахеи прилежащими тканями, как это осуществляется в подобных случаях для предупреждения послеоперационных осложнений [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду многообразия клинических проявлений ПГПТ врачам любой специальности следует помнить об этом заболевании и при подозрении проводить диагностический поиск. Учитывая распространенность малосимптомных форм, целесообразно внедрять рутинный биохимический скрининг, перенимая опыт зарубежных коллег. Следует обращать внимание не только на классические, но и на менее специфичные симптомы гиперпаратиреоза: эрозивная артропатия, плохо контролируемая артериальная гипертензия, гипергликемия и мышечная слабость должны насторожить врача любой специальности, ведь ранняя диагностика и лечение ПГПТ позволит избежать тяжелых полисистемных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Яневская Л.Г., Каронова Т.Л., Слепцов И.В. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клинические формы и их особенности. Результаты ретроспективного исследования // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2019. — Т.15. — №1. — С. 19-29. [Yanevskaya LG, Karonova TL, Sleptsov IV, et al. Primary hyperparathyroidism: clinical forms and their features. Retrospective study. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(1):19-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10213>
2. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
3. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Маганева И.С., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №4. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Dobrev EA, Maganava IS, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4): 300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9946>
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
5. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(3):525-535. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1061>
6. Васильев П.В., Скоробогатов М.М., Джафарова Б.З., Семков Н.Г., Климович Н.В. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с эктопированной аденомой паращитовидной железы в средостение // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2023. — №2. — С.73–76. [Vasiliev PV, Skorobogatov MM, Dzhaifarova BZ, Semkov NG, Klimovich NV. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism with ectopic parathyroid adenoma in the mediastinum. *Pacific Medical Journal*. 2023;2:73–76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-2-73-76>
7. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе // *Остеопороз и остеопатии*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С.10-18. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(4):10-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9783>
8. Закиров Ф.Х., Красильников А.А., Лубышев Е.А., Чубанова Г.Р. Перспективы использования биомаркеров остеопороза в диагностике и лечении // *Хирургическая практика*. — 2019. — №1. — С. 45-47. [Zakirov FN, Krasilnikov AA, Lubyshv EA, Chubanova GR. Perspectives of usage osteoporosis biomarkers in diagnostics and treatment. *Surgical practice*. 2019;(1):45-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.45-47>
9. Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К. и др. Динамика параметров ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 63–69. [Dobrev EA, Bibik EE, Eremkina AK, et al. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (10): 63–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000725>
10. Добрева Е.А., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Мокрышева Н.Г. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №6. — С. 630–638 [Dobrev EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova OYu, Nikankina LV, Malysheva NM, Mokrysheva NG. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patient s with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(6):630–638. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638>
11. Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупина Ю.А., Добрева Е.А., Мокрышева Н.Г. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 459–466. [Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, Dobrev EA, Mokrysheva NG. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):459-466. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12436>
12. Babinsky VN, Hannan FM, Ramracheya RD et al. Mutant Mice With Calcium-Sensing Receptor Activation Have Hyperglycemia That Is Rectified by Calcilytic Therapy. *Endocrinology*. 2017;158(8):2486-2502. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00111>
13. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. — 2019. — Т. 13. — №4. — С. 153-174. [Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, et al. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine surgery*. 2019;13(4): 153-174. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12241>
14. Khalaf SH, Sarwani AA, George SM, Al Saeed MK. Primary hyperparathyroidism caused by an ectopic parathyroid adenoma in an uncommon location: a case report. *J Taibah Univ Med Sc* 2021;16(5):782e787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.02.010>
15. Топольницкий Е.Б., Бородин Ю.А. Видеоторакоскопические вмешательства при опухолях и кистах средостения // *Эндоскопическая хирургия*. — 2020. — Т. 26. — №6. — С. 17-21. [Topolnitskiy EB, Borodina YuA. Videothoracoscopic interventions for tumors and cysts of the mediastinum. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(6):17-21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop20202606117>
16. Яблонский П.К., Кузьмичев А.С., Шепичев Е.В., Акинчев А.Л., Матвеева З.С. Роботизированная торакоскопическая паратиреоидэктомия при эктопированной в средостение аденоме околощитовидной железы // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. — 2021. — Т. 180. — №1. — С. 89–93. [Yablonsky PK, Kuzmichev AS, Shepichev EV, Akinchev AL, Matveeva ZS. Robotic thoracoscopic parathyroidectomy for ectopic mediastinal parathyroidadenoma. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):89–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-1-89-93>
17. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Шефер Н.А., Ходоренко В.Н., Гюнтер В.Э. Замещение циркулярных дефектов трахеи лоскутом аутоперикарда в комбинации с никелид-титановой сеткой (экспериментальное исследование) // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2012. — Т. XIX. — №3. — С. 97–99. [Topolnitskiy EB, Dambaev GTs, Shefer NA, Khodorenko VN, Gunther VE. Replacement of circular defects of the trachea by a flap autopericard in combination with Nickel-titanium mesh (experimental study). *Vestnik of new medical technologies*. 2012;XIX(3):97–99 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Апальков Добрыня Геннадьевич [Dobrunya G. Apalkov, MD];** адрес: Россия, 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96 [address: 96 Ivana-Chernykh str., 634063, Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8482-0239>; e-mail: doctor.apalkov@gmail.com

Топольницкий Евгений Богданович, д.м.н., доцент [Evgeniy B. Topolnitskiy, MD, ScD, docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>; eLibrary SPIN: 6744-9541; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru

Милованова Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatyana A. Milovanova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8848-2267>; e-mail: t.milovanova@gmail.com

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. научный сотрудник [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Гончарова Алина Игоревна [Alina I. Goncharova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1200-6912>;

e-mail: kuznetsova-alina@mail.ru

Цветухин Михаил Олегович [Mikhail O. Tsvetukhin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7828-9623>;

e-mail: Mcvetuhin@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 17.11.2023. Рукопись одобрена: 03.02.2024. Received: 17.11.2023. Accepted: 03.02.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Топольницкий Е.Б., Милованова Т.А., Апальков Д.Г., Бибик Е.Е., Гончарова А.И., Цветухин М.О. Первичный гиперпаратиреоз вследствие эктопированной в средостение аденомы околощитовидной железы (клинический случай) // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — № 3. — С. 36-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12840>

TO CITE THIS ARTICLE:

Topolnitskiy EB, Milovanova TA, Apalkov DG, Bibik EE, Goncharova AI, Tsvetukhin MO. Primary hyperparathyroidism caused by an ectopic parathyroid adenoma in the mediastinum (case report). *Endocrine surgery*. 2024;18(3):36-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12840>

