



# ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

## Endocrine Surgery



Том  
Volume

18

Выпуск  
Issue

4

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  
Socienet  
Ulrich's Periodicals Directory  
WorldCat  
Cyberleninka  
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

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

# Эндокринная хирургия

Том 18, №4

Октябрь-Декабрь

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 14.01.2025 г.  
Подписано в печать 12.03.2025 г.  
Формат 60X90/8  
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. БЕЛЬЦЕВИЧ, 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 4 October-December 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)

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

| ОБЗОР   |    | REVIEW  |
|---|----|---|
| Ю.Ю. Соколов, Д.Н. Бровин, Р.А. Ахматов,<br>А.М. Ефременков, Е.Н. Солодина, А.В. Аникиев,<br>А.П. Зыкин<br><b>ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ<br/>У ДЕТЕЙ С ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ИНСУЛИНОМАМИ</b>  | 4  | Sokolov Y.Y., Brovin D.N., Akhmatov R.A.,<br>Efremenkov A.M., Solodina E.N., Anikiev A.V., Zysin A.P.<br><b>POSSIBILITIES OF LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN<br/>CHILDREN WITH PANCREATIC INSULINOMAS</b>   |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ   |    | ORIGINAL STUDIES  |
| Э.Б. Бричева, Е.В. Нагаева, Д.А. Пастухова,<br>А.В. Бабушкин, А.М. Артемова, Д.Н. Бровин,<br>О.Б. Безлепкина, Н.Ю. Калинин, Л.С. Урсова<br><b>КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ<br/>ДИФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ</b>   | 14 | Bricheva E.B., Nagaeva E.V., Pastuhova D.A.,<br>Babushkin A.V., Artemova A.M., Brovin D.N.,<br>Bezlepkin O.B., Kalinchenko N.Y., Urusova L.S.<br><b>THYROID CARCINOMA IN CHILDREN WITH GRAVES'<br/>DISEASE</b>  |
| М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева,<br>О.Ю. Реброва, Н.Г. Мокрышева<br><b>ФЛЭШ-МОНИТОРИРОВАНИЕ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ<br/>РЕЦИДИВА ИНСУЛИНОМЫ</b>   | 25 | Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Rebrova O.Y.,<br>Mokrysheva N.G.<br><b>CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN THE RULING OUT<br/>RECURRENT INSULINOMA</b>   |
| КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ  |    | CASE REPORTS  |
| К.А. Комшилова, М.А. Телегина, М.Ю. Юкина, И.В. Ким,<br>Н.М. Платонова, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина<br><b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С<br/>ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ И НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА</b>   | 33 | Komshilova K.A., Telegina M.A., Yukina M.Y., Kim I.V.,<br>Platonova N.M., Ershova E.V., Troshina E.A.<br><b>PHEOCHROMOCYTOMA WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE<br/>1: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE</b>  |
| Г.Т. Гумерова, А.Ф. Фазлыева, С.П. Климец,<br>Н.С. Сулейманова, А.И. Ишбулатова,<br>И.В. Асфандиярова, А.Д. Неряхин, В.А. Макарьин,<br>А.А. Успенская<br><b>ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЗОБА С КОМПРЕССИЕЙ ОРГАНОВ<br/>ШЕИ ПОЭТАПНЫМ СПОСОБОМ: СКЛЕРОТЕРАПИЯ,<br/>РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ</b>   | 39 | Gumerova G.T., Fazlieva A.F., Klimets S.P.,<br>Suleymanova N.S., Ishbulatova A.I., Asfandiyarova I.V.,<br>Neryakhin A.D., Makariin V.A., Uspenskaya A.A.<br><b>TREATMENT OF NODULAR GOITER WITH COMPRESSION<br/>OF THE NECK ORGANS IN A STEP-BY-STEP MANNER:<br/>SCLEROTHERAPY, RADIOFREQUENCY ABLATION</b>   |
| М.М. Гаджимурадова, А. Шевэ, Н.В. Тарбаева,<br>Д.Г. Бельцевич, А.В. Варламов, Е.С. Сенюшкина,<br>А.А. Рослякова, А.К. Эбзеева, И.В. Ким,<br>Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева<br><b>НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ИНЦИДЕНТАЛОМЫ<br/>НАДПОЧЕЧНИКА. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА<br/>МЕЖДУ ГАНГЛИОНЕВРОМОЙ И АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМ<br/>РАКОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b> | 50 | Gadzhimuradova M.M., Chevais A., Tarbaeva N.V.,<br>Beltsevich D.G., Varlamov A.V., Senyushkina E.S.,<br>Roslyakova A.A., Ebzeeva A.K., Kim I.V., Melnichenko G.A.,<br>Mokrysheva N.G.<br><b>NOSOLOGICAL VERIFICATION OF ADRENAL<br/>INCIDENTALOMA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN<br/>GANGLIONEUROMA AND ADRENOCORTICAL CANCER:<br/>A CLINICAL CASE</b> |

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ДЕТЕЙ С ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ИНСУЛИНОМАМИ



© Ю.Ю. Соколов<sup>1,3</sup>, Д.Н. Бровин<sup>2</sup>, Р.А. Ахматов<sup>1\*</sup>, А.М. Ефременков<sup>1,3</sup>, Е.Н. Солодина<sup>3</sup>, А.В. Аникиев<sup>2</sup>, А.П. Зыкин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами президента Российской Федерации, Москва, Россия

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Инсулинома — опухоль  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется приступами гипогликемических симптомов. Диагностика локализации инсулином в поджелудочной железе бывает крайне затруднительна и должна включать все доступные методы лучевой диагностики. Единственный радикальный способ лечения инсулином — хирургический. Традиционно данные операции выполнялись в открытом варианте. Имеются только единичные публикации о выполнении лапароскопических вмешательств у детей с инсулиномами.

**ЦЕЛЬ.** Представить опыт применения лапароскопических технологий при лечении детей с инсулиномами различных локализаций.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В период с 2016 по 2023 гг. по поводу инсулином поджелудочной железы были оперированы 12 девочек в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил  $12,5 \pm 3,1$  года.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все операции завершены лапароскопическим доступом. Интраоперационных осложнений не отмечено. В раннем послеоперационном периоде у 3 детей возникли осложнения. Перипанкреатические жидкостные скопления в 2 наблюдениях были дренированы трансгастральной эндоскопической тонкоигольной пункцией. После энуклеации инсулиномы из крючковидного отростка поджелудочной железы у 1 ребенка развился очаговый панкреонекроз, что потребовало выполнения пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции. У всех детей достигнут хороший клинический эффект в виде купирования симптомов и отсутствия эпизодов гипогликемии. В сроки от 1,5 до 5 лет рецидива заболевания не отмечено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наш опыт свидетельствует, что при уточненной локализации инсулиномы в поджелудочной железе с помощью эндоУЗИ и интраоперационной сонографии возможно выполнение лапароскопических операций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** поджелудочная железа; дети; инсулинома; лапароскопия.

## POSSIBILITIES OF LAPAROSCOPIC INTERVENTIONS IN CHILDREN WITH PANCREATIC INSULINOMAS

© Yurii Yu. Sokolov<sup>1,3</sup>, Dmitry N. Brovin<sup>2</sup>, Roman A. Akhmatov<sup>1\*</sup>, Artem M. Efremenko<sup>1,3</sup>, Elena N. Solodina<sup>3</sup>, Alexandr V. Anikiev<sup>2</sup>, Alexandr P. Zykin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital of the Management Affair of President Russian Federation, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Insulinoma is a tumor of  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans, secreting an excessive amount of insulin, which is manifested by attacks of hypoglycemic symptoms. Diagnosis of insulinomas localization in the pancreas can be extremely difficult and should include all available methods of radiation diagnosis. The only radical way to treat insulinoma is surgical. Traditionally, these operations were performed in the open version. There are only isolated publications on the performance of laparoscopic interventions in children with insulinomas.

**AIM:** To present our experience of using laparoscopic technologies in the treatment of children with insulinomas of various localizations.

**MATERIALS AND METHODS:** In the period from 2016 to 2023, 12 girls aged 7 to 17 years were operated on for pancreatic insulinoma. The average age of the patients was  $12.5 \pm 3.1$  years.

**RESULTS:** All operations were completed in the laparoscopic version, there were no conversions. There were no intraoperative complications. In the early postoperative period, 3 children had complications. Parapancreatic fluid accumulations

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

in 2 cases were drained by transgastric endoscopic fine needle puncture. After enucleation of insulinoma from the hook-shaped process of the pancreas, 1 child developed focal pancreatic necrosis, which required pylori-preserving pancreatoduodenal resection. In all other cases, the postoperative period proceeded smoothly. All children have achieved a good clinical effect in the form of relief of symptoms and the absence of episodes of hypoglycemia. There was no recurrence of the disease in the period from 1.5 to 5 years.

**CONCLUSIONS:** Experience shows that with the specified localization of insulinoma in the pancreas, laparoscopic operations can be performed using EUS and intraoperative sonography.

**KEYWORDS:** *pancreas; children; insulinoma; laparoscopy.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсулинома — опухоль  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина, что проявляется приступами гипогликемических симптомов. Частота встречаемости 1 на 250 000 человек в год [1]. Инсулиномы крайне редко встречаются у детей. Средний возраст пациентов составляет 47 лет [2]. Определение локализации инсулином в поджелудочной железе (ПЖ) бывает крайне затруднительным и должно включать все доступные методы лучевой диагностики — такие, как трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), спиральная компьютерная томография (СКТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ), однако все они не всегда позволяют достоверно определить локализацию инсулином [3]. В связи с этим зачастую требуется применение интраоперационного УЗИ, имеющего 100% чувствительность и 100% специфичность [4].

Единственный радикальный способ лечения инсулином — хирургический [5]. В зависимости от локализации опухоли в ПЖ, а также взаимоотношения ее с главным панкреатическим протоком, допустимо как выполнение энуклеации образования, так и резекции ПЖ [6]. Традиционно данные операции выполнялись из лапаротомного доступа. Имеются только единичные публикации о выполнении лапароскопических вмешательств у детей с инсулиномами [7].

## ЦЕЛЬ

Представить опыт применения лапароскопических технологий при лечении детей с инсулиномами различных локализаций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2023 гг. по поводу инсулином поджелудочной железы были оперированы 12 девочек в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил  $12,5 \pm 3,1$  года. У всех детей в анамнезе отмечены слабость, сонливость, установлены эпизоды гипогликемии ниже 2,6 ммоль/л. Всем детям проводилась проба с голоданием с целью подтверждения гиперинсулинемического характера гипогликемии. По результатам пробы с голоданием органический гиперинсулинизм выявлен у всех детей. При дополнительном инструментальном обследовании и проведении молекулярно-генетического теста МЭН-1 синдром выявлен у 4 (33,3%) пациентов — в 3 наблюдениях других компонентов синдрома МЭН-1 не установлено. У одного ребенка, помимо инсулиномы ПЖ, выявлена пролактинома.

Лечебная тактика была согласована с эндокринологами. С целью уточнения локализации инсулиномы в ПЖ на дооперационном этапе применялись трансабдоминальное УЗИ, МСКТ с внутривенным контрастированием, МРТ и эндоУЗИ. Помимо этого, с целью обеспечения наиболее достоверной визуализации опухоли в паренхиме ПЖ у 4 пациентов было использовано интраоперационное УЗИ.

Данные о локализации инсулином представлены в таблице 1.

Оперативные вмешательства выполнялись одной операционной бригадой, хирургом, имеющим значительный опыт в хирургии поджелудочной железы.

Показанием к энуклеации инсулиномы являлись локализованные опухоли размером менее 2 см, расположенные в 3 мм и более от главного панкреатического протока [8, 9]. В нашем исследовании при энуклеации

Таблица 1. Локализация инсулином в ПЖ

| Локализация   | Количество |     |
|---------------|------------|-----|
|               | Абс.       | %   |
| Головка       | 1          | 8,3 |
| Перешеек      | 1          | 8,3 |
| Тело          | 3          | 25  |
| Хвост         | 6          | 50  |
| Множественные | 1          | 8,4 |

Таблица 2. Продолжительность оперативных вмешательств

| Вид оперативного вмешательства                                | Количество (%) | Продолжительность (мин.) |
|---|----------------|--------------------------|
| Энуклеация инсулиномы   | 4 (33,3%)      | 110±50,9                 |
| Дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки                | 5 (41,7%)      | 123±13,7                 |
| Корпорокаудальная резекция ПЖ с сохранением селезенки         | 2 (16,7%)      | 190±20,0                 |
| Центральная резекция ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом | 2 (8,3%)       | 240                      |

размер опухолей составил от 0,8 до 1,8 см в диаметре. Показаниями к резекционным вмешательствам на ПЖ являлись размер образования более 2 см, близость к главному панкреатическому протоку или наличие множественных панкреатических инсулином.

В послеоперационном периоде всем детям проводилась стандартная терапия, направленная на купирование болевого синдрома, подавление секреции и активности ферментов поджелудочной железы. С целью предотвращения инфекционных осложнений проводилась антибактериальная профилактика. Дренажи из сальниковой сумки удалялись после прекращения поступления отделяемого. Средний срок стояния дренажа составил  $7,6\pm 3,7$  суток. Длительность госпитализации составила  $20,7\pm 7,7$  суток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все дети были оперированы лапароскопическим доступом. В зависимости от локализации и количества объемных образований выполнялись различные виды оперативных вмешательств (табл. 2).

В ходе лапароскопии оптический троакар вводился в параумбиликальной области по нижней пупочной складке. Дополнительные троакары диаметром 5 мм устанавливались справа и слева от пупка, а также в левой люмбодорзальной области. Желудочно-ободочная связка рассекалась при помощи биполярного электрокоагулятора EnSeal, после чего задняя стенка желудка фиксировалась временными тракционными швами к передней брюшной стенке.

В случае локализованного очагового поражения поджелудочной железы задний листок брюшины рассекался в предполагаемом месте локализации инсулиномы. При поверхностном расположении образования, вне зависимости от его топического местоположения, производилась энуклеация при помощи монополярного электрокоагулятора крючка или аппарата EnSeal (рис. 1).

Если до операции не удавалось определить точную локализацию инсулиномы либо имело место многоочаговое поражение, выполнялась широкая мобилизация поджелудочной железы. В 4 наблюдениях для уточнения локализации инсулиномы применили интраоперационное УЗИ.

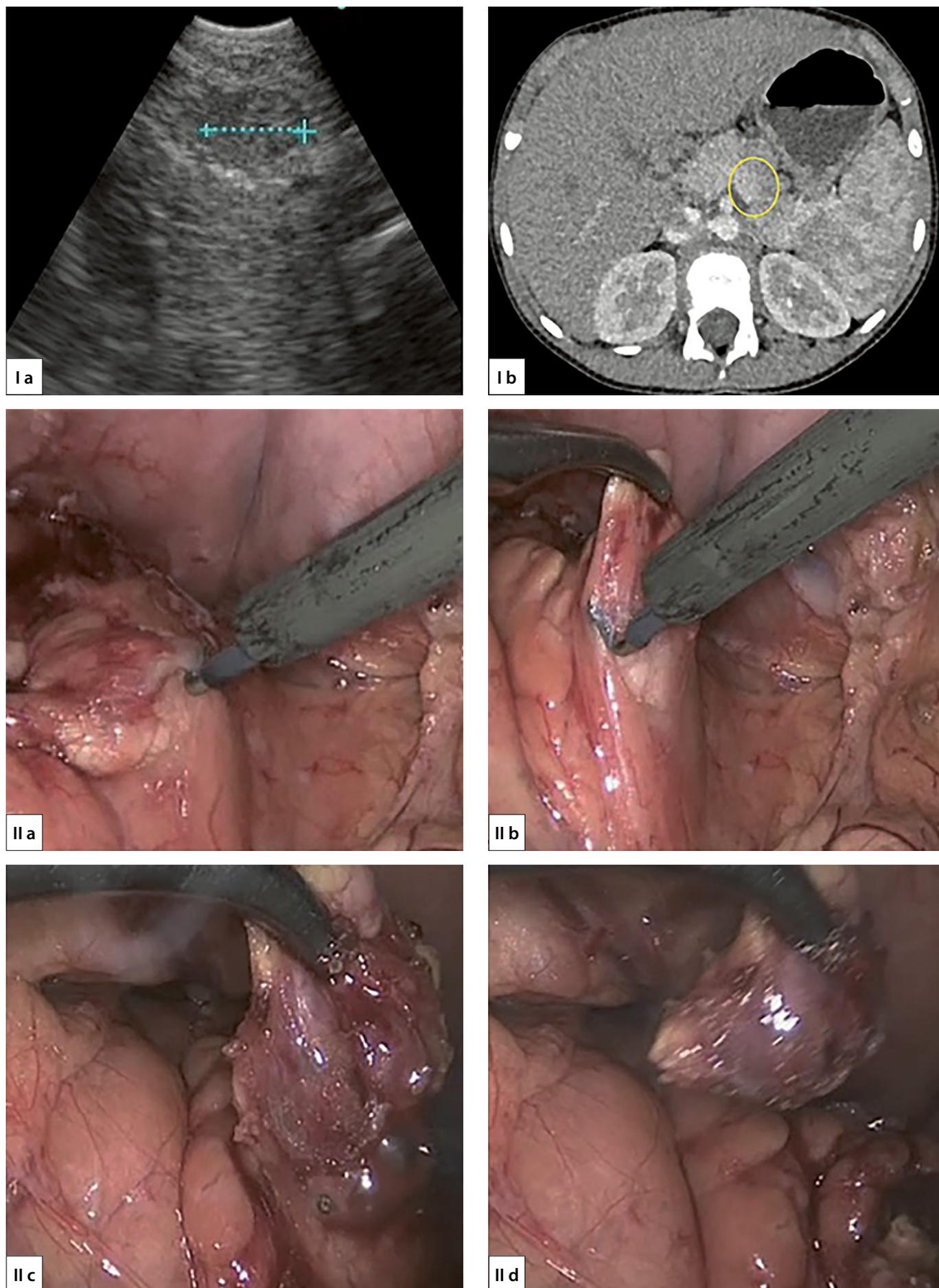
При локализации инсулиномы в хвосте ПЖ и расположении ее в толще паренхимы выполнялась дистальная

резекция. Хвост поджелудочной железы отделялся от селезеночных сосудов, пересекался с помощью сшивающего аппарата Eshelon 60 мм. Культия тела поджелудочной железы дополнительно ушивалась обвивным швом нитями PDS 4-0 (рис. 2).

Корпорокаудальная резекция ПЖ производилась при расположении образования в теле поджелудочной железы, а также при множественных инсулиномах. После туннелизации перешейка ПЖ впереди от верхней брыжеечной вены железа бралась на держалку, и выполнялось пересечение ПЖ на этом уровне сшивающим аппаратом Eshelon 60 мм. В дальнейшем тело и хвост ПЖ последовательно отделялись от селезеночных сосудов (рис. 3).

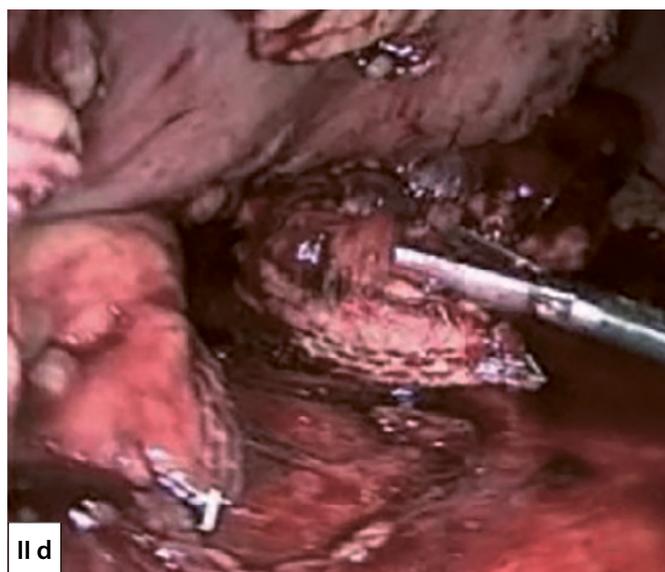
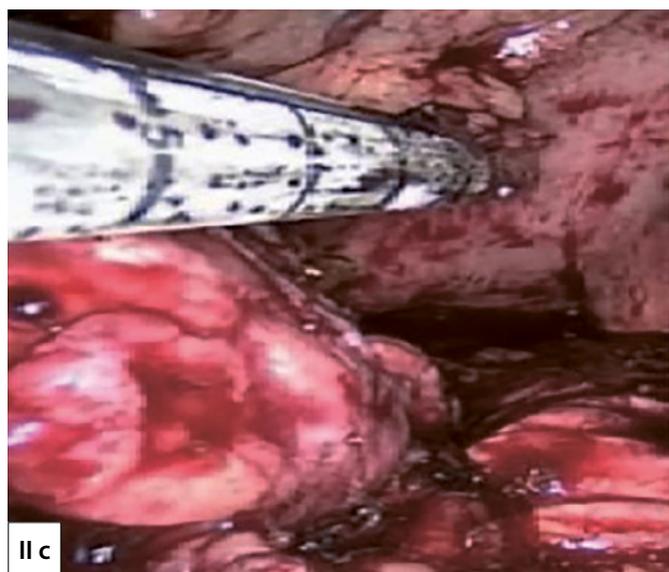
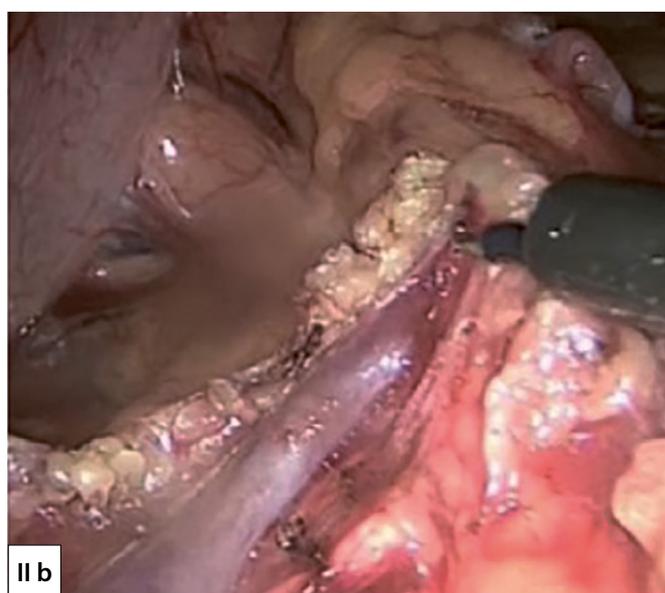
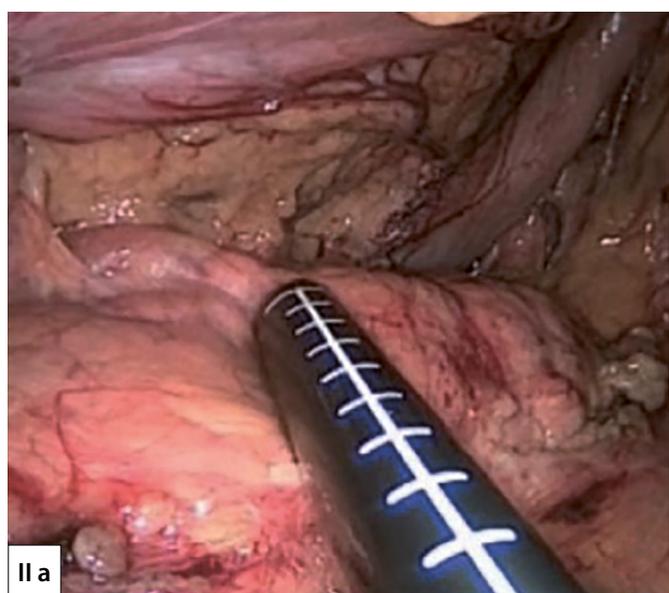
В случае локализации инсулиномы в перешейке ПЖ выполнялась центральная резекция поджелудочной железы. Производилась туннелизация позади перешейка впереди от воротной вены. Железа временно бралась на держалку, пересекалась справа и слева от образования аппаратом EnSeal. Культия головки герметизировалась обвивным швом нитью PDS 4-0. С целью формирования Ру-петли тощая кишка в 20 см от связки Трейца временно бралась на держалку, экстраперитонизировалась через расширенный околопупочный троакарный доступ. После экономной мобилизации брыжейки тощая кишка пересекалась сшивающим аппаратом Eshelon 45 мм в 20 см от связки Трейца. В 30 см дистальнее при помощи сшивающего аппарата Eshelon формировался межкишечный анастомоз «бок в бок» кассетой 60 мм, места погружения аппарата ушивались обвивным швом. Ру-петля проводилась позадиободочно к телу ПЖ и формировали дистальный инвагинационный панкреатоеюноанастомоз «конец в конец» узловыми интракорпоральными швами нитями PDS 3-0 (рис. 4).

При выполнении лапароскопических вмешательств дренажи устанавливали через троакарные доступы: в случаях левосторонних резекций ПЖ и энуклеации инсулиномы ограничивались введением одного дренажа Блейка через троакарный доступ в левой люмбодорзальной области. В случае центральной резекций ПЖ наряду с введением дренажа через левый троакарный доступ, дополнительно в сальниковую сумку через Винслово отверстие вводили дренаж через троакарный доступ в правом подреберье.



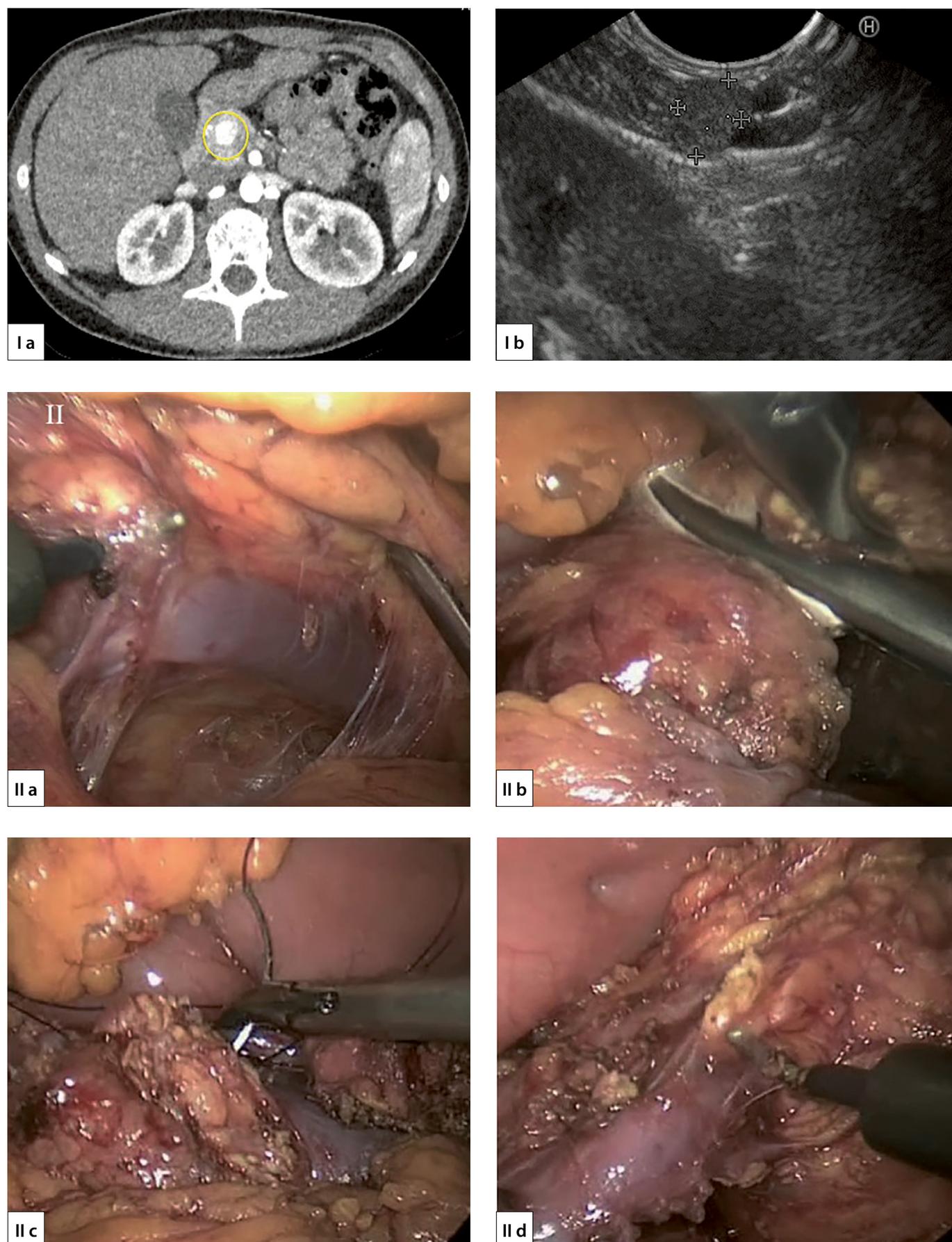
**Рисунок 1.** Лапароскопическая энуклеация инсулиномы ПЖ

(I a — УЗИ инсулиномы в области тела ПЖ, I b — КТ инсулиномы в области тела ПЖ, II a — вскрытие заднего листка брюшины, II b, II c — выделение инсулиномы, II d — энуклеация инсулиномы).



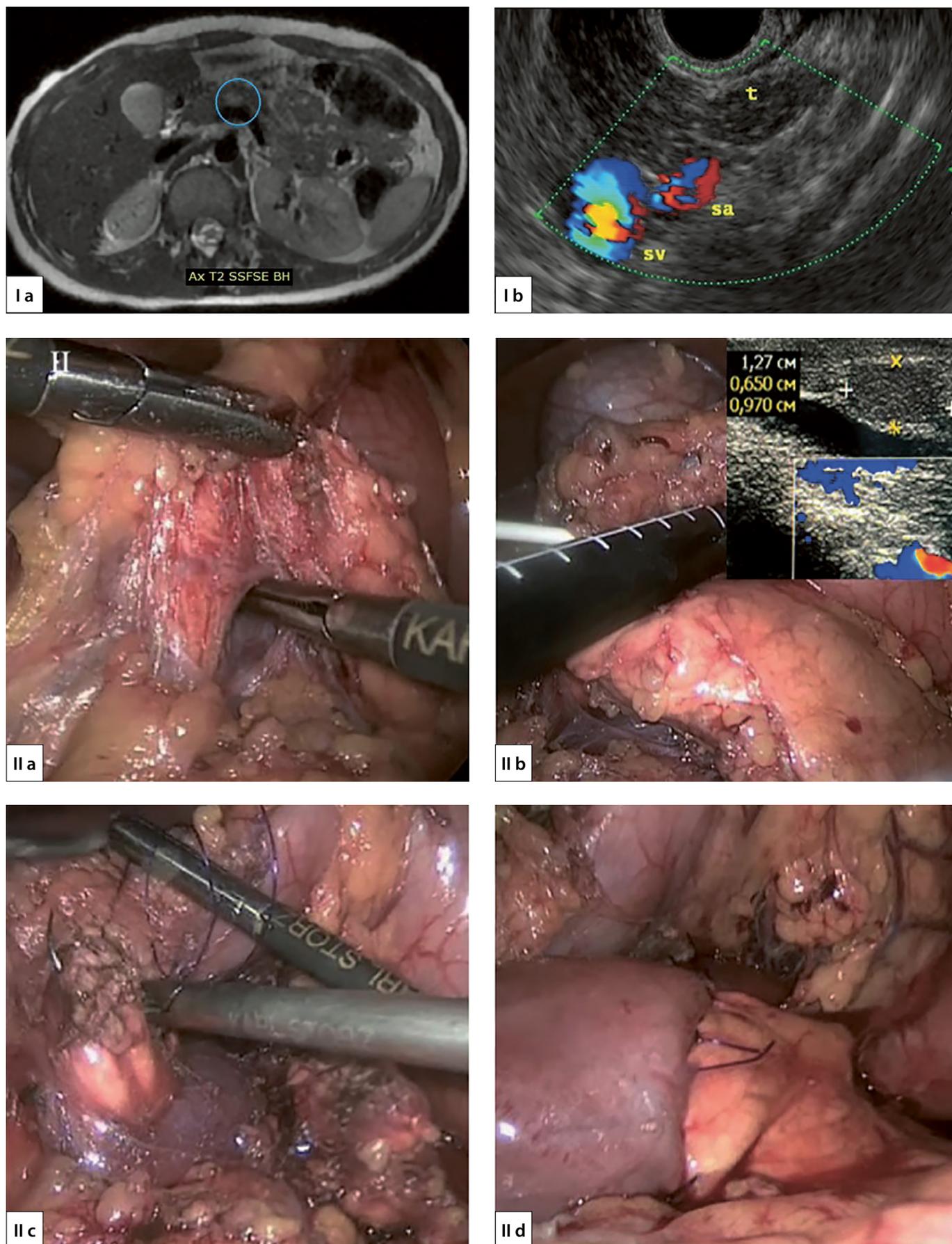
**Рисунок 2.** Лапароскопическая дистальная резекция ПЖ с сохранением селезенки

(I — КТ инсулиномы в области хвоста ПЖ, II а — интраоперационное УЗИ, II б — выделение сосудов селезенки, II с — наложение сшивающего аппарата Eshelon 60 мм, II d — пересечение ПЖ).



**Рисунок 3.** Лапароскопическая корпокаудальная резекция ПЖ с сохранением селезенки

(I a — КТ-картина инсулиномы в области тела ПЖ, I b — эндоУЗИ инсулиномы в области тела ПЖ, II a — туннелизация ПЖ, II b — пересечение ПЖ на границе перешеек — тело, II c — ушивание проксимальной культи ПЖ, II d — резекция дистального сегмента ПЖ).



**Рисунок 4.** Лапароскопическая центральная резекция ПЖ с дистальным панкреатоеюноанастомозом

(I a — КТ-картина инсулиномы в области тела ПЖ, I b — ЭУС в режиме доплерографии, II a — туннелизация ПЖ, II b — интраоперационное УЗИ, II c — ушивание проксимальной культи ПЖ, II d — вид дистального инвагинационного панкреатоеюноанастомоза).

В раннем послеоперационном периоде у 3 детей возникли осложнения. Перипанкреатические жидкостные скопления в 2 наблюдениях были дренированы трансгастральной эндоскопической тонкоигльной пункцией. После энуклеации инсулиномы из крючковидного отростка ПЖ у 1 ребенка развился очаговый панкреонекроз, что потребовало выполнения пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции. Во всех остальных случаях послеоперационный период протекал без осложнений. У всех детей достигнут хороший клинический эффект в виде купирования симптомов и отсутствия эпизодов гипогликемии. Патоморфологически, во всех наблюдениях, инсулиномы являлись высокодифференцированными (G1 и G2). В сроки от 1,5 до 5 лет рецидива заболевания, в том числе у пациентов с подтвержденным синдромом МЭН-1, не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Инсулинома ПЖ — крайне редкая патология, встречаемая в педиатрической практике, однако в последнее время уровень заболеваемости растет, что можно связать с совершенствованием диагностических методов. Следует отметить, что наиболее вероятной причиной развития стойкой гипогликемии в детском возрасте является врожденный гиперинсулинизм, однако стоит иметь в виду возможность развития инсулином у детей, особенно более старшего возраста [10]. В большинстве наблюдений инсулиномы встречаются у детей старше 4 лет [11]. Диагностика инсулином затруднительна и зачастую от момента возникновения первых симптомов до постановки диагноза проходит достаточно длительный период времени [12]. Характерным клиническим проявлением для данной группы больных является триада Уиппла. В серии наших наблюдений у всех пациентов отмечались эпизоды гипогликемии, сопровождаемые снижением уровня глюкозы ниже 2,6 ммоль/л и купируемые на фоне введения раствора глюкозы, а также нейрогипогликемическая и адренергическая симптоматика, включающая вялость, сонливость, головную боль, тахикардию.

Следует отметить, что около 10% инсулином возникает в составе синдрома МЭН-1, характеризующегося возникновением опухолей паращитовидных желез, поджелудочной железы, гипофиза [13]. У некоторых пациентов также могут развиваться опухоли коры надпочечников, ангиофибромы лица, коллагеномы и липомы. Инсулинома как первое проявление синдрома МЭН-1 выявляется у 15% пациентов [14]. Помимо этого, пациенты с синдромом МЭН-1 имеют более высокую вероятность развития рецидива заболевания, в связи с чем существует необходимость в длительном и тщательном наблюдении эндокринологом [15]. В нашем исследовании всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование, синдром МЭН-1 был выявлен у 4 (33%) пациентов.

Определение локализации инсулиномы в ПЖ является крайне сложной задачей, от которой зависит успех последующего лапароскопического оперативного вмешательства. Это связано с отсутствием возможности интраоперационной пальпации поджелудочной железы при лапароскопии. Следует отметить, что ни один из современных лучевых методов диагностики в случае с ин-

сулиномами не является универсальным. В серии наших наблюдений получить достоверные данные о локализации инсулиномы по результатам лучевых методов визуализации удалось в 91,7% случаев.

Хирургическое лечение инсулиномы ПЖ является методом выбора и в большинстве случаев обеспечивает хороший долгосрочный результат. Необходимо радикальное удаление инсулиномы, что может быть достигнуто как энуклеацией, так и резекционными операциями на поджелудочной железе [16]. При анализе литературы обращает на себя внимание редкость применения лапароскопического доступа в педиатрической практике. Наше исследование показывает, что применение лапароскопии у детей достаточно эффективно и безопасно, однако следует отметить, что операционная бригада должна обладать большим опытом в панкреатобилиарной хирургии.

Хирургическая тактика определяется локализацией инсулиномы в ПЖ и соотношением с главным панкреатическим протоком. Однако даже при установленной на дооперационном этапе локализации инсулиномы, с целью выбора оптимального объема оперативного вмешательства, исключения дополнительных очагов, минимизации риска повреждения главного панкреатического протока необходимо использование лапароскопического УЗИ.

В последнее время появляются публикации о применении флуоресцентной визуализации индоцианином (ICG) при хирургическом лечении инсулиномы. Однако, учитывая доброкачественный характер большинства инсулином в детском возрасте, метод инъекции ICG может быть непригоден для достоверной интраоперационной визуализации и требует дальнейшего накопления опыта [17].

При локализации инсулиномы в теле и хвосте ПЖ и необходимости выполнения дистальной либо корпокаудальной резекции ПЖ у детей встает вопрос о сохранении селезенки. Необходимость в спленэктомии, по разным данным, возникает в 17–50% наблюдений и связана с топографо-анатомической локализацией инсулиномы в ПЖ и ее близости к селезеночным сосудам [18, 19, 20]. Однако наш опыт лапароскопических вмешательств у детей демонстрирует возможности сохранения селезенки при выполнении левосторонних резекций ПЖ.

По литературным данным, частота развития осложнений после операций у детей с инсулиномами составляет от 31 до 51% [21]. В структуре послеоперационных осложнений первое место занимает возникновение наружных панкреатических свищей, реже развиваются такие осложнения, как кровотечение, кишечная непроходимость, панкреатит [22]. Не установлено достоверных различий в частоте возникновения осложнений между группами пациентов, перенесших энуклеацию инсулиномы и резецирующие паренхиму ПЖ операции [23, 24]. В серии наших наблюдений после дистальной резекции ПЖ в 2 случаях потребовалась трансгастральная эндоскопическая пункция под контролем эндоУЗИ перипанкреатических жидкостных скоплений. Необходимость в пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции возникла у одной больной на фоне развившегося панкреонекроза и аррозивного кровотечения после энуклеации инсулиномы головки ПЖ.

## ВЫВОДЫ

Наш опыт свидетельствует, что при уточненной локализации инсулиномы в ПЖ с помощью эндоУЗИ и интраоперационной сонографии возможно выполнение лапароскопических операций. При локализации инсулином в теле и хвосте ПЖ лапароскопические вмешательства безопасны и эффективны. С другой стороны, оптимальная хирургическая техника при локализации инсулином в головке и перешейке ПЖ требует дальнейшего уточнения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

**Вклад авторов.** Соколов Ю.Ю. — хирургическое лечение пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ахматов Р.А. — проведение катамнестического обследования, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Бровин Д.Н., Ефременков А.М. — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; Солодина Е.Н. — обзор литературы; Аникиев А.В., Зыкин А.П. — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников.

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

- Liang M, Jiang J, Dai H, Hong X, Han X, et al. Robotic enucleation for pediatric insulinoma with MEN1 syndrome: a case report and literature review. *BMC Surg*. 2018;18(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0376-5>
- Ul Huda N, Chatha MH, Baig S, Khan A, Akhtar AB. Anesthetic Management of Emergency Insulinoma Resection: Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2023;15(11):e49425. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49425>
- Gupta P, Loechner K, Patterson BC, Felner E. Insulinoma in an adolescent female with weight loss: a case report and literature review on pediatric insulinomas. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;2022:21-0206. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0206>
- Sharma P, Arora S, Dhull VS, Naswa N, Kumar R, et al. Evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. *Abdom Imaging*. 2015;40(2):299-309. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-014-0219-5>
- Schulte Am Esch J, Krüger M, Barthlen W, Förster C, et al. Technical aspects of paediatric robotic pancreatic enucleation based on a case of an insulinoma. *Int J Med Robot*. 2021;17(6):e2317. doi: <https://doi.org/10.1002/ircs.2317>
- Peranteau WH, Palladino AA, Bhatti TR, Becker SA, States LJ, et al. The surgical management of insulinomas in children. *J Pediatr Surg*. 2013;48(12):2517-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.04.022>
- Escartín R, Brun N, García Monforte MN, Ferreres JC, Corripio R. Insulinoma: A Rare Cause of Hypoglycemia in Childhood. *Am J Case Rep*. 2018;19:1121-1125. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.910426>
- Lo CY, Chan WF, Lo CM, Fan ST, Tam PK. Surgical treatment of pancreatic insulinomas in the era of laparoscopy. *Surg Endosc*. 2004;18(2):297-302. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-003-8156-3>
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-686. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- Paredes O, Kawaguchi Y, Ruiz E, Payet E, Berrosipi F. Surgery of pancreas tumors in pediatric and adolescent patients: a single institution experience in South America. *Pediatr Surg Int*. 2021;37(8):1041-1047. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-021-04877-3>
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:409-27
- Soyoye DO, Atolani SA, Adetunji TA, Alatishe 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>
- Lemus-Zepeda R, Salazar-Solarte AM, Vasquez-Forero DM, Mejía-Zapata L, Jr Angulo-Mosquera M. Insulinoma Associated with MEN1 Syndrome: A Case of Persistent Hypoglycemia in School-aged Child. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.4274/jcpr.galenos.2023.2023-3-10>
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):355-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.07.003>
- Shariq OA, Lines KE, English KA, Jafar-Mohammadi B, Prentice P, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in children and adolescents: Clinical features and treatment outcomes. *Surgery*. 2022;171(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.04.041>
- Patterson KN, Trout AT, Shenoy A, Abu-El-Hajja M, Nathan JD. Solid pancreatic masses in children: A review of current evidence and clinical challenges. *Front Pediatr*. 2022;10:966943. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.966943>
- Tao H, Zeng X, Lin W, Wang Z, Lin J, Li J, Qian Y, Yang J, Fang C. Indocyanine green fluorescence imaging to localize insulinoma and provide three-dimensional demarcation for laparoscopic enucleation: a retrospective single-arm cohort study. *Int J Surg*. 2023;109(4):821-828. doi: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000319>
- Gramática L Jr, Herrera MF, Mercado-Luna A, Sierra M, Verasay G, Brunner N. Videolaparoscopic resection of insulinomas: experience in two institutions. *World J Surg*. 2002;26(10):1297-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6711-z>
- Iihara M, Kanbe M, Okamoto T, Ito Y, Obara T. Laparoscopic ultrasonography for resection of insulinomas. *Surgery*. 2001;130(6):1086-91. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118382>
- Mahon D, Allen E, Rhodes M. Laparoscopic distal pancreatectomy. Three cases of insulinoma. *Surg Endosc*. 2002;16(4):700-2. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9075-9>
- Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Kiviniemi U, et al. Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2059481. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2059481>
- Ore A, Barrows C, Solis-Velasco M, Shaker J, Moser A. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg*. 2017;3:151
- Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, 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>
- Popa C, Schlanger D, Chirică M, Zaharie F, Al Hajjar N. Emergency pancreaticoduodenectomy for non-traumatic indications—a systematic review. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(8):3169-3192. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02702-6>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Ахматов Роман Анатольевич, к.м.н. [Roman A. Akhmatov, MD, PhD]; адрес: Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [2/1 bld. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5415-0499>; eLibrary SPIN: 9024-8324; e-mail: [dr.akhmatov@ped-surgery.ru](mailto:dr.akhmatov@ped-surgery.ru)

**Соколов Юрий Юрьевич**, д.м.н., профессор [Yurii Yu. Sokolov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; eLibrary SPIN: 9674-1049; e-mail: sokolov-surg@yandex.ru

**Бровин Дмитрий Николаевич**, к.м.н. [Dmitry N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;

eLibrary SPIN: 2518-9054; e-mail: d.brovin@mail.ru

**Ефременков Артем Михайлович**, к.м.н. [Artem M. Efremenkov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-0165>; eLibrary SPIN: 6873-6732; e-mail: efremart@yandex.ru

**Зыкин Александр Павлович**, к.м.н. [Alexandr P. Zykin MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3551-1970>;

eLibrary SPIN: 4048-7765; e-mail: Alr-z@yandex.ru

**Солодинина Елена Николаевна**, д.м.н. [Elena N. Solodinina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>;

e-mail: solodinina@gmail.com

**Аникиев Александр Вячеславович**, к.м.н. [Alexandr V. Anikiev, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-1382>; eLibrary SPIN: 9880-7682; e-mail: anikieal70@gmail.com

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 09.01.2024. Рукопись одобрена: 22.04.2024. Received: 09.01.2024. Accepted: 22.04.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Соколов Ю.Ю., Бровин Д.Н., Ахматов Р.А., Ефременков А.М., Солодинина Е.Н., Аникиев А.В., Зыкин А.П. Возможности лапароскопических вмешательств у детей с панкреатическими инсулиномами // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12936>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sokolov YuYu, Brovin DN, Akhmatov RA, Efremenkov AM, Solodinina EN, Anikiev AV, Zykin AP. Possibilities of laparoscopic interventions in children with pancreatic insulinomas. *Endocrine surgery*. 2024;18(4):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12936>

## КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ



© Э.Б. Бричева\*, Е.В. Нагаева, Д.А. Пастухова, А.В. Бабушкин, А.М. Артемова, Д.Н. Бровин, О.Б. Безлепкина, Н.Ю. Калинин, Л.С. Урусова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сочетание дифференцированной карциномы щитовидной железы (ДКЩЖ) и диффузного токсического зоба (ДТЗ) в детском возрасте встречается крайне редко. По данным литературы, распространенность ДКЩЖ при ДТЗ у взрослых составляет около 20%, у детей имеются единичные описания.

**ЦЕЛЬ.** Определить распространенность и описать клинико-морфологические особенности карциномы щитовидной железы у детей с ДТЗ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное наблюдательное исследование 77 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, перенесших тиреоидэктомию по поводу ДТЗ. Всем детям проведено клинико-инструментальное, цитологическое и патоморфологическое исследования в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2022-го по сентябрь 2024 гг.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ составила 10,4% (у 8 из 77 пациентов), при этом у пациентов с узлами на фоне ДТЗ — 21,7%. Примечательно, что даже при отсутствии данных за наличие узлов образования ЩЖ частота ДКЩЖ составила 5,5% и была выявлена только по данным гистологического исследования послеоперационного материала. По результатам патоморфологических заключений, классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) определен у 4 пациентов, папиллярная микрокарцинома — у 2, фолликулярный вариант ПКЩЖ — у 1, сочетание фолликулярной карциномы и классического подтипа папиллярной карциномы — у 1 ребенка.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокая частота встречаемости ДКЩЖ на фоне ДТЗ у детей обуславливает необходимость повышенной онконастороженности при их ведении. При этом проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов, относящихся к 3–5 категории EU-TIRADS, является обязательным этапом обследования. При наличии узловых образований оперативный метод радикального лечения ДТЗ в детском возрасте является предпочтительным в связи с высоким риском их злокачественности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертиреоз; диффузный токсический зоб; карцинома; узловыe образования; дети.

## THYROID CARCINOMA IN CHILDREN WITH GRAVES' DISEASE

© Ella B. Bricheva\*, Elena V. Nagaeva, Dariya A. Pastuhova, Aleksandr V. Babushkin, Alla M. Artemova, Dmitry N. Brovin, Olga B. Bezlepina, Natalya Y. Kalinchenko, Liliya S. Urusova

Endocrinology Research Centre, Moscow

**BACKGROUND:** The combination of differentiated thyroid carcinoma (DTC) and Graves' disease (GD) in childhood is extremely rare. According to the literature, the prevalence of DTC in adult GD is about 20%, and only a few cases have been described in children.

**AIM:** To determine the prevalence and describe the clinical morphologic features of thyroid carcinoma in children with GD.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective study of 77 patients aged 10 to 17 years who underwent thyroidectomy for GD. All patients underwent a comprehensive clinical-instrumental, cytologic and pathomorphologic study based on Endocrinology Research Centre in the period from January 2022 to September 2024.

**RESULTS:** The incidence of DTC in children with GD was 10.4% (8 out of 77 patients), while in patients with nodules on the background of DTC — 21.7%. Interestingly, even in the absence of evidence of a thyroid nodule, the incidence of DTC was 5.5% and was detected only on pathomorphologic examination. According to the pathomorphologic study, the classical subtype of PTC was determined in 4 patients, papillary microcarcinoma — in 2 patients, follicular variant of PTC — in 1 patient, combination of follicular carcinoma and classical subtype of papillary carcinoma — in 1 child.

**CONCLUSION:** The high incidence of DTC in children with GD requires increased oncologic vigilance in their management. Fine-needle aspiration (FNA) of nodular masses belonging to EU-TIRADS categories 3-5 is a mandatory step in the examination. In the presence of nodular masses in the thyroid gland, surgical method of radical treatment of GD in children is preferable due to their high risk of malignancy.

**KEYWORDS:** hyperthyroidism; Graves' disease; carcinoma; nodules; children.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## ОБОСНОВАНИЕ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса (БГ), — аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), возникающее вследствие продукции антител (АТ) к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) и характеризующееся клиникой тиреотоксикоза [1]. ДТЗ в детской популяции встречается достаточно редко, общая заболеваемость среди детей и подростков составляет около 4,6 на 100 000 детского населения [2]. Первой линией терапии пациентов согласно руководству Европейской тиреологической ассоциации по лечению детей с ДТЗ 2022 г. остаются тиреостатические препараты. Однако при неэффективности консервативной терапии встает вопрос о радикальном лечении: тиреоидэктомии (ТЭ) или радиоiodтерапии (РЙТ) [3]. Выбор окончательного метода лечения зависит от ряда факторов, в том числе от наличия или отсутствия узлов в ЩЖ [4].

Общая распространенность узловых образований в детской популяции, по разным данным, колеблется от 0,2 до 5% [5], при этом риск их злокачественности достигает до 26% [6, 7]. Возникновение дифференцированной карциномы щитовидной железы (ДКЩЖ) на фоне ДТЗ у детей — явление редкое. Ранее считалось, что злокачественные новообразования при гипертиреозе не встречаются, в связи с чем при возникновении узлов на фоне ДТЗ проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) не требуется [8]. Однако в литературе опубликованы исследования, по результатам которых установлено, что распространенность ДКЩЖ при ДТЗ у взрослых достигает до 20% [9]. В детской популяции распространенность ДКЩЖ на фоне ДТЗ изучена крайне мало, имеются лишь единичные описания ДКЩЖ у детей с ДТЗ, больших работ до настоящего времени не проводилось [11, 12, 13].

В данной работе представлены результаты первого большого одноцентрового исследования распространенности карциномы щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба у пациентов детского возраста в Российской Федерации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось определение распространенности и описание клинико-морфологических особенностей карциномы щитовидной железы у детей с диффузным токсическим зобом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

#### Место проведения.

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее: НМИЦ эндокринологии).

#### Время исследования.

Январь 2022 года — сентябрь 2024 года.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

**Популяция:** дети, проходившие обследование в НМИЦ эндокринологии и перенесшие оперативное лечение по поводу диффузного токсического зоба.

**Критерии включения:** пациенты до 17 лет включительно с диагнозом «Диффузный токсический зоб», проходившие обследование и оперативное лечение в НМИЦ эндокринологии.

**Критерии исключения:** пациенты с токсическим узловым зобом.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

### Дизайн исследования

- Одноцентровое
- Наблюдательное
- Одномоментное
- Ретроспективное

### Методы

Протокол исследования включал в себя оценку жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование с антропометрией.

Гормональные и биохимические исследования проводились в НМИЦ эндокринологии и включали в себя определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4 (свТ4), свободного Т3 (свТ3), антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ).

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare) с использованием линейного датчика с частотой 11 Мгц. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования. Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и передне-задний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.) [ширина правой доли (см) x длина правой доли (см) x толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) x длина левой доли (см) x толщина левой доли (см)] x 0,479. Оценивалась структура ЩЖ, экзогенность, васкуляризация, наличие узловых образований, их структура. УЗ-признаки узлов классифицировались по системе EU-TIRADS (2017 г.).

Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований ЩЖ проводилась методикой «free-hand» под контролем УЗИ иглой 22G. Цитологические стекла были окрашены по Романовскому (НПФ Абрис+, Россия).

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала проводилось согласно общепринятой стандартной методике: образцы ткани фиксировали в забуференном растворе формалина, затем дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы щитовидной железы толщиной  $\approx 3 \mu\text{m}$  помещали на обычные гистологические предметные стекла с последующей депарафинизацией и окрашиванием образцов гематоксилином и эозином в автоматическом гистостейнере ST5010 AXL («Leica», Великобритания).

Иммуногистохимический метод (ИГХ). Парафиновые срезы депарафинизировали и дегидратировали аналогичным для гистологического исследования методом; срезы помещали на предметные стёкла со специальной адгезивной поверхностью Snowcoat X-TRA. ИГХ-исследование проводилось на автоматическом

иммуногистостейнере Leica Bond III («Leica», Германия) по стандартному протоколу с антителом к HBME-1 для оценки злокачественности узловых образований щитовидной железы.

#### Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США). При анализе данных использовались следующие параметры изучения признаков: для описания количественных признаков — медиана (Me) и квартили [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентилем.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ эндокринологии №16 от 13.09.2023 г.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2022-го по сентябрь 2024 гг. в НМИЦ эндокринологии 77 детям в возрасте от 10 до 17 лет включительно было проведено хирургическое лечение по поводу ДТЗ (рис. 1). Соотношение девочек и мальчиков составило 8,6:1 (69 девочек и 8 мальчиков), хронологический возраст на момент проведения операции — 15 лет  $\pm$  1,8 SD [14; 16]. Диагноз ДТЗ всем пациентам был установлен на основании клинико-лабораторных по-

казателей: жалоб, клинической картины, гипертиреоза в анамнезе (ТТГ < 0,1 мМЕд/л), а также наличия повышенного уровня АТ к рТТГ (> 1,75 МЕ/л), зафиксированного в течение всего заболевания. Основными показаниями для выбора хирургического метода лечения послужили: большой объем ЩЖ, синдром сдавления окружающих органов и тканей, наличие узловых образований ЩЖ, противопоказания к проведению РИТ, а также личное предпочтение пациента и/или законного представителя.

По данным УЗИ, медиана объема ЩЖ составила  $70,6 \text{ см}^3 \pm 30,9 \text{ SD}$  [48,3; 91,0], при этом максимальный объем —  $160,3 \text{ см}^3$  минимальный —  $13,8 \text{ см}^3$ . Узловые образования были выявлены у 23 детей (30%): высокий риск злокачественности (EU-TIRADS 5) установлен в четырех случаях, средний (EU-TIRADS 4) — в одном, низкий (EU-TIRADS 3) — в двенадцати, доброкачественный характер (EU-TIRADS 2) — в шести. У остальных 54 пациентов за наличие узловых образований не получено: описана типичная при ДТЗ ультразвуковая картина, у 1 из 54 детей визуализировалось очаговое изменение повышенной эхогенности с неровными контурами.

Пациентам с высоким и средним риском была выполнена ТАБ: папиллярная карцинома ЩЖ (ПКЩЖ) подтверждена у всех детей с EU-TIRADS 5: в двух случаях описана Bethesda VI, в двух других — Bethesda V. Цитограмма ребенка с EU-TIRADS 4 показала доброкачественный характер образования (Bethesda II), что в дальнейшем также было подтверждено гистологически.

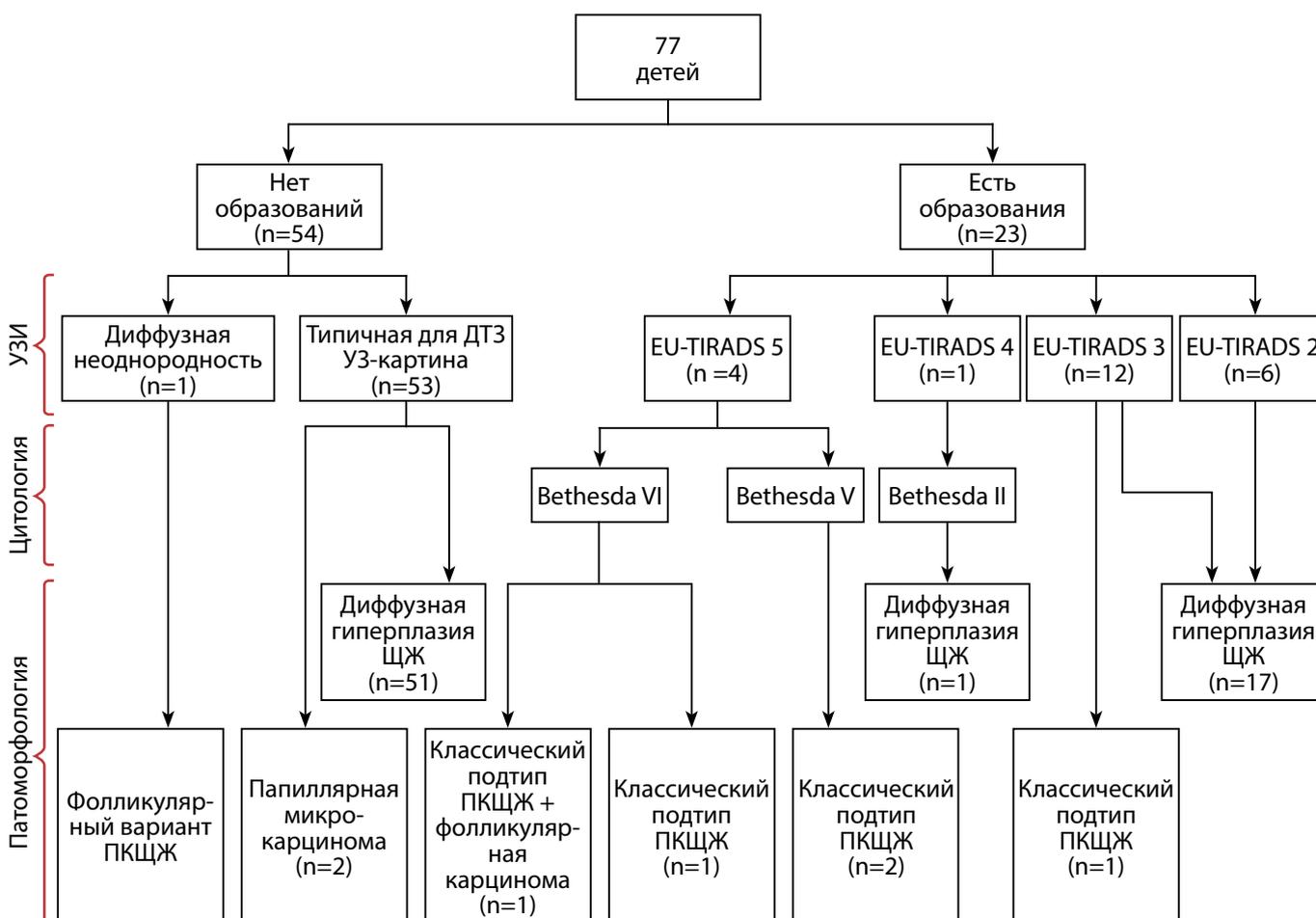


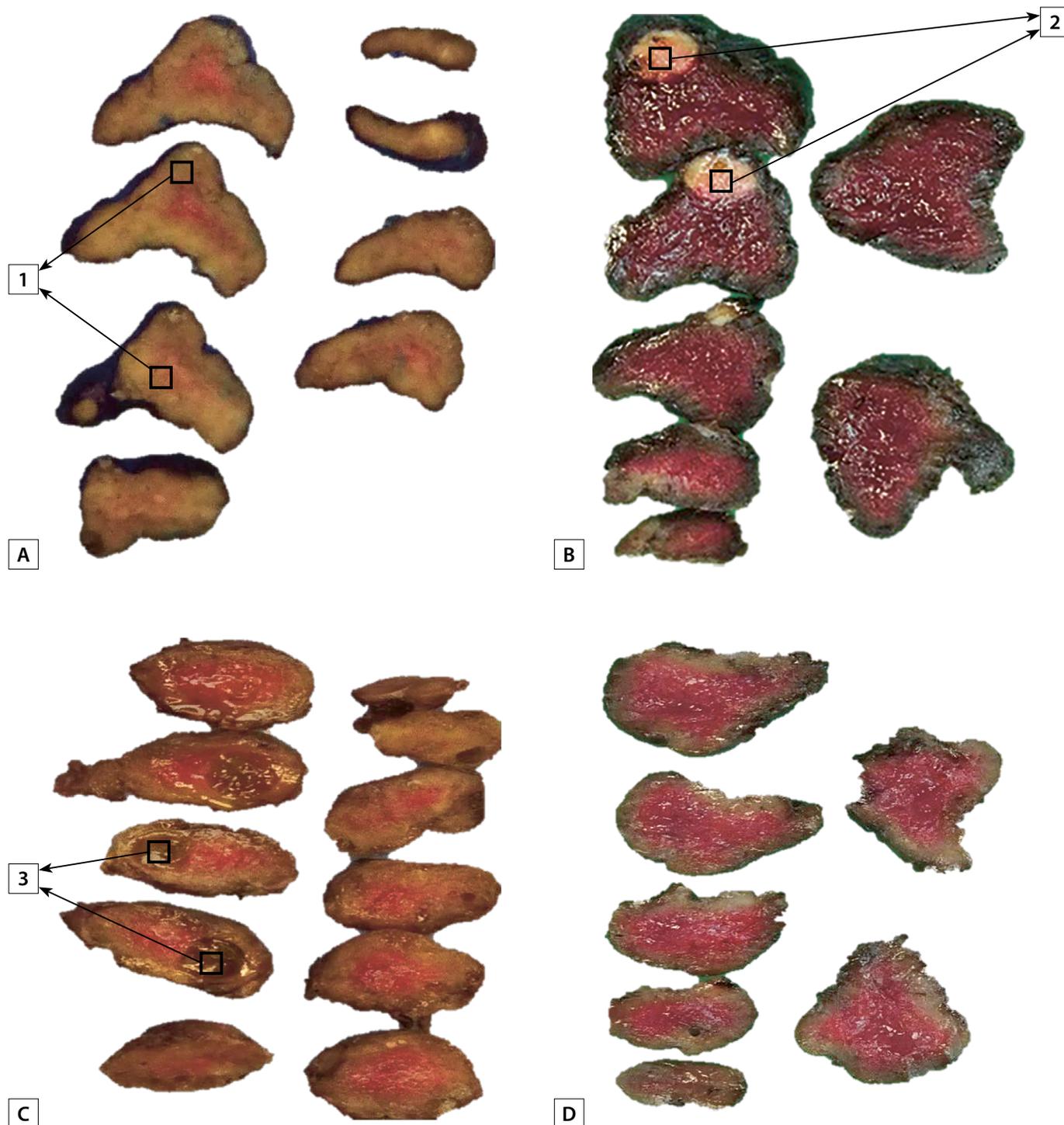
Рисунок 1. Схема обследования детей с ДТЗ и полученные результаты.

### Характеристика дифференцированной карциномы щитовидной железы при диффузном токсическом зобе у детей

Всем 77 детям проведена тиреоидэктомия. При макроскопическом исследовании удаленного материала пациентов с узловыми образованиями (n=23) у 5 детей обнаружено 6 злокачественных узлов. Они представляли собой образования серого или серо-желтого цвета без четких границ диаметром от 0,4 до 2 см (рис. 2). Помимо этого, при визуальном исследовании

удаленной ткани ЩЖ остальных пациентов был выявлен еще один случай карциномы, не имевший признаков узлового образования по данным УЗИ.

Два случая ДКЩЖ были диагностированы лишь на этапе микроскопического анализа материала потенциальной группы пациентов без узлов (n=53). Малый размер образований не позволил достоверно определить их ни при ультразвуковом, ни при макроскопическом исследовании.



**Рисунок 2.** Макроскопическое строение щитовидной железы при ДТЗ.

Ткань щитовидной железы светло-коричневого цвета, диффузно уплотнена (А–D), с формированием единичных узлов (А, В) и кистозных полостей (С).

**Примечание:** 1 — ткань щитовидной железы, 2 — узловые образования в ткани щитовидной железы, 3 — кистозные полости в ткани щитовидной железы.

Таблица 1. Характеристика детей с ДКЩЖ на фоне ДТЗ

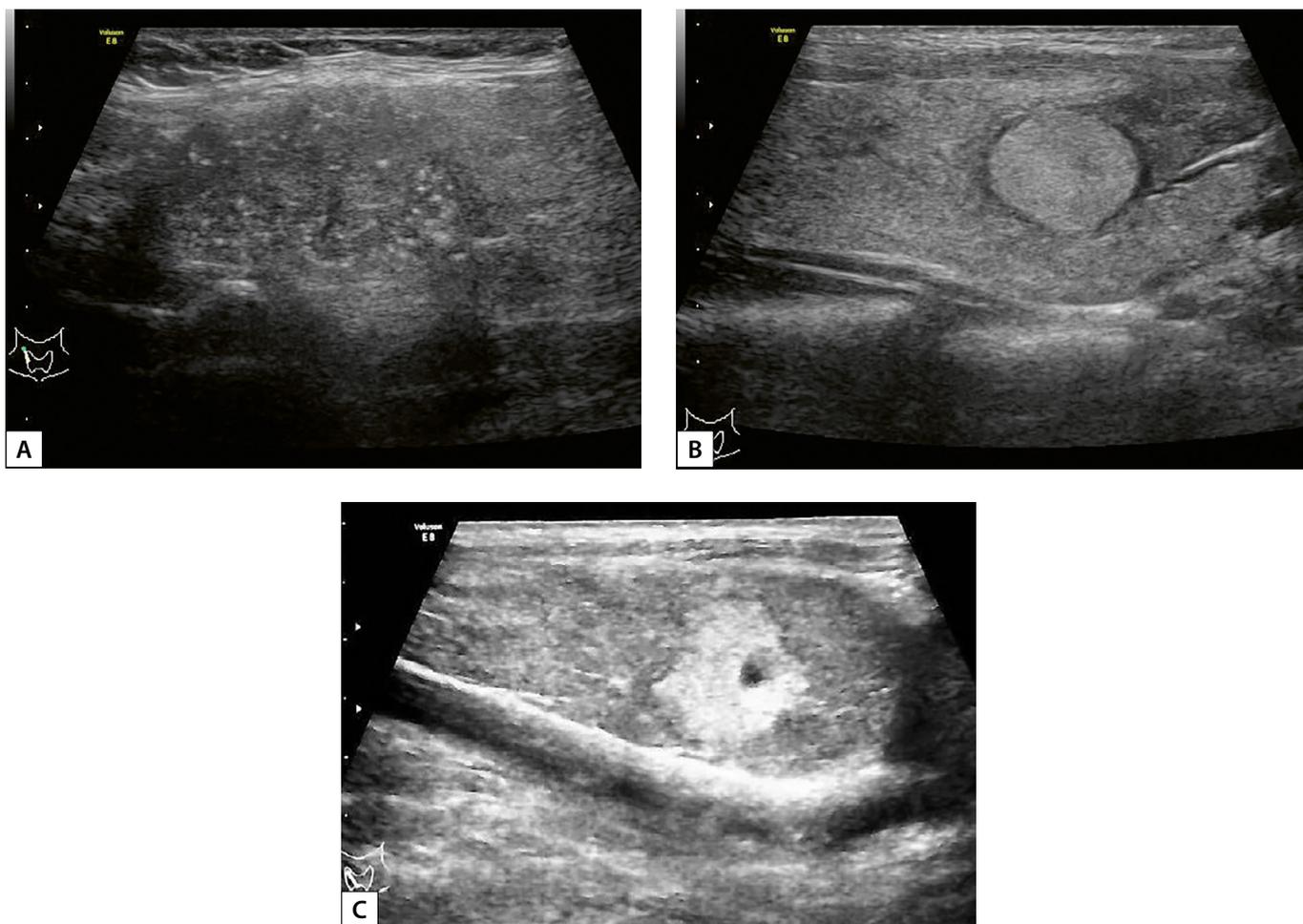
| № | Пол | Возраст на момент операции (г) | АТ к рТТГ (МЕ/л) | Общий V ЩЖ (см <sup>3</sup> ) | EU-TIRADS | Bethesda | Результаты патоморфологического исследования                 |    |    |   |                  |
|---|-----|--------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------|----------|--|----|----|---|------------------|
|   |     |                                |                  |                               |           |          | Гистотип опухоли   | T  | N  | M | Max диаметр узла |
| 1 | ж   | 16                             | 17,21            | 43                            | -         | -        | Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы                 | 1a | x  | x | 0,3              |
| 2 | ж   | 17                             | 36,31            | 76,2                          | -         | -        | Фолликулярный подтип папиллярной карциномы щитовидной железы | 1b | x  | x | 1,7              |
| 3 | ж   | 13                             | 9,53             | 37,6                          | 3         | -        | Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы  | 1b | x  | x | 1,2              |
| 4 | ж   | 17                             | 10,78            | 26                            | 5         | VI       | Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы  | 2  | 1a | x | 2                |
| 5 | ж   | 14                             | 7,36             | 19,4                          | 5         | V        | Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы  | 1a | 0  | x | 0,4              |
| 6 | м   | 16                             | 274,5            | 139,2                         | -         | -        | Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы                 | 1a | x  | x | 0,1              |
| 7 | ж   | 16                             | 15,2             | 55,5                          | 5         | VI       | Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы  | 1b | 1b | x | 1,3              |
| 8 | ж   | 17                             | 1,4              | 139,2                         | 3         | V        | Фолликулярная карцинома щитовидной железы                    | 1b | x  | x | 1,5              |
|   |     |                                |                  |                               | 5         | -        | Классический подтип папиллярной карциномы щитовидной железы  | 1a | x  | x | 0,6              |

Таким образом, всего у 8 (10,4 %) из 77 пациентов была диагностирована ДКЩЖ (7 девочек, 1 мальчик) (табл. 1), при этом лишь у четырех детей имелись УЗИ-признаки, подозрительные на наличие карциномы: пониженная эхогенность и наличие микрокальцинатов (рис. 3А). Во всех узлах EU-TIRADS 5 обнаружен классический подтип ПКЩЖ с формированием псаммомных телец (рис. 4А), из них у одной пациентки, по результатам гистологического исследования, установлен сочетанный характер поражения: одновременно папиллярная карцинома (EU-TIRADS 5) и минимально инвазивная фолликулярная карцинома ЩЖ (EU-TIRADS 3) (рис. 4В).

Помимо этих четырех случаев, у одного пациента классический подтип ПКЩЖ был обнаружен в узле смешанной структуры со средней эхогенностью с низким риском злокачественности (EU-TIRADS 3) (рис. 3В). У трех пациентов ДКЩЖ была диагностирована при отсутствии

видимых узлов. Из них особый интерес представляет случай обнаружения минимально инвазивного фолликулярного варианта ПКЩЖ (рис. 4С) в очаге с неровными контурами повышенной эхогенности (рис. 3С), что крайне редко встречается при карциноме ЩЖ. У двух детей с увеличенным объемом ЩЖ микрокарциномы были диагностированы при микроскопическом анализе материала: у девочки диаметр узла составил 0,3 см при общем объеме ЩЖ 43 см<sup>3</sup> и у мальчика — 0,1 см при объеме ЩЖ 139,2 см<sup>3</sup> (рис. 4Д).

Метастатическое поражение региональных лимфоузлов (ЛУ) было зафиксировано у двух пациентов: в одном случае наличие метастаза ПКЩЖ в боковом треугольнике шеи доказано цитологически, в другом — микрометастазы в ЛУ центральной клетчатки шеи обнаружены при изучении серийных срезов с парафиновых блоков во время гистологического исследования.



**Рисунок 3.** Эхограммы щитовидной железы: продольный срез (А–С). В верхнем полюсе правой доли — образование размерами 2,7x2,5x1,4 см с нечеткими, неровными контурами пониженной эхогенности, с микрокальцинатами, EU-TIRADS 5 (А). В н/з правой доли определяется образование диаметром 1,3 см с нечеткими контурами, средней эхогенности, с гипозоногенным ободком (В). В н/з правой доли — очаг диаметром 1,2 см, с неровными контурами, повышенной эхогенности (С).

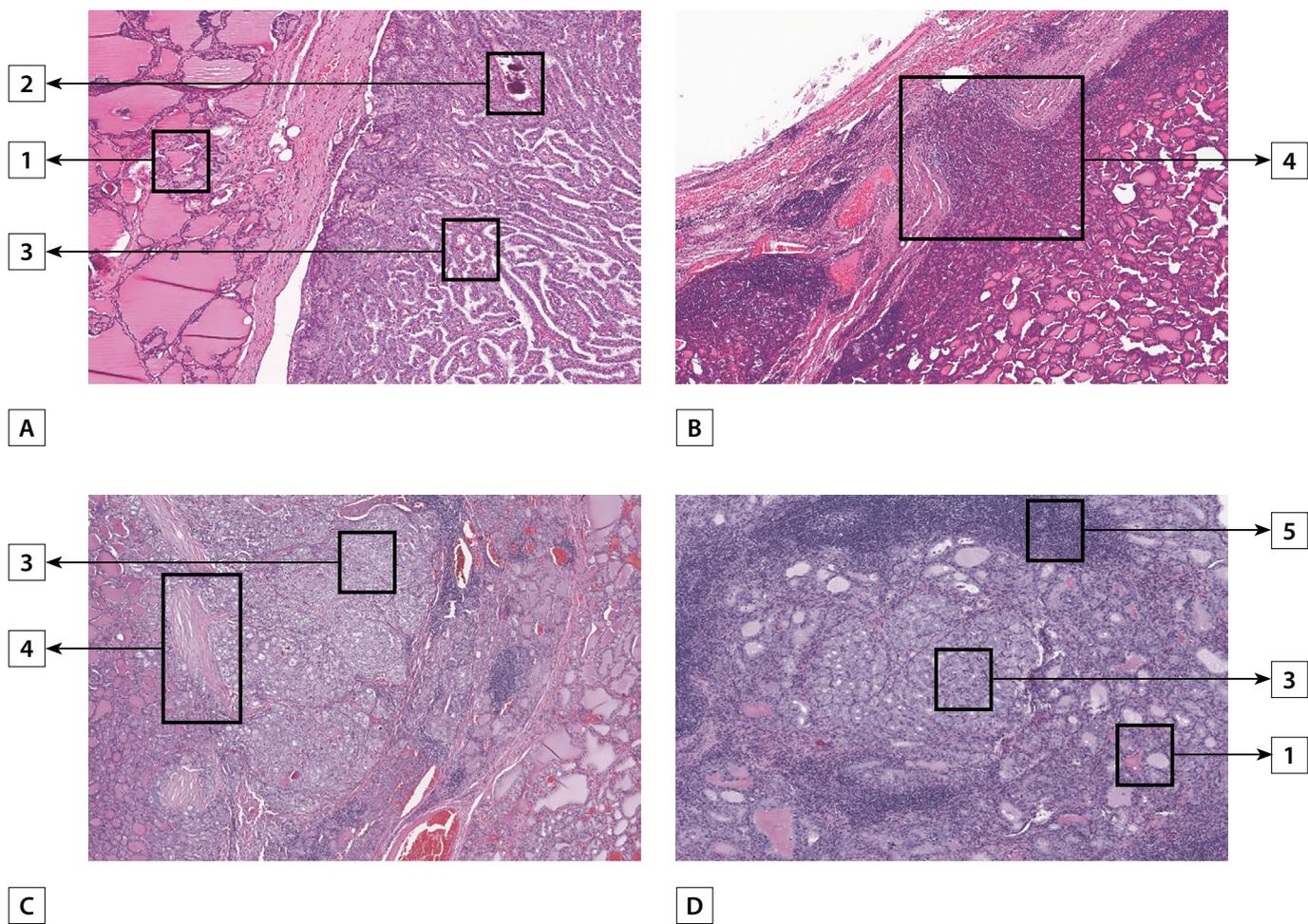
Учитывая особенности гистоархитектоники (наличие сосочковой гиперплазии без атипии при ДТЗ), для подтверждения злокачественности папиллярных структур было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к HBME-1 (HectorBattiforamesothelialcell-1, поверхностный белок мезотелиальных клеток): получено выраженное диффузное мембранно-цитоплазматическое окрашивание всех опухолевых клеток при отрицательном внутреннем контроле (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее считалось, что высокий уровень ТТГ напрямую связан с повышенным риском развития злокачественных новообразований ЩЖ, так как способен стимулировать пролиферацию не только нормальной тиреоидной ткани, но и хорошо дифференцированной опухолевой [14]. В связи с данным утверждением существовала гипотеза, что гипертиреоз защищает ЩЖ от возникновения в ней карциномы [15, 16], и, следовательно, при образовании узлов на фоне ДТЗ проведение ТАБ не требуется [8]. Прежде одним из этапов дифференциальной диагностики в отношении потенциала узловых образований ЩЖ являлась сцинтиграфия: «холодные» узлы говорили о возможной злокаче-

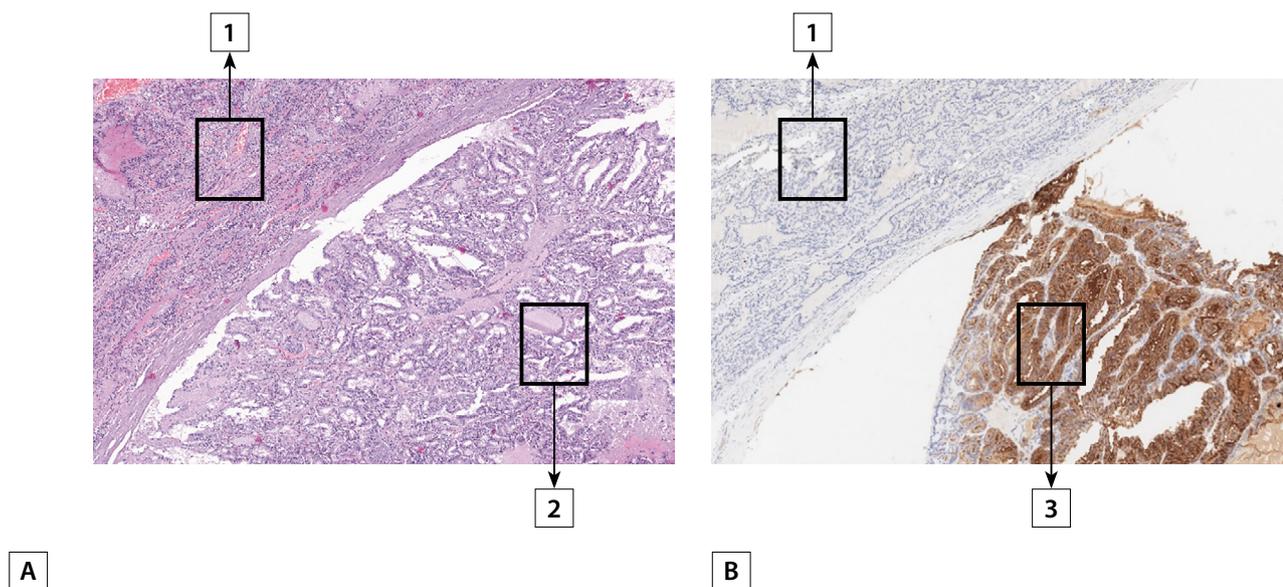
ственности процесса, «горячие» — об относительной доброкачественности [15, 16]. Со временем информация о количестве случаев возникновения карциномы ЩЖ на фоне ДТЗ во взрослой популяции увеличивалась. Если в работе Phitayakorn и соавт. частота встречаемости ДКЩЖ у взрослых пациентов с ДТЗ составила всего 2,2% [17], у Koh и соавт. — 5,2% [18], то, по результатам последних исследований, это число выросло до 20% [9]. Несмотря на то, что связь между воспалением и канцерогенезом доказана [10], в настоящее время нет достоверных данных, указывающих на взаимосвязь между аутоиммунным процессом при ДТЗ и повышенным риском развития ДКЩЖ. Кроме того, данные одних работ свидетельствуют о том, что взрослые пациенты с ДТЗ имеют повышенный по сравнению с общей популяцией риск развития карциномы ЩЖ [19, 20], в то время как другие утверждают о схожем с общепопуляционным риском [21, 22]. При этом случайное обнаружение микрокарциномы при гистологическом изучении материала, удаленного по поводу ДТЗ, достаточно распространенное явление [22, 23].

В настоящее время нет достоверных данных в отношении клинико-морфологических характеристик карциномы ЩЖ у детей с ДТЗ. Опубликованы единичные описания случаев [13], но больших работ



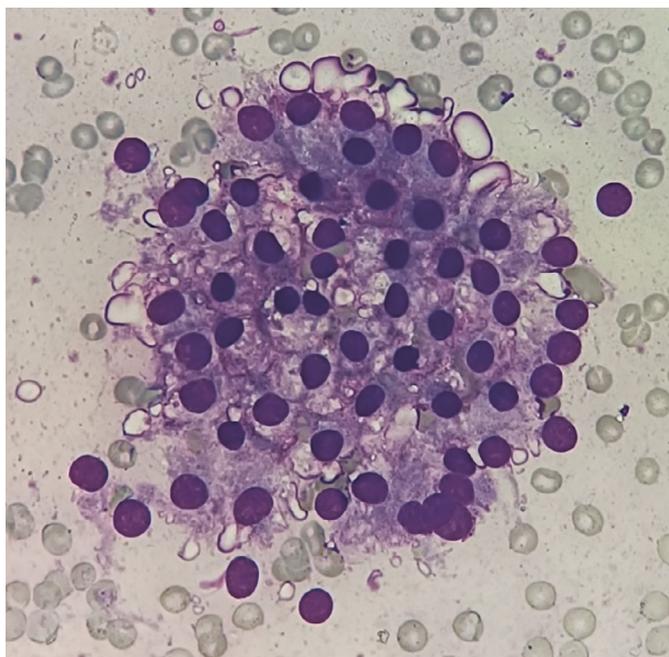
**Рисунок 4.** Гистологическое строение узлов карциномы, выявленных при исследовании ДТЗ. Классический подтип папиллярной карциномы с псаммомными тельцами (А), минимально инвазивная фолликулярная карцинома (В), минимально инвазивный фолликулярный подтип папиллярно инвазивной карциномы (С), папиллярная микрокарцинома (D).

**Примечание:** 1 — клетки нормального фолликулярного эпителия, 2 — псаммомные тельца, 3 — клетки карциномы щитовидной железы, 4 — фокус инвазии карциномы в капсулу щитовидной железы, 5 — лимфоцитарная инфильтрация.



**Рисунок 5.** Иммуногистохимическое исследование опухоли с антителами к HBME-1 выявляет диффузную мембранно-цитоплазматическую экспрессию во всех опухолевых клетках (А) при полном отсутствии в клетках нормального фолликулярного эпителия (В).

**Примечание:** 1 — клетки нормального фолликулярного эпителия, 2 — клетки папиллярной карциномы щитовидной железы, окрашивание гематоксилин-эозином; 3 — клетки карциномы щитовидной железы, иммуногистохимическая реакция с антителами к HBME-1.



**Рисунок 6.** Фолликулярная структура из тироцитов с вакуолями резорбции.

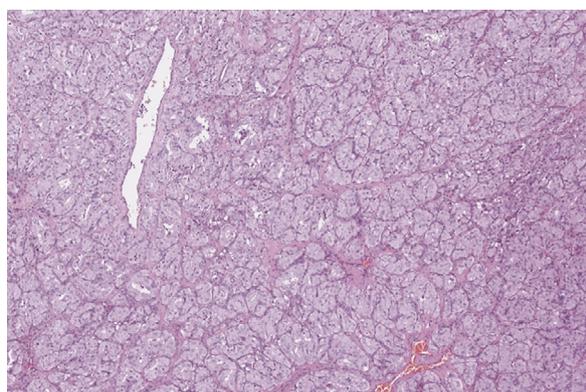
не проводилось. В литературе имеется лишь одно исследование, аналогичное нашему, где ретроспективно проанализированы истории болезни 32 детей, оперированных по поводу ДТЗ [12], узловое образование, по данным УЗИ, были зафиксированы в 42% случаев, что почти в 8 раз больше, чем в общей детской популяции [5]. Частота возникновения ДКЩЖ в работе Kevin Kovatch и соавт. составила 22% (n=7). При этом описан агрессивный характер течения заболевания: у 4 пациентов зафиксировано экстрагипотиреоидное распространение, у 3 — метастазы в региональных лимфоузлах, у 2 — метастазы в легких [12].

В целом, цитологическая картина пациентов с ДКЩЖ на фоне ДТЗ не специфична. Клеточность мазка обычно высокая, коллоид скудный или жидкий, с разной плот-

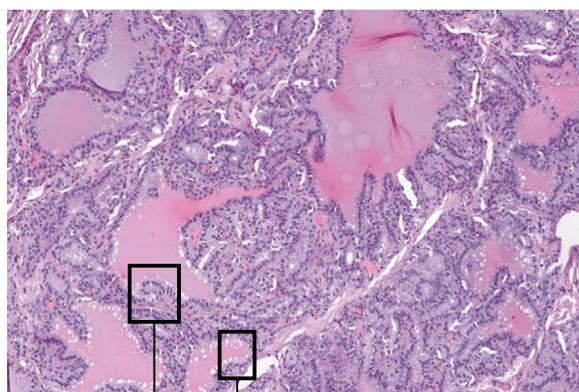
ностью. Примерно в 30% случаев клетки фолликулярного эпителия содержат характерные вакуоли резорбции, которые считают признаком функциональной активности («пламенеющие» клетки) (рис. 6). Тироциты формируют микро- и макрофолликулы, сосочкоподобные структуры. Также встречаются признаки хронического тиреоидита: лимфоциты, гистиоциты, дистрофично измененные клетки фолликулярного эпителия и В-клетки [25, 26]. Заключение о наличии у пациента ДТЗ по результатам цитограммы можно давать в предположительной форме с учетом клинико-анамнестических данных.

Гистологическое строение ЩЖ при ДТЗ чаще всего представлено диффузной гиперплазией фолликулярного эпителия, при которой просвет фолликулов либо резко уменьшается, либо вовсе отсутствует (рис. 7А). В сохранившемся коллоиде могут присутствовать вакуоли резорбции коллоида, придающие веществу фестончатый вид, а в строме — лимфоцитарная инфильтрация разной степени выраженности (рис. 7В). В некоторых случаях в ЩЖ определяется папиллярная гиперплазия эпителия с фиброваскулярной стромой сосочковых структур. Совокупность вышеперечисленных морфологических проявлений при ДТЗ схожа со строением ПКЩЖ. Однако при более внимательном исследовании обращает на себя внимание полярность ядер (при ДТЗ они расположены базально), их округлая форма и их просветление без дополнительных изменений хроматина, что исключает возможность диагностики ПКЩЖ.

В нашей группе из 77 пациентов узловые образования обнаружены в 30% случаев (n=23), что свидетельствует о большей распространенности узлов на фоне ДТЗ по сравнению с общей детской популяцией, как и в исследовании Kevin Kovatch и соавт. [12]. Все образования больше 1 см в диаметре успешно найдены и описаны, что доказывает высокую чувствительность УЗИ как метода диагностики узлов при ДТЗ. Однако увеличение объема ЩЖ, а также УЗ-особенности структуры ЩЖ при ДТЗ могут обуславливать сложности в визуализации образований диаметром менее 1 см [23, 24]. Анализ данных



**А**



**В**

**Рисунок 7.** Микроскопическое строение щитовидной железы при ДТЗ. Выраженная гиперплазия фолликулярного эпителия щитовидной железы с отсутствием просвета фолликулов (А), формированием папиллярных структур и вакуолей резорбции коллоида (В).

**Примечание:** 1 — папиллярные структуры, 2 — вакуоли резорбции коллоида.

нашей группы пациентов показал, что размер образования менее 0,4 см не позволил достоверно определить ДКЩЖ ни при ультразвуковом, ни при макроскопическом исследовании у двух детей (3,9%). Стоит отметить, что результаты окончательного патоморфологического исследования повлияли на дальнейшую тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде: помимо перехода на супрессивную терапию левотироксином натрия, были изменены план и кратность динамических медицинских осмотров.

Особый интерес представляет случай обнаружения фолликулярного варианта ПКЩЖ в очаге повышенной экзогенности с неровными контурами, по данным УЗИ, что крайне редко наблюдается при карциноме ЩЖ.

Частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ составила 10,4% (n=8), у пациентов с узлами на фоне ДТЗ она оказалась 21,7% (n=5) — злокачественный характер образования наблюдался у каждого пятого пациента. При этом даже при отсутствии данных за наличие узлового образования ЩЖ частота ДКЩЖ составила 5,5% (n=3) и была выявлена только по данным гистологического исследования послеоперационного материала.

У двух детей зафиксировано метастазирование опухолевого процесса, при этом злокачественный характер заболевания был установлен еще на УЗИ: образования по совокупности признаков отнесены к EU-TIRADS 5. В обоих случаях размеры опухолевого узла были больше 1 см в диаметре: 2 см у девочки с микрометастазами в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи и 1,3 см у девочки с метастазами ПКЩЖ в лимфатические узлы не только центральной, но и боковой клетчатки шеи. Важно отметить, что в последнем случае благодаря УЗИ был визуализирован и далее пунктирован вторично измененный лимфоузел бокового треугольника шеи. Обнаружение метастаза повлияло на оперативную тактику: объем хирургического вмешательства был расширен до тиреоидэктомии с центральной и боковой лимфаденэктомией. Учитывая гистопатологический характер заболевания, оба ребенка были отнесены к группе умеренного риска рецидива/прогрессии рака ЩЖ: одному пациенту РИТ уже выполнена, другому — запланирована.

При анализе полученных нами девяти злокачественных узлов от восьми пациентов установлено, что в двух случаях ДКЩЖ была найдена в образованиях, отнесенных к низкому риску злокачественности по УЗИ (EU-TIRADS 3). Если ДКЩЖ часто встречается при EU-TIRADS 5, то риск обнаружения карциномы в узлах EU-TIRADS 3 составляет всего 2–4% [27]. Потому тактика ведения новообразований, возникших на фоне гипертиреоза, никак не отличается: узлы с любым риском злокачественности, содержащие солидный компонент, подлежат обязательному проведению ТАБ. При этом, несмотря на высокую точность цитологического метода диагностики ДКЩЖ, сохраняется риск злокачественности узловых образований в II–IV категориях Bethesda у детей [28]. Вот почему основным выбором радикального лечения детей с узловыми образованиями на фоне ДТЗ является хирургический метод, о чем также говорится в последнем руководстве Европейской тиреологической ассоциации по лечению детей с ДТЗ 2022 г. [3].

Настоящая работа имеет ряд ограничений, о которых следует упомянуть. Ретроспективный дизайн исследования, к сожалению, ограничивает подробный сбор дополнительных анамнестических и клинко-инструментальных данных. Нами была проведена оценка УЗИ ЩЖ только перед проведением оперативного лечения, в связи с чем мы не можем достоверно полагать, в какой именно момент появились узлы в ЩЖ: до или уже после развития ДТЗ. Также распространенность ДКЩЖ в описанной нами группе детей с ДТЗ не может быть напрямую связана с общей распространенностью ДКЩЖ на фоне ДТЗ в детской популяции. Высокая частота обнаружения ДКЩЖ на фоне ДТЗ у представленной группы пациентов может быть обусловлена большой концентрацией пациентов, проходивших хирургическое лечение в одном специализированном медицинском учреждении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота встречаемости ДКЩЖ у детей с ДТЗ доказывает, что гипертиреоз не снижает риски возникновения карциномы в ЩЖ. Тактика ведения пациентов с узлами на фоне гипертиреоза никак не отличается от тактики ведения узлов без него. Образования, относящиеся к 3–5 категории EU-TIRADS, подлежат обязательному выполнению ТАБ. Предпочтительным для детей с узлами на фоне ДТЗ является оперативный метод лечения. В зависимости от принадлежности к определенной группе риска рецидива/прогрессии рака ЩЖ, решается вопрос о последующей гормональной терапии: супрессивной или заместительной, необходимости проведения радиойодтерапии, а также кратности динамического обследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 123021000039-3.

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

**Участие авторов.** Бричева Э.Б. — разработка концепции и дизайна исследования, получение, анализ данных, написание статьи; Нагаева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; Пастухова Д.А. — получение, анализ данных, проведение гистологического и иммуногистохимического исследований, написание статьи; Бабушкин А.В. — проведение цитологического исследования щитовидной железы, написание статьи; Артемова А.М. — проведение ультразвукового исследования щитовидной железы, написание статьи; Бровин Д.Н. — получение и анализ данных, внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Безлепкина О.Б. — внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Калинин Н.Ю. — внесение в рукопись правок и одобрение финальной версии рукописи; Урусова Л.С. — внесение в рукопись правок и 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. Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — Москва; 2020
2. Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2980-2987. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00273>
3. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210073. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0073>
4. Иванникова Т.Е., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В. и др. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей. // *Проблемы эндокринологии.* 2022. — Т. 68. — №2. — С. 104-111. [Ivannikova TE, Shiryayeva TYu, Nagaeva EV, Sheremeta MS, Brovin DN, Bezlepina OB. Definitive treatment of Graves' disease in children. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):104-111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>
5. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6):e220146. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146>
6. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, et al. Differences in Thyroid Nodule Cytology and Malignancy Risk Between Children and Adults. *Thyroid.* 2019;29(8):1097-1104. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0728>
7. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, et al. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(12):2163-2168. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.16257>
8. 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>
9. Alexandra AL, Michelle M, et al. High Rates of Underlying Thyroid Cancer in Patients Undergoing Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *J Surgical Research.* 2020;245:523-528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.07.048>
10. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2020;64:135-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019>
11. Иванникова Т.Е. Персонализированная диагностика и лечение синдрома тиреотоксикоза у детей: дис. ... канд.мед.наук / Т.Е. Иванникова. — Москва, 2024. — 50с.
12. Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy. *Hormone Research in Paediatrics.* 2015(83):408-413. doi: <https://doi.org/10.1159/000381185>
13. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Quaglino F, de Sanctis L. Papillary thyroid microcarcinoma in a boy with Graves' disease: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):88-90. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2021.107725>
14. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295-4301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>
15. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251-60. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0036>
16. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-814. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>
17. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg.* 2008;195(3):292-7; discussion 297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.006>
18. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goitre. *Br J Surg.* 1992;79(3):266-7. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790328>
19. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci.* 2019;16(2):302-307. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
20. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. *Arch Med Sci.* 2019;16(2):302-307. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
21. Kwon H, Moon BI. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):266. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02044-x>
22. Jia Q, Li X, Liu Y, et al. Incidental thyroid carcinoma in surgically-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1201-1207. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S164210>
23. Wang R, Disharoon M, Song Z, et al. Incidental but Not Insignificant: Thyroid Cancer in Patients with Graves Disease. *J Am Coll Surg.* 2024;238(4):751-758. doi: <https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000973>
24. Pearce EN, Braverman LE. Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3710-2. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1189>
25. Demay RM. The Art & Science of Cytopathology. *American Society for Clinical Pathology* 2011:937-938
26. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. 2003. С29-30. [Shapiro NA, Kamneva TN. Cytological diagnosis of thyroid diseases. M., 2003]
27. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017;6(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000478927>
28. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2023;12(5):319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2023.05.005>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Бричева Элла Байзетовна**, аспирант, врач-детский эндокринолог ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ [Ella B. Bricheva]; Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7370-891X>; SPIN-код: 4400-8888; e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

**Нагаева Елена Витальевна**, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

**Пастухова Дария Алексеевна** [Dariya A. Pastuhova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-0435>; ResearcherID: HCN-6755-2022; Scopus Author ID: 58736417100; eLibrary SPIN: 8146-9880; e-mail: Pastuhova.dariya@endocrincentr.ru

**Бабушкин Александр Владимирович** [Aleksandr V. Babushkin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>; eLibrary SPIN: 8376-5023; e-mail: babulevich@yandex.ru

**Артемова Алла Михайловна** [Alla M. Artemova]; e-mail: alartymova@yandex.ru

**Бровин Дмитрий Николаевич**, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;  
SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

**Безлепкина Ольга Борисовна**, профессор, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, professor, Doctor of Medicine];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>;  
eLibrary SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

**Урусова Лилия Сергеевна**, д.м.н. [Liliya S. Urusova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>;  
SPIN-код: 5151-3675

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### **ИНФОРМАЦИЯ:**

Рукопись получена: 17.10.2024. Рукопись одобрена: 24.01.2025. Received: 17.10.2024. Accepted: 24.01.2025.

#### **ЦИТИРОВАТЬ:**

Бричева Э.Б., Нагаева Е.В., Пастухова Д.А., Бабушкин А.В., Артемова А.М., Бровин Д.Н., Безлепкина О.Б., Калинченко Н.Ю., Урусова Л.С. Карцинома щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба у детей // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12978>

#### **TO CITE THIS ARTICLE:**

Bricheva EB, Nagaeva EV, Pastuhova DA, Babushkin AV, Artemova AM, Brovin DN, Bezlepkina OB, Kalinchenko NY, Urusova LS. Thyroid carcinoma in children with Graves' disease. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12978>

## ФЛЭШ-МОНИТОРИРОВАНИЕ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ИНСУЛИНОМЫ



© М.Ю. Юкина<sup>1\*</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>, Н.Ф. Нуралиева<sup>1</sup>, О.Ю. Реброва<sup>1,2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** В настоящее время с целью диагностики рецидива инсулиномы ежегодно исследуется глюкоза венозной крови после ночного голодания для выявления гипогликемии. Однако при небольшой опухоли гипогликемия далеко не всегда может быть зафиксирована после обычного ночного голодания. Исследования, оценивающие возможности непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в диагностике рецидива/персистенции гипогликемии при инсулиноме, проведены на немногочисленных выборках.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность исследования глюкозы методом непрерывного мониторинга в интерстиции для диагностики рецидива инсулиномы (гипогликемии) после ее оперативного лечения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовались взрослые пациенты, прооперированные по поводу инсулиномы поджелудочной железы (ПЖ) и имевшие ремиссию в раннем послеоперационном периоде. Исследовался уровень глюкозы в интерстиции методом непрерывного мониторинга максимально в течение 14 суток, и проводилось однократное исследование глюкозы венозной крови после ночного голодания. При выявлении гипогликемии любым из вышеперечисленных методов проводилась проба с длительным голоданием для подтверждения рецидива гипогликемического синдрома и визуализирующая диагностика для выявления инсулиномы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Включено 29 пациентов, прооперированных по поводу инсулиномы ПЖ за 6 [5; 11], (3, 69) месяцев до проведения исследования. После ночного голодания у 28 пациентов снижения уровня глюкозы не наблюдалось, тогда как у одного выявлена гипогликемия, подтвержденная в последующем пробой с голоданием. По данным НМГ, у 25 пациентов снижения уровня глюкозы не наблюдалось на протяжении всего периода исследования, тогда как у 4 пациентов выявлена гипогликемия, из них в последующем в ходе пробы с голоданием наличие гипогликемии подтверждено в трех случаях. При инструментальном исследовании у этих трех пациентов выявлено образование ПЖ, отличное по локализации от первичной опухоли. Чувствительность НМГ в диагностике рецидива инсулиномы составила 100%, 95% ДИ (3%; 100%), специфичность — 89%, 95% ДИ (72%; 98%), прогностическая ценность положительного результата — 25%, 95% ДИ (1%; 81%), прогностическая ценность отрицательного результата — 100%; 95% ДИ (86%; 100%). Нежелательных явлений в ходе НМГ не выявлено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** НМГ можно эффективно и безопасно использовать для исключения гипогликемии, при этом положительные случаи требуют проведения в дальнейшем пробы с длительным голоданием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** непрерывное мониторинг гликемии; инсулинома; рецидив.

## CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN THE RULING OUT RECURRENT INSULINOMA

© Marina Yu. Yukina<sup>1\*</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Nurana F. Nuralieva<sup>1</sup>, Olga Yu. Rebrova<sup>1,2</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Currently, an annual study of venous glucose after night fasting is carried out to detect hypoglycemia for diagnosis the recurrence of insulinoma. However, hypoglycemia cannot always be achieved after night fasting if tumor is small. Previously continuous glucose monitoring (CGM) in diagnosis of recurrence of insulinoma was evaluated in small samples.

**AIM:** To evaluate the effectiveness of CGM in interstitium for the diagnosis of recurrent insulinoma (hypoglycemia) after surgery.

**METHODS:** Adult patients who underwent surgery for insulinoma and with remission in the early postoperative period were included. The glucose level in the interstitium was studied by CGM for a maximum of 14 days, and a single venous blood glucose test was performed after a night fasting. If hypoglycemia was detected by any method, a long-term fasting test to confirm the recurrence of hypoglycemic syndrome and imaging diagnostics to identify insulinoma were performed.

**RESULTS:** The study included 29 patients after surgical treatment of insulinoma 3-69 months ago. Normoglycemia was determined in 28 patients after night fasting, while one had hypoglycemia, subsequently confirmed by a long-term fasting test. During the CGM, 25 patients had normoglycemia throughout the entire study period, while hypoglycemia was detected in 4 patients, and among them subsequent long-term fasting test confirmed it in three cases. During instrumental

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



examination, pancreatic formation, different in location from the primary tumor, was detected in these three patients. Thus, the sensitivity of CGM relative to reference night fasting test is 100%, 95% CI (3%; 100%), specificity 89% (72%; 98%), positive predictive value 25% (1%; 81%), negative predictive value 100% (86%; 100%). During CGM no adverse events were detected. **CONCLUSIONS:** CGM can be used effectively and safely to rule out hypoglycemia, and positive cases require subsequent long-term fasting test.

**KEYWORDS:** *continuous glucose monitoring; insulinoma; recurrence.*

## ОБОСНОВАНИЕ

Пациенты с инсулиномой — лица с крайне высоким риском развития угрожающего жизни состояния — гипогликемической комы, а также инвалидизации из-за повреждения центральной нервной системы вследствие повторяющихся гипогликемических эпизодов (вплоть до деменции и тяжелых психических расстройств) и морбидного ожирения с соответствующими осложнениями. В то же время при небольшом объеме опухоли гипогликемия может долго никак не проявляться или маскироваться под другие нарушения, а со временем пациент может на некоторый период и вовсе адаптироваться к низкому уровню гликемии, что также затрудняет ее диагностику. Своевременное выявление и удаление инсулиномы является залогом успешного ее лечения, но риски персистенции заболевания при первично-множественном поражении или рецидива, особенно при метастатической инсулиноме, остаются относительно высокими даже после хирургического вмешательства (до 14% случаев) [1, 2].

Основным методом диагностики гипогликемического синдрома (главного клинического признака инсулиномы) уже много десятков лет служит проба с длительным голоданием, которая может достигать 72 часов. Однако с целью диагностики рецидива инсулиномы (после ее эффективного оперативного удаления) данная проба в качестве скринингового ежегодного метода не рекомендуется, поскольку трудоемка и требует госпитализации в специализированный стационар. Согласно текущим клиническим рекомендациям, таким пациентам необходимо проводить ежегодное исследование уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после ночного голодания [3]. Но, как показывает практика, лабораторно гипогликемия не всегда может быть достигнута вследствие обычного ночного голодания. Известно, что в среднем гипогликемия у пациентов с инсулиномой развивается только через 24 часа голодания. Более того, согласно физиологическим особенностям, в ранние утренние часы наблюдается пиковое повышение уровня АКТГ и кортизола, что влечет за собой активацию глюконеогенеза и гликолиза, а соответственно, и физиологическое повышение уровня глюкозы во время забора крови после ночного голодания. Напротив, ускоренная утилизация глюкозы мышцами во время бодрствования и физической активности, а также стимуляция пищей неадекватного выброса инсулиномой инсулина, может приводить к гипогликемическим состояниям. Таким образом, заболевание может в течение продолжительного времени, иногда годами, не диагностироваться, несмотря на регулярный стандартный лабораторный контроль. В итоге повышается риск манифестации болезни тяжелой гипогликемической комой с высокой вероятностью летального исхода. А в случае рецидива злокачественной инсулиномы и поздней

диагностики можно столкнуться с выраженным распространением поражения и отсутствием возможности полного излечения [4–16].

Таким образом, остро встает вопрос о необходимости более точного, но простого способа диагностики рецидива гипогликемического синдрома. Проведение непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени продемонстрировало свою эффективность в ходе диагностических проб у пациентов с инсулиномой на дооперационном этапе диагностики, а также у пациентов после бариатрических операций. Имеются сообщения об успешном применении непрерывного мониторинга гликемии при подборе медикаментозной коррекции недиабетической гипогликемии (НДГ) и даже во время хирургического лечения инсулиномы для контроля за эффективностью лечения. Однако имеющийся вышеперечисленный опыт применения метода ограничен единичными исследованиями с небольшим числом пациентов. Исследования, оценивающие диагностические возможности непрерывного мониторинга гликемии в выявлении гипогликемии, успешно проведены нами ранее на когорте пациентов с различными вариантами НДГ, в том числе при рецидиве инсулиномы. Однако диагностика рецидива инсулиномы не являлась приоритетной задачей данного исследования [6, 7, 17–22]. Таким образом, актуально проведение исследования, направленного на оценку эффективности метода непрерывного мониторинга глюкозы в интерстиции для диагностики рецидива гипогликемии после оперативного лечения инсулиномы у взрослых.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность исследования глюкозы методом непрерывного мониторинга в интерстиции для диагностики рецидива инсулиномы после оперативного лечения у взрослых.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

*Время исследования.* 2022–2024 гг.

### Исследуемая популяция

Популяция больных, прооперированных по поводу инсулиномы.

Набор пациентов проводился на основании следующих критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; операция по поводу инсулиномы поджелудочной железы (ПЖ; коды МКБ: C25.0–C25.2, C25.4, C25.7–C25.9, D13.7, E16.1) минимум за 3 месяца до включения в исследование; ремиссия

гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Критериев исключения не было.

#### **Способ формирования выборки из изучаемой популяции**

Использован сплошной способ формирования выборки.

#### **Дизайн исследования**

Одноцентровое, одномоментное, одновыборочное исследование.

#### **Описание медицинского вмешательства**

В качестве индексного метода использовалось непрерывное мониторирование гликемии в интерстиции: пациентам устанавливался датчик системы чрескожного мониторинга уровня глюкозы на период до 14 суток или до достижения гипогликемии (первые двое суток исключались из анализа из-за возможных погрешностей в ходе технической настройки системы). При самопроизвольном или вызванном внешним воздействием повреждении датчика при суммарной длительности исследования уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования менее 5 суток производилась его замена. При самопроизвольном или вызванном внешним воздействием повреждении датчика при суммарной длительности исследования уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования 5 суток или более замена не производилась. Считывание данных, хранящихся на датчике, осуществлялось пациентом с помощью смартфона или специального сканера самостоятельно (предварительно с пациентом проводился инструктаж). Вся полученная цифровая информация импортировалась в программное обеспечение LibreView непосредственно (при считывании данных сканером) или через приложение FreeStyle LibreLink для операционных систем iOS и Android (при считывании данных смартфоном) в режиме реального времени. Ежедневно в будние дни с помощью программного обеспечения врачом формировался и анализировался в рамках дистанционного наблюдения за показателями уровня глюкозы крови отчет результатов мониторирования. В качестве критерия гипогликемии, по данным индексного теста (НМГ), рассматривался уровень глюкозы  $<3$  ммоль/л. Длительность выявления у пациента гликемии в интервале  $<3$  ммоль/л в % не оценивалась. Это обусловлено тем, что для диагностики рецидива гипогликемического синдрома достаточно однократного снижения уровня глюкозы. При завершении участия в исследовании проводилась консультация врача-эндокринолога.

В качестве референсного метода проводилась однократная оценка гликемии после ночного голодания. В качестве критерия гипогликемии, по данным референсного теста, рассматривался уровень глюкозы  $<3$  ммоль/л. В случае выявления гипогликемии в ходе индексного или референсного методов проводился дополнительный тест — проба с длительным голоданием. Расхождением между индексным и референсным тестом считалась ситуация, когда уровень глюкозы  $<3$  ммоль/л минимум однократно выявлялся при помощи одного из методов и не выявлялся при помощи другого.

#### **Методы**

**Диагноз рецидива инсулиномы.** Диагностика рецидива инсулиномы проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по нейроэндокринным опухолям (НЭО) [3] следующим образом: однократно исследовались глюкоза после ночного голодания (референсный тест), и только в случае выявления гипогликемии ( $<3$  ммоль/л) выполнялась проба с длительным голоданием для подтверждения гипогликемического синдрома и уточнения его причины. Рецидив инсулиномы считался подтвержденным в случае выявления гиперинсулинемической гипогликемии по данным пробы с длительным голоданием (в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [9]) и выявления опухоли ПЖ визуализирующими методами. Для определения варианта гипогликемии оценивали уровни инсулина и С-пептида. Описанная тактика ведения в настоящее время применяется в клинической практике. В рамках настоящего исследования диагностика рецидива инсулиномы дополнительно осуществлялась другим (индексным) методом: в случае выявления гипогликемии ( $<3$  ммоль/л), по данным НМГ (индексного теста), также выполнялась проба с длительным голоданием.

У пациентов, которым проведена проба с длительным голоданием (дополнительный тест), заключительный диагноз устанавливался на основании ее результатов. У тех пациентов, которым проба с длительным голоданием не проводилась (у пациентов без диагностированной гипогликемии по данным референсного и индексного тестов), заключительный диагноз устанавливался на основании результатов референсного теста (однократное исследование уровня глюкозы после ночного голодания).

**Лабораторные методы исследования.** Уровень глюкозы капиллярной крови в ходе пробы с голоданием исследовался при помощи глюкометра (ГМ) OneTouch Verio Pro+. Забор крови для биохимических и гормональных исследований производился в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы сыворотки центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, и затем поступали в работу. Исследование инсулина, С-пептида осуществлялось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнялось на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США).

**Непрерывное мониторирование гликемии.** Система чрескожного мониторинга уровня глюкозы FreeStyle Libre 1 (Abbott Diabetes Care Ltd., Великобритания) состоит из сканера или приложения FreeStyle LibreLink для операционных систем iOS и Android на личном смартфоне и электрохимического, вводимого подкожно датчика, который измеряет показатели глюкозы и сохраняет результаты измерений. Датчик устанавливался на заднюю поверхность верхней конечности между плечом и локтем. Для этого данную зону обрабатывали спиртовым тампоном. Далее с футляра датчика полностью снимали гибкую крышку, отвинчивали колпачок с аппликатора датчика и откладывали колпачок

в сторону. Совмещали темную метку на аппликаторе датчика с темной меткой на футляре датчика, ставили футляр датчика на твердую поверхность, с усилием до упора вдавливали в него аппликатор датчика, извлекали аппликатор датчика из футляра датчика. Прикладывали аппликатор датчика к подготовленному участку кожи и сильно прижимали его для установки датчика, осторожно отводили аппликатор датчика от кожи, при этом датчик оставался прикрепленным к коже. Далее закручивали колпачок на аппликаторе датчика. Датчик дополнительно фиксировался повязкой пленочной, проницаемой для жидкостей. Диапазон измеряемых датчиком показателей глюкозы 2,2–27,8 ммоль/л [23].

**Проба с длительным голоданием.** Проба проводилась в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [9] с модификацией по сложившейся в РФ клинической практике. Проба с голоданием выполнялась на фоне отмены всех медикаментов, за исключением жизненно необходимых. После последнего приема пищи выполнялась катетеризация кубитальной или (при необходимости) других периферических вен, пациентам разрешалось употреблять только простую воду в достаточном количестве, рекомендовалось сохранять активность. В ходе теста проводилось исследование уровня глюкозы в крови ГМ каждые 3 часа. При достижении гликемии менее 3,0 ммоль/л — каждые 30 мин. Проба завершалась при возникновении у пациента вегетативных симптомов при гликемии по ГМ  $\leq 2,8$  ммоль/л или до достижения гликемии  $\leq 2,2$  ммоль/л без симптомов. При завершении пробы проводился забор крови из периферической вены для лабораторного исследования уровня инсулина, С-пептида, глюкозы в крови; всем пациентам, которые завершили пробу с голоданием на показателях  $\leq 2,9$  ммоль/л в сочетании с уровнем инсулина  $\geq 3$  мкМЕ/мл и С-пептида  $\geq 0,6$  нг/мл, выполнялись визуализирующие исследования для поиска инсулиномы.

**Визуализирующие методы диагностики инсулиномы.** Подтверждение наличия опухоли ПЖ проводилось при помощи как минимум двух инструментальных методов диагностики: УЗИ и/или МРТ с/без контрастирования и/или КТ с контрастированием и/или артериально-стимулированный забор крови из вен ПЖ. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив/персистенцию инсулиномы, рассматривали как новообразования в месте резекции, так и новообразования другой локализации в рамках первично-множественного или метастатического поражения.

#### Статистический анализ

С помощью пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, Inc., США) рассчитывалась описательная статистика количественных признаков — медианы, квартили, минимум и максимум, представленные в формате Me [Q1; Q3], (min; max). Для чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) и относительных частот методом Клоппера-Пирсона рассчитывались 95% доверительные интервалы с использованием интернет-калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval2>.

#### Этическая экспертиза

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

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 29 пациентов 45 [35; 56], (25; 75) лет, из них 22 (76%) — женщины. У всех пациентов до включения в исследование подтверждена инсулинома ПЖ и за 6 [5; 11], (3; 69) месяцев до включения в исследование проведено ее хирургическое удаление с положительным исходом: ремиссия гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде.

При лабораторном исследовании после стандартного ночного голодания у 28 пациентов снижения уровня глюкозы не определялось (5,0 [4,7; 5,5], (4,0; 6,7) ммоль/л).

У одного пациента (№1) после ночного голодания выявлена гипогликемия 2,7 ммоль/л, при этом уровень инсулина и С-пептида составили 15,2 мкМЕ/мл и 2,6 нг/мл соответственно, что определяет гиперинсулинемический вариант НДГ. По данным НМГ, у этого пациента неоднократно отмечалось снижение гликемии менее 3 ммоль/л (минимально 2,8 ммоль/л). Рецидив гипогликемического синдрома подтвержден в последующем пробой с голоданием. При инструментальном обследовании выявлена инсулинома ПЖ.

При НМГ у 25 пациентов снижения уровня глюкозы  $< 3$  ммоль/л не определялось на протяжении всего периода исследования, а у 4 пациентов (№1–4) выявлена гипогликемия на 3,5 [3,0; 7,0], (3,0; 10,0) сутки, из них в последующем в ходе пробы с голоданием наличие гипогликемии подтверждено в трех случаях (пациенты №1–3). При инструментальном исследовании у этих трех пациентов выявлена инсулинома ПЖ, причем у всех пациентов локализация выявленной опухоли отличалась от локализации ранее удаленной.

Некоторые исследователи считают пороговыми значениями гипогликемии при выполнении НМГ показатели до 3,9 ммоль/л [24]. У 93% (27/29) пациентов, как минимум однократно, после технической настройки системы фиксировались показатели в пределах 3,0–3,9 ммоль/л.

Характеристика всех пациентов с подозрением на рецидив/рецидивом инсулиномы приведена в таблице 1.

Кросс-табуляция результатов НМГ и исследования глюкозы после ночного голодания представлена в таблице 2, операционные характеристики НМГ по отношению к однократному исследованию глюкозы после ночного голодания оказались следующими:

- чувствительность — 100%, 95% ДИ (3%; 100%);
- специфичность — 89%, 95% ДИ (72%; 98%);
- ПЦПР — 25%, 95% ДИ (1%; 81%);
- ПЦОР — 100%; 95% ДИ (86%; 100%).

НМГ обладает приемлемой специфичностью и высокой ПЦОР, однако чувствительность и ПЦПР отсутствуют. Следовательно, НМГ можно успешно использовать для исключения гипогликемии, а положительные случаи требуют проведения в дальнейшем пробы с голоданием. При этом из трех ложноположительных случаев в дальнейшем оказался таковым лишь один, а в двух случаях было доказано наличие рецидива инсулиномы. Таким образом, с помощью НМГ выявлено больше случаев

Таблица 1. Характеристика пациентов с подозрением на рецидив/рецидивом инсулиномы

| № пациента | Пол | Возраст, лет | Длительность послеоперационного периода, мес. | Уровень глюкозы после ночного голодания, ммоль/л | Время развития гипогликемии при НМГ, сут. | Минимальный уровень глюкозы в ходе НМГ, ммоль/л | Длительность пробы с голоданием, ч | Минимальный уровень глюкозы в ходе пробы с длительным голоданием, ммоль/л | Локализация инсулиномы в пределах ПЖ        |
|------------|-----|--------------|---|--|---|---|------------------------------------|---|---|
| 1          | м   | 62           | 69  | 2,7  | 3   | 2,8   | 18                                 | 2,3   | хвост                                       |
| 2          | ж   | 45           | 6   | 4,03   | 4   | 2,4   | 26                                 | 2,3   | головка                                     |
| 3          | м   | 43           | 6   | 5,19   | 10  | 2,5   | 49                                 | 2,8   | хвост                                       |
| 4          | ж   | 54           | 3   | 4,57   | 3   | 2,7   | 72                                 | 3,6   | визуализирующие исследования не проводились |

Сокращения: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии; м — мужчины; ж — женщины; ПЖ — поджелудочная железа.

Таблица 2. Кросс-табуляция результатов НМГ и исследования глюкозы после ночного голодания

|                      |                    | Однократное исследование глюкозы после ночного голодания (референсный тест) |                    | Всего |
|----------------------|--------------------|---|--------------------|-------|
|                      |                    | Рецидив выявлен   | Рецидив не выявлен |       |
| НМГ (индексный тест) | Рецидив выявлен    | 1   | 3                  | 4     |
|                      | Рецидив не выявлен | 0   | 25                 | 25    |
| Всего                |                    | 1   | 28                 | 29    |

Сокращения: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии.

рецидива инсулиномы (3 из 3 случаев), чем при помощи однократного исследования глюкозы после ночного голодания (1 из 3 случаев).

Нежелательных явлений при проведении НМГ не зафиксировано ни в одном случае, следовательно, частота нежелательных явлений составляет 0%, 95% ДИ (0%; 12%).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная выборка репрезентативна по отношению к целевой популяции в отношении возраста пациентов и преобладания женщин. Так, в работе Iglesias P. и соавт., также описавших 29 больных инсулиномой, возраст составил  $48,7 \pm 17,4$  года (интервал от 16 до 74 лет), а доля женщин составила 79,3% [25].

Несмотря на то, что при измерении уровня глюкозы при помощи флэш-мониторинга может отмечаться как завышение, так и занижение показателей [26, 27] по сравнению с венозной кровью, в качестве критерия гипогликемии, по данным этого метода, принято пороговое значение 3 ммоль/л. Таким образом, мы не исключаем наличие ложноотрицательных результатов в нашем исследовании в случае завышения показателей, по данным флэш-мониторинга. Однако несмотря на это, применение нового метода позволило выявлять число случаев рецидива инсулиномы на 67% больше, что по-

зволяет рекомендовать его применение в клинической практике. Необходимо также отметить, что и увеличение порогового уровня до 3,9 ммоль/л, как предлагают некоторые исследователи [24], также нецелесообразно, так как у большинства пациентов (93%), как минимум однократно, уровень глюкозы определялся в пределах 3,0–3,9 ммоль/л. Таким образом, потребовалось бы почти всем больным необоснованно проводить пробу с голоданием в стационарных условиях. При анализе литературы нам не удалось найти идентичные работы, но встречались исследования либо с другим дизайном, либо с меньшим количеством пациентов.

Так, в нашем исследовании, опубликованном в 2019 г. [7], применялось НМГ в ходе пробы с длительным голоданием на выборке из 38 пациентов для диагностики НДГ. Однако целью работы не являлась сравнительная оценка точности данной пробы и НМГ. Было показано, что использование НМГ сопряжено с теми же финансовыми затратами, что и использование ГМ в ходе теста, но снижает трудозатраты и, при определенных условиях, сокращает продолжительность обследования. Преимуществом настоящего исследования является осуществление НМГ в амбулаторных условиях на фоне привычного для пациента питания и уровня физической активности без проведения провокационных проб.

В работе Коцева А. и соавт. [28] исследуется возможность применения НМГ при оценке эффективности хирургического лечения инсулиномы в небольшой группе пациентов ( $n=3$ ), при этом рецидив заболевания не описывается ни в одном случае, а длительность наблюдения в послеоперационном периоде не указана. Таким образом, преимуществом нашего исследования является большой объем выборки, а также обследование пациентов в отдаленном периоде после хирургического вмешательства.

Отсутствие рецидива инсулиномы, по данным НМГ через 3 месяца после хирургического лечения, описано в клиническом случае Murakami T. и соавт. [29]. В отличие от нашей работы, включен только один пациент и не проведено сравнение с лабораторными показателями после ночного голодания.

Более приближенной к нашему исследованию является работа Yuan T. и соавт. [30], которые оценивали возможность применения НМГ для определения эффективности эндоскопической этаноловой абляции инсулиномы ПЖ, а также гликемические профили до и после лечения. С этой целью авторы провели НМГ в течение 3–5 дней до и после эндоскопической этаноловой абляции инсулиномы ПЖ у 8 пациентов. При этом авторы оценивали длительность выявления у пациента гликемии в интервалах  $<3$  ммоль/л, 3,0–3,9 ммоль/л, 3,9–7,8 ммоль/л относительно общего периода мониторинга. Значимых отличий с показателями ГМ не выявлено. Показатели  $<3$  ммоль/л как до, так и после этаноловой абляции выявлялись у трех пациентов (№2, №3 и №7). Одному из пациентов (№7) с гипогликемиями после процедуры была выполнена повторная этаноловая абляция, а второй пациент был прооперирован (№3). Третьему пациенту было рекомендовано наблюдение, с учетом отсутствия симптомов гипогликемии (№2). Также у одного из пациентов (№1) после процедуры зафиксирована минимальная гликемия 3 ммоль/л, а в последующем выполнена повторная этаноловая абляция. Важно отметить, что сопоставление с показателями венозной крови авторами не проводилось, что, безусловно, является недостатком данного исследования. При анализе данной публикации также необходимо отметить, что до этаноловой абляции с целью поддержания нормогликемии пациентам было рекомендовано частое питание (медикаментозное лечение не назначалось). Данный факт мог оказать значительное влияние на результаты сравнения гликемических профилей до и после процедуры. Кроме того, на наш взгляд, длительность мониторинга 3–5 дней является недостаточной, так как гипогликемия может быть выявлена в отсроченном периоде (например, на 10-й день, как в нашем исследовании).

Наибольшая длительность периода наблюдения после хирургического лечения в нашем исследовании составила 69 месяцев (5 лет 9 месяцев). В публикации Walker M.P. и соавт. [31] описан случай более длительного (8 лет) наблюдения при помощи НМГ за пациенткой с метастатической инсулиномой, которой неоднократно проводились хирургические вмешательства по поводу данного заболевания. Через 2 года после первой операции (энуклеация опухоли без данных за метастатическое поражение) пациентка сообщила о рецидиве симптомов гипогликемии во время физических нагрузок, однако

НМГ в течение 7 дней не подтвердило снижение уровня глюкозы. Однако через 4 года после операции на фоне учащения симптомов НМГ в течение 7 дней выявило, что 29% показателей глюкозы соответствовали гипогликемии. Авторы не подтверждали рецидив гипогликемического синдрома пробой с голоданием, однако при визуализирующем исследовании выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. После хирургического лечения пациентке несколько лет каждые 3 месяца проводится НМГ в течение 2 недель, при этом 99% измеряемых показателей находится в целевом диапазоне, и  $<1\%$  соответствует гипогликемии. По данным последней ПЭТ/КТ с  $Ga^{68}$ -DOTA-TATE, фокусов захвата радиофармпрепарата не определялось. Авторы не уточняют, когда были зафиксированы низкие показатели глюкозы, поэтому, с учетом того, что рецидив инсулиномы исключен другими методами, а также минимальной продолжительности этих эпизодов, вероятно, имеют место именно ложные гипогликемии, которые, как правило, определяются в первые сутки мониторинга.

Необходимо отметить, что во всех вышеперечисленных исследованиях или описаниях клинических случаев для НМГ использовались устройства, отличные от FreeStyle Libre 1, или название устройства не указывалось. В единственной публикации для контроля эффективности хирургического лечения инсулиномы применялась та же система, что и в нашей работе (название устройства указано только при описании дооперационного периода, однако его смена после хирургического вмешательства маловероятна) [32]. У пациента после дистальной панкреатэктомии гипогликемии не фиксировались (уровень глюкозы сохранялся в пределах 5–10 ммоль/л).

Таким образом, наше исследование является новаторским с учетом объема выборки и способа обследования. Ежегодный мониторинг гликемии путем установки системы непрерывного мониторинга на несколько дней, без применения стационарной помощи и провокационных проб, позволит своевременно исключить рецидив инсулиномы и оказать адекватную медицинскую помощь.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокие эффективность (ПЦОР 100%; 95% ДИ (86%; 100%)) и безопасность (частота нежелательных явлений 0%, 95% ДИ (0%; 12%)), можно рекомендовать НМГ в интерстиции на фоне привычного образа жизни для исключения рецидива инсулиномы.

## 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.** Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; проведение 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; 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

- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — No4. — С. 245—256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245-256. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for workup and treatment. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 1):645-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpm.2013.08.007>
- Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» (одобрены Минздравом России). — 2020. — Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_1) (дата обращения: 28.10.2024). [Clinical recommendations «Neuroendocrine tumors» (approved by the Russian Ministry of Health). — 2020. — Text: electronic // Rubricator of clinical recommendations: website. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_1) (date of request: 28.10.2024).]
- Lin S-D, Hsu S-R. Glucose changes in a patient with insulin autoimmune syndrome demonstrated by continuous glucose monitoring. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(1):e35-e39 doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0258>
- Wang X. Application of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):883-6. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2004.6.883>
- Munir A, Choudhary P, Harrison B, et al. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):912-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x>
- Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Continuous glucose monitoring during the prolonged fast test for the diagnosis of hypoglycemic diseases: primary data analysis. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:P54. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.63.p54>
- Карточка проекта фундаментальных и поисковых научных исследований, поддержанного Российским научным фондом. — 2020. — Текст: электронный // Российский научный фонд: сайт. — URL: [https://rscf.ru/prjcard\\_int?17-75-30035](https://rscf.ru/prjcard_int?17-75-30035) (дата обращения: 28.10.2024). [The card of the project of fundamental and exploratory scientific research, supported by the Russian Science Foundation. — 2020. — Text: electronic // Russian Science Foundation: website. — URL: [https://rscf.ru/prjcard\\_int?17-75-30035](https://rscf.ru/prjcard_int?17-75-30035) (accessed: 10/28/2024).]
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3222-6. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6807>
- Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5-6):523-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001>
- Kumar P, Chauhan A, Dixit J, et al. Insulinoma Causing Prolonged Hypoglycaemic Coma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8): OD01-OD02. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19433.8245>
- Shreenivas AV, Leung V. A Rare Case of Insulinoma Presenting with Postprandial Hypoglycemia. *Am J Case Rep*. 2014;15:488-491. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.891336>
- Lainis F, Fahy E, Murphy M. An insulinoma presenting as hypoglycaemia associated with exercise stress testing. *BMJ Case Rep*. 2013;2013: bcr2012008436. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008436>
- Qian SY, Hare MJL, Pham A, Topliss DJ. Insulinoma presenting with post-prandial hypoglycemia following fundoplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:17-0131. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0131>
- Soare A, Khazrai YM, Fontana L, et al. Treatment of reactive hypoglycemia with the macrobiotic Ma-pi 2 diet as assessed by continuous glucose monitoring: The MAHYP randomized crossover trial. *Metabolism*. 2017;69:148-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.023>
- Saxon DR, McDermott MT, Michels AW. Novel Management of Insulin Autoimmune Syndrome with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1931-1934. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1097>
- Suminaga K, Murakami T, Yabe D, et al. Factory-calibrated continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in a case with insulinoma: usefulness and possible pitfall under chronic hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J*. 2020;67(3):361-366. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0339>
- Tabarin A, Goichot B, French Endocrine Society. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):196-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.009>
- Perez-Guzman MC, Shang T, Zhang JY, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):240-255. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.201>
- Magliozzo M, Tumminia A, Arpi ML, et al. Intraoperative intermittently scanned continuous glucose monitoring in the management of patients with pancreatic insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02472-6>
- Инструкция по применению медицинского изделия Датчик FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre — Текст: электронный // FreeStyle Libre: сайт. — [The FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System User's Manual] — Text: electronic // FreeStyle Libre: website. — URL: <https://www.freestylediabetes.ru/upload/%D0%98%D0%B-D%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%8F%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B-C%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B8%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B-D%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE%20%D0%B8%D0%B7%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D1%8F%20%D0%A1%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D1%80%20FreeStyle%20Libre%20D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B%20Flash%20D0%BC%D0%BE%D0%B-D%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B-D%D0%B3%D0%B0%20D0%B3%D0%B-B%D1%8E%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B%20FreeStyle%20Libre.pdf> (дата обращения: 28.10.2024) (date of request: 28.10.2024).
- Nakajima R, Idesawa H, Sato D, et al. Continuous glucose monitoring in a patient with insulinoma presenting with unawareness of postprandial hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0056. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0056>
- Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MÁ, et al. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983-2014). *Endocrinol Nutr*. 2015;62(7):306-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.04.004>
- Pleus S, Schauer S, Baumstark A, et al. Differences in venous, capillary and interstitial glucose concentrations in individuals without diabetes after glucose load. *Journal of Laboratory Medicine*. 2023;47(3): doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2023-0013>
- Alva S, Bailey T, Brazg R, et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820958754>
- Koceva A, Krajnc Mitja. Insulinoma Unmasked: A Continuous Glucose Monitoring-Fueled Journey. *Curr Oncol*. 2024;31(9):5452-5461. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol31090403>

29. Murakami T, Yamashita T, Yabe D, et al. Insulinoma with a History of Epilepsy: Still a Possible Misleading Factor in the Early Diagnosis of Insulinoma. *Intern Med.* 2017;56(23):3199-3204. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8932-17>
30. Yuan T, Liu S, Zhu C, et al. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Insulinoma Treated by Endoscopic Ultrasound-Guided Ethanol Injection. *Pancreas.* 2021;50(2):183-188. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001735>
31. Walker MP, Shenoy V, Metz DC, et al. Case presentation of 8-year follow up of recurrent malignant duodenal Insulinoma and lymph node metastases and literature review of malignant Insulinoma management. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01219-9>
32. Alkundi A, Momoh R. A Case Report: Hypoglycaemic Unawareness Associated With Insulinoma. *Cureus.* 2024;16(7):e64994. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.64994>

#### 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](mailto: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](mailto: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](mailto:nuralieva.nurana@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](mailto: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](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 28.11.2024. Рукопись одобрена: 25.12.2024. Received: 28.11.2024. Accepted: 25.12.2024.

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Реброва О.Ю., Мокрышева Н.Г. Флэш-мониторирование для исключения рецидива инсулиномы // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12984>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Rebrova OYu, Mokrysheva NG. Continuous glucose monitoring in the ruling out recurrent insulinoma. *Endocrine surgery.* 2024;18(4):25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12984>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТКИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ И НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА



© К.А. Комшилова, М.А. Телегина\*, М.Ю. Юкина, И.В. Ким, Н.М. Платонова, Е.В. Ершова, Е.А. Трошина

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

Представлено описание клинического случая нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой (ФХЦ) у женщины 53 лет без семейного анамнеза заболевания. Диагноз «Нейрофиброматоз 1 типа» был установлен на основании клинических признаков заболевания (глиома правого зрительного нерва, эпилепсия, артериальная гипертензия, узелки Лиша, остеопороз). Диагноз «ФХЦ» был установлен по данным повышения уровня свободных метанефринов и норметанефринов суточной мочи, злокачественного КТ-фенотипа опухоли левого надпочечника и подтвержден при патоморфологическом исследовании.

В ходе генетического анализа в гене *NF1* в 38 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант *HG38* в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции 4 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания с глубиной покрытия 170x. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и, с большой вероятностью, приводит к потере функции соответствующей копии гена, что дает возможность отнести ФХЦ в данном случае ко 2-му кластеру генетических аномалий при парагангиомах. Этот случай подчеркивает важность своевременной диагностики нейрофиброматоза 1 типа для определения дальнейшего плана наблюдения и лечения. Он также демонстрирует эффективность сотрудничества специалистов разных медицинских направлений в диагностике и лечении опухолей, секретирующих катехоламины, которые могут возникать при нейрофиброматозе 1 типа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейрофиброматоз 1 типа; феохромоцитома; парагангиома; генетика; артериальная гипертензия; иммуногистохимическое исследование.

### PHEOCHROMOCYTOMA WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

© Ksenia A. Komshilova, Maria A. Telegina\*, Marina Y. Yukina, Ilya V. Kim, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina V. Ershova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

A clinical case of neurofibromatosis 1 type in combination with pheochromocytoma in a 53-year-old woman with no family history of the disease is described. The diagnosis of neurofibromatosis 1 type was established on the basis of signs of the disease (glioma of the right optic nerve, epilepsy, hypertension, Lish nodules, osteoporosis). The diagnosis of pheochromocytoma was established according to the data of a multiple increase in the level of free metanephrines and normetanephrines in daily urine, a malignant CT phenotype of a tumor of the left adrenal gland, and confirmed by a pathomorphological examination. During genetic analysis, a variant *HG38* not previously described in the literature in the heterozygous state was found in the *NF1* gene in exon 38, leading to deletion of 4 nucleotides and a shift in the reading frame with a coverage depth of 170x. The variant is not found in the gnomAD population frequency database and most likely leads to loss of function of the corresponding copy of the gene, which makes it possible to attribute the pheochromocytoma in this case to the 2nd cluster of genetic abnormalities in paragangliomas. This case highlights the importance of timely diagnosis of neurofibromatosis type 1 to determine further follow-up and treatment plan. It also demonstrates the effectiveness of cooperation between specialists from different medical fields in the diagnosis and treatment of tumors secreting catecholamines, which can occur with neurofibromatosis 1 type.

**KEYWORDS:** neurofibromatosis type 1; pheochromocytoma; paraganglioma; genetics; arterial hypertension; immunohistochemical study.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейрофиброматозы представляют собой семейство наследственных заболеваний, передающихся по ауто-сомно-доминантному типу. Характеризуются эти болезни развитием множественных нейрофибром, которые являются опухолями, происходящими из тканей нейро-эктодермального происхождения. В эту группу входят три различных заболевания: нейрофиброматоз I типа,

нейрофиброматоз II типа и шванноматоз. Каждое из них имеет уникальные генетические причины, клинические проявления, возраст начала заболевания, степень тяжести и прогноз.

Нейрофиброматоз I типа — относительно распространенное генетическое заболевание, которым страдают примерно 2500–3000 человек во всем мире, независимо от пола или этнической принадлежности [1, 2]. Это расстройство было впервые описано Фредериком фон

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Реклингхаузенем в 1882 г., а в 1987-м Национальный институт здравоохранения опубликовал официальные диагностические критерии [14].

Люди с этим заболеванием склонны к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей центральной и периферической нервных систем, а также других частей тела, таких как головной и спинной мозг, зрительные нервы, периферические нервы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), молочные железы, клетки крови, надпочечники и кожа [3]. Обычно ассоциированные опухоли включают глиомы зрительного нерва, глиобластомы, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, стромальные опухоли ЖКТ, рак молочной железы, лейкемию, феохромоцитомы, карциноидные опухоли двенадцатиперстной кишки и рабдомиосаркомы [4–13].

Нейрофиброматоз I типа — это преимущественно наследуемое генетическое заболевание, возникающее в результате мутации зародышевой линии в гене-супрессоре опухолей *NF1*. Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2 и кодирует цитоплазматический белок массой 220 кДа, называемый нейрофибромин. Этот белок частично функционирует как негативный регулятор протоонкогена *Ras*, который является ключевой сигнальной молекулой, контролирующей рост клеток [15].

Хотя многие клинические признаки этого синдрома проявляются с рождения, для образования опухолей необходима полная потеря функции гена из-за приобретения соматической мутации *NF1* в отдельных клетках. Около 50% людей с нейрофиброматозом I типа не имеют наследственной предрасположенности к этому заболеванию, и оно вызывается новыми (спонтанными) мутациями [16–17].

Основные клинические признаки включают пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», различные по размеру и расположению нейрофибромы, костные дисплазии, узелки Лиша на радужной оболочке глаза, глиому зрительного тракта и склонность к развитию опухолей различных типов и расположений.

Диагноз нейрофиброматоз I типа подтверждается при наличии двух или более клинических признаков у пациентов без семейной истории заболевания или при наличии хотя бы одного признака у пациентов с семейным анамнезом нейрофиброматоза I типа.

Хотя часто поражается нервная система, другие органы и ткани также могут быть поражены. Из-за различных симптомов и клинической неоднородности этого состояния пациенты могут обращаться к разным медицинским специалистам, что затрудняет ассоциацию симптомов с нейрофиброматозом. Поэтому клиницистам важно знать о различных клинических особенностях этого заболевания, чтобы поставить точный диагноз и обеспечить оптимальный уход за пациентами. Для обеспечения наилучшего результата лечения пациентов с нейрофиброматозом на протяжении всей их жизни рекомендуется мультидисциплинарный подход с привлечением команды специалистов из различных областей.

Небольшое количество публикаций по данной теме вызывает повышенный интерес практикующих врачей. Мы представляем клинический случай впервые диагностированного нейрофиброматоза I-го типа в сочетании с ФХЦ у женщины 53 лет.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М. в возрасте 53 лет поступила в отделение терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ с жалобами на общую слабость, повышение артериального давления до 150–160/100 мм рт.ст., резистентного к антигипертензивной терапии, снижение веса на 5 кг за последние 2 месяца на фоне привычного образа жизни, снижение роста на 4 см за жизнь.

**Из анамнеза** известно, что в ходе общего медицинского обследования в апреле 2023 г. проведено УЗИ органов брюшной полости, и случайно обнаружено образование левого надпочечника, в связи с чем для уточнения диагноза была проведена МСКТ брюшной полости, где выявлено объемное образование левого надпочечника неправильной формы, кистозно-солидной структуры размерами 4,7x4,5x5,0 см, нативной плотностью до 35едН, градиент вымывания — 44%.

Проводилась оценка гормональной активности образования — по данным лабораторного исследования от мая 2023 г.: альдостерон — 44,40 пг/мл, ренин — 234,3 мкМЕ/мл, альдостерон-рениновое соотношение — 0,19 пг/мкМЕ (<17,70), кортизол — 12,50 мкг/дл, метанефрины общие в суточной моче — 1283,60 мкг/сут (<350), норметанефрины общие в суточной моче — 3222,70 мкг/сут (<600).

В ходе телемедицинской консультации от июля 2023 г. с НМИЦ эндокринологии на основании проведенного обследования, наличия образования левого надпочечника, повышения норметанефрина и метанефрина в суточной моче более трех норм диагностирована феохромоцитомы, рекомендована госпитализация, также инициирована терапия доксазолином с 2 мг в сутки с постепенным увеличением дозы минимум до 8 мг под контролем кардиолога.

Также, по данным лабораторных исследований по месту жительства, впервые выявлено повышение общего кальция в крови (кальций — 2,72 ммоль/л (2,15–2,50), альбумин — 49,6 г/л (39,7–49,4), кальций скор. — 2,528 ммоль/л (2,15–2,55) на фоне повышенного ПТГ — 180,90 пг/мл (15–65) и кальциурии от 06.03.2023 г. — 9,74 ммоль/сут (2,50–7,50). Проводился частичный скрининг осложнений первичного гиперпаратиреоза. При УЗИ почек от 28.03.2023 г.: конкременты не обнаружены. Согласно рентгеновской денситометрии от марта 2023 г. МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости справа соответствует остеопорозу: -3,6 SD и -2,6SD соответственно. УЗИ щитовидной железы и околощитовидных желез не проводилось.

**Также из анамнеза жизни известно**, что в 1975 г. проведено удаление правого зрительного нерва по поводу глиомы; в 2016–2017 гг. пациентка перенесла перелом лучевой кости в типичном месте справа и в 2021 г. — перелом левой лучевой кости в типичном месте.

**Сопутствующие заболевания:** эпилепсия с 1975 г., сахарный диабет 2 типа с января 2023 г. (менее года), артериальная гипертензия.

На момент обращения пациентка принимала доксазолин 4 мг 1 раз в сутки, вечером; финлепсин 400 мг 3 раза в сутки, габапентин 300 мг утром и в обед и 600 мг на ночь.

**При физикальном обследовании:** телосложение нормостеническое с равномерным распределением жировой ткани. Масса тела — 57 кг. Рост — 157 см (уменьшение в росте на 4 см от роста в молодости — 161 см). Индекс массы тела — 23,1 кг/м<sup>2</sup> {норма}. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала пульсу и составляла 71 уд/мин, АД в среднем составляло 150 и 100 мм рт.ст.

**Данные обследования.** В представленных лабораторных анализах (клинический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма) показатели — в пределах референсных значений, клинически значимых изменений не выявлено.

В анализе суточной мочи на метилированные катехоламины с консервантом соляная кислота выявлено повышение метанефрина до 1329,23 мкг/сут (25–400) и норметанефрина до 5100 мкг/сут (35–500).

С целью топической диагностики проведено МСКТ надпочечников: левый надпочечник представлен объемным образованием неправильной округлой формы, неоднородной структуры (с наличием зон некрозов, множественными питающими сосудами), с ровными четкими контурами, размером 46x51x54 мм, плотностью 46, 111, 105, 75 HU в нативную/артериальную/венозную/отсроченную (14 минут) фазы контрастирования соответственно. Образование вплотную прилежит к левой почечной ножке, жировая прослойка сохранена.

Таким образом, данные обследования подтверждают феохромоцитому. Пациентка консультирована хирургом, рекомендовано оперативное лечение после компенсации артериальной гипертензии и предоперационной подготовки.

Для исключения сочетанной гормональной активности образования надпочечников оценен кортизол в слюне вечером — 4,79 нмоль/л (0,5–9,65 нмоль/л), кортизол суточной мочи — выше референса (983,4 нмоль/сут при норме 100–379). Проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: кортизол утром — 212,5 нмоль/л. Данные диагностических тестов свидетельствуют о возможной эндогенной гиперпродукции кортизола. АКТГ вечером — 8,0 пг/мл (2–25,5 пг/мл), АКТГ утром — 19,2 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл). Рекомендован динамический контроль после оперативного вмешательства.

По результатам лабораторных исследований выявлена нормокальциемия (2,33 ммоль/л) на фоне повышенного ПТГ (149,2 пг/мл — норма до 65 пг/мл) и кальциурии — 11,374 ммоль/сут (2,5–8).

По данным УЗИ щитовидной железы, общий объем — 15,4 см<sup>3</sup>, в правой доле в верхней трети по передней поверхности — изоэхогенное образование с жидкостной зоной, с ровным контуром размеров 1,4x1,4x0,8 см, рядом, по передне-латеральной поверхности — изоэхогенное образование размером 0,8x0,6x0,4 см, в средней трети по передней поверхности с кальцинированной капсулой с экзотенью размером 1,1x1,0x0,6 см, в средней трети по задней поверхности — изоэхогенное образование с жидкостной зоной и неполным гипоэхогенным ободком размером 1,3x1,1x1,1 см, кровоток перинодулярный, в н/3 по медиальной поверхности, у перешейка — два изоэхогенных образования с жидкостными зонами д. 0,8 см и 0,6 см — все EU-TIRADS 3, в нижней трети — умеренно пониженной эхогенно-

сти с жидкостными включениями с ровным контуром размером 1,1x0,9x0,7 см, кровоток интенсивный смешанный — EU-TIRADS 4; в перешейке справа — изоэхогенное образование с жидкостными зонами с ровным контуром размером 1,0x1,2x0,9 см, кровоток перинодулярный — EU-TIRADS 3; в левой доле, в нижней трети — конгломератное изоэхогенное образование с ровным контуром размером 2,6x1,5x1,2 см, кровоток смешанный — EU-TIRADS 3, в средней трети по передней поверхности — анэхогенная зона д. 3 мм. По результатам цитологического исследования пунктата из узла с частично кальцинированной капсулой правой доли — Bethesda I, изоэхогенных узлов правой и левой долей — Bethesda II.

По результатам УЗИ околотитовидных желез за ср-н/3 правой доли — образование неправильной вытянутой формы, гипоэхогенное, размером 2,9x1,2x0,9 см, с интранодулярным кровотоком.

По данным УЗИ почек: эхографические признаки паранефральной кисты левой почки.

С целью топической диагностики выполнена сцинтиграфия ОЩЖ с ОФЭКТ-КТ: позади средней/нижней трети правой доли щитовидной железы, паратрахеально, определяется мягкотканное образование овоидной формы, с четкими ровными наружными контурами, неоднородной пониженной плотности, относительно паренхимы щитовидной железы, размерами 18x8x25 мм, интенсивно накапливающее 99mTc — Технетрил. Заключение: сцинтиграфические и ОФЭКТ-КТ признаки образования (аденомы) верхней правой паращитовидной железы.

Для исключения медулярного рака щитовидной железы в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 2 типа взят анализ крови на кальцитонин — 3,01 пг/мл (0–9,8 пг/мл) — показатель в пределах референсного диапазона, таким образом диагноз, МЭН-2 исключен.

В рамках предоперационной подготовки проведено ЭГДС, выявлен поверхностный гастрит с признаками умеренной атрофии слизистой антрального отдела желудка, к терапии добавлены ингибиторы протонной помпы; УЗИ брахицефальных артерий — значимого стеноза не обнаружено; ЭХО-КГ — данных за гипертрофию и ремоделирование миокарда ЛЖ не получено, зон асинергии миокарда ЛЖ не выявлено, ФВ ЛЖ по Симпсону, 67% (>54%).

**Клинический диагноз:** объемное образование левого надпочечника (феохромоцитомы). Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма. Остеопороз со снижением МПК в поясничном отделе до -3,6 SD.

**С целью профилактики послеоперационных осложнений** первым этапом хирургического лечения было решено провести удаление левого надпочечника с опухолью. После предоперационной подготовки доксазозином в суточной дозе 6 мг и биспрололом 5 мг пациентке была выполнена лапароскопическая адреналэктомия с опухолью слева.

**По данным гистологического исследования:** в левом надпочечнике определяется опухоль трабекулярного, солидного и гнездового строения, в том числе с формированием крупных гнезд. Клетки опухоли полигональные, с амффильной цитоплазмой, очаговым выраженным ядерным полиморфизмом. Выявлены немногочисленные участки веретенчатого строения. Достоверных признаков инвазии капсулы надпочечника,

просветов сосудов, параадренальной клетчатки, а также перинеуральной инвазии не выявлено. Участки некроза не определяются. Митотическая активность до 1 фигуры митоза в 10 РПЗ при увеличении  $\times 400$ . Атипичские фигуры митоза не выявлены. Края резекции интактны.

С учетом клинических данных, морфологическая картина наиболее соответствует феохромоцитоме левого надпочечника, pT1, L0, V0, Pn0, R0 (по TNM 8), 5 баллов по PASS; при иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках обнаружена экспрессия хромогранина А, *SDHB*, индекс метки Ki-67=1,0%. Экспрессия SF-1 в опухолевых клетках отсутствует при наличии в клетках прилежащей ткани надпочечника.

**Следующим этапом лечения** выполнено оперативное лечение в объеме селективной паратиреоидэктомии правой верхней околощитовидной железы. При гистологическом исследовании материал представлен новообразованием околощитовидной железы гнездного строения, преимущественно из оксифильных клеток, с наличием участков кистозной трансформации, капсула представлена на большем протяжении без признаков инвазии, по периферии определяется фрагмент околощитовидной железы обычного гистологического строения.

**Пациентке проведено полное секвенирование экзона с анализом генов:** *AIP, AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, DICER1, FAM111A, GATA3, GCM2, GNA11, GNAS, MEN1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTEN, PTTG2, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TBCE*. В ходе генетического анализа методом массового параллельного секвенирования на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.) в гене *NF1* (NM 001042492.3) в 38 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr17:31327707 31327710del, c.5477 5480del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции 4 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания с глубиной покрытия 170x. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и с большой вероятностью, приводит к потере функции соответствующей копии гена, что дает возможность отнести феохромоцитому в данном случае ко 2-му кластеру генетических аномалий при параганглиомах.

Таким образом, для подтверждения и интерпретации данного результата необходимо проведение дальнейшего исследования с расширенной выборкой пациентов и контрольной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациентки заподозрить наличие нейрофиброматоза I типа было довольно сложно из-за неяркой клинической картины.

В существующих клинических рекомендациях по диагностике и лечению нейрофиброматоза I типа нет указания о необходимости проведении рутинного скрининга на феохромоцитому/параганглиому при нейрофиброматозе I типа [11]. По мнению Kérépékian L. и соавт., скрининг феохромоцитомы/параганглиомы рекомендовано проводить всем пациентам с нейрофиброматозом I типа старше 40 лет [17], в то время как Gruber L.M. и соавт. рекомендуют проведение биохимических тестов на вы-

явление ФХЦ/ПГ у пациентов любого возраста в момент диагностики нейрофиброматоза I типа и затем каждые 3 года в течение всей жизни [17]. В нашем случае поводом для исключения гиперкатехоламинемии стало случайно выявленное образование левого надпочечника. По данным МСКТ, образование было с высокой нативной плотностью ( $>30$  HU) и значительных размеров ( $>4$ -х см), что соответствовало злокачественному КТ-фенотипу и было патогномично для ФХЦ/ПГ [20]. Данные лабораторного обследования однозначно подтвердили наличие ФХЦ. Образование левого надпочечника имело большие размеры, «худшие» параметры нативной плотности и процента вымывания контрастного вещества, поэтому первым этапом была произведена лапароскопическая адреналэктомия с опухолью слева, гистологически верифицирована ФХЦ. После хирургического лечения у пациентки спонтанно нормализовалось АД без антигипертензивной терапии, нормализовались уровни метанефринов и нормметанефринов. На этапе установки диагноза был исключен диагноз МЭН-2 (кальцитонин в пределах референса лаборатории).

Вторым этапом проведено оперативное лечение в объеме селективной паратиреоидэктомии правой верхней околощитовидной железы.

В ходе полного секвенирования в гене *NF1* в 38 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr17:31327707 31327710del, c.5477 5480del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции 4 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания р.(His1826ProfsTer36) с глубиной покрытия 170x. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD и с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена.

По совокупности сведений найденный вариант расценивается как вероятно патогенный. Гетерозиготные варианты в гене *NF1* описаны при ювенильном миеломоноцитарном лейкозе; нейрофиброматозе-синдроме Нунан; семейном спинальном нейрофиброматозе; нейрофиброматозе I типа; синдроме Ватсона (OMIM:613113) с аутосомно-доминантным типом наследования.

С целью установления происхождения варианта (унаследован или возник *de novo*), необходимо исследование биоматериала родителей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрофиброматоз I типа — достаточно редкое, однако узнаваемое заболевание, диагностика которого базируется на клинических критериях и не требует обширного лабораторно-инструментального обследования. Пациенты с нейрофиброматозом I типа нуждаются в длительном наблюдении для раннего выявления возможных ассоциированных злокачественных образований, среди которых — ФХЦ/ПГ. При наличии нейрофиброматоза I типа частота выявления ФХЦ/ПГ может достигать 14,6%, что чаще, чем в общей популяции. По мнению ряда авторов, наличие нейрофиброматоза I типа в любом возрасте уже является основанием для исключения ФХЦ/ПГ вне зависимости от наличия артериальной гипертензии.

Феохромоцитомы является одной из наиболее частых эндокринных неоплазий, связанных с нейрофиброматозом I типа, и наблюдается у 0,1–14% пациентов с нейро-

фиброматозом I типа. С другой стороны, о первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) ранее редко сообщалось как о единичных случаях, и в большинстве случаев он был связан с наличием солитарной аденомы паращитовидной железы. Сосуществование феохромоцитомы и ПГПТ было исключительным и могло быть ошибочно принято за множественную эндокринную неоплазию 2 типа (МЭН-2А). Поэтому клиницисты должны сохранять бдительность в отношении этих эндокринных проявлений и исследовать их, особенно у пациентов с данными симптомами.

Данный случай свидетельствует о необходимости своевременного распознавания нейрофиброматоза I типа для выработки тактики дальнейшего наблюдения за пациентом и демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению ассоциированных с нейрофиброматозом I типа катехоламин-секретирующих опухолей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена за счет средств НИР 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых, определяемые методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).

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

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

**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

- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.141.1.71>
- Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Brain*. 1988;111(6):1355-1381. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/111.6.1355>
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-133. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3204>
- Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):508-515. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70033-6)
- Crouse NR, Dahiya S, Gutmann DH. Rethinking pediatric gliomas as developmental brain abnormalities. *Curr Top Dev Biol*. 2011;94:283-308. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380916-2.00009-7>
- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986;57(10):2006-2021. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860515\)57:10<2006:AID-CNCR2820571022>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006:AID-CNCR2820571022>3.0.CO;2-6)
- Dayal Y, Tallberg KA, Nunnemacher G, DeLellis RA, Wolfe HJ. Duodenal carcinoids in patients with and without neurofibromatosis: a comparative study. *Am J Surg Pathol*. 1986;10:348-357. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-198605000-00007>
- Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JON. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A(12):3056-3060. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35550>
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates. *Am J Hum Genet*. 2001;68(5):1110-1118. doi: <https://doi.org/10.1086/320121>
- Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second Primary Tumors in Neurofibromatosis 1 Patients Treated for Optic Glioma: Substantial Risks After Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2570-2575. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.8349>
- Sung L, Anderson JR, Arndt C, Raney RB, Meyer WH, Pappo AS. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr*. 2004;144(5):666-668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.026>
- Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999;162(5):1582-1586. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68171-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68171-2)
- Wang X, Levin AM, Smolinski SE, Vigneau FD, Levin NK, Tainsky MA. Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: A retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A(12):3061-3064. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35560>
- Anon. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis—Bethesda, MD, USA, July 13–15, 1987
- Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N. Neurofibromatosis Type 1: Modeling CNS Dysfunction. *J Neurosci*. 2012;32(41):14087-14093. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3242-12.2012>
- Ruggieri M, Packer RJ. Why do benign astrocytomas become malignant in NF1? *Neurology*. 2001;56(7):827-827. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.7.827>
- Енисеева Е.С. и др. Феохромоцитома в сочетании с нейрофиброматозом I типа: описание клинического случая // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — №9. — С. 61-63. [Eniseeva ES, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: A clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):61-63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-61-63>
- Юкина М.Ю. и др. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза I типа в сочетании с феохромоцитомой // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т.15. — №3. — С. 30–40. [Yukina MYu, et al. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery*. 2022;15(3):30-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>
- Петрик Г.Г. и др. Билатеральная феохромоцитома и опухоль тощей кишки при нейрофиброматозе I типа // *Инновационная медицина Кубани*. — 2019. — №4(16). — С.55-61. [Petrik GG, et al. Bilateral pheochromocytoma and a tumor of the jejunum with neurofibromatosis of type 1. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;(4):55-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61>
- Рябченко Е.В., Дремлюга Н.В., Межинская Е.М., Полянский Е.А. Феохромоцитома в сочетании с первичным гиперпаратиреозом нейрофиброматозом типа I // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2023. — №7. — С.120 [Ryabchenko EV, Dremlyuga NV, Mezhsinskaya EM, Polyansky EA. Pheochromocytoma associated with primary hyperparathyroidism and type 1 neurofibromatosis. *Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova*. 2023;(7):120. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2023071120>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Телегина Мария Алексеевна [Maria A. Telegina]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>; ResearcherID: JMB-6130-2023; SPIN: 5467-3255; e-mail: [telegina-07@yandex.ru](mailto:telegina-07@yandex.ru)

**Комшилова Ксения Андреевна**, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru

**Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; SPIN-код: 4963-8340; e-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

**Ким Илья Викторович**, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>; eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

**Платонова Надежда Михайловна**, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

**Ершова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

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

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 10.12.2024. Рукопись одобрена: 26.12.2024. Received: 10.12.2024. Accepted: 26.12.2024.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Комшилова К.А., Телегина М.А., Юкина М.Ю., Ким И.В., Платонова Н.М., Ершова Е.В., Трошина Е.А. Клинический случай пациентки с феохромоцитомой и нейрофиброматозом 1 типа // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 33-38. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12986>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Komshilova KA, Telegina MA, Yukina MYu, Kim IV, Platonova NM, Ershova EV, Troshina EA. Pheochromocytoma with neurofibromatosis type 1: description of a clinical case. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):33-38. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12986>

## ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОГО ЗОБА С КОМПРЕССИЕЙ ОРГАНОВ ШЕИ ПОЭТАПНЫМ СПОСОБОМ: СКЛЕРОТЕРАПИЯ, РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ



© Г.Т. Гумерова<sup>1</sup>, А.Ф. Фазлыева<sup>1</sup>, С.П. Климец<sup>1</sup>, Н.С. Сулейманова<sup>1</sup>, А.И. Ишбулатова<sup>1</sup>, И.В. Асфандиярова<sup>1</sup>, А.Д. Неряхин<sup>1\*</sup>, В.А. Макарьин<sup>2</sup>, А.А. Успенская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

<sup>2</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Как правило, пациенты с многоузловым зобом не наблюдаются регулярно у врачей, причиной обращения за медицинской помощью становится наличие растущего образования на шее или развитие компрессионного синдрома. Чаще таких пациентов направляют на хирургическое лечение, а именно на геми- или тотальную тиреоидэктомию. В данном исследовании представлен клинический случай лечения безоперационным способом, поэтапно, с помощью этаноловой склерозирующей терапии и радиочастотной абляции (РЧА), что позволило сохранить орган; при этом достигнут необходимый косметический эффект, отсутствует повреждение окружающих тканей и органов. Проведенное комбинированное лечение диффузно-узлового зоба позволило уменьшить размеры новообразования в 21 раз от исходного за период лечения с 2019 по 2021 гг., устранило косметический дефект и синдром компрессии. Склеротерапия и РЧА могут выступать как альтернатива хирургическим методам, но без рубцовых изменений шеи. Интервенционные методы являются эффективными в лечении узловых образований щитовидной железы, в том числе больших размеров.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** узловой зоб; чрескожная инъекция этанола; склеротерапия; компрессионный синдром; радиочастотная абляция; безоперационный метод лечения.

## TREATMENT OF NODULAR GOITER WITH COMPRESSION OF THE NECK ORGANS IN A STEP-BY-STEP MANNER: SCLEROTHERAPY, RADIOFREQUENCY ABLATION

© Gulnara T. Gumerova<sup>1</sup>, Aliya F. Fazlieva<sup>1</sup>, Sofya P. Klimets<sup>1</sup>, Nazilya S. Suleymanova<sup>1</sup>, Aliya I. Ishbulatova<sup>1</sup>, Irina V. Asfandiyarova<sup>1</sup>, Alexander D. Neryakhin<sup>1\*</sup>, Viktor A. Makariin<sup>2</sup>, Anna A. Uspenskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

As a rule, patients with a multi-nodular goiter are not regularly observed by doctors, the reason for seeking medical help is the presence of a growing formation on the neck or the development of compression syndrome. More often, such patients are referred for surgical treatment, namely for hemi- or total thyroidectomy. This study presents a clinical case of non-surgical treatment in stages using ethanol sclerose therapy and radiofrequency ablation (RFA), which allowed the organ to be preserved, while achieving the necessary cosmetic effect, there is no damage to surrounding tissues and organs. The combined treatment of diffuse nodular goiter made it possible to reduce the size of the neoplasm by 21 times from the initial one during the treatment period from 2019 to 2021, eliminated the cosmetic defect and compression syndrome. Sclerotherapy and RFA can act as an alternative to surgical methods, but without scarring of the neck. Interventional methods are effective in the treatment of thyroid nodules, including large ones.

**KEYWORDS:** nodular goiter; percutaneous ethanol injection; sclerotherapy; compression syndrome; radiofrequency ablation; non-surgical treatment method.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), по данным ВОЗ, занимают второе место среди эндокринных заболеваний [1]. В эндемических регионах узловые образования выявляются у 67% населения [2, 3]. Солидные большие узлы (размером более 4,0 см) ЩЖ, сдавливая находящиеся рядом органы, вызывают нарушение фонации, дыхания, глотания, что ухудшает качество жизни пациентов, снижает их работоспособность.

Встречаемость крупных узлов ЩЖ размером более 4,0 см может варьировать в зависимости от разных популяций и исследований. Однако общепризнанно, что более крупные узлы встречаются реже по сравнению с более мелкими узелками. Согласно исследованию Sophia S. Kamran и соавт. от 2013 г., опубликованному в журнале *Clinical Endocrinology and Metabolism*, распространенность узлов ЩЖ размером более 4,0 см составила около 11% в выборке из 4 955 человек [4]. Крупные узлы ЩЖ встречаются реже, но могут иметь более высокую клиническую значимость [5].

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В настоящее время узловые образования, сдавливающие окружающие мягкие ткани и органы шеи, лечат хирургическим способом, а именно геми- или тотальной тиреоидэктомией. Объем оперативного вмешательства при узловом зобе является предметом продолжающихся дискуссий [6].

Проведение органосохраняющих операций возможно как полноценный, окончательный способ лечения и может быть рассмотрено в качестве альтернативы хирургическим методам при некоторых видах патологий ЩЖ, таких как кистозные узлы [7], а также как предварительная подготовка к гемитиреоидэктомии с целью уменьшения размеров узла во избежание послеоперационных осложнений, для улучшения визуализации в операционном поле и снижения рисков интраоперационного натяжения структур [8].

Этаноловая склеротерапия и радиочастотная абляция (РЧА) — это относительно новые и эффективные методы лечения, они могут быть применены в амбулаторных условиях, что позволит минимизировать риск осложнений без потери трудоспособности [9, 10].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Л., 34 года, обратилась в 2019 г. к врачу — хирургу клиники Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ), г. Уфа, Республика Башкортостан, с диагнозом «Диффузно-узловой зоб 2 степени по ВОЗ», с целью обследования.

Из анамнеза известно, что впервые диагноз узлового зоба был установлен в 2009 г. эндокринологом по месту жительства. По данным УЗИ ЩЖ от 2011 г., в правой доле визуализировался солидно-жидкостного типа узел с ровными, четкими контурами, размерами 22x12,6 мм, в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) васкуляризация узла по смешанному типу. В том же году при проведении тонкоигольной аспирационной пунк-

ционной биопсии (ТАПБ) получена цитограмма коллоидного узла (Bethesda II). В 2013 г. размеры узла составляли 23x16 мм.

Пациентка отмечала рост образования в области шеи с 2016 г. В течение двух лет больную беспокоил дискомфорт в области шеи, затрудненное дыхание и одышка при физической нагрузке. В 2018 г. при УЗИ: ЩЖ увеличена в размерах, преимущественно за счет правой доли с общим объемом 38,6 см<sup>3</sup>, размеры узла правой доли составляли 58x30x42 мм (V-36,5 см<sup>3</sup>), эхоструктура образования кистозно-солидного типа, солидный компонент представлен множественными тонкими гиперэхогенными перегородками, при ЦДК васкуляризация по смешанному типу, кровотоков регистрировался в перегородках. В том же году пациентка направлена на консультацию эндокринного хирурга в Северо-западный центр эндокринологии, г. Санкт-Петербург. По результатам обследований установлены показания к оперативному вмешательству, но в связи с наступлением беременности оперативное лечение было отложено до родоразрешения.

## Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При обращении пациентки в 2019 г., по данным УЗИ, размеры узлового образования составляли 65x55x45 мм, V-77 см<sup>3</sup>, структура кистозно-солидного типа, в просвете жидкостный компонент более 80% объема узла, солидный компонент в виде гиперэхогенных перегородок с интенсивным кровотоком в режиме ЦДК. Пациентку беспокоили затрудненное дыхание, дискомфорт в области шеи, чувство сдавления в горле, одышка при физической нагрузке, учащенное сердцебиение в покое, а также косметический дефект в виде деформации области шеи. При пальпации ЩЖ однородная, бугристая, безболезненная, более 5 см, визуально отмечается деформация шеи (рис. 1). При оценке гормональной функции ЩЖ отклонений не выявлено (табл. 1).



Рисунок 1. Узловое образование щитовидной железы до начала лечения с признаками деформации шеи (передняя и боковая проекции).

Таблица 1. Показатели гормональной функции щитовидной железы пациентки до начала лечения

| Гормон                        | Год  | Показатель    | Референсное значение |
|-------------------------------|------|---------------|----------------------|
| Базальный тиреотропный гормон | 2018 | 2,12 мкМЕ/мл  | 0,23–3,5 мкМЕ/мл     |
|                               | 2019 | 1,4 мкМЕ/мл   | 0,27–4,2 мкМЕ/мл     |
| Т4 свободный                  | 2018 | 1,0 нг/дл     | 0,8–1,9 нг/дл        |
|                               | 2019 | 10,94 пмоль/л | 9–19,05 пмоль/л      |
| Кальцитонин                   | 2018 | 3,23 пг/мл    | менее 5,3 пг/мл      |

Согласно КТ выявлено пролабирование правой доли до уровня верхнего края рукоятки грудины — распространения в область средостения нет, выявлена компрессия узловым образованием гортани, девиация влево трахеи, также их смещение влево от предполагаемой средней линии на расстояние до 19 мм.

При повторном проведении ТАПБ получена цитограма доброкачественного образования правой доли ЩЖ — коллоидного узла с признаками организации (Bethesda II). Кальцитонин составил 3,23 пг/мл (при норме менее 5,3).

**Физикальное обследование:** состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, частота дыхания 18 в 1 минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, патологических шумов не выслушивается, 90 ударов в 1 минуту, АД на правой руке (двукратно) — 110/70 Нг, на левой (двукратно) — 110/70 Нг, пульс на обеих руках симметричный. При пальпации ЩЖ однородная, бугристая, безболезненная, до 5 см, отмечается деформация шеи.

При оценке функции ЩЖ в 2018–2019 гг. отклонений гормонального статуса выявлено не было (табл. 1).

#### УЗИ ЩЖ от 2018 года

Форма железы: асимметричная за счет преобладания объема правой доли.

Размеры ЩЖ: увеличена правая доля за счет узлового образования.

Правая доля: 66x34x36 мм, V-38,6 см<sup>3</sup>.

Левая доля: 45x15,5x17 мм, V-5,6 см<sup>3</sup>.

Общий объем — 44,2 см<sup>3</sup>.

Перешеек неравномерный: правая половина — 5,5 мм, левая — 3,5 мм.

Контуры: ровные, четкие.

Эхоструктура долей и перешейка зернистая. В правой доле округлой формы образование, с четким контуром, неоднородной структуры, значительно сниженной эхогенности (почти анэхогенное), с множественными тонкими гиперэхогенными перегородками, строение узла представлено в виде «сот», размер образования 58x30x42 мм, при ЦДК регистрируется интра-(в перегородках) и перинодулярный кровоток. Эхоструктура левой доли — однородная, образований не выявлено. При ЦДК зоны гиперваскуляризации не регистрируются. Регионарные лимфоузлы: не увеличены.

#### УЗИ ЩЖ от 2019 года

Левая доля — без динамических изменений, правая доля — частично-загрудинная локализация за счет узлового образования, примерными размерами 65x55x45 мм,

V-77 см<sup>3</sup>, контуры четкие, ровные. В просвете жидкостной компонент занимает более 80% объема узла и солидного типа компонент в виде гиперэхогенных линейных включений, сетчатой формы, с интенсивным смешанным кровотоком в режиме ЦДК.

Так как размеры узлового образования были замерены в панорамном режиме, за счет затруднения выведения на экран монитора, было решено провести КТ органов шеи и верхнего этажа средостения.

**По данным компьютерной томографии** (рис. 2, 3, 4), ЩЖ представлена асимметрично, со стороны правой доли увеличена — аксиально максимальными размерами достигает до 70x53 мм, нижним полюсом пролабирует до уровня верхнего края рукоятки грудины, не распространяясь на область верхнего средостения. Верительный размер железы измерить не представляется возможным, так как весь орган не вошел в зону сканирования — верхняя граница исследования соответствует уровню нижнего края тела позвонка С5. Структура железы здесь представлена не однородно, включает в себя чередующиеся участки узловой регенерации плотностью до 63 НУ и очаги кистозидного разряжения плотностью от 7 НУ, разграниченные между собой перегородками, снаружи ограниченные общей оболочкой (капсулой) толщиной до 1–2 мм. На этом фоне гортань, воздушный просвет трахеи компримированы (до 30%), смещены влево от предполагаемой средней линии на расстояние до 19 мм. Левая доля железы структурно не изменена, плотностью в среднем от 50 до 95 НУ, размерами до 14x19x27 мм. На уровне перешейка — толщиной до 6 мм. Перифокально прилежащие мягкие ткани прослеживаются обычно, жировые, межфасциальные пространства не уплотнены. Визуализируемые костные структуры без признаков остеодеструкции.

Выполнена ТАПБ, взят пристеночный, перегородочный компонент, исследование выполнено в двух разных лабораториях для достоверности анализа.

**Согласно результатам цитологии:** материал представлен коллоидом, элементами крови, гемосидерофагами, немногочисленными группами, фолликулярными структурами из тироцитов. Цитограма зоба — с признаками кистозной дегенерации. По классификации Bethesda 2017 г. — 2 группа.

С учетом полученных данных и имеющихся жалоб на наличие выраженного косметического дефекта, было принято решение выполнить лечение с последовательным применением этаноловой склеротерапии и радиочастотной абляции.

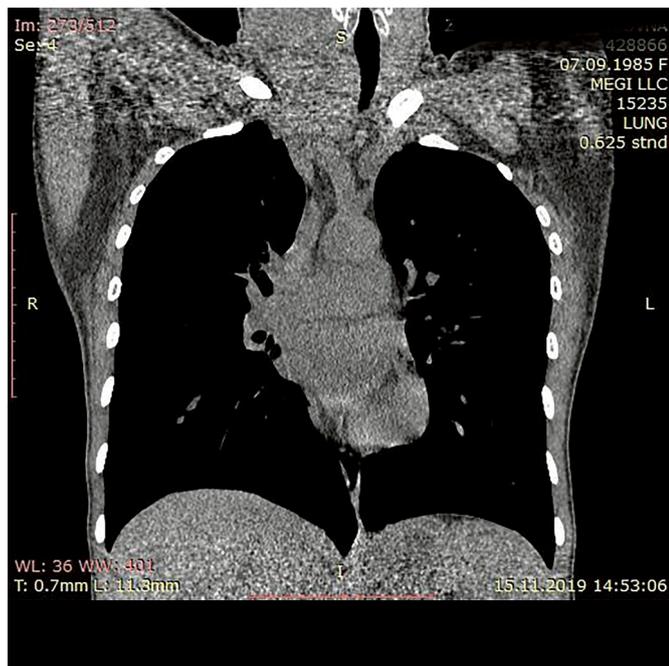


Рисунок 2. КТ органов шеи и средостения пациентки до лечения (передняя проекция).

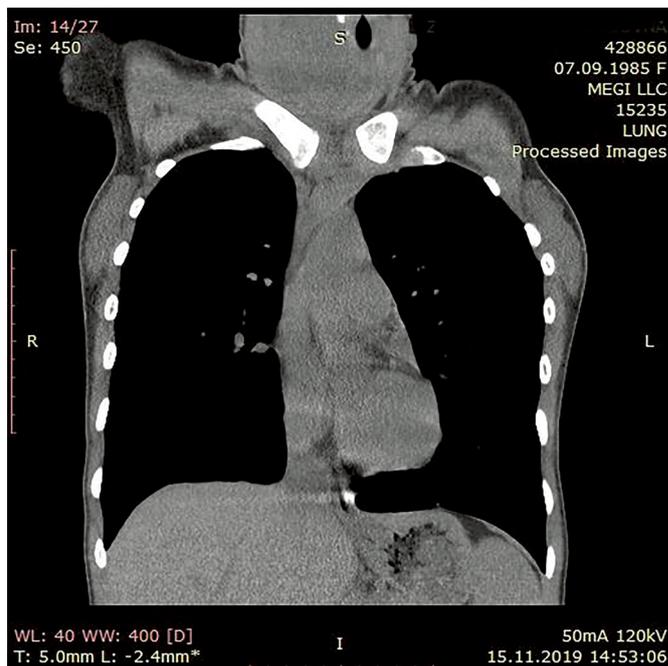


Рисунок 3. КТ органов шеи и средостения пациентки до лечения (передняя проекция).

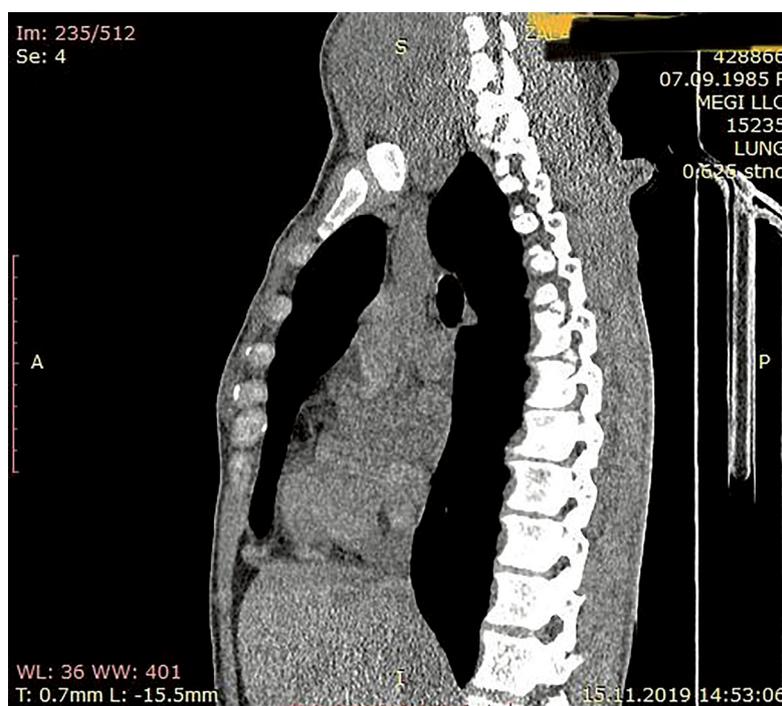


Рисунок 4. КТ органов шеи и средостения пациентки до лечения (боковая проекция).

### Лечение

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям.

1. По результатам УЗИ: оценка размеров и объема узлового образования, соотношение жидкостного и солидного компонента, васкуляризации в режиме ЦДК.
2. Визуальная оценка размеров узлового образования по деформации передней поверхности шеи.
3. Симптоматика — уменьшение в динамике компрессионного синдрома.
4. Гормональный статус.

В период с 10 апреля 2019-го по 04 февраля 2020 г. под контролем УЗИ (ультразвуковой аппарат «GE Logic

9E Expert» под местной анестезией 1% лидокаином с интервалом от 3 недель до 7 месяцев было проведено 5 сеансов этаноловой склеротерапии узлового образования правой доли ЩЖ. Следует отметить, что лечение проходило в амбулаторных условиях без потери трудоспособности пациентки.

**Первый этап** склеротерапии выполнен 4 апреля 2019 г., во время процедуры эвакуировано до 20 мл жидкого отделяемого (коллоид серого оттенка со взвесью, с геморрагическим содержимым). В опорожненную полость введено до 5 мл 95% спирта, с экспозицией до 3–5 минут.

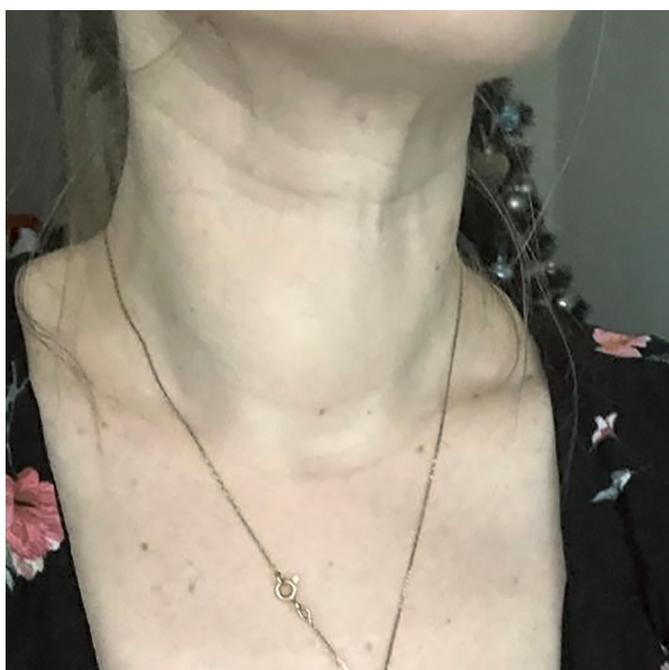
**Второй этап** (рис. 5) склеротерапии выполнен спустя 7 месяцев, 7 ноября 2019 г. — размеры узла



**Рисунок 5.** Узловое образование щитовидной железы после 2 сеансов склеротерапии, признаки деформации шеи сохраняются (боковая проекция).



**Рисунок 6.** Узловое образование щитовидной железы после 3 сеансов склеротерапии, признаки деформации шеи уменьшились (боковая проекция).



**Рисунок 7.** Узловое образование щитовидной железы перед 4 сеансом склеротерапии, признаки деформации шеи незначительные (передняя и боковая проекции).



на момент проведения процедуры составили 57x55x45 мм, V-67,6 см<sup>3</sup>. Из полости эвакуировано до 12 мл содержимого и введено до 8 мл 95% спирта, с экспозицией до 5–10 минут.

**Третий этап** (рис. 6) от 11 декабря 2019 г. — размеры узла правой доли составили 49x39x27 мм, V-24,7 см<sup>3</sup>. В просвете жидкостной компонент (коллоид) занимает более 50% объема узла, эвакуировано до 8 мл содержимого и в полость введено до 10 мл 95% спирта, с экспозицией в 5 минут.

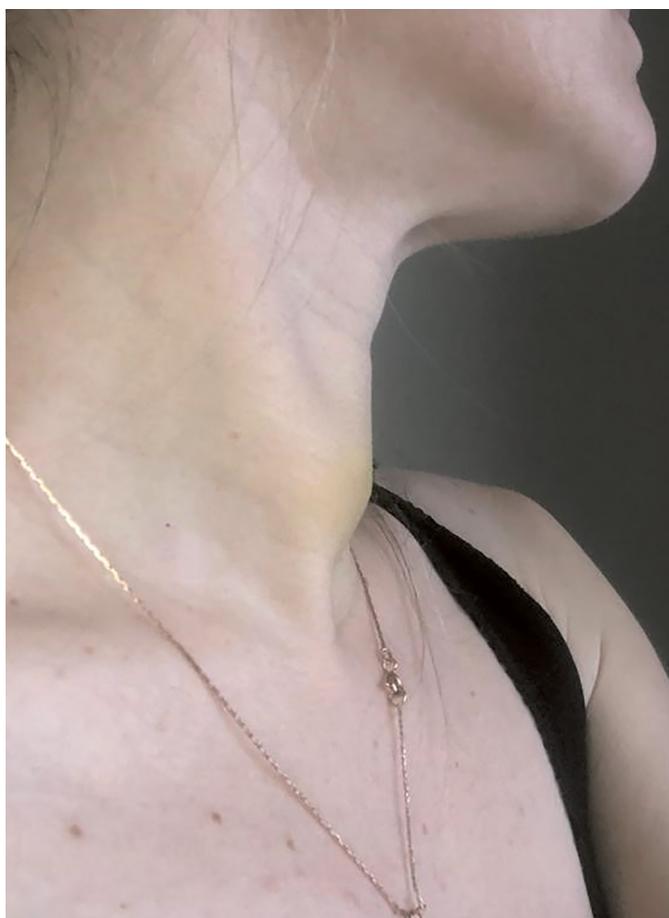
**Четвертый этап** (рис. 7 и 8) склеротерапии произведен 27 декабря 2019 г. — размеры узла уменьшились до 36x26x49 мм, V-22 см<sup>3</sup>, что в 3,5 раза меньше от изна-

чального. В просвете жидкостной компонент составлял около 30% объема узла, на ЦДК интенсивный смешанный кровоток в солидном компоненте сохранялся. Из полости эвакуировано до 6 мл содержимого, и в полость введено до 2,5 мл 95% спирта, с экспозицией в 3–5 минут.

**Пятый этап** (рис. 9) склеротерапии выполнен 4 февраля 2020 г. — размеры узла правой доли на момент проведения составили 32x20x43 мм, V-14 см<sup>3</sup>. В просвете жидкостной компонент — не более 20% объема узла, солидного типа компонент сохранялся в виде гиперэхогенных перегородок, при ЦДК смешанный кровоток сохранялся. В полость введено до 1,5 мл 95% этилового спирта, с экспозицией в 3–5 минут.



**Рисунок 8.** Узловое образование щитовидной железы после 4 сеансов склеротерапии, признаки деформации шеи незначительные (передняя и боковая проекции).



**Рисунок 9.** Узловое образование щитовидной железы после 5 сеансов склеротерапии, незначительные признаки деформации шеи сохраняются (боковая проекция).

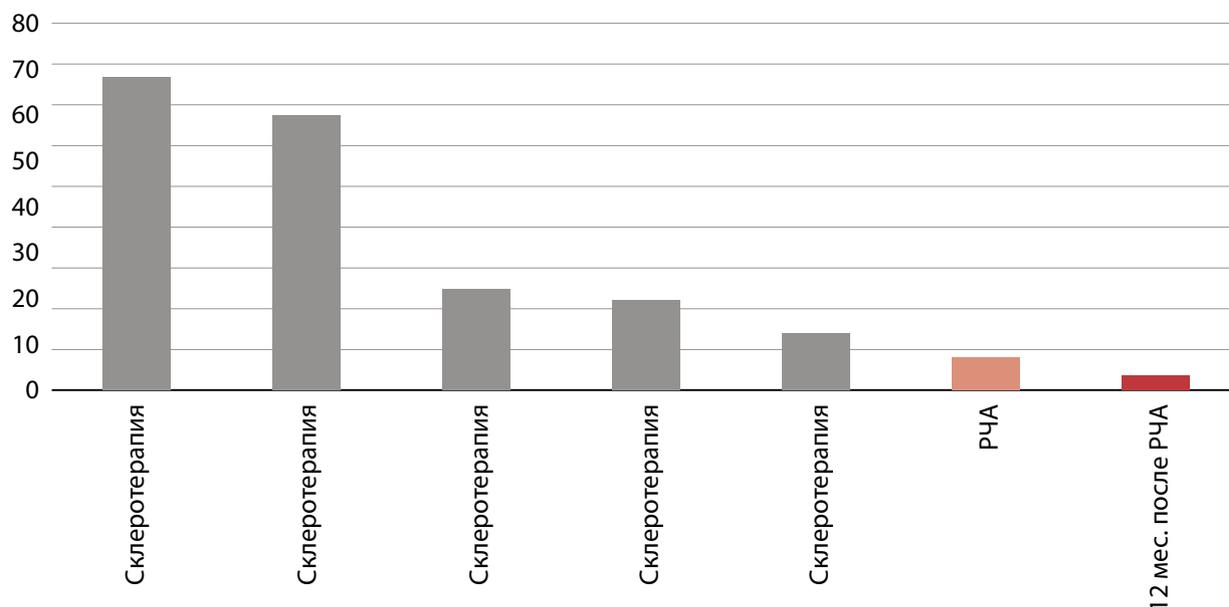


Рисунок 10. Динамика изменения объема узлового образования правой доли щитовидной железы в период с апреля 2019-го по декабрь 2021 г.

На контрольном УЗИ от 27 февраля 2020 г. размеры узла правой доли уменьшились до 29х18х32 мм, V-8 см<sup>3</sup>.

В период проведения сеансов этаноловой склеротерапии, по данным УЗ-параметров, размеры и объем узлового образования уменьшились от 65х55х45 мм, V-77 см<sup>3</sup>, до 29х18х32 мм, V-8 см<sup>3</sup>, это приблизительно в 10 раз меньше от изначального объема. При ЦДК васкуляризация узла также подверглась изменениям: если по исходным данным кровотоков был интенсивный, смешанного типа, при контроле через месяц после 5-го сеанса склеротерапии был умеренный смешанный, максимальные скоростные параметры сохранялись до 15 см/сек.

Учитывая сохраняющуюся деформацию шеи, а также — по данным УЗИ — секуляризацию солидного компонента в структуре узла в режиме ЦДК, было принято решение о проведении РЧА с целью вапоризации тканевого компонента и сосудов, питающих узлообразование, с целью предупреждения рецидивирования.

В феврале 2020 г., спустя 3 недели после заключительного сеанса этаноловой склеротерапии, под контролем УЗИ после обработки операционного поля 70% спиртом, под местной анестезией — раствором лидокаина 20 мг, в количестве 6 мл, произведена РЧА узлового образования электродом ВТ 1010, мощностью 35–65 Вт, с экспозицией 5–10 мин. Для проведения РЧА применяли ультразвуковой аппарат «GE Logic 9E Expert», радиочастотный генератор «RF Ablation System Mygen M-3004». После лечения осложнений не выявлено.

После проведенного РЧА уменьшение размеров отмечалось в течение 12 месяцев. На декабрь 2021 г. размеры образования составляли 17х17х26 мм, V-3,6 см<sup>3</sup>, что в 21 раз меньше от изначального объема (рис. 10), образование с четкими неровными контурами, смешанной экзогенности, но преимущественно пониженной, структура достаточно однородная, с признаками фиброзирования, по задней стенке — слабая акустическая тень, аваскулярное в режиме ЦДК. Стойкое сохранение размеров

и структуры на момент последнего УЗИ на январь 2023 г. (рис. 11 и 12).

В период лечения образования пациентка отмечала улучшение состояния, визуально и пальпаторно постепенно уменьшалась компрессия на гортань и трахею (рис. 13 и 14). Гормональный статус пациентки оставался неизменным.

### Исход

В результате поэтапного лечения узла правой доли ЩЖ (склеротерапия с последующей РЧА) значительно улучшилось состояние пациентки (рис. 15).

1. Значительное уменьшение размеров узла — объем узла правой доли уменьшился до 3,6 см<sup>3</sup>, что в 21 раз меньше от изначального объема узлового образования (исходный объем — 77 см<sup>3</sup>).
2. Визуальное и анатомическое устранение деформации шеи, компрессии гортани и трахеи.
3. Улучшение качества жизни: исчезли косметический дефект шеи, чувство затруднения дыхания, сдавления в горле, купировалась одышка при физической нагрузке.
4. Гормональный фон остался неизменным в течение всего периода лечения.

Рецидива заболевания не отмечается, рубец стабильный, учитывая ретроспективный анализ, без увеличения размеров и изменения экоструктуры.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует эффективность лечения интервенционным способом крупных узлов ЩЖ. Этаноловая склеротерапия показала эффективность лечения, что позволяет использовать метод для уменьшения объема больших узлов ЩЖ в случае, если оперативное лечение показано, тем самым снижая риски интра- и послеоперационных осложнений.

В исследовании Solymosi T. (2020 г.) при наблюдении пациентов в течение 10 лет после склеральной



Рисунок 11. УЗИ-картина узлового образования правой доли щитовидной железы до начала лечения.

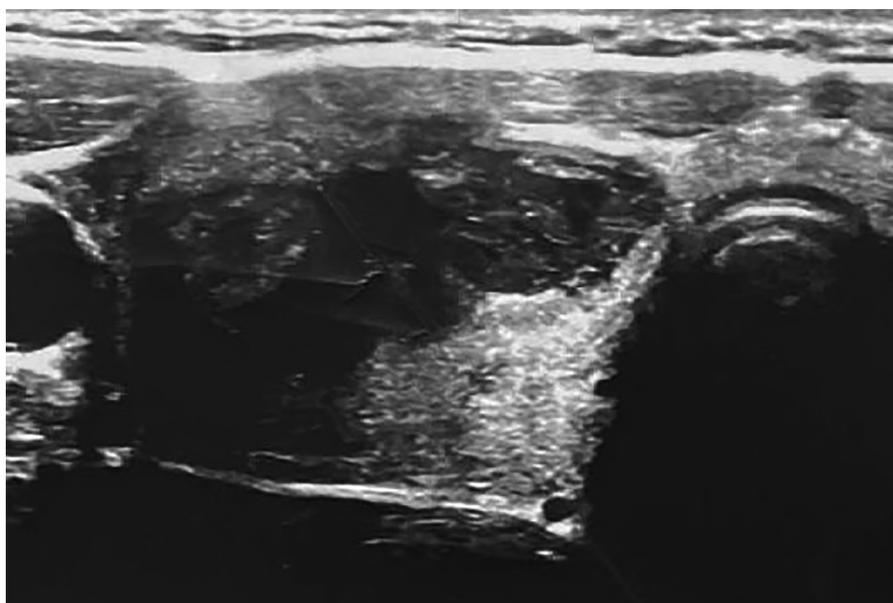


Рисунок 12. УЗИ-картина узлового образования правой доли щитовидной железы после проведения РЧА, спустя 2,5 года.

этаноловой терапии узлов ЩЖ уменьшение объема образования более 50% в группе пациентов с кистами ЩЖ сохранялось у 79,4% наблюдаемых, что свидетельствует об успешном применении данной терапии для пациентов с подобными нозологиями [11].

Анализ литературы по использованию радиочастотной абляции в лечении узлов ЩЖ показал, что наблюдается тенденция к подтверждению эффективности в уменьшении объема узловых образова-

ний на 50% [12] и 60–90% [13]. Также данные работы демонстрируют, что общий риск осложнений и риск необратимых осложнений равняются 2–3% и менее 1% соответственно [12, 13]. В представленном клиническом случае поэтапного лечения этаноловой склеротерапией и РЧА уменьшение объемов узла достигло 95% от изначального объема.

В литературе описано использование комбинированного малоинвазивного лечения узловых образований



**Рисунок 13.** Узловое образование щитовидной железы через месяц после РЧА, незначительные признаки деформации шеи (прямая проекция).



**Рисунок 14.** Узловое образование щитовидной железы без признаков деформации шеи, динамика через 2 месяца после РЧА.



**Рисунок 15.** Узловое образование щитовидной железы через 12 месяцев после РЧА, признаков деформации шеи нет (прямая проекция).

ЩЖ с применением этаноловой склеротерапии и терапии радиоактивным йодом [14]. Авторы не выявили аналогичных опубликованных клинических случаев совместного применения РЧА и склеральной терапии 95% этанолом в лечении узлов щитовидной железы в течение последних 5 лет.

Лечение узлов поэтапно с помощью склеротерапии с последующей РЧА позволяет сохранить максимально возможное количество неизменной ткани ЩЖ и снизить время послеоперационной реабилитации. Возможность проведения в амбулаторных условиях, не теряя трудоспособности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интервенционные методы являются эффективными в лечении узловых образований щитовидной железы, в том числе больших размеров. Этаноловая склеротерапия и радиочастотная абляция при поэтапном использовании позволяют сохранить орган, при этом достигая

необходимого хирургического эффекта, избегая повреждений окружающих тканей и органов, как альтернатива хирургическим методам, но без рубцовых изменений шеи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**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.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. WHO. Diagnosis and monitoring of diseases of the thyroid. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/91976/WHO\\_DIL\\_004\\_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/91976/WHO_DIL_004_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y) Accessed: 13.10.2023
2. Р.А. Черников, С.Л. Воробьев, И.В. Слепцов И.В., и др. Узловой зоб (эпидемиология, методы выявления, диагностическая тактика) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2013. — Т.9. — № 2. — С. 29-35. [Chernikov RA, Vorobjov SL, Slepzov IV, et al. Nodular goiter (epidemiology and diagnostics). *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(2):29-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139229-35>
3. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Yoo H, Kim JK, Park SH. Single-session treatment of benign cystic thyroid nodules with ethanol versus radiofrequency ablation: a prospective randomized study *Radiology*. 2013; 269(1):293-300 doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.13122134>
4. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-570. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2968>
5. Ушаков А.В. Клиническая ультразвуковая диагностика доброкачественной патологии щитовидной железы. Справочное руководство. — М.: Клиника доктора А.В. Ушакова, 2018. — 216 с. — 84 С. [Ushakov A.V. Klinicheskaya ul'trazvukovaya diagnostika dobrokachestvennoj patologii shchitovidnoj zhelezy. Spravochnoe rukovodstvo. — М.: Klinika doktora A.V. Ushakova, 2018. — 216 s. — 84 S. (In Russ.)]
6. Hegedüs L, Frasoldati A, Negro R, Papini E. European Thyroid Association Survey on Use of Minimally Invasive Techniques for Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J*. 2020 Jul;9(4):194-204
7. Клинические рекомендации. Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода — 2020. Минздрав РФ. 2021. [Klinicheskie rekomendacii. Zabolevaniya i sostoyaniya, svyazannye s deficitom joda. — 2020. Minzdrav RF. 2021]
8. Yang CC, Hsu Y, Liou JY. Efficacy of Ethanol Ablation for Benign Thyroid Cysts and Predominantly Cystic Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(1):81-95
9. Jasim S, Patel KN, Randolph G, Adams S, Cesareo R, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review: The Clinical Utility of Minimally Invasive Interventional Procedures in the Management of Benign and Malignant Thyroid Lesions. *Endocr Pract*. 2022;28(4):433-448
10. Bernet VJ, Chindris AM. Update on the Evaluation of Thyroid Nodules. *J Nucl Med*. 2021 Jul;62(Suppl 2):135-195
11. Solymosi, T. Jóindulatú pajzsmirigygöbök perkután alkoholinjekciós kezelésének hosszú távú eredményessége. 254 beteg 10 éves követésével szerzett tapasztalatok. *Orvosi Hetilap OH*, 2020.161(6), 224-231
12. Kuo JH, Sinclair CF, Lang B., Spiezia S., Yu M., Ha E.J., Na D.G., Offi C., Patel K.N., Baek J.H. A comprehensive review of interventional ablation techniques for the management of thyroid nodules and metastases. 2022;171(4):920-931
13. Issa PP, Cironi K, Rezvani L, Kandil E. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: a clinical review of treatment complications. *Gland Surg*. 2024;13(1):77-86
14. Буйваленко У.В., Шеремета М.С., Ким И.В., Трухин А.А., Корчагина М.О., Свириденко Н.Ю. Клинический случай комбинированного лечения функциональной автономии щитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т.17. — №2. — С. 23-28. [Buyvalenko UV, Sheremeta MS, Kim IV, Trukhin AA, Korchagina MO, Sviridenko NYu. Thyroid functional autonomy — sclerotherapy and radioactive iodine therapy: case report. *Endocrine Surgery*. 2023;17(2):23-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12737>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Неряхин Александр Дмитриевич [Alexander D. Neryakhin];** адрес: Россия, 450076, Уфа, улица Аксакова, д. 58 [address: 58 Aksakov street, 450076, Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8246-3699>; Scopus Author ID: 1219670; eLibrary SPIN: 1725-9281; e-mail: [nereahins@mail.ru](mailto:nereahins@mail.ru)

**Гумерова Гульнара Тагировна, к.м.н, доцент [Gulnara T. Gumerova, MD, PhD, Associate professor];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1905-6904>; ResearcherID: JJD-7247-2023; Scopus Author ID: 588708; eLibrary SPIN: 8790-2740; e-mail: [gumerta@gmail.com](mailto:gumerta@gmail.com)

**Фазлыева Алия Фанисовна [Aliya F. Fazlyeva];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6873-7585>; e-mail: [alishka\\_koyash@mail.ru](mailto:alishka_koyash@mail.ru)

**Климец Софья Павловна [Sofia P. Klimets];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7878-1731>; e-mail: [sofyaklimets@gmail.com](mailto:sofyaklimets@gmail.com)

**Сулейманова Назиля Сагитовна [Nazilya S. Suleimanova];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9574-7409>; e-mail: [Nazilya2017@mail.ru](mailto:Nazilya2017@mail.ru)

**Ишбулатова Алия Исинтимировна [Aliya I. Ishbulatova];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9943-2351>; e-mail: [kinzhaleeva@mail.ru](mailto:kinzhaleeva@mail.ru)

**Асфандиярова Ирина Вячеславовна [Irina V. Asfandiyarova];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2760-7454>; Scopus Author ID: 1200158; eLibrary SPIN: 8756-5188; e-mail: [i.asfan@mail.ru](mailto:i.asfan@mail.ru)

**Макарьин Виктор Алексеевич [Viktor A. Makarin];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-8045>; Scopus Author ID: 761447; eLibrary SPIN: 8885-2085; e-mail: [mvaviktor@mail.ru](mailto:mvaviktor@mail.ru)

**Успенская Анна Алексеевна [Anna A. Uspenskaya, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0396-3454>; e-mail: [uspenskaya\\_anna@mail.ru](mailto:uspenskaya_anna@mail.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 26.11.2023. Рукопись одобрена: 24.04.2024. Received: 26.11.2023. Accepted: 24.04.2024.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Гумерова Г.Т., Фазлыева А.Ф., Климец С.П., Сулейманова Н.С., Ишбулатова А.И., Асфандиярова И.В., Неряхин А.Д., Макарьин В.А., Успенская А.А. Лечение узлового зоба с компрессией органов шеи поэтапным способом: склеротерапия, радиочастотная абляция // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 39-49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12843>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Gumerova GT, Fazlyeva AF, Klimets SP, Suleimanova NS, Ishbulatova AI, Asfandiyarova IV, Neryakhin AD, Makarin VA, Uspenskaya AA. Treatment of nodular goiter with compression of the neck organs in a step-by-step manner: sclerotherapy, radiofrequency ablation. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):39-49. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12843>

## НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ИНЦИДЕНТАЛОМЫ НАДПОЧЕЧНИКА. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖДУ ГАНГЛИОНЕВРОМОЙ И АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМ РАКОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© М.М. Гаджимурадова\*, А. Шевэ, Н.В. Тарбаева, Д.Г. Бельцевич, А.В. Варламов, Е.С. Сеньюшкина, А.А. Рослякова, А.К. Эбзеева, И.В. Ким, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

Ганглионевромы (ГН) представляют собой редкие доброкачественные новообразования, происходящие из ткани нервного гребня. Как правило, эти опухоли протекают бессимптомно и выявляются случайно при проведении диагностических исследований. Несмотря на то, что радиологические характеристики ГН надпочечников достаточно хорошо изучены, постановка точного диагноза остается сложной задачей. В настоящее время окончательная постановка диагноза происходит на основании результатов морфологического исследования послеоперационного материала.

В данной публикации представлен редкий клинический случай ГН надпочечника, выявленной у мужчины 35 лет. В ходе обследования при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости выявлено объемное образование правого надпочечника 8,4x5,8x5,8 см злокачественного КТ-фенотипа с косвенными признаками возможной инвазии. По результатам гормонального обследования, данных за избыточную гормональную секрецию не получено. Учитывая совокупность характеристик опухоли, указывающих на высокий риск ее злокачественности, пациенту проведено хирургическое лечение в объеме торакофренолапаротомии, правосторонней адреналэктомии. По данным морфологического исследования, образование представлено разнонаправленными пучками зрелых Шванновских клеток с включениями ганглиозных клеток. Установлен диагноз: «ГН». Послеоперационный период протекал без осложнений.

Данный клинический случай демонстрирует трудность предоперационного установления диагноза «ГН», а также необходимость проведения всестороннего и тщательного обследования и использования всех доступных методов диагностики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инциденталома надпочечника; ганглионеврома надпочечника; адренокортикальный рак.

## NOSOLOGICAL VERIFICATION OF ADRENAL INCIDENTALOMA. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN GANGLIONEUROMA AND ADRENOCORTICAL CANCER: A CLINICAL CASE

© Mansurat M. Gadzhimuradova, Anastassia Chevais, Natalia V. Tarbaeva, Dmitry G. Beltsevich, Andrey V. Varlamov, Evgeniya S. Senyushkina, Anna A. Roslyakova, Aminat K. Ebzееva, Ilya V. Kim, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre

Ganglioneuromas (GN) are rare benign neoplasms originating from neural crest tissue. These tumors are typically asymptomatic and are often detected incidentally during diagnostic imaging studies. Although the radiological characteristics of adrenal GNs are relatively well-studied, establishing an accurate diagnosis still remains a challenging task. Currently, the definitive diagnosis is established based on the morphological examination of postoperative material.

This publication presents a rare clinical case of an adrenal GN identified in a 35-year-old male. A mass in the right adrenal gland measuring 8.4x5.8x5.8 cm with a malignant CT phenotype and indirect signs of possible invasion was detected at an abdominal MSCT scan. Hormonal evaluation showed no evidence of excessive hormone secretion. Taking into account the set of characteristics of the tumor, which indicated a high risk of malignancy, the patient underwent surgical treatment, including thoracophrenolaparotomy and right adrenalectomy. Morphological examination revealed that the tumor consisted of interwoven bundles of mature Schwann cells with ganglion cell inclusions confirming the diagnosis of GN. The postoperative period was uneventful.

This clinical case highlights the difficulty in preoperative diagnosis of GN and underscores the need for comprehensive and thorough evaluation using all available diagnostic methods.

**KEYWORDS:** adrenal incidentaloma; adrenal ganglioneuroma; adrenocortical carcinoma.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин «инциденталомы» надпочечника объединяет разнообразие по морфологии опухоли более 1 см в диаметре, выявленные при лучевых исследованиях [1]. Широкое применение визуализирующих методов диагностики, включая ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), привело к резкому увеличению частоты выявления образований надпочечников за последние два десятилетия [2]. Согласно данным МСКТ, инциденталомы встречаются приблизительно у 4% пациентов, подвергающихся рутинному обследованию [3].

Клиническая гетерогенность опухолей надпочечников проявляется в разнообразии их характеристик. Обнаруженное образование может оказаться как гормонально-неактивным (около 70% случаев), так и активно продуцирующим различные гормоны, может происходить из различных слоев надпочечника или иметь другую неспецифичную органную принадлежность, может иметь как злокачественную, так и доброкачественную природу [1]. Таким образом, правильная постановка клинического диагноза требует проведения целого ряда диагностических процедур. В каждом случае выявления опухоли необходимо учитывать вероятность ее гормональной активности и потенциальной злокачественности, что обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к обследованию таких пациентов с участием высококвалифицированных врачей.

В условиях растущего числа выявляемых образований надпочечников вопрос о важности и необходимости качественной дифференциальной диагностики таких образований становится все более актуальным. Именно правильная нозологическая верификация инциденталомы надпочечника определяет тактику ведения пациентов, прогноз заболевания и позволяет минимизировать риски осложнений, связанных с лечением.

В настоящее время разработаны методические алгоритмы обследования пациентов с инциденталомой надпочечника. Тщательное обследование и правильная интерпретация полученных результатов являются обязательными для достижения наилучших клинических исходов, однако, к сожалению, даже при строгом соблюдении установленных диагностических протоколов не всегда удается поставить точный диагноз и, как следствие, подобрать оптимальную стратегию лечения на дооперационном этапе. В ряде случаев окончательная дифференциальная диагностика инциденталом надпочечника возможна исключительно на основании результатов морфологического исследования послеоперационного материала.

Безусловно, наибольший интерес представляют опухоли, требующие активной хирургической тактики. Образования, подозрительные в отношении злокачественных опухолей, в частности аденокортикального рака (АКР), имеют, как правило, характерные КТ-признаки: высокую нативную плотность, задержку вымывания контрастного вещества, большой размер на момент выявления (более 4 см) [4]. Однако ГН обладают схожими КТ-характеристиками, и для диагностики невrogenных образований необходимо ориентироваться в первую очередь на характер контрастирования [5, 6].

В связи с этим считаем важным поделиться собственным клиническим опытом, отражающим трудности дифференциальной диагностики выявленного образования надпочечника.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Н., 35 лет, госпитализирован в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в октябре 2024 г. с жалобами на эпизодическое повышение артериального давления максимально до 150/90 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в ходе обследования по месту жительства в августе 2024 г. по данным МСКТ органов брюшной полости (ОБП) от 10.08.2024 г. выявлено объемное образование правого надпочечника размерами 8,4x5,8x5,8 см, однородной структуры, с неровными, нечеткими контурами, нативной плотностью около 30 ед. Н.

На амбулаторном этапе, на основании проведенных лабораторных исследований признаки гормональной активности образования исключены: показатели альдостерона сидя — 221,0 пмоль/л (69,8–1085,8 пмоль/л), ренина — 2,8 мЕд/л (2,8–39,9 мЕд/л), калия — 4,77 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л), норметанефрина суточной мочи — 193,0 мкг/сут (35,0–500,0 мкг/сут), метанефрина суточной мочи — 103,4 мкг/сут (25,0–400,0 мкг/сут), общего кортизола крови утром на фоне приема 1 мг дексаметазона — 66,46 нмоль/л, свободного кортизола суточной мочи — 192,1 нмоль/сут (100,0–329,0 нмоль/сут), АКТГ — 14,0 пг/мл (5,0–46,0 пг/мл) — находились в пределах референсных значений.

В ходе госпитализации в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в октябре 2024 г. по данным повторного лабораторного обследования исключена гормональная активность образования (метилированные катехоламины плазмы и суточной мочи, показатели ренина и альдостерона сыворотки крови, уровни кортизола в слюне вечером и на фоне ночного подавляющего теста — в пределах референсных значений). Также в ходе стационарного лечения выполнена повторная МСКТ надпочечников с контрастированием, по результатам которой подтверждено наличие объемного образования в правом надпочечнике овальной формы с неровными нечеткими контурами, размерами 88x54x68 мм, плотностью по фазам (нативная артериальная-венозная-отсроченная) 40–45–55–70 ед.Н. Процент абсолютного вымывания контрастного вещества составил 100%, процент относительного вымывания — 27%, что соответствует злокачественному КТ-фенотипу, а именно АКР. Выявлены косвенные признаки возможной инвазии в паранефральную клетчатку и диафрагму по медиальной контуре правого надпочечника, где определялся вторичный очаг с плотностными характеристиками, схожими с основным образованием (рис. 1). При сравнении с данными КТ надпочечников от 10.08.2024 г. — без существенной динамики.

На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: «Гормонально-неактивное образование правого надпочечника злокачественного КТ-фенотипа с высоким злокачественным потенциалом», эндокринным хирургом принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме правосторонней адреналэктомии с опухолью. Пациенту также рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, по результатам

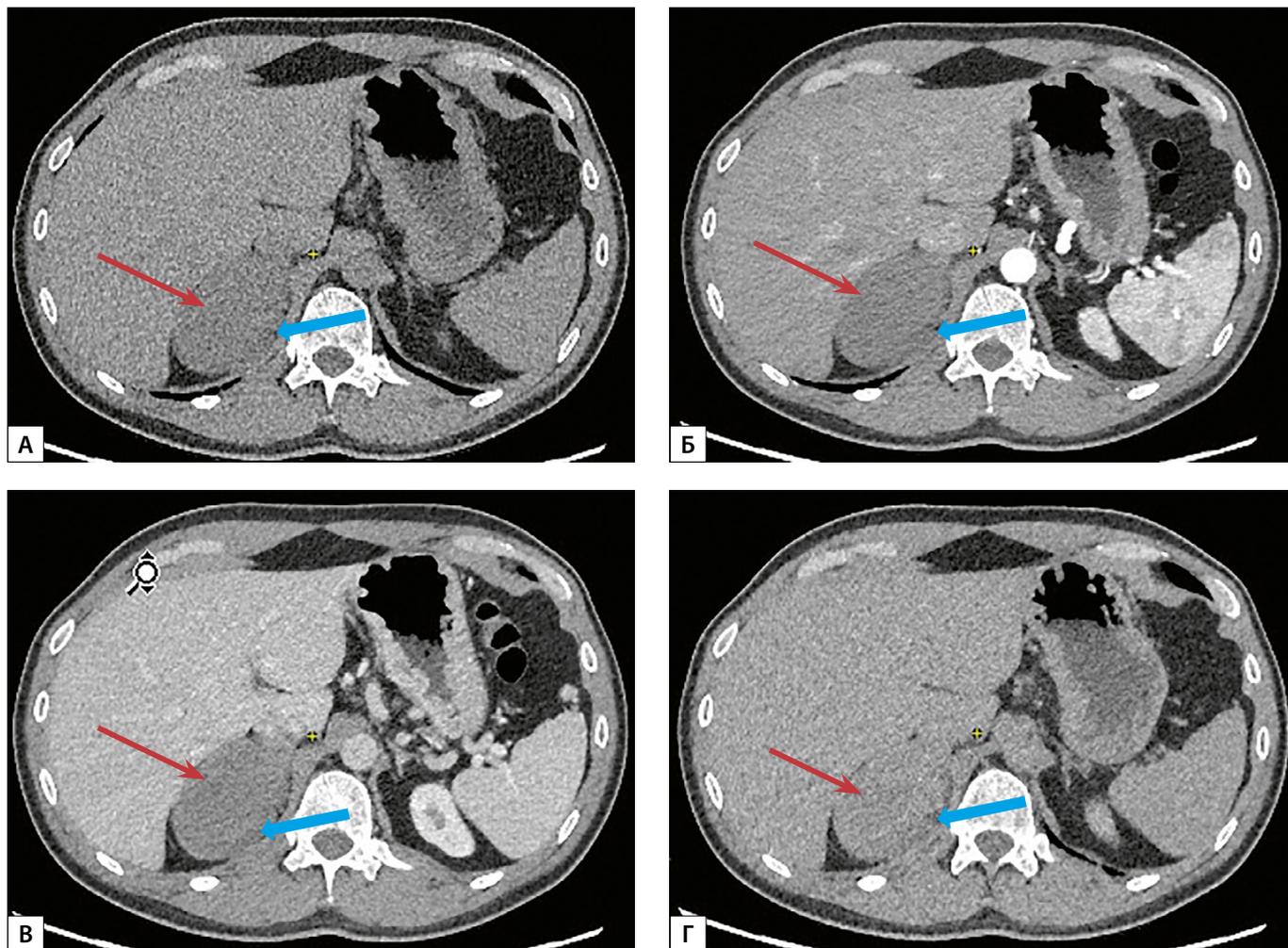


Рисунок 1. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием:

А — нативная фаза, Б — артериальная фаза, В — венозная фаза, Г — отсроченная фаза. Образование правого надпочечника овальной формы с неровными нечеткими контурами (красная стрелка), плотностью по фазам (нативная-артериальная-венозная-отсроченная) 40-45-55-70 ед.Н, по медиальному его контуру определяется вытянутой формы структура, интимно прилежащая к образованию (синяя стрелка).

которой в правом надпочечнике визуализировалось солидное образование нативной плотностью +28...+36 ед.Н, с умеренным накоплением контрастного вещества до +46...+51 ед.Н, умеренной гликолитической активностью  $SUV_{max}=3,68$ .

При госпитализации в хирургическое отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в ноябре 2024 г. на дооперационном этапе пациенту проведена МРТ надпочечников с контрастированием, по данным которой также подтверждалось наличие объемного образования овальной формы с неровными и четкими контурами в области правого надпочечника, размерами 76x43x91 мм, неоднородной структуры гиперинтенсивного сигнала на DWI преимущественно по периферии образования, гиперинтенсивного сигнала на T2-FS, без изменения сигнала на in/out fase, с неравномерным накоплением контрастного вещества по периферии образования максимально к отсроченной фазе, а также наличие по медиальному контуру образования аналогичной по характеристикам структуры вытянутой формы, размерами 40x10 мм (рис. 2). 1 ноября 2024 г. выполнена правосторонняя торакофренолапаротомия с удалением надпочечника с опухолью.

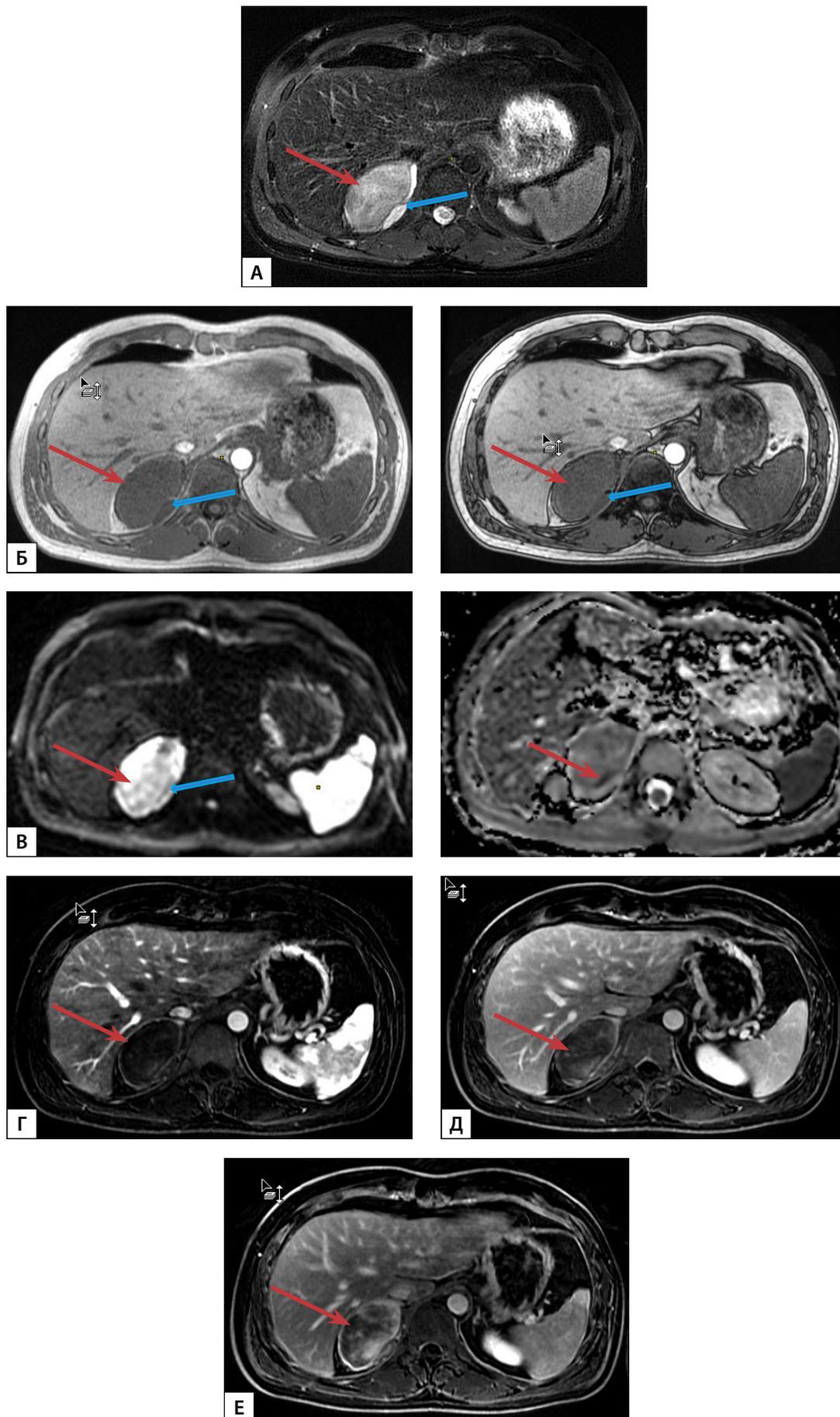
При макроскопическом исследовании послеоперационного материала описан правый надпочечник с при-

лежащей клетчаткой размерами 12,5x9,0x5,8 см (рис. 3). На разрезе в ткани надпочечника определялся беловатый узел волокнистого вида размерами 9,5x7,5x5,5 см. По данным микроскопического исследования, опухоль надпочечника была представлена разнонаправленными пучками зрелых Шванновских клеток, среди которых очагами определялись зрелые ганглиозные клетки. В строме опухоли наблюдались участки миксоматоза. Признаков инвазивного роста выявлено не было. Отдельный сероватый фрагмент был представлен ганглием, а в прилежащей клетчатке обнаружен 1 лимфоузел с участком фиброза. Морфологическая картина соответствовала ганглионевrome (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. По результатам динамического наблюдения состояние пациента стабильное, без отрицательной динамики. Рекомендовано проведение контрольной КТ ОБП через 12 месяцев.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

ГН представляют собой редкие доброкачественные новообразования, происходящие из нервного гребня и состоящие из ганглиозных клеток, зрелых шванновских клеток и нервных волокон. Наиболее часто поражаются



**Рисунок 2.** МРТ надпочечников с внутривенным болюсным контрастированием:

А — режим T2-FS, Б — in/out fase, В — DWI/ADC, Г — артериальная фаза, Д — венозная фаза, Е — отсроченная фаза. Образование правого надпочечника (красная стрелка) овальной формы с неровными и четкими контурами, неоднородной структуры, гиперинтенсивного сигнала на DWI, по периферии с участками истинного ограничения диффузии, гиперинтенсивного сигнала на T2-FS, без изменения сигнала на in/out fase, накопление контрастного вещества по периферии образования максимально к отсроченной фазе. По медиальному контуру образования — дополнительная структура вытянутой формы.



Рисунок 3. Правый надпочечник с опухолью.

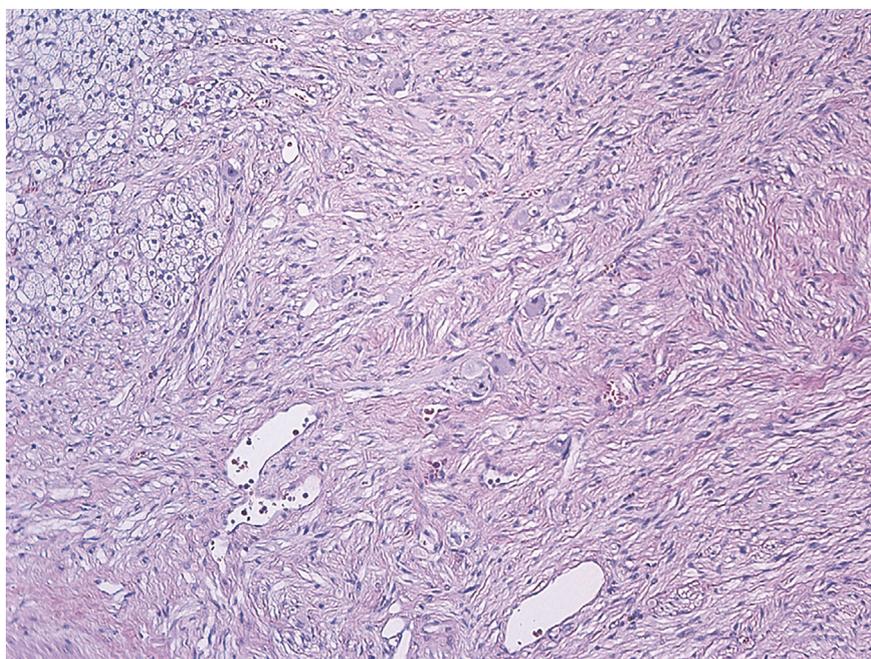


Рисунок 4. Опухоль из зрелых Шванновских клеток, формирующих разнонаправленные пучки, среди которых определяются немногочисленные ганглиозные клетки. В левом верхнем углу — участок пучковой зоны коркового слоя надпочечника (x100).

надпочечники (30% случаев), реже — симпатические ганглии средостения (21,8%), забрюшинного пространства (20,8%) и шеи (10,9%) [7]. ГН обычно обнаруживаются на 3–4 декаде жизни, с небольшим превалированием у лиц женского пола [8]. ГН происходят из ганглиозных клеток и входят в семейство, состоящее из ганглионевромы, ганглионевробластомы и нейробластомы [9]. Ганглионевробластомы характеризуются промежуточной дифференцировкой, в то время как нейробластомы являются высокозлокачественными опухолями. Считается, что эти опухоли формируют континуум, где ганглионевромы являются конечной стадией созревания клеток нейробластомы. В отличие от последней, состоящей из недифференцированных клеток нервного гребня, ГН представлена крупными нейрональными ганглиозными

клетками в строме из Шванновских клеток, что обуславливает ее доброкачественное течение [7, 10].

ГН составляют менее 2% всех образований надпочечников и, как правило, обнаруживаются случайно в процессе обследования. Эти опухоли обычно не проявляют гормональной активности и не сопровождаются клиническими симптомами даже при их больших размерах, а по данным визуализирующих методов диагностики, зачастую описываются как образования с признаками неопределенного или злокачественного КТ-фенотипа. Крайняя редкость данной патологии и бессимптомное течение в сочетании с широкой вариабельностью визуализационных и морфологических характеристик создают значительные диагностические трудности. Наиболее сложные случаи требуют индивидуального подхода для

выбора между активной хирургической тактикой или динамическим наблюдением.

Клиническое значение представленного случая заключается в сложности дооперационной диагностики образований надпочечников, особенно при наличии признаков, характерных для злокачественного процесса. В данном наблюдении у пациента с объемным образованием правого надпочечника, несмотря на предварительное предположение о высокой вероятности наличия АКР по данным визуализирующих методов диагностики, окончательный диагноз, подтверждающий наличие ГН, был установлен исключительно на основании морфологического исследования.

Проблемой дифференциальной диагностики между АКР и ГН в данном случае является сходство их визуализационных характеристик. В исследовании Li и соавт., посвященном описанию ГН надпочечников, 9 из 29 случаев ГН были ошибочно диагностированы на основании данных КТ как злокачественные опухоли, включая АКР [11]. Диагностический поиск инциденталом, в первую очередь, ориентирован на анализ признаков, определяющих КТ-фенотип образования. На основе радиологических данных образования надпочечников классифицируются по их КТ-семиотике следующим образом: доброкачественный КТ-фенотип характеризуется размерами до 4 см, однородной структурой и низкой нативной плотностью (менее 10–15 HU); неопределенный КТ-фенотип включает опухоли высокой плотности менее 4 см, низкой плотности более 4 см, а также образования мозаичной плотности; злокачественный КТ-фенотип определяется размерами более 4 см с высокой нативной плотностью, признаками инвазивного роста в соседние органы или наличием опухолевого и сосудистого тромбоза [4].

Во-первых, в приведенном наблюдении структурные характеристики опухоли, описанные по данным КТ, а именно: высокая нативная плотность (40 ед.Н), неровные нечеткие контуры, гетерогенность структуры, а также размеры опухоли (максимальный до 88 мм) — являлись основанием для заключения о злокачественном КТ-фенотипе образования и крайней подозрительности в отношении высокого злокачественного потенциала. ГН, будучи доброкачественной по своей природе, на нативных КТ-изображениях имеет плотность около 40 ед.Н, а при болюсном контрастировании достигает максимума в отсроченную фазу. Так, наиболее патогномичным для ГН диагностическим критерием в данном случае являлся именно характер контрастирования образования — постепенное накопление контрастного вещества с пиком в отсроченную фазу (до 70 ед.Н), что не характерно для АКР. Размер опухоли также является важным прогностическим маркером в отношении опухолей надпочечников. По данным ряда источников, если размер образования превышает 6 см, то существует 25%-ная вероятность того, что оно представлено карциномой коры надпочечников [12]. И хотя для большинства ГН характерны медленные темпы роста и небольшие размеры, некоторые из них могут достигать значительных размеров, оставаясь при этом доброкачественными. Самая крупная ГН, о которой сообщалось на сегодняшний день, составляла 19 см [13]. К тому же у ГН, особенно крупных, также может наблюдаться гетерогенность структуры за счет миксома-

тозной стромы и фиброза [3]. Дополнительным фактором, подозрительным в отношении АКР, послужило наличие косвенных признаков инвазии в паранефральную клетчатку и диафрагму по медиальному контуру в виде вторичного очага с интимным прилеганием. ГН может иметь некоторые рентгенологические признаки, вызывающие подозрение на злокачественное образование (неоднородность структуры, высокая плотность), однако при КТ обычно имеет четкие ровные контуры и как правило оттесняет крупные кровеносные сосуды и прилегающие структуры без признаков инвазии. Для АКР же характерны неровные контуры, неоднородная структура с наличием кальцинатов и жидкостных включений, опухоль может прорастать в прилегающие сосуды и органы, что приводит к утрате четкой границы между опухолью и окружающими тканями. В данном наблюдении признаков инвазии окружающих структур выявлено не было, однако наличие рядом расположенного мягкотканого образования высокой плотности вызвало опасения относительно нарушения целостности капсулы опухоли и вторичного характера очага.

При МРТ АКР и ГН также демонстрируют схожие характеристики: гиперинтенсивный сигнал на T2-FS, свидетельствующий об отсутствии макроструктурного жира, и отсутствие изменения сигнала на in/out fase, исключающее наличие микроструктурного жира, а гиперинтенсивный сигнал на DWI без ограничения диффузии не является надежным диагностическим критерием для оценки злокачественности образований надпочечников. Основным дифференциально-диагностическим критерием, как и при КТ, является характер контрастирования образования с максимальным накоплением контрастного вещества в отсроченной фазе. Однако при МРТ интенсивность контрастирования оценивается визуально и более затруднительна, чем при КТ.

В описанном наблюдении для уточнения характера образования также использовалась позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) — метод диагностики, основанный на оценке разницы скоростей метаболизма глюкозы в доброкачественных и злокачественных образованиях. Высокая метаболическая активность (SUV более 3,5 или в 1,5 раза больше SUV печени) является критерием, позволяющим с высокой долей вероятности предполагать злокачественную природу опухоли [14]. По данным литературы, при ГН отмечается низкий уровень поглощения ФДГ [15]. В нашем случае опухоль имела умеренную гликолитическую активность (SUV<sub>max</sub>=3,68), находящуюся в пограничном диапазоне, что не позволило достоверно дифференцировать ее происхождение.

На основании всего вышесказанного, учитывая совокупность характеристик опухоли, указывающих на высокий риск ее злокачественности, врачами было принято решение о высокой вероятности наличия у пациента АКР. Принимая во внимание агрессивное течение и неблагоприятный прогноз АКР, практикующим медицинским сообществом в качестве основного метода лечения этого заболевания было признано радикальное хирургическое вмешательство в объеме адреналэктомии с опухолью, выполненное в кратчайшие сроки. В данном случае выбор оперативного доступа был сделан в пользу лапаротомного. Выполнение

лапароскопической адреналэктомии у пациентов с размером опухоли более 6 см и наличием признаков инвазии является нереккомендованным ввиду высокого риска диссеминации опухоли по брюшине вследствие интраоперационного повреждения капсулы [14]. И лишь по результатам морфологического исследования был установлен окончательный диагноз, подтверждающий наличие доброкачественной ГН у пациента.

Верно установленный на дооперационном этапе диагноз позволил бы избежать необоснованного объема оперативного доступа и минимизировать риски возможных осложнений у пациента. Однако крайне неблагоприятный прогноз при АКР диктует врачам особую осторожность при дифференциальной диагностике образований надпочечников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая сложности дифференциальной диагностики инциденталом надпочечников на дооперационном этапе, крайне важно всегда принимать во внимание широкую клиническую и морфологическую гетерогенность этих опухолей для верификации диагноза. Сходство визуализационных признаков и отсутствие универсальных патогномоничных диагностических критериев значительно осложняют постановку диагноза. В ряде случаев решающее значение имеют именно особенности контрастирования образования надпочечников как фактора, отражающего морфологические и структурные особенности опухоли. При этом параметры, определяющие КТ-фенотип, не имеют принципиального значения. Поэтому в каждом случае требуется всесторонняя и тщательная оценка всех доступных данных.

Описанный клинический случай в очередной раз демонстрирует необходимость комплексного подхода к диагностике. Несмотря на то, что образование имело характеристики контрастирования, присущие для ГН, а именно максимальное накопление контрастного вещества в отсроченную фазу, его другие параметры вызвали обоснованные диагностические сомнения. В данном случае акцент на анализе особенностей контрастирования мог бы снизить диагностическую неопределенность и повлиять на предоперационное планирование.

Представленное наблюдение подчеркивает значимость дальнейших исследований, направленных на совершенствование существующих диагностических алгоритмов с акцентом на характеристики контрастирования, а также применение новых возможностей текстового анализа и искусственного интеллекта, которые позволят более точно определять морфологическую природу образований на дооперационном этапе и послужат важным инструментом в выборе оптимальной лечебной тактики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий». Регистрационный номер 123021300098-7.

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

**Участие авторов.** Гаджимурадова М.М. — сбор и обработка материала, написание статьи; Шевэ А. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Тарбаева Н.В. — интерпретация результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи; Бельцевич Д.Г. — внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Варламов А.В. — интерпретация результатов, внесение правок в финальную версию рукописи; Сенюшкина Е.С. — внесение правок в финальную версию рукописи; Рослякова А.А. — внесение правок в финальную версию рукописи; Эбзеева А.К. — внесение правок в финальную версию рукописи; Ким И.В. — внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Мельниченко Г.А. — внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Мокрышева Н.Г. — внесение правок и 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.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 31–42. [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):31–42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>
2. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. и др. Проект клинических рекомендаций «Инциденталом надпочечника» // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 4–26. [Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, et al. Draft of the clinical practice guidelines "Adrenal incidentaloma". *Endocrine surgery*. 2021;15(1):4–26(In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12712>
3. Бурыкина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н. и др. Инциденталом надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной диагностики. // *Терапевтический архив*. — 2020 — Т. 92. — №12. — С. 185–194. [Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, et al. Adrenal incidentaloma. Part 1. Computed tomography of adrenal incidentaloma: the possibilities and difficulties of differential diagnosis. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):185–194 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200451>
4. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(6):851–870. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>
5. Sandru F, Dumitrascu MC, Petca A, et al. Adrenal ganglioneuroma: Prognostic factors (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(5):1338. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10773>
6. Shao M, Zhang W, Niu Z, et al. Computed tomography characteristics of adrenal ganglioneuroma: a retrospective analysis of 30 pathologically-confirmed cases. *The Journal of international medical research*. 2020;48(11):300060520945510. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060520945510>

7. Iacobone M, Torresan F, Citton M, et al. Adrenal ganglioneuroma: The Padua Endocrine Surgery Unit experience. *International journal of surgery*. 2017;41 Suppl 1:S103-S108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.03.086>
8. Fliedner SMJ, Winkelmann PER, Wesley R, et al. Ganglioneuromas across age groups: Systematic review of individual patient data. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(1):12-23. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14297>
9. Zhou Y, Liang Q, Ou WT, et al. Laparoscopic resection of primary adrenal ganglioneuroma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015;9(5):2167-2170. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3021>
10. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, et al. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(4):911-934. doi: <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.4.g02j115911>
11. Li J, Yang CH, et al. Diagnosis and treatment of 29 cases of adrenal ganglioneuroma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(8):1110-1113
12. Mylonas KS, Schizas D, et al. Adrenal ganglioneuroma: What you need to know. *World J Clin Cases*. 2017;5(10):373-377. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i10.373>
13. Lai MC, Wang CC, et al. Huge adrenal ganglioneuroma. *Urology*. 2011;78(1):58-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.05.006>
14. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №2 — С. 51-67. [Melnichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, et al. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):51-67. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460251-67>
15. Dong A, Cui Y, Wang Y, et al. (18)F-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR. American journal of roentgenology*. 2014;203(2):245-252. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11793>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Гаджимурадова Мансурат Мурадовна [Mansurat M. Gadzhimuradova, MD];** адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0918-0544>; e-mail: mansurat@mail.ru

**Шевэ Анастасия, к.м.н. [Anastassia Chevais, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>;

eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

**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: ntarbaeva@inbox.ru

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

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

**Варламов Андрей Владимирович, врач-патологоанатом [Andrey V. Varlamov];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-9567>; eLibrary SPIN: 5268-4319. e-mail: varlamov.andrey@endocrincentr.ru

**Сенюшкина Евгения Семеновна [Evgeniya S. Senyushkina, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>;

SPIN-код: 4250-5123; e-mail: evgeniyasenyushkina@yandex.ru

**Рослякова Анна Александровна [Anna A. Roslyakova, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>;

SPIN-код: 5984-4175; e-mail: aroslyakova12@gmail.com

**Эбзеева Аминат Канаматовна, врач-эндокринолог [Aminat K. Ebzeeva, MD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-4338>; e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

**Ким Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Kim, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7552-259X>;

eLibrary SPIN: 7409-6123; e-mail: ilyakim@yandex.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Prof, acad.];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н, профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva MD, PhD, Prof, acad.];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-387; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 14.01.2025. Рукопись одобрена: 26.02.2025. Received: 14.01.2025. Accepted: 26.02.2025.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Гаджимурадова М.М., Шевэ А., Тарбаева Н.В., Бельцевич Д.Г., Варламов А.В., Сенюшкина Е.С., Рослякова А.А., Эбзеева А.К., Ким И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Нозологическая верификация инциденталомы надпочечника. Дифференциальная диагностика между ганглионевромой и адренокортикальным раком: клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 50-57. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12995>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Gadzhimuradova MM, Chevais A, Tarbaeva NV, Beltsevich DG, Varlamov AV, Senyushkina ES, Roslyakova AA, Ebzeeva AK, Kim IV, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Nosological verification of adrenal incidentaloma. Differential diagnosis between ganglioneuroma and adrenocortical cancer: a clinical case. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):50-57. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12995>





