



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Endocrine Surgery



Том Volume **19** Выпуск Issue **1** **2025**



ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



Государственный научный центр Российской Федерации «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

1925-2025

Дорогие друзья!

В 2025 году исполняется 100 лет со дня подписания Н.А. Семашко, наркомом здравоохранения РСФСР, приказа о создании Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), по существу — приказа о создании эндокринологической службы страны. За эти 100 лет Центр прошел долгий путь развития клинической работы и научной деятельности, и необычайно бурный расцвет эндокринологической службы страны, накопление опыта работы в области эндокринной хирургии послужили основой для создания нашего журнала.

На страницах издания «Эндокринная хирургия» вот уже почти 20 лет читатель находит важные материалы — от первых описаний единичных случаев редких заболеваний до системного анализа новых научных данных. Центр планирует продолжать развивать свои направления исследований, внедрять новые технологии и, конечно, расширять спектр лечебных возможностей. А публикации об этом Вы найдете на страницах журнала. Кроме того, наше издание в течение юбилейного года предоставит свои страницы для публикаций, посвященных истории отечественной эндокринологии, нашим великим учителям, давшим нам сегодня возможность гордиться отечественной эндокринологией.

Ждем новой встречи с Вами, дорогие читатели, на страницах нашего журнала!

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Эндокринная хирургия

Том 19, №1

Январь-Март

2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2023

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 01.04.2025 г.
Подписано в печать 30.05.2025 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Н.С. КУЗНЕЦОВ, д.м.н., профессор

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

И.И. ДЕДОВ, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.Э. ВАНУШКО, д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

И.В. КИМ, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.Ж. БРЖЕЗОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Москва);
А.В. ЕГОРОВ, д.м.н., профессор (Москва);
В.Г. ПОЛЯКОВ, академик РАН (Москва);
А.Ф. РОМАНЧИШЕН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург);
С.С. ХАРНАС, д.м.н., профессор (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«ENDOCRINE SURGERY»:

Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION

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

Impact-Factor RSCI 2023

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. 19 Issue 1 January-March 2025

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, professor

CHAIRMAN

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

VANUSHKO V.E., MD, PhD

EXECUTIVE SECRETARY

KIM I.V., MD, PhD

EDITORIAL COUNCIL

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

EDITORIAL BOARD

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

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

ОБЗОР		REVIEW
А.И. Батраева, В.В. Бурляева, И.В. Мудрик, С.С. Синакаева, Д.И. Дегтярева, В.В. Салимов ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	5	Batraeva A.I., Burlyayeva V.V., Mudrik I.V., Sinakaeva S.S., Degtyareva D.I., Salimov V.V. THE USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME: ANALYSIS OF CLINICAL DATA (REVIEW)
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
В. Асаад, Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова, Е.В. Бондаренко, А.М. Лапшина, М.В. Уткина, С.В. Попов, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ПОВЫШЕНИИ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА	13	Asaad W., Pachuashvili N.V., Urusova L.S., Bondarenko E.V., Lapshina A.M., Utkina M.V., Popov S.V., Dzeranova L.K., Pigarova E.A. THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IN IMPROVING THE DIAGNOSIS ACCURACY OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PITUITARY GLAND
Д.Д. Долидзе, С.Д. Кованцев, З.А. Багателия, И.Н. Лебединский, Е.Г. Кириленко, А.В. Бумбу ОЦЕНКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	23	Dolidze D.D., Covantsev S.D., Bagatelia Z.A., Lebedinskyi I.N., Kirilenko E.G., Bumbu A.V. ASSESSMENT OF MALIGNANT POTENTIAL OF THYROID MASS USING COMPUTED TOMOGRAPHY
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
Т.Н. Маркова, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Каплун, А.А. Коломейцева, М.А. Батов, С.А. Бурякина, Е.В. Бондаренко, С.В. Попов, В.В. Захарова, В.А. Иоутси, Д.В. Быченков, И.В. Кирилина, Г.А. Мельниченко, А.А. Рослякова КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРЕССИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ПАРААНГЛИОМЫ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА	32	Markova T.N., Beltsevich D.G., Kaplun E.A., Kolomeytseva A.A., Batov M.A., Buryakina S.A., Bondarenko E.V., Popov S.V., Zakharova V.V., Ioutsi V.A., Bychenkov D.V., Kirilina I.V., Melnichenko G.A., Roslyakova A.A. A CLINICAL CASE OF METASTATIC RETROPERITONEAL PARAGANGLIOMA
Д.К. Эрикенова, М.С. Берлович, А.А. Асанова, И.В. Ким, В.В. Воскобойников, Д.Г. Бельцевич, Т.В. Солдатова, С.С. Серженко АТИПИЧНОЕ АНАТОМИЧЕСКОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	43	Erikenova D.K., Berlovich M.S., Asanova A.A., Kim I.V., Voskoboynikov V.V., Beltsevich D.G., Soldatova T.V., Serzhenko S.S. ATYPICAL ANATOMICAL LOCATION OF PARATHYROID ADENOMA
ОШИБКИ		CORRIGENDUM
М.Ю. Юкина, А.Р. Елфимова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ОШИБКИ: ИНСУЛИНОМА: АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МИРЕ (Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №2. — С. 4-10. doi: https://doi.org/10.14341/serg12805)	49	Yukina M.Y., Elfimova A.R., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. ERRATUM: INSULINOMA: ANALYSIS OF PREVALENCE AND INCIDENCE IN THE WORLD (Endocrine surgery. 2023;17(2):4-10. doi: https://doi.org/10.14341/serg12805)

ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© А.И. Батраева^{1*}, В.В. Бурляева², И.В. Мудрик¹, С.С. Синакаева¹, Д.И. Дегтярева², В.В. Салимов¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и является следствием патологических изменений периферической нервной системы, микроциркуляторного русла, а также костно-суставного аппарата стопы, что представляет угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены. Сообщается, что примерно у 15% пациентов с СД развивается СДС, из них от 14 до 24% подвергаются ампутации конечностей. Также СДС вносит значительный вклад в раннюю смертность, поскольку 68% людей с ампутированными конечностями умирают в течение 5 лет. Авторы провели электронный поиск публикаций в базах данных PubMed и Elibrary. Клеточная терапия использовалась в качестве адъювантной терапии при лечении СДС. Результаты, представленные в настоящем исследовании, демонстрируют, что применение мезенхимальных стволовых клеток безопасно и эффективно без клинически значимых побочных эффектов и, следовательно, может помочь предотвратить высокие ампутации конечностей при неосложненных язвах диабетической стопы. Однако по-прежнему существует ряд проблем с согласованием наиболее применимого типа клеток, способа их введения и дозировок, что требует проведения дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; стволовые клетки; язвы стопы; терапия.

THE USE OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME: ANALYSIS OF CLINICAL DATA (REVIEW)

© Aliya I. Batraeva^{1*}, Valeriya V. Burlyayeva², Ivan V. Mudrik¹, Sabina S. Sinakaeva¹, Darya I. Degtyareva², Vadim V. Salimov¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russian Federation

Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most common complications of diabetes and is a consequence of pathological changes in the peripheral nervous system, microcirculatory bed, as well as the osteoarticular apparatus of the foot, which poses a threat to the development of ulcerative necrotic processes and gangrene. It is reported that approximately 15% of patients with DM develop SDS, of which 14 to 24% undergo limb amputation. SDS also contributes significantly to early mortality, as 68% of amputees die within 5 years. The authors conducted an electronic search for publications in the PubMed and Elibrary databases. Stem cell therapy has been used as adjuvant therapy in the treatment of SDS. The results presented in this study demonstrate that the use of mesenchymal stem cells is safe and effective without clinically significant side effects and, therefore, can help prevent high limb amputations in uncomplicated diabetic foot ulcers. However, there are still a number of problems with the coordination of the most applicable type of cells, the method of their administration and dosages, which requires further research.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; stem cells; foot ulcers; therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из основных проблем современного здравоохранения ввиду его широкой распространенности. По данным Национального регистра СД, общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период 2010→2022 г. составила при СД1 146,0→191,0/100 тыс. населения, при СД2 — 2036,2→3158,8/100 тыс. населения [1]. Синдром диабетической стопы (СДС) — осложнение СД, которое

является следствием патологических изменений периферической нервной системы, микроциркуляторного русла, а также костно-суставного аппарата стопы, что представляет угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены [2]. Сообщается, что примерно у 15% пациентов с СД развивается СДС, из них от 14 до 24% подвергаются ампутации конечностей. Также СДС вносит значительный вклад в раннюю смертность, поскольку 68% людей с ампутированными конечностями умирают в течение 5 лет [3]. По данным метаанализа, общая распространенность и заболеваемость СДС составляют 9 и 4% соответственно. Значимыми факторами риска являются длительность СД, курение, гликированный гемоглобин, заболевания периферических артерий

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



и периферическая нейропатия [4]. В клинической практике выделяют нейропатическую и нейроишемическую формы СДС [5].

СДС требует комплексного подхода со стороны врачей разных специальностей. Поражение нижних конечностей при СДС относится к компетенции как терапевтических, так и хирургических дисциплин. На сегодняшний день имеется множество методов лечения нейроишемической формы СДС, включая эндоваскулярные вмешательства и местное лечение трофических язв, однако они не всегда позволяют достичь желаемого результата и их эффект носит временный характер, что обуславливает необходимость поиска новых терапевтических подходов. В последние годы широко обсуждается клеточная терапия в различных областях медицины, включая онкологию, хирургию, неврологию, акушерство и гинекологию и др. [6]. Учитывая растущий интерес и положительные результаты применения стволовых клеток, была рассмотрена возможность их использования в терапии нейроишемической формы СДС [7].

Цель исследования — анализ клинических исследований, посвященных терапии нейроишемической формы СДС с использованием стволовых клеток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Elibrary. Поиск производился по следующим ключевым словам: «Diabetic foot», «foot ulcer», «stem cells», «стволовые клетки», «синдром диабетической стопы», «трофические язвы». Стратегия поиска включала клинические исследования, опубликованные с момента основания базы данных по ноябрь 2022 г. Авторы независимо друг от друга провели отбор и первоначальный анализ литературы. В настоящий обзор включались клинические исследования применения различных типов стволовых клеток при нейроишемической форме СДС.

Клеточная терапия при СДС

Клеточная терапия представляет собой перспективное направление в отношении СДС, что обусловлено ее воздействием на все этапы жизнедеятельности клеток [8]. Различные типы стволовых клеток могут улучшить заживление язв стопы за счет повышения уровней экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуя пролиферации клеток, ангиогенезу и образованию грануляционной ткани на поврежденных участках [9]. Кроме того, воспаление и иммунная регуляция также играют важную роль в ускорении заживления ран. В экспериментальных исследованиях было показано, что стволовые клетки способствуют улучшению клинического течения СДС, открывая новые перспективы для разработки эффективных методов лечения для клинического применения [10]. На сегодняшний день отсутствует нормативно-правовая база применения клеточной терапии. В РФ правовые аспекты применения клеточных технологий в клинической медицине не были полноценно регламентированы до 2017 г. 1 января 2017 г. вступил в силу Федеральный закон №180-ФЗ от 23.06.16 «О биомедицинских клеточных продуктах» (180-ФЗ), который является универсальным и регулирует весь спектр вопросов

использования клеточных технологий, включая отношения, связанные с разработкой, исследованиями, экспертизами, государственной регистрацией, производством и медицинским применением биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), а также регулирует вопросы донорства биологического материала для производства клеточных продуктов, в том числе в целях проведения исследований. Согласно 180-ФЗ, БМКП, используемые в клинической медицине, могут быть только трех типов: аутологичный (БМКП, содержащий клетки самого пациента), аллогенный (БМКП, содержащий клетки донора), комбинированный (БМКП, содержащий клетки нескольких доноров). Для проведения клинического исследования медицинскому учреждению необходимо пройти экспертизу качества БМКП, предоставив все необходимые документы для получения разрешения на проведение клинического исследования.

Характеристика клинических исследований применения клеточной терапии при СДС

В клинических исследованиях клеточная терапия показала значительное улучшение клинических параметров при нейроишемической форме СДС, включая уменьшение размера раны и увеличение дистанции безболевой ходьбы, а также сохранение нормальной функции печени и почек на фоне терапии. Перфузия ног также достаточно улучшалась, позволяя свести к минимуму ампутации нижних конечностей.

Мононуклеарные клетки периферической крови

Применение мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) является относительно новым подходом, который имеет ряд преимуществ, включая малую инвазивность при экстракции и отсутствие необходимости культивирования клеток, что делает терапию комфортной для пациента.

P. Huang и соавт. оценили эффективность применения аутологичной трансплантации МКПК в терапии СДС [11]. В исследование было включено 28 пациентов с нейроишемической формой СДС (14 — экспериментальная группа; 14 — контроль). Размер язв в экспериментальной группе — $2,71 \pm 1,32$ см²; в контрольной группе — $2,39 \pm 1,15$ см². Пациентам контрольной группы внутривенно вводили 90–200 г/сут простагландина E1. В экспериментальной группе пациенты получали рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 600 г/день путем подкожной инъекции в течение 5 дней для мобилизации стволовых клеток/клеток-предшественников. Затем 300 мл суспензии циркулирующих в крови МКПК собирали у пациентов, получавших Г-КСФ. Через три часа в каждую пораженную конечность вводили клетки внутримышечно (в 40 участках, расстояние 3х3 см, глубина 1–1,5 см; $7,5 \times 10^8$ МКПК на участок) в бедро и голень. Через 40 дней была проведена дополнительная трансплантация того же количества клеток, замороженных в жидком азоте. В конце 3-месячного наблюдения у пациентов экспериментальной группы значительно уменьшились основные клинические проявления, в том числе боли в нижних конечностях и размер язв. В общей сложности 14 из 18 язв конечностей (77,8%) пациентов экспериментальной группы полностью зажили после трансплантации клеток,

тогда как только 38,9% язв (7 из 18) зажили у пациентов контрольной группы ($P=0,016$ по сравнению с группой трансплантата). Никаких побочных эффектов, связанных с трансплантацией клеток, не наблюдалось.

Костномозговые мезенхимальные стволовые клетки

Изучению костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (КММСК) в последние годы уделяется большое внимание исследователей, т.к. они обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к выработке ключевых факторов роста. Также данный тип клеток характеризуется низкой иммуногенностью, относительной простотой экстракции и возможностью разнонаправленной дифференцировки, что делает их перспективными для применения в клинической практике [8].

V. Procházka и соавт. разделили пациентов с нейроишемической формой СДС на две группы: 1 — терапия КММСК; 2 — контрольная группа (стандартная терапия) [12]. Количество больных с СД во 2-й группе (98,2%) было достоверно больше, чем в 1-й группе (88,1%) ($p=0,040$). *Критериями включения пациентов были:* а) критическая ишемия конечности, определяемая ЛПИ $\leq 0,4$ и систолическим давлением в лодыжке ≤ 50 мм рт.ст. или систолическим давлением в пальцах ног ≤ 30 мм рт.ст.; б) возраст старше 18 лет с критической ишемией конечностей по классификации TASC Rutherford 4–6, Fontaine IV; в) наличие подписанного информированного согласия; г) неэффективность базисного консервативного и реваскуляризирующего лечения (хирургического или эндоваскулярного). Процедура включала хирургическую подготовку, забор костного мозга (КМ), выделение КММСК из аспирата КМ и их местное применение. 40 мл конечного концентрата КМ набирали из центрифужных контейнеров в шприц и немедленно вводили в виде 40 инъекций по 1 мл в ишемизированную конечность вдоль задней и передней большеберцовых артерий. Вся процедура занимала менее часа. Результаты продемонстрировали улучшение клинических исходов. Частота высоких ампутаций была значительно ниже по сравнению с контрольной группой. В группе терапии КММСК высокая ампутация проводилась только у пациентов, страдающих тяжелой лимфопенией и тромбоцитопенией во время лечения. По сравнению с контрольной группой группа терапии КММСК завершила клиническое наблюдение и показала положительные результаты к 90-му дню. В то же время в контрольной группе не было зарегистрировано ни одного положительного результата до 120-го дня. По результатам оценки качества жизни с использованием опросника EQ50, было показано субъективное уменьшение ишемической боли в течение трех дней после применения стволовых клеток у пациентов экспериментальной группы. Наоборот, в группе контроля наблюдался длительный болевой синдром до полугода [12].

N.R. Dash и соавт. изучали эффективность применения КММСК при СДС, авторы разделили пациентов на контрольную и экспериментальную группы (3/3) [13]. *Критериями включения были:* 1) возраст старше 21 года и младше 65 лет; 2) незаживающие язвы, которые не уменьшаются в размере в течение 1-месячного периода лечения при хорошем снижении давления и лечении язвы; 3) пациент имеет возможность ознакомиться

и подписать информированное согласие на конкретное исследование. Суспензию КММСК вводили с помощью шприца с иглой 25 размера внутримышечно в ишемизированную конечность, и по краям незаживающих язв наносили в среднем >1 106 клеток на см^2 площади язвы. Также КММСК наносили на место язвы и вокруг нее. Аспират фиксировали на месте повязкой, а поверх повязки и вокруг раны помещали валик из скрученных калибровочных подушечек. Повязка менялась каждый день таким же образом в течение периода наблюдения. Клинические и лабораторные данные были собраны проспективно и сравнены с показателями до лечения. Размер язвы в см^2 (площадь $1/4$, максимальная длина, максимальная ширина) измеряли до терапии и каждые 2 недели после терапии. Аналогичным образом измерялась дистанция безболевой ходьбы (в метрах) до терапии и каждые 2 недели после терапии. Общее время наблюдения составило 12 недель. По результатам исследования в экспериментальной группе было отмечено значительное увеличение дистанции безболевой ходьбы и уменьшение размера язвы по сравнению с контрольной группой. Размер язвы уменьшился с $7,26 \pm 1,41$ см до $2 \pm 0,98$ см ($p < 0,001$) через 12 недель. По результатам гистологического исследования авторы выявили полиморфноядерные клетки наряду с образованием нового капиллярного русла через 3 дня и фибробласты, зрелые и незрелые воспалительные клетки, а также капиллярную сеть на 8-й день терапии. В течение периода наблюдения не отмечалось значительных изменений биохимических параметров, что указывало на нормальную функцию печени и почек после вмешательства. Исследование показывает, что аутологичная имплантация КММСК в незаживающие язвы ускоряет процесс заживления и значительно улучшает клинические параметры [13].

P. Jain и соавт. сравнили скорость заживления хронических ран нижних конечностей у пациентов с СД при применении КММСК и без них [14]. В исследование было включено 48 пациентов (25 — экспериментальная группа; 23 — контроль). На исходном уровне не наблюдалось существенных различий между двумя группами по возрасту пациентов и коморбидности (82% в экспериментальной группе и 78% в контрольной группе имели СД); средняя продолжительность заболевания составляла 14,28 месяца в экспериментальной группе и 10,21 месяца в контрольной группе. *Критерии включения:* 1) лица с длительно незаживающими трофическими язвами стопы. *Критерии исключения:* 1) раны >15 см в любом одном измерении; 2) наличие активной инфекции, требующей экстренного оперативного вмешательства; 3) беременность; 4) пациенты, получающие химиотерапию; 5) лица с неконтролируемой гликемией. Пациентам экспериментальной группы под местной анестезией и седацией выполнялся забор 10 см^3 костного мозга из задней верхней подвздошной кости. Аспират костного мозга был центрифугирован при 3600 оборотах в минуту в течение 20 минут. Концентрат стволовых клеток помещался в 5-кубовый шприц и с помощью иглы 26G $2,5 \text{ см}^3$ вводился в края раны в четырех точках, наиболее удаленных от центра раны, а затем в четырех промежуточных положениях между местами инъекции. Оставшиеся $2,5 \text{ см}^3$ концентрата стволовых клеток были распылены на рану и покрыты солевой увлажненной марлевой

повязкой и несколькими слоями ватных дисков. Среднее уменьшение площади раны за 2 недели составило 17,4% (39,6–43,4 см²) в экспериментальной группе по сравнению с 4,84% (41,6–42,8 см²) в контрольной группе. Через 12 недель среднее снижение области раны составило 36,4% (0,48) в экспериментальной группе по сравнению с 27,32% (0,32) в контрольной группе. Неблагоприятных событий не наблюдалось. Никто из пациентов не жаловался на боль или дискомфорт после процедуры, не было никаких раневых инфекций, и все пациенты сообщили о возобновлении нормальной повседневной активности на следующий день после процедуры [14].

N. Maksimova и соавт. провели пилотное клиническое исследование на базе Сеченовского университета, в которое было включено 3 пациента с размерами язв 4,2 см², 24,0 см² и 42,0 см². Целью исследования явилось изучение влияния наружного введения аутологичных КММСК на скорость эпителизации язвы. Лечение язв в рамках исследования включало в себя однократную хирургическую обработку, аппликацию суспензии аутологичных КММСК в дозе 4×10⁴ клеток/см² язвы с помощью пипетки с наконечником 1000 мкл при общем объеме суспензии 0,4–0,9 мл, через 20 минут после аппликации язвы покрывались полупроницаемой полиуретановой пленкой. Авторами было установлено, что скорость полного заживления была в 2,2 раза выше, чем до применения КММСК ($p=0,0044$). Кроме того, биохимические параметры пациентов не отличались на протяжении исследования, что является подтверждением изолированного эффекта КММСК [9, 15, 16].

Ганина А.М. и Аскарлов М.Б. изучали эффективность системного внутривенного введения аутологичных КММСК у 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин) с СД1 и нейроишемической формой СДС [17]. Авторы отметили позитивную динамику в лечении СДС, что выражалось в уменьшении размера раны и увеличении расстояния безболевой ходьбы. Необходимо отметить, что в данном исследовании отсутствует информация о первоначальном размере язвенных дефектов, что затрудняет интерпретацию данных.

Сравнение эффективности КММСК с другими типами стволовых клеток

В попытке определить предпочтительные стволовые клетки для терапии нейроишемической формы СДС Lu и соавт. разделили пациентов на две группы: 1 — КММСК; 2 — костномозговые моноклеарные клетки (КММНК); обеим группам пациентов стволовые клетки вводились посредством внутримышечных инъекций [18]. *Критериями включения явились:* а) возраст от 40 до 70 лет; б) наличие СД2; в) билатеральная критическая ишемия конечностей (ЛПИ от 0,30 до 0,60); г) наличие как минимум одной язвы стопы. Размноженные *ex vivo* КММСК человека отличались способностью к пролиферации в культуре, веретенообразной формой, наличием мезенхимальных антигенов CD29, CD71, CD90 и CD105 и отсутствием миелоидных поверхностных антигенов CD45 и CD34. Целевое количество КММСК, размноженных *ex vivo*, было достигнуто у всех пациентов после трех пассажей или трех дней после первичной аспирации костного мозга. Для сравнения, КММНК были самых разных форм, в основном круглых или полукруглых, с широким диапазо-

ном размеров. Желаемое количество КММНК получали сразу после центрифугирования в градиенте первичной плотности костного мозга. В данном исследовании для достижения желаемого количества КММСК требовалось всего 30 мл костного мозга под местной анестезией, а для достижения желаемого количества КММНК требовалось 300 мл костного мозга под эпидуральной анестезией. Через 20 минут клетки суспендировали в 20 мл суспензии нанокристаллов; затем клетки вводили внутримышечно в нижнюю конечность (20 точек, интервалы 3 см, глубина 1–1,5 см, по 0,5–1 мл КММСК или КММНК на участок). В каждую язву стопы вводили 2 мл клеток, а также в окружающую подкожную клетчатку. Срок исследования составил 24 недели, клиническая эффективность оценивалась на основании: увеличения дистанции безболевой ходьбы, улучшения перфузии ног, ЛПИ, чрескожного давления кислорода (TcO₂), а также результатов магнитно-резонансной ангиографии (МРА).

Улучшение клинических результатов было более быстрым в группе КММСК, пациенты которой достигли 100% заживления язв раньше, чем группа КММНК, через шесть недель после начала клеточной терапии. К завершению клинических наблюдений группа КММСК продемонстрировала гораздо более выраженные преимущества в ЛПИ и TcO₂, а также в формировании коллатеральных сосудов. Группа КММСК показала устойчиво повышенный показатель МРА от исходного уровня до конца исследования. Тем не менее не было очевидной разницы в облегчении болевого синдрома. Таким образом, авторы пришли к выводу, что терапия КММСК безопаснее, лучше переносится и более эффективна, чем КММНК, для стимулирования перфузии нижних конечностей и заживления язв стопы у пациентов с нейроишемической формой СДС.

Kirana S. и соавт. разделили пациентов с нейроишемической формой СДС в группу терапии КММСК и в группу размноженных клеток костного мозга, обогащенных CD90+ — TRC (tissue repair cells — клетки восстановления тканей) [19]. Клеточный продукт вводили внутримышечно в икроножную мышцу ипсилатерально (15 инъекций по 1 мл клеточной суспензии на площадь 3–5 см, глубина 4 см). 24 пациента были рандомизированы для получения стволовых клеток, из них два пациента в группе TRC не могли проходить терапию. Причиной этого был гипоплазированный костный мозг у одного пациента и низкое количество клеток CD90+ после экспансии у другого пациента. Шесть (группа КММСК) и пять (группа TRC) пациентов получали клеточную суспензию в виде внутримышечной инъекции. Шесть (группа КММСК) и пять (группа TRC) пациентов получали клеточную суспензию в виде внутриартериальной инфузии (бедренная артерия). Средняя продолжительность СД у пациентов составила 20,9±4,3 года.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность, безопасность и жизнеспособность клеточного продукта, полученного из костного мозга, с точки зрения улучшения микроциркуляции и снижения частоты ампутаций у пациентов с нейроишемической формой СДС путем индукции неоваскуляризации. Исследуемые параметры включали скорость заживления ран, ЛПИ и TcPO₂, а также окклюзионную пробу и ангиографическую визуализацию до и после клеточной терапии. Пациенты наблюдались в течение 52 недель после лечения.

Результаты показали, что в группе КММСК у двух пациентов не удалось добиться полного заживления ран. При этом один из двоих умер по неизвестной причине после обширной ампутации конечности. У одного пациента было субарахноидальное кровоизлияние за несколько недель до завершения исследования, несмотря на заживление раны. В группе TRC один пациент умер до достижения полного заживления раны и клинического наблюдения из-за полиорганной недостаточности на фоне сепсиса после ампутации переднего отдела стопы. Удивительно, но пациенты, проходящие терапию КММСК, продемонстрировали гораздо более значимое клиническое улучшение, чем TRC в отношении скорости заживления язв и ЛПИ. Однако не было существенной разницы в изменении $TcPO_2$. Микроциркуляция улучшилась у пациентов в обеих группах. Эти результаты привели авторов к выводу, что КММСК и TRC были безопасными и эффективными [19].

Аллогенные листы стволовых клеток

Моон К.-С. и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование, направленное на определение потенциала листов аллогенных стволовых клеток (АСК) для лечения язв стопы при нейроишемической форме СДС [20]. Основными критериями включения были: а) возраст от 18 до 80 лет; б) наличие СД1 или СД2; в) более 4 недель СДС в анамнезе; г) размер трофической язвы от 1 до 25 см²; д) СДС по Вагнеру I и II степени. Дополнительными критериями были: кровоток вокруг язвы определялся с помощью доплеровского теста, диапазон ЛПИ от $>0,7$ до $<1,3$ / $TcPO_2$ выше 30 мм рт.ст. 25 пациентов были включены в экспериментальную группу и 19 — в группу контроля.

Лист АСК представляет собой гидрогелевый лист толщиной 5 см, содержащий АСК. После экстракции АСК отличали по экспрессии маркеров, связанных со стромальными клетками, таких как CD10, CD13, CD29, CD44 и CD90. В этих клетках отсутствовала экспрессия маркеров, связанных с гемопоэтическими стволовыми клетками (CD34 и CD45). Геномную стабильность АСК оценивали с помощью кариотипирования. Конечный продукт прошел серию дополнительных испытаний на эффективность, включая подтверждение количества клеток и оценку жизнеспособности. Период исследования составлял 12 недель. Тем не менее у тех пациентов, у которых произошло полное заживление ран до завершения исследования, лечение было остановлено, но продолжено обычное клиническое наблюдение для оценки долгосрочной безопасности в течение обозначенного периода исследования. Листы АСК накладывали непосредственно на раневое ложе после санации. Доля пациентов, достигших полного заживления язв на 8-й неделе в экспериментальной группе, составила 73% (16 из 22 пациентов). В контрольной группе — 47% (8 из 17 пациентов) ($P=0,102$). Что касается результатов вторичных критериев эффективности, доля пациентов, достигших полного заживления язв на 12-й неделе в группе лечения, составила 82% (18 из 22 пациентов) и 53% (9 из 17 человек) в контрольной группе ($P=0,053$). Среднее время, необходимое для полного заживления язв стопы, составило $40,8 \pm 5,3$ дня в экспериментальной группе и $51,2 \pm 3,9$ дня в контрольной группе. По завершении исследования

через 24 месяца сообщалось о незначительном повышении уровня HLA-антител как в экспериментальной, так и в контрольной группе. Тем не менее никаких признаков отторжения, включая эритему, локальное воспаление или видимые признаки некроза, не наблюдалось. Авторы отметили, что для пациентов с диабетическими язвами стопы, у которых не наблюдается каких-либо клинических улучшений при оптимальном гликемическом контроле, при наличии удовлетворительной васкуляризации (чрескожное давление кислорода >40 мм рт.ст.) и отсутствии явных признаков инфекции, методом выбора будет являться клеточная терапия [20].

Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани

Uzun E. и соавт. провели рандомизированное контролируемое слепое исследование для изучения безопасности и эффективности местной инъекции (в зону язвы) аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани (МСКЖТ), у пациентов с нейроишемической формой СДС [21]. Критериями включения были: а) возраст старше 40 лет; б) наличие СД2; в) отсутствие местной (раневая инфекция, остеомиелит) или системной инфекции; г) пациенты с более чем четырехнедельным анамнезом СДС с площадью язвы от 10 до 35 см²; д) язвы на любой стороне стопы (большой палец, другие пальцы, тыльная поверхность стопы, передний отдел стопы, пятка); е) I или II степень по Вагнеру. Пациенты были разделены на экспериментальную группу ($n=10$), которые получали однократную дозу аллогенных МСКЖТ в очаг поражения, и контрольную группу ($n=10$) (стандартная терапия). Средняя продолжительность наблюдения составила 48,0 (диапазон 26–50) месяцев. Средний размер поражения составил $24,5 \pm 5,5$ см². Одиннадцать из всех случаев (55%) были поражениями 1-й степени по Вагнеру, а остальные девять (45%) — 2-й степени. Сообщалось, что обе группы подвергались аналогичному методу ведения ран и последующему клиническому наблюдению. У пациентов с I степенью по Вагнеру было более заметное улучшение, чем у пациентов со II степенью. Заживление раны было достигнуто у 17/20 пациентов (экспериментальная группа — 9; контрольная группа — 8). Среднее время заживления раны в экспериментальной группе составило $31,0 \pm 10,7$ (диапазон 22–55) дней, в контрольной — $54,8 \pm 15,0$ (диапазон 30–78) дней ($p=0,002$). На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что при лечении язв без признаков инфицирования местная инъекция аллогенных МСКЖТ была безопасной и эффективной [21].

Очищенный липоаспират

Han S.K. и соавт. провели клиническое исследование, в котором оценивалась эффективность очищенного человеческого липоаспирата (ЛА) в терапии нейроишемической формы СДС [22]. В исследование было включено 52 пациента (26 — экспериментальная группа; 26 — контроль). Критерии включения: 1) сахарный диабет 1 или 2 типа; 2) язва стопы размером $>1,0$ см², которая не проявляла признаков заживления в течение 6 недель; 3) степень 1 или 2 по Вагнеру; 4) чрескожное давление кислорода >30 мм рт.ст.) ЛПИ $>0,5$. Критерии исключения: 1) флегмона или остеомиелит, диагностированные

по результатам МРТ и микробиологического посева; 2) хроническая почечная недостаточность (креатинин сыворотки — 265 мкмоль/л); 3) неконтролируемая гипергликемия ($HbA_{1c} > 9\%$); 4) заболевания с плохим прогнозом, включая злокачественные опухоли. Размер язв в экспериментальной группе, обработанной клетками ЛА, варьировались от 1,2 до 7,6 см (средняя площадь $4,3 \pm 2,1$ см²) с длительностью течения заболевания 6–30 недель (в среднем $12,5 \pm 5,6$ недели). У 16 пациентов были глубокие язвы с вовлечением костной ткани. 14 пациентов имели дорсальные язвы, расположенные на переднем отделе стопы (5), пятках (3) или пальцах (6), а у 12 пациентов были подошвенные язвы на переднем отделе стопы (6), пятке (3) или пальце (3). Размеры язвенных дефектов в контрольной группе колебались от 1,4 до 10,0 см, $4,0 \pm 2,1$ см² при длительности течения заболевания 6–24 недели (в среднем $12,5 \pm 5,5$ недели). Через 8 недель полное заживление язв произошло у всех пациентов (100%) в группе, получавшей ЛА-клетки, и у 16 пациентов (62%) в контрольной группе ($p < 0,05$). Время, необходимое для полного заживления, варьировалось от 17 до 56 дней (в среднем $33,8 \pm 11,6$ дня) в экспериментальной группе и от 28 до 56 дней (в среднем $42,1 \pm 9,5$ дней) в контрольной группе ($p < 0,05$).

Авторы показали убедительный уровень безопасности и переносимости. Побочных эффектов, связанных с лечением аутотрансплантатом ЛА-клеток, не отмечалось. Клинически значимых изменений не произошло по сравнению с нормальными показателями клинико-лабораторных параметров, включая общий и биохимический анализ крови и мочи, или основных показателей жизнедеятельности ни у одного из пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клеточная терапия показала многообещающую терапевтическую эффективность для ускорения заживления рефрактерных ран при нейроишемической форме СДС. Стволовые клетки мигрируют к месту раны, дифференцируются, пролиферируют, способствуют образованию грануляционной ткани, отложению коллагена и ангиогенезу, а также снижают выраженность ишемии и воспаление, тем самым ускоряя заживление трофических язв стопы. Ангиогенезу способствует увеличение секреции ангиогенных факторов, включая VEGF и фактор фон Виллебранда, а также рекрутирование эндотелиальных клеток посредством TNF- α [23]. Введение клеток в рассмотренных нами исследованиях осуществлялось различными способами, включая внутримышечные инъекции в ишемизированную конечность, инъекции вокруг язвы и нанесения клеток непосредственно на рану. Во всех исследованиях отмечалась положительная динамика в заживлении ран, при этом не было зафиксировано серьезных побочных эффектов, связанных с клеточной терапией. Несмотря на перспективность применения различных типов клеток в клинической практике, сохраняется ряд препятствий к их активному использованию, таких как необходимость длительно культивировать клетки, а также дискуссионность использования аутогенной трансплантации клеток от пожилых людей с уже имеющимся сахарным диабетом, атеросклерозом и рядом сопутствующих заболеваний [8].

На сегодняшний день наиболее изученными являются МСК из-за доступности и легитимности их получения. Существует два основных механизма, с помощью которых МСК восстанавливают поврежденные ткани [24]. Путем прямой дифференцировки секреторные факторы позволяют стволовым клеткам прикрепляться к другим типам клеток в процессе регенерации. МСК могут быть либо паракринными, либо экзокринными по своей природе, что обуславливает их защиту от апоптоза. В зависимости от источника происхождения характеристики МСК *in vitro* и *in vivo* различаются, они могут проявлять себя по-разному в зависимости от микросреды, в которой находятся. Иммунорегуляция, осуществляемая МСК, зависит от клеточных контактов, функциональных изменений Т-клеток, В-клеток, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и клеток-киллеров. Сообщается, что секретируемые мезенхимой цитокины связаны с взаимодействием между МСК, моноцитами и регуляторными Т-клетками. Однако данные указывают на тот факт, что МСК используют межклеточную коммуникацию и не всегда полагаются на метаболический баланс [24, 25]. Считается, что МСК участвуют во всех трех фазах заживления раневого процесса, что обусловлено их способностью к миграции в места повреждений. Они ускоряют процесс заживления ран посредством иммунной регуляции и выработки факторов роста, которые, в свою очередь, усиливают неоваскуляризацию и реэпителизацию, стимулируя ангиогенез и способствуя заживлению раны [26]. МСК индуцируют мобилизацию различных факторов ангиогенеза, включая SDF-1, VEGF, EGF, инсулиноподобный фактор роста-1, ангиопоэтин-1, фактор роста кератиноцитов, MMP-9, воспалительный белок макрофагов-1 α и β и эритропоэтин в раневое ложе, стимулируя привлечение, пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников и, таким образом, ангиогенез и заживление ран [27].

Несмотря на все заявленные преимущества, необходимо учитывать факторы, ограничивающие интерпретацию результатов рассмотренных нами исследований. Период наблюдения во всех исследованиях был относительно коротким, что затрудняет оценку долгосрочного эффекта клеточной терапии. Также анализируемые исследования включали малую выборку пациентов и характеризовались отсутствием единого алгоритма контроля результатов терапии, что исключает возможность сопоставления результатов. Кроме того, в большинстве рассмотренных нами работ авторы включали в исследование пациентов с послеоперационными ранами наряду с язвами стоп, что могло привести к переоценке эффективности клеточной терапии, так как послеоперационные раны могут заживать быстрее и легче, чем язвы. Это может создать ложное впечатление об успешности лечения и привести к неправильным выводам относительно эффективности применяемых методов. Также в ряде работ наблюдается путаница в отношении остеомиелитов. Известно, что без проведения остеонекрэктомии язвы, дном которых является инфицированная кость, не способны к самозаживлению. Это означает, что в данных работах, вероятно, была проведена первичная хирургическая обработка, которая подразумевает перевод язвы в рану. Такой подход значительно увеличивает репаративный потенциал в месте поражения, что может значительно исказить результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свете обширных данных, демонстрирующих перспективность стволовых клеток в терапии нейроишемической формы СДС, их клиническое применение остается несколько ограниченным. До широкого клинического использования клеточной терапии необходимо выявить и преодолеть барьеры для клинической реализации. Одним из ограничений клеточной терапии является метод введения клеток. В имеющихся клинических исследованиях клеточная терапия в основном использовалась в качестве адъювантной терапии при лечении СДС. Стволовые клетки значительно эффективнее традиционных методов терапии СДС и могут улучшить качество жизни пациентов после лечения. До сих пор не определено, какой тип клеток обладает наибольшей эффективностью и какие параметры являются оптимальными для проведения клеточной терапии. Клеточная терапия СДС возможна при регистрации БМКП или высокотехнологичных лекарственных препаратов. Внедрение клеточной терапии в клиническую практику позволит снизить количество ампутаций конечностей у пациентов с СД. В будущем следует провести крупномасштабные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, многоцентровые исследования с качественным долгосрочным наблюдением, чтобы продемонстрировать наиболее эффективные типы клеток и терапевтические параметры для

лечения СДС. Необходимо отметить, что в руководстве Международной рабочей группы по диабетической стопе 2023 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете клеточная терапия была отвергнута, что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований с устранением вышеописанных недостатков и учетом всех возможных факторов для получения достоверных результатов.

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. Батраева А.И. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Бурляева В.В. — интерпретация результатов, написание статьи; Мудрик И.В. — получение данных, редактирование статьи; Синакаева С.С. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Дегтярева Д.И. — анализ данных, редактирование статьи; Салимов В.В. — получение данных, редактирование статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №2. — С.104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Бардюгов П.С., Паршиков М. В. Деформации стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы). // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т. 28. — №3. — С. 452-458. [Borduygov PS, Parshikov MV. Deformities of the feet in patients with diabetic foot syndrome (literature review). *Genij ortopedii*. 2022;28(3):452-458 (In Russ.)]
3. Levy N, Gillibrand W. Management of diabetic foot ulcers in the community: an update. *Br J Community Nurs*. 2019;24(3):14-19. doi: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S14>
4. Nascimento de Aquino MJ, Caetano de Souza AC, Pereira Borges JW, da Silva Negreiros FD, de Sousa Gonçalves M, Oliveira Martins PM, Magalhães Moreira TM. Prevalence, Incidence and Factors Associated with Diabetic Foot in People with Type 2 Diabetes: Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2023. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399819666230407093450>
5. Коцлова А.А., Власов Т.Д., Давыденко В.В. Влияние клеточной и генной терапии на заживление трофических язв у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. // *Хирургическая практика*. — 2016. — №2. — С.32-38. [Kozlova AA, Vlasov TD, Davydenko VV. Influence of cell and gene therapy on the healing of trophic ulcers in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome. *Surgical practice*. 2016;(2):32-38 (In Russ.)]
6. Макаров С.В., Муселимян Н.Х. Вклад регенеративной медицины в терапию аутоиммунных заболеваний нервной системы. // *Гены и Клетки*. — 2022. — Т.17. — №3. — С. 141-142. [Makarov SV, Muselmyan NH. Contribution of regenerative medicine to the therapy of autoimmune diseases of the nervous system. *Genes & Cells*. 2022;17(3):141-142. (In Russ.)]
7. Shu X, Shu S, Tang S, Yang L, Liu D, Li K, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis. *Endocr J*. 2018;65(4):403-413. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0424>.
8. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Крылов АА, Исаев АА, Плакса ИЛ, Деев РВ. Регенеративные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. *Гены и Клетки*. 2017;12(1):15-26. [Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Krylov AA, Isaev AA, Plaksa IL, Deev RV. Regenerative technologies in treatment of diabetic foot ulcers. *Genes & Cells*. 2017;12(1):15-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23868/gc120634>
9. Ляндуп А.В., Максимова Н.В., Мельниченко Г.А., Помыткин И.А., Клабуков И.Д. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки как эффективный активатор эпителизации при синдроме диабетической стопы. // *Гены и Клетки*. — 2017. — Т.12. — №3. — С.150-151. [Lyundup AV, Maksimova NV, Mel'nichenko GA, Pomytkin IA, Klabukov ID. Autologichnye mezenkhimal'nye stvolovye kletki kak effektivnyy aktivator epitelizatsii pri sindrome diabeticheskoy stopy. *Genes & Cells*. 2017;12(3):150-151 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23868/gc121002>
10. Yu Q, Qiao GH, Wang M, Yu L, Sun Y, Shi H, Ma TL. Stem Cell-Based Therapy for Diabetic Foot Ulcers. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:812262. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.812262>
11. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2155-2160. doi: <https://doi.org/10.2337/diicare.28.9.2155>
12. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka F, Salounová D, Jonszta T, et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant*. 2010;19(11):1413-1424. doi: <https://doi.org/10.3727/096368910X514170>
13. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC. Targeting nonhealing ulcers of lower extremity in human through autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Rejuvenation Res*. 2009;12(5):359-366. doi: <https://doi.org/10.1089/rej.2009.0872>

14. Jain P, Perakath B, Jesudason MR, Nayak S. The effect of autologous bone marrow-derived cells on healing chronic lower extremity wounds: results of a randomized controlled study. *Ostomy Wound Manage.* 2011;57(7):38-44
15. Maksimova N, Krashennnikov M, Zhang Y, Ponomarev E, Pomytkin I, et al. Early passage autologous mesenchymal stromal cells accelerate diabetic wound re-epithelialization: A clinical case study. *Cytotherapy.* 2017;19(12):1548-1550 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.017>
16. Maksimova NV, Michenko AV, Krasilnikova OA, et al. Mesenchymal stromal cells therapy alone does not lead to the complete restoration of the skin parameters in diabetic foot patients within a 3-year follow-up period. *BiolImpacts.* September 2021. doi: <https://doi.org/10.34172/bi.2021.22167>
17. Ганина А.М., Аскаров М.Б. Применение мезенхимальных стволовых клеток при лечении сахарного диабета 1 типа и его осложнений. // *Universum: медицина и фармакология.* — 2022. — Т.4. — №87. — С.4-6 [Ganina AM, Askarov MB. The use of mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus and its complications. *Universum: Medicine and Pharmacology.* 2022;4(87):4-6. (In Russ.)]
18. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, Xu J, Wu Q, Zhang Z, Xie B, Chen S. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):26-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.010>
19. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):384-393. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02886.x>
20. Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, Kim MH. Potential of Allogeneic Adipose-Derived Stem Cell-Hydrogel Complex for Treating Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes.* 2019;68(4):837-846. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0699>
21. Uzun E, Güney A, Gönen ZB, Özkul Y, Kafadar İH, Günay M, Mutlu M. Intraleisional allogeneic adipose-derived stem cells application in chronic diabetic foot ulcer: Phase I/2 safety study. *Foot Ankle Surg.* 2021;27(6):636-642. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2020.08.002>
22. Han SK, Kim HR, Kim WK. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipoaspirate cells: a pilot study. *Wound Repair Regen.* 2010;18(4):342-348. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00593.x>
23. Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. Stem Cells and Angiogenesis: Implications and Limitations in Enhancing Chronic Diabetic Foot Ulcer Healing. *Cells.* 2022;11(15):2287. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11152287>
24. Nalisa DL, Moneruzzaman M, Changwe GJ, Mobet Y, Li LP, Ma YJ, Jiang HW. Stem Cell Therapy for Diabetic Foot Ulcers: Theory and Practice. *J Diabetes Res.* 2022;2022:6028743. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6028743>
25. Liu R, Dong R, Chang M, Liang X, Wang HC. Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Diabetic Wound: From Basic Study to Clinical Application. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:882469. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.882469>
26. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol.* 2019;10:1191. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01191>
27. Guillaumat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells.* 2021;10(7):1729. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Батраева Алиа Ильдаровна [Aliya I. Batraeva];** адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, д.3. [address: 450008, Ufa, Lenin st., 3]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5980-5549>; e-mail: medalscience@bk.ru

Бурляева Валерия Викторовна [Valeriya V. Burlyayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-9877>; e-mail: vers1488@yandex.ru

Мудрик Иван Вячеславович [Ivan V. Mudrik]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0417-7818>; e-mail: i.mudrik@mail.ru

Синакаева Сабина Саматовна [Sabina S. Sinakaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7123-8572>; e-mail: Ssinakaeva@gmail.com

Дегтярева Дарья Игоревна [Darya I. Degtyareva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3474-4924>; e-mail: dasha00mailru@mail.ru

Салимов Вадим Валерьевич [Vadim V. Salimov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5751-2398>; e-mail: vadim.salimov_official@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 06.01.2023. Рукопись одобрена: 31.05.2024. Received: 06.01.2023. Accepted: 31.05.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Батраева А.И., Бурляева В.В., Мудрик И.В., Синакаева С.С., Дегтярева Д.И., Салимов В.В. Применение стволовых клеток в терапии синдрома диабетической стопы: анализ клинических данных (обзор литературы) // *Эндокринная хирургия.* — 2025. — Т. 19. — № 1. — С. 5-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12773>

TO CITE THIS ARTICLE:

Batraeva AI, Burlyayeva VV, Mudrik IV, Sinakaeva SS, Degtyareva DI, Salimov VV. The use of stem cells in the treatment of diabetic foot syndrome: analysis of clinical data (review). *Endocrine Surgery.* 2025;19(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12773>

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ПОВЫШЕНИИ ТОЧНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА



© В. Асаад, Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова, Е.В. Бондаренко, А.М. Лапшина, М.В. Уткина, С.В. Попов, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова*

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Современная клиническая классификация и принципы лечения опухолей гипофиза в целом отталкиваются от анализа уровней гормонов в плазме крови. Однако такой подход не учитывает особенности гетерогенных и плюригормональных опухолей, представляющих значительные диагностические трудности. Иммуногистохимический анализ (ИГХ) является важным инструментом для изучения молекулярных особенностей удаленной опухоли, позволяя выявлять характеристики, неочевидные при стандартных биохимических тестах и клинической оценке.

ЦЕЛЬ. Изучение гетерогенности опухолей гипофиза и коэкспрессии гормонов путем сравнительного анализа клинико-гормональных и иммуногистохимических данных для оптимизации диагностики и классификации нейроэндокринных опухолей (НЭО) гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 10 образцов опухолей гипофиза. Проведен комплексный иммуногистохимический анализ, направленный на изучение экспрессии транскрипционных факторов и гипофизарных гормонов с целью выявления гетерогенности опухолей и возможной коэкспрессии гормонов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ подтвердил наличие выраженной гетерогенности опухолей гипофиза, а также выявил случаи коэкспрессии гормонов в отдельных опухолях, которые могут оставаться незамеченными при изучении только клинических данных и результатов анализа крови пациента или при отсутствии ИГХ-исследования, на выявление всех основных гормонов и факторов транскрипции в тканях гипофиза. В ходе нашего исследования мы выявили гетерогенность в образцах опухолей гипофиза на уровне экспрессии транскрипционных факторов и гормонов. Например, в двух гормонально-активных кортикотропиномах, помимо экспрессии стандартных ИГХ маркеров, была обнаружена экспрессия GH и PIT1, тогда как в соматотропиномах выявлена отчетливая экспрессия SF1, транскрипционного фактора, высокоспецифичного для гонадотропных клеток. Кроме того, нами зафиксированы признаки гетерогенности в гормонально-неактивных опухолях гипофиза, таких как молчащие гонадотропиномы, в которых была выявлена экспрессия как SF1, так и TRIT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты исследования подтвердили выраженную гетерогенность опухолей гипофиза и наличие экспрессии гормонов методом ИГХ-окрашивания, что свидетельствует о сложности их диагностики при использовании только клинико-гормональных методов. Комплексный иммуногистохимический анализ играет ключевую роль в точной классификации этих опухолей, что может способствовать совершенствованию диагностических и терапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; опухоль гипофиза; иммуногистохимическое исследование; гормоны; гетерогенность; плюригормональная секреция.

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS IN IMPROVING THE DIAGNOSIS ACCURACY OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PITUITARY GLAND

© Walaa Asaad, Nano V. Pachuashvili, Lilia S. Urusova, Ekaterina V. Bondarenko, Anastasia M. Lapshina, Marina V. Utkina, Sergey V. Popov, Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The current clinical classification and treatment principles for pituitary adenomas are primarily based on the analysis of hormone levels in blood plasma. However, this approach does not account for the heterogeneity and plurihormonal nature of these tumors, which pose significant diagnostic challenges. Immunohistochemical (IHC) analysis is a crucial tool for studying the molecular characteristics of resected tumors, enabling the identification of features that may not be apparent through standard biochemical tests and clinical evaluation.

AIM: To investigate the heterogeneity and hormone co-expression of pituitary adenomas through a comparative analysis of clinical, hormonal, and immunohistochemical data, aiming to optimize the diagnosis and classification of pituitary neuroendocrine tumors.

MATERIALS AND METHODS: The study included 10 pituitary adenoma samples. A comprehensive immunohistochemical analysis was performed to evaluate the expression of transcription factors and pituitary hormones to detect tumor heterogeneity and potential plurihormonal pituitary adenomas.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: The analysis confirmed significant heterogeneity of pituitary adenomas and identified cases of hormone co-expression in certain tumors, which may be overlooked when relying solely on clinical data and blood test results, or in the absence of IHC testing that covers all hormones and transcription factors in pituitary tissue. In our study, we identified heterogeneity in pituitary adenoma samples at the level of transcription factor and hormone expression. For example, in two hormonally active corticotropinomas, we observed not only the expression of standard IHC markers but also the unexpected expression of GH and PIT1. Notably, somatotropinomas exhibited distinct expression of SF1, a transcription factor typically specific to gonadotroph cells. Additionally, we identified signs of heterogeneity in hormone-inactive pituitary tumors — such as silent gonadotropinomas — where co-expression of both SF1 and TPIT was detected.

CONCLUSION: The results of the study confirmed significant heterogeneity of pituitary adenomas and the presence of hormone co-expression, indicating the complexity of their diagnosis when relying solely on clinical and hormonal methods. Comprehensive immunohistochemical analysis plays a key role in the accurate classification of these tumors, which may contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches.

KEYWORDS: *pituitary adenoma; pituitary tumor; immunohistochemical analysis; hormones; heterogeneity; plurihormonal secretion.*

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой гетерогенную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток (НК) различного эмбрионального происхождения, включая клетки, происходящие из эмбриональной кишки, эпителия и нейрального гребня. К ним относятся также нейроэндокринные опухоли (НЭО) гипофиза [1–3], которые могут быть клинически гормонально активными или неактивными. Современная клиническая классификация и принципы лечения НЭО гипофиза в целом отталкиваются от анализа уровней гормонов в плазме крови. По уровню гормонов можно оценить присутствие клеток из других клеточных линий и клеточный состав опухоли. Согласно действующей классификации ВОЗ 2022 г. [4], НЭО гипофиза классифицируются по клеточному происхождению, что требует проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителами к аденогипофизарным гормонам и транскрипционным факторам PIT1, SF1 и TPIT [5].

Факторы транскрипции, регулирующие экспрессию генов, необходимы для формирования гормон-продуцирующих клеток передней доли гипофиза. Дисрегуляция ключевых факторов транскрипции может способствовать патогенезу опухолей гипофиза, изменяя процесс и пути дифференцировки клеточных линий, продукцию гормонов и прогрессию опухолей. Наиболее изученными факторами транскрипции при опухолях гипофиза являются PIT1 (POU1F1), SF1 (NR5A1) и TPIT (TBX19), которые определяют дифференцировку клеточных линий гипофиза и влияют на классификацию опухолей [6–8]. PIT1 играет ключевую роль в дифференцировке соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов, которые продуцируют, соответственно, гормон роста (GH), пролактин (PRL) и тиреотропный гормон (TSH). Предполагаемая траектория дифференцировки клеток передней доли гипофиза, которая в основном зависит от факторов транскрипции гипофиза (PIT-1, SF1, TPIT), показана на рисунке 1 (взято из [9] с изменениями).

Дисрегуляция экспрессии PIT1 связана с развитием соматотропных и лактоктропных опухолей, что наиболее часто наблюдается при акромегалии и гиперпролактинемии [12, 13]. Аналогично SF1 является ключевым регулятором дифференцировки гонадотрофных клеток, и его экспрессия является маркером гонадотрофных клеток, которые секретируют лютеинизирующий гормон

(LH) и фолликулостимулирующий гормон (FSH) [14, 15]. Обнаружение SF1 в опухолях гипофиза имеет важное значение для их классификации и понимания их биологического поведения. TPIT, транскрипционный фактор из семейства T-box, необходим для дифференцировки кортикотрофных клеток, продуцирующих адренокортикотропный гормон (АКТН) [16, 17]. Гиперэкспрессия или мутации TPIT способствуют развитию кортикотрофных клеток, что приводит к болезни Кушинга вследствие избыточной секреции АКТН [18]. Иммуногистохимическая идентификация данных факторов транскрипции играет фундаментальную роль в классификации опухолей гипофиза, обеспечивая ценные сведения о происхождении опухолей, механизмах их патогенеза, позволяя корректировать терапевтические стратегии [19].

Классификация ВОЗ 2022 г. внесла ряд важных обновлений по сравнению с классификацией 2017 г. [20] в терминологию, молекулярную характеристику и классификацию опухолей гипофиза. Одним из наиболее значимых изменений стало замещение термина «*аденома гипофиза*» на «*нейроэндокринная опухоль (НЭО) гипофиза*», что лучше отражает нейроэндокринную природу этих опухолей и их потенциальную агрессивность. Кроме того, в классификацию 2022 г. был включен более широкий спектр молекулярных маркеров, таких как мутации в генах *USP8*, *USP48* и *GNAS*, что позволило уточнить подтипы опухолей и улучшить их прогноз развития. Также была акцентирована роль транскрипционных факторов (*TPIT*, *SF1*, *PIT1*) в определении подтипов опухолей, что привело к более точной классификации на основе их дифференцировки. Кроме того, обновленная классификация включает критерии для выявления опухолей с высоким риском рецидива и агрессивного течения. Еще одним важным уточнением стало улучшенное разграничение между функциональными и нефункциональными опухолями, что повышает точность диагностики и помогает в выборе тактики лечения. Эти изменения в совокупности способствуют более глубокому пониманию опухолей гипофиза и приводят их классификацию в соответствие с другими нейроэндокринными новообразованиями.

Учитывая наблюдаемый гетерогенный (среди гормонально-активных и неактивных опухолей) [21] и многокомпонентный характер ткани гипофиза, НЭО гипофиза демонстрируют широкий спектр разнообразных клинических проявлений.

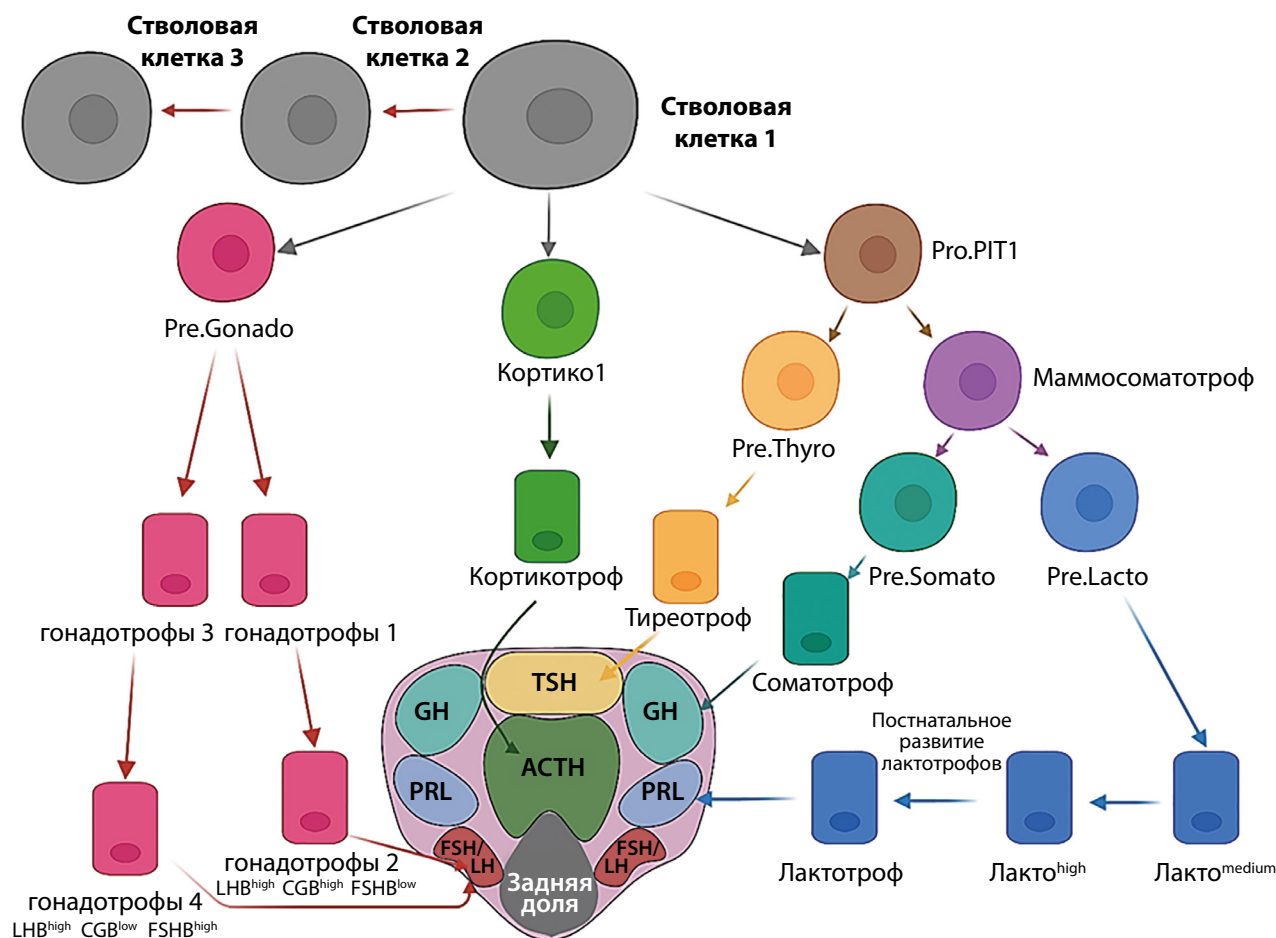


Рисунок 1. Траектория развития передней доли гипофиза на основании интегрированных данных из литературных источников [10, 11].

Процесс развития начинается со стволовой клетки (стволовая клетка 1). Стволовая клетка движется в направлении полностью дифференцированных гормон-секретирующих клеток (кортикотрофы, лактотрофы, соматотрофы, тиреотрофы и гонадотрофы 2 и 4). Стрелками указаны направления клеточной дифференцировки в горизонтальном разрезе гипофиза.

Плюригормональная аденома гипофиза (ПАГА) — это тип опухоли гипофиза, при котором вырабатываются два или более типа гормонов. Однако клиническая картина может значительно варьировать — от гиперсекреции одного или множества типов гормонов до полного отсутствия какой-либо симптоматики [22, 23]. Поскольку патогенез ПАГА остается неясным, а диагностические критерии неоднозначными, диагностика по-прежнему остается сложной задачей для клиницистов. Это подчеркивает важность внедрения различных диагностических технологий, позволяющих избежать как недостаточной, так и избыточной диагностики ПАГА, включая доступные традиционные методы визуализации, гистологические и иммуногистохимические исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлось изучение гетерогенности клеточного состава НЭО гипофиза при помощи широкой панели антител к транскрипционным факторам и гормонам гипофиза с последующим сравнительным анализом клинико-гормональных и иммуногистохимических данных для оптимизации диагностики и классификации НЭО гипофиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На выбор пациентов

Исследование проводилось на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование было включено 10 образцов НЭО гипофиза. Всем пациентам был установлен клинический диагноз в отделениях нейроэндокринологии и остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Основная информация о пациентах представлена в таблице 1.

Пациентам проводилась трансназальная аденомэктомия (отделение нейрохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) с последующим патоморфологическим и ИГХ-исследованием ткани удаленной опухоли, на основании чего была проведена переклассификация НЭО гипофиза: 3 соматотропиномы: P1-P3, 3 кортикотропиномы P4-P6, 2 гормонально неактивная соматотропинома: P7-P8, и 2 гормонально неактивная гонадотропиномы P9-P10, Н/Д: нет данных.

Окончательный диагноз устанавливался на основании комплексного анализа клинической картины, результатов гормонального исследования, наличия/отсутствия ИГХ-окрашивания опухоли с антителами к аденогипофизарным гормонам и транскрипционным факторам.

Таблица 1. Диагноз, пол и возраст пациентов, включенных в исследование

Идентификационный номер пациента	Пол	Возраст (лет)	Клинический диагноз	Морфологический подтип опухоли	Характеристики и размер опухолей
P1	Ж	54	Акромегалия	Редкогранулированная соматотрофная опухоль	Эндо-инфра-латеро (D) sellарная макроаденома размерами 18x16x15 мм
P2	Ж	65	Акромегалия	Смешанная соматотрофная и лактотрофная опухоль	Эндо-инфра-латеро (S) sellарная макроаденома размерами 17x13,5x14x2 мм
P3	Ж	60	Акромегалия	Плюригормональная опухоль	Параселлярная (L) макроаденома размерами около 13x11x12 мм
P4	Ж	62	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногранулированная кортикотрофная опухоль	Эндоселлярная аденома гипофиза. Размер: Н/Д
P5	М	28	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногранулированная кортикотрофная опухоль	Эндосупраселлярная аденома размерами 13x21x13 мм
P6	Ж	48	Болезнь Иценко-Кушинга	Плотногранулированная кортикотрофная опухоль	Эндоселлярная микроаденома размерами 8x9x6 мм
P7	Ж	33	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Плотногранулированная соматотрофная опухоль	Интрасупраселлярное образование с минимальным латеро (R) sellарным выбуханием, наибольшими размерами 27x31x22 мм
P8	Ж	41	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Редкогранулированная соматотрофная опухоль	Эндо-супра-латеро (S,D) sellарная макроаденома размерами 45x35x24 мм
P9	Ж	78	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Гонадотрофная опухоль	Эндосупраселлярная аденома гипофиза с максимальными размерами 15 мм
P10	М	66	Аденома гипофиза, клинически гормонально неактивная	Плюригормональная опухоль	Инфра-супра-латеро-селлярная макроаденома гипофиза размерами 34 x 28,5x26 мм

Таблица 2. Антитела, использованные для ИГХ-исследования образцов НЭО гипофиза

Название	Характеристика	Фирма производителя
Анти-POU1F1	кроличьи / поликлональные [ЛАМ1]	Novus Biologicals
Анти-TBX19	мышинные / клон CL6251 [ЛАМ2]	Abcam
Анти-SF-1	мышинные / клон EP434	Cell marque
Анти-СТГ	кроличьи / поликлональные	Dako
Анти-ПРЛ	кроличьи / поликлональные	Dako
Анти-АКТГ	мышинные / клон 02A3	Dako
Анти-ТТГ	мышинные / клон 0042	Dako
Анти-ЛГ	мышинные / клон C93	Dako
Анти-ФСГ	мышинные / клон C10	Dako

Иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ)

Образцы опухолевой ткани фиксировали в 10% формалине, обрабатывали в гистологическом процессоре Leica ASP6025 и заливали парафином. Затем из парафиновых блоков с опухолевой тканью делали срезы толщиной 3 мкм с помощью микротомы и наносили их на предметные стекла, обработанные поли-L-лизинном. Стекла окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Для ИГХ-исследования применяли антитела к транскрипционным факторам НЭО гипофиза — PIT1, TRIT1, SF-1 и антитела к гормонам — СТГ, ПРЛ, АКТГ, ТТГ, ЛГ и ФСГ (таблица 2). Все гистологические препараты сканировали с помощью системы Leica Aperio AT2 с 20-кратным увеличением для дальнейшего анализа.

Чтобы определить клеточный состав опухоли, выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием широкой панели антител: ко всем гормонам гипофиза (пролактину (ПРЛ), аденокортикотропному гормону (АКТГ), соматотропному гормону (СТГ), тиротропному гормону (ТТГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и лютеинизирующему гормону (ЛГ)) и факторам транскрипции (PIT1, TRIT1, и SF1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований уровня гормонов в крови и ИГХ для всех пациентов представлены в таблице 3.

Анализ результатов ИГХ-исследования различных гормонов и транскрипционных факторов у всех пациентов показал, что окрашивание ряда образцов ткани опухолей гипофиза было характерным и соответствовало диагнозу, установленному на основе клинических симптомов и результатов гормонального исследования крови. Примерами таких пациентов являются P1 — соматотрофная опухоль, в которой выявлена экспрессия PIT-1 и СТГ (рис. 2).

Еще одним примером является случай (P8), классифицированный как опухоль типа гормонально неактивной соматотропиномы. Несмотря на то, что данная опухоль являлась клинически неактивной, в ее клетках была выявлена четкая положительная экспрессия PIT-1 и СТГ, в то время как экспрессия других транскрипционных факторов или гормонов не была обнаружена (рис. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что она является высокодифференцированной соматотрофной опухолью и происходит из PIT-1 клеточной линии.

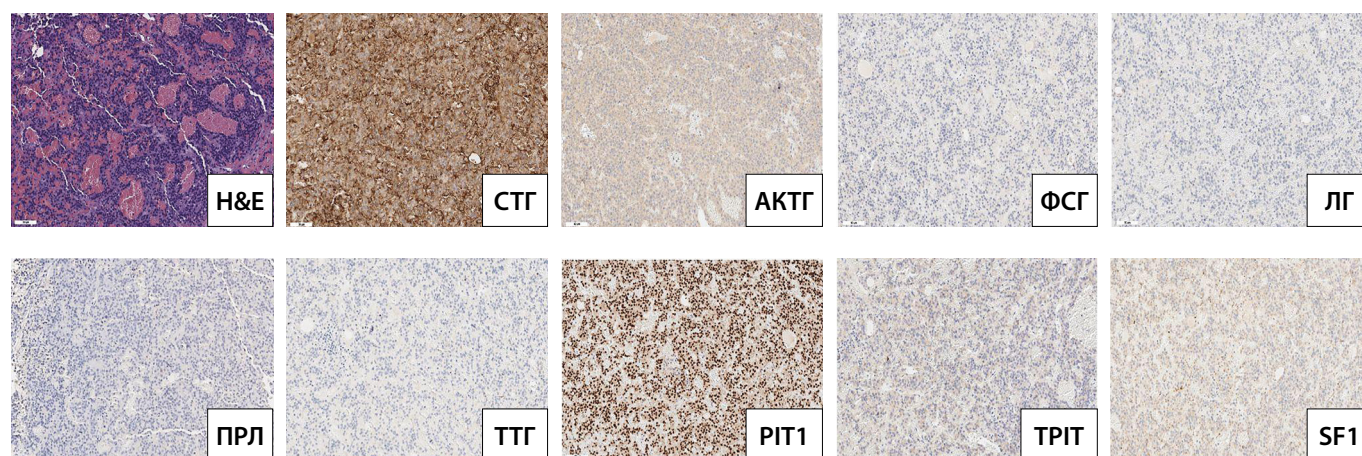


Рисунок 2. Анализ ИГХ для образца СА.

В большинстве опухолевых клеток выявлена экспрессия PIT-1, слабое очаговое цитоплазматическое окрашивание СТГ и экспрессия АКТГ в единичных клетках. Экспрессия SF-1, TRIT, пролактина, ТТГ, ЛГ и ФСГ в опухоли не выявлена.

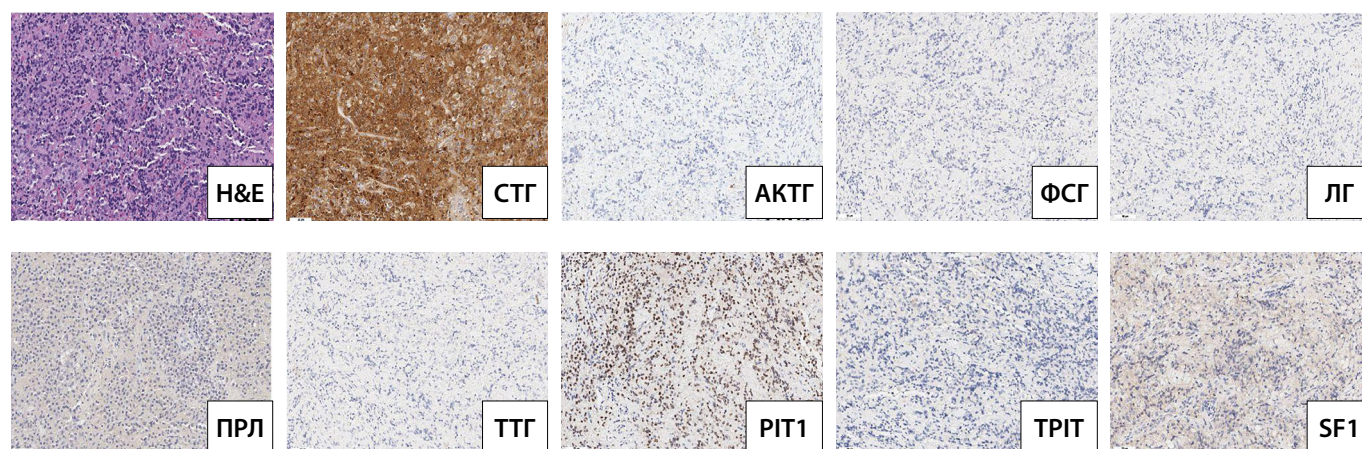


Рисунок 3. Анализ ИГХ для образца гормонально неактивной соматотропиномы.

Обнаружена четкая экспрессия СТГ и PIT-1 в большинстве опухолевых клеток. Экспрессия других транскрипционных факторов и гормонов отсутствовала.

Таблице 3. Анализ уровня гормонов в крови, наличия или отсутствия экспрессии транскрипционных факторов и гормонов в клетках НЭОГ

ID	Уровень гормонов в крови									Транскрипционные факторы			Ki-67, %	Экпрессия гормонов					
	ПРЛ	АКТГ	ТТГ	ЛГ	ФСГ	К	ССТ	Т	СТГ	Р1Т1	ТР1Т	SF-1		СТГ	ПРЛ	АКТГ	ТТГ	ЛГ	ФСГ
	мЕд/л	пг/мл	мМЕ/мл	МЕ/л	мМЕ/мл	нмоль/л	нг/мл	нмоль/л	нг/мл					нг/мл					
P1	578	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	20	+	-	-	1,7	+	-	+/-	-	-	-
P2	Н/Д	46,9	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	1,62	Н/Д	41,5	+	-	-	2	+	+	-	+	-	-
P3	743,2	Н/Д	0,72	Н/Д	Н/Д	Н/Д	3,21	Н/Д	Н/Д	+	-	+	4,5	+	+	-	-	-	-
P4	Н/Д	9,8	Н/Д	Н/Д	Н/Д	71,6	Н/Д	Н/Д	Н/Д	+	+	-	3,2	+	-	+	-	-	-
P5	406,8	77,93	1,2	4,9	6,9	363,6	0,05	7,41	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	5	Н/Д	Н/Д	+	Н/Д	Н/Д	Н/Д
P6	367,8	80,28	5,4	Н/Д	Н/Д	159,5	Н/Д	Н/Д	Н/Д	-	+	-	6,6	Н/Д	-	+	-	-	-
P7	304,6	20,3	0,8	5,6	4,86	267,7	Н/Д	Н/Д	0,58	+	-	-	9,2	Н/Д	-	-	-	-	-
P8	208,6	72,4	1,51	0,0	0,46	706,5	7,61	Н/Д	1,63	+	-	-	5	Н/Д	-	-	-	-	-
P9	2740,60	28,7	0,001	0,01	13,1	1617	0,13	Н/Д	0,13	-	-	Н/Д	2,7	Н/Д	-	-	-	+	+
P10	28,7	26,5	4,96	0,64	0,82	5,3	Н/Д	0,77	Н/Д	+/-	-	+	3,2	Н/Д	-	+/-	+	+	+

Примечание: ПРЛ — пролактин, АКТГ — аденокортикотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, К — кортизол, ССТ — соматостатин, СТГ — соматотропный гормон, «+» обнаружена экспрессия белка, «-» не выявлена экспрессия белка, «+/-» наличие единичных позитивно-окрашенных клеток, Н/Д: Нет данных.

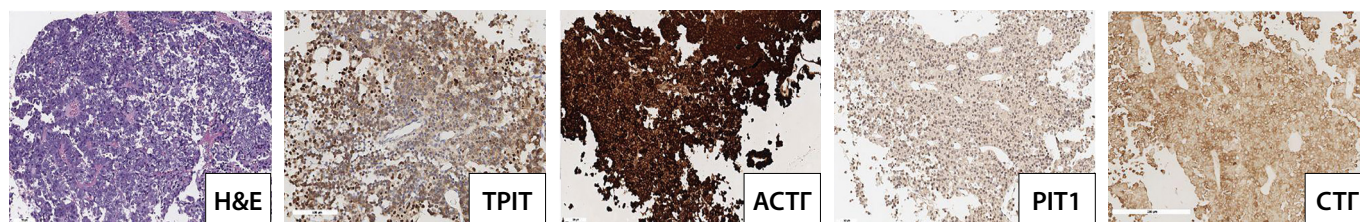


Рисунок 4. Анализ ИГХ для образца кортикотропиномы (P4).

В опухоли отмечается выраженное окрашивание цитоплазмы практически всех опухолевых клеток с антителами к АКТГ и ТРПТ, а также в части клеток PIT-1 и СТГ. Экспрессия SF-1, ЛГ и ФСГ, пролактина и ТТГ не выявлена.

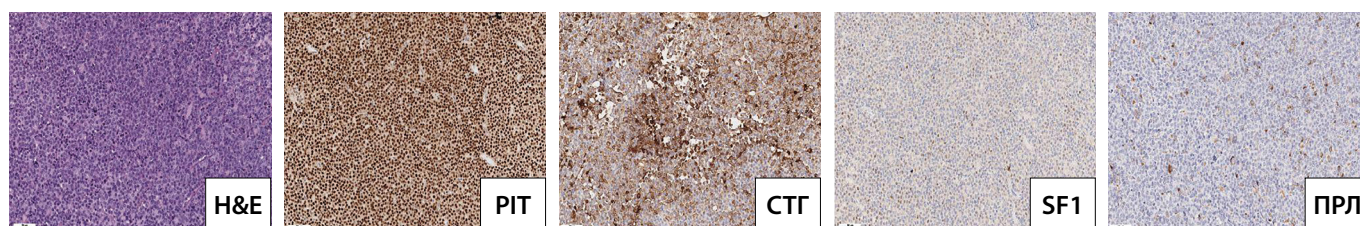


Рисунок 5. Анализ ИГХ для образца соматотропиномы (P3).

Была выявлена позитивная экспрессия PIT-1, SF1, очаговое окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток с антителами к СТГ, пролактину. Экспрессия других маркеров, таких как ТРПТ, ЛГ, ФСГ, АКТГ и ТТГ, не выявлена.

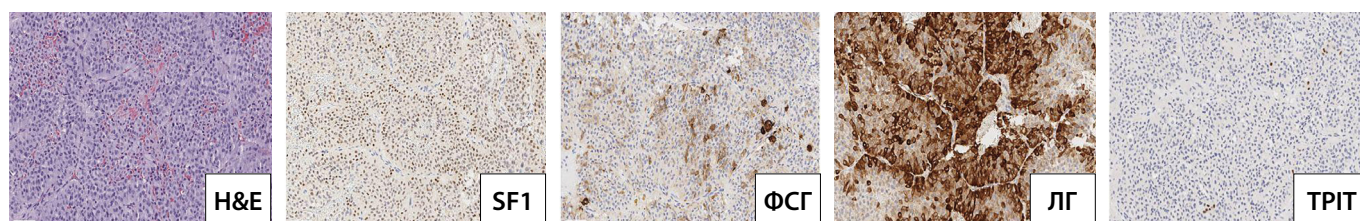


Рисунок 6. Анализ ИГХ в образце гормонально неактивной гонадотропиномы.

Была выявлена позитивная экспрессия в большинстве опухолевых клеток SF1, ЛГ и ФСГ, а также экспрессия АКТГ, ТТГ и PIT-1 в единичных опухолевых клетках, что может быть расценено как окрашивание нормальных клеток аденогипофиза, «замурованных» в опухоли.

Отсутствие клинических проявлений гиперсекреции СТГ и развития акромегалии может быть обусловлено низким уровнем секреции, синтезом неполноценных молекул указанного гормона, не способных связываться с соответствующими рецепторами и другими клеточными механизмами, препятствующими секреции гормона в кровоток [24–28].

Интересно, что в двух образцах кортикотропиномы (P4, P5) была выявлена экспрессия СТГ и PIT-1 наряду с ожидаемой экспрессией АКТГ и ТРПТ (рис. 4). Этим пациентам был установлен диагноз на основании клинических симптомов и уровня АКТГ и кортизола в крови. Однако гетерогенность опухолевой ткани клинически не проявлялась, и была выявлена только после проведения полного ИГХ-анализа данных образцов.

Мы также обнаружили, что соматотропные аденомы (P3) могут коэкспрессировать транскрипционный фактор SF1 наряду с PIT-1 (рис. 5), что указывает на наличие опухолевых клеток, дифференцированных из разных клеточных линий.

Гормонально неактивные гонадотропиномы (P10) также демонстрировали определенную степень гетерогенности, что выражалось в экспрессии ТРПТ в опухолевой ткани (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую диагностическую ценность иммуногистохимического анализа при оценке морфофункциональной гетерогенности опухолей гипофиза. Традиционные клинические и биохимические методы часто оказываются недостаточными для выявления субпопуляций опухолевых клеток, поскольку они, в первую очередь, отражают доминирующий гормональный профиль, в то время как менее распространенные или скрытые линии дифференцировки могут оставаться вне поля зрения [29]. Недоучет подобных клеточных субпопуляций может привести к некорректной классификации опухолей, что, в свою очередь, способно повлиять на выбор схемы лечения и прогноз заболевания.

Наш анализ образцов опухолей гипофиза, основанный на использовании панели антител к гормонам (СТГ, ПРЛ и др.) и транскрипционным факторам (PIT-1, SF1, ТРПТ), продемонстрировал, что наряду с наиболее часто встречающимися коэкспрессирующими ПРЛ и СТГ аденомами (P2) существуют и более редкие формы опухолей, проявляющие сложные профили экспрессии. Например, было выявлено наличие соматотропной

аденомы, экспрессирующей SF1, а также обнаружены случаи коэкспрессии СТГ и АКТГ, что соответствует единичным упоминаниям подобных феноменов в литературе [30]. Особый интерес представляет наличие SF1 в соматотропной аденоме — согласно недавним данным [5], наличие SF1 в плотно гранулированных соматотропных НЭО гипофиза, совместно с PIT-1 может указывать на отдельный подтип опухоли с пониженной чувствительностью к стандартной терапии. Подобные находки подчеркивают необходимость расширения критериев классификации и индивидуализированного подхода к лечению пациентов.

Выявленная гетерогенность затрагивает не только гормонально активные, но и нефункционирующие аденомы гипофиза. Несмотря на то, что они традиционно рассматриваются как «молчащие» опухоли, ИГХ-исследования зачастую обнаруживают в них экспрессию определенных транскрипционных факторов и гормонов, которые остаются клинически неочевидными. В частности, нами показано, что в образце P10, классифицированном как гормонально неактивная гонадотропинома, выявлена экспрессия TRIT, что может свидетельствовать о скрытом потенциале кортикотрофной дифференцировки. Эти данные согласуются с результатами других работ, указывающих на то, что «молчащие» кортикотрофные аденомы при детальном морфологическом и молекулярном анализе могут проявлять сходство с АКТГ-продуцирующими опухолями, однако, в отличие от них, не демонстрируют типичных клинических проявлений синдрома Кушинга [31].

С точки зрения клинической практики результаты данного исследования подчеркивают, что расширенный морфологический анализ с использованием ИГХ должен стать стандартом в диагностике и последующей стратификации пациентов с опухолями гипофиза. Более точная типизация опухоли позволяет не только оптимизировать хирургическую тактику, но и рассмотреть дополнительные методы лечения, такие как аналоги соматостатина, агонисты дофамина или таргетные препараты, ориентированные на конкретные молекулярные мишени. В целом систематическое использование комплексного ИГХ-анализа в сочетании с клиническим и биохимическим обследованием пациента дает возможность более полно оценить гетерогенность опухоли, что может существенно повлиять на исход лечения.

Будущие исследования в данной области должны быть ориентированы на дальнейшее уточнение молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе

гетерогенного профиля опухолей гипофиза. Использование методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), анализа экспрессии микроРНК и метилирования ДНК в сочетании с подробным ИГХ-профилированием позволит лучше понять патогенез и биологическое поведение опухоли. Предполагается, что глубокое молекулярное профилирование опухолей гипофиза позволит создавать персонализированные подходы к терапии, учитывающие как клинические, так и генетические особенности каждого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные нами результаты в очередной раз подчеркивают важность комплексного морфологического подхода, основанного на детальном иммуногистохимическом анализе, в диагностике опухолей гипофиза. Выявление ранее недооцененных или редко встречающихся профилей экспрессии гормонов и транскрипционных факторов позволяет уточнить морфофункциональную классификацию опухоли, что, в свою очередь, играет ключевую роль при принятии клинических решений. Определение субпопуляций клеток, которые могут не давать очевидных клинических проявлений или не сопровождаться изменением уровня гормонов в крови, дает возможность своевременно скорректировать тактику лечения и выбрать наиболее эффективные терапевтические стратегии, включая использование современных таргетных препаратов, соматостатиновых аналогов и агонистов дофамина.

Стандартизация методов ИГХ-исследований и дальнейшее внедрение полученных результатов в рутинную клиническую практику могут повысить не только точность диагностики, но и эффективность лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Stefano E, De Castro F. An Overview of Altered Pathways Associated with Sensitivity to Platinum-Based Chemotherapy in Neuroendocrine Tumors: Strengths and Prospects. 2024;25(16)
2. White BE, Rous B, Chandrakumar K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. *The Lancet regional health Europe*. 2022;23:100510 doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100510>
3. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002 doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>
4. Asa SL, Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
5. Dottermusch M, Ryba A, Ricklefs FL, Flitsch J, Schmid S, Glatzel M, et al. Pituitary neuroendocrine tumors with PIT1/SF1 co-expression show distinct clinicopathological and molecular features. *Acta Neuropathologica*. 2024;147(1):16 doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02686-1>
6. Xu J, Zhang S, Su W, Yang J, Yang L, Li X. Association between transcription factors expression and growth patterns of nonfunctioning pituitary adenomas. *Scientific Reports*. 2025;15(1):601

7. Cheok SK, Ruzevick J, Briggs RG, Cote DJ, Shah I, Gomez D, et al. A contemporary, multiinstitutional analysis of transcription factor lineage in pituitary adenomas: comparative study of neuroimaging, histopathology, and clinical outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2025;1-9
8. Harris J, Gouhier A, Drouin J. Mechanisms in endocrinology: Pioneer transcription factors in pituitary development and tumorigenesis. *European journal of endocrinology*. 2021;184(1):R1-R15. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0866>
9. Asaad W, Utkina M, Shcherbakova A, Popov S, Melnichenko G, Mokrysheva N. scRNA sequencing technology for PitNET studies. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15
10. Zhang S, Cui Y, Ma X, Yong J, Yan L, Yang M, et al. Single-cell transcriptomics identifies divergent developmental lineage trajectories during human pituitary development. *Nature Communications*. 2020;11(1):5275. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19012-4>
11. Zhang Q, Yao B, Long X, Chen Z, He M, Wu Y, et al. Single-cell sequencing identifies differentiation-related markers for molecular classification and recurrence prediction of PitNET. *Cell reports Medicine*. 2023;4(2):100934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100934>
12. Asa SL, Puy LA, Lew AM, Sundmark VC, Elsholtz HP. Cell type-specific expression of the pituitary transcription activator pit-1 in the human pituitary and pituitary adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;77(5):1275-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.5.8077321>
13. Tebani A, Jotanovic J, Hekmati N, Sivertsson Å, Gudjonsson O, Edén Engström B, et al. Annotation of pituitary neuroendocrine tumors with genome-wide expression analysis. 2021;9(1):181.
14. Asa SL, Bamberger AM, Cao B, Wong M, Parker KL, Ezzat S. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996;81(6):2165-70. doi: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01284-6>
15. Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, Cushman LJ, Parlow AF, Camper SA, et al. Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development (Cambridge, England)*. 2001;128(2):147-154. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.128.2.147>
16. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, Gauthier Y, Brue T, Enjalbert A, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104(6):849-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00282-3)
17. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Tsai JP, Couture C, Gauthier Y, Drouin J. Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. *Genes & development*. 2003;17(6):738-47. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.1065703>
18. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(5):607-23
19. Sathyakumar R, Chacko G. Newer Concepts in the Classification of Pituitary Adenomas. *Neurology India*. 2020;68(Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287667>
20. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine pathology*. 2017;28(3):228-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
21. Dai C, Kang J, Liu X, Yao Y, Wang H, Wang R. How to Classify and Define Pituitary Tumors: Recent Advances and Current Controversies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:604644. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604644>
22. Shi R, Wan X, Yan Z, Tan Z, Liu X, Lei T. Clinicopathological characteristics of Plurihormonal pituitary adenoma. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:826720. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.826720>
23. Shou-se W. Immunopathological Study of Plurihormonal Pituitary Adenomas. *Clinical neurosurgery*. 2008
24. Asuzu DT, Alvarez R, Fletcher PA, Mandal D, Johnson K, Wu W, et al. Pituitary adenomas evade apoptosis via noxa deregulation in Cushing's disease. *Cell reports*. 2022;40(8):111223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111223>
25. Zhan X, Long Y. Exploration of molecular network variations in different subtypes of human non-functional pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2016;7:13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00013>
26. Zhan X, Desiderio DM. Nitroproteins from a human pituitary adenoma tissue discovered with a nitrotyrosine affinity column and tandem mass spectrometry. *Analytical biochemistry*. 2006;354(2):279-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jab.2006.05.024>
27. Beranova-Giorgianni S, Zhao Y, Desiderio DM, Giorgianni F. Phosphoproteomic analysis of the human pituitary. *Pituitary*. 2006;9:109-20. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-8916-x>
28. Moreno CS, Evans C-O, Zhan X, Okor M, Desiderio DM, Oyesiku NM. Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses. *Cancer research*. 2005;65(22):10214-22. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0884>
29. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine pathology*. 2017;28(3):228-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
30. Amir J, Guiot MC, Garfield N. Plurihormonal pituitary adenoma cosecreting ACTH and GH: a rare cause of Cushing's disease. *BMJ case reports*. 2022;15(11). doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-251451>
31. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V, Bannykh S, Mirocha J, Melmed S. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Hormones & cancer*. 2010;1(2):80-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0014-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, ScD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Асаад Валаа [Walaas Asaad]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6871-2157>; e-mail: walaasakaasaaad94@gmail.com

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

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya Urusova, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina Bondarenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN-код: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia Lapshina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: anastasya.lapshina@endocrincentr.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н., доцент [Marina Utkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-4188>; e-mail: mv.utkina@ya.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н., доцент [Sergey Popov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, ScD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.03.2025. Рукопись одобрена: 27.04.2025. Received: 05.03.2025. Accepted: 27.04.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Асаад В., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С., Бондаренко Е.В., Лапшина А.М., Уткина М.В., Попов С.В., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Роль иммуногистохимического анализа в повышении точности диагностики нейроэндокринных опухолей гипофиза // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — № 1. — С. 13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13007>

TO CITE THIS ARTICLE:

Asaad W, Pachuashvili NV, Urusova LS, Bondarenko EV, Lapshina AM, Utkina MV, Popov SV, Dzeranova LK, Pigarova EA. The role of immunohistochemical analysis in improving the diagnosis accuracy of neuroendocrine tumors of the pituitary gland. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13007>

ОЦЕНКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ



© Д.Д. Долидзе^{1,2}, С.Д. Кованцев^{1*}, З.А. Багателяя^{1,2}, И.Н. Лебединский¹, Е.Г. Кириленко¹, А.В. Бумбу¹

¹ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия

²ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования ДПО, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) выявляются у 20–68% пациентов. При этом в литературе отсутствуют данные по критериям злокачественности при КТ-исследованиях. Внедрение в широкую практику КТ привело к росту выявлений образований в том числе ЩЖ, требующих дополнительного обследования. Использование дополнительных методов визуализации позволит улучшить выявляемость злокачественных образований ЩЖ.

ЦЕЛЬ. Целью данного исследования была попытка устранить пробел в области КТ-исследований ЩЖ и оценить, подходит ли многофазная многодетекторная КТ с контрастным усилением для оценки злокачественного потенциала объемных образований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось на базе отделения общей онкологии №71 в ГКБ им. С.П. Боткина с 2022 по 2023 гг. Ретроспективному анализу КТ-снимков были подвергнуты данные 146 электронных медицинских карт пациентов с дифференцированной карциномой и фолликулярной аденомой ЩЖ. Проведена сравнительная оценка с помощью результатов КТ (160 срезов; модель Toshiba Aquilion Prime) с контрастным усилением (омнипак 350 мг йода/мл: 100 мл) с оценкой в нативную, артериальную и венозную фазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 64 пациента с диагнозом «Фолликулярная аденома щитовидной железы» и 82 пациента с дифференцированным раком ЩЖ. При оценке взаимосвязи между карциномой ЩЖ и плотности образования в единицах Хаунсфилда выявлена положительная корреляция (корреляция по Спирмену в нативную фазу $r=0,48$; артериальную фазу $r=0,69$; венозную фазу $r=0,64$; $p<0,001$). Проведен анализ чувствительности и специфичности оценки плотности узловых образований ЩЖ по данным КТ. Наиболее показательные результаты продемонстрированы при анализе КТ в артериальную фазу. При точке отсечения в артериальную фазу 121 единицы Хаунсфилда чувствительность составляла 75,6%, а специфичность — 91,7%. При использовании точки отсечения 113 единиц Хаунсфилда в венозную фазу чувствительность составляла 62,2% и специфичность — 95,8%. В нативную фазу точка отсечения 49 единиц Хаунсфилда продемонстрировала чувствительность 68,9% и специфичность — 75%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. КТ-исследование ЩЖ с контрастным усилением может предоставить дополнительную информацию для дифференциальной диагностики карцином и образований с неясным злокачественным потенциалом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: компьютерная томография; карцинома; аденома; щитовидная железа.

ASSESSMENT OF MALIGNANT POTENTIAL OF THYROID MASS USING COMPUTED TOMOGRAPHY

© David D. Dolidze^{1,2}, Serghei D. Covantsev^{1*}, Zurab A. Bagatelia^{1,2}, Ivan N. Lebedinskyi¹, Elena G. Kirilenko¹, Anna V. Bumbu¹

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

BACKGROUND: Thyroid nodules are detected in 20–68% of patients. However, there is no data in the literature on the criteria for malignancy in CT studies. The introduction of CT into widespread practice has led to an increase in the detection of formations, including the thyroid gland, requiring additional examination. The use of additional imaging methods will improve the detection of malignant tumors of the thyroid gland.

AIM: The purpose of this study was to address the gap in thyroid CT imaging and to evaluate whether contrast-enhanced multiphase multidetector CT is suitable for assessing the malignant potential of thyroid mass.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on the basis of the General Oncology Department No. 71 in Botkin Hospital from 2022 to 2023. A retrospective analysis of CT images included data from 146 electronic medical records of patients with differentiated carcinoma and follicular adenoma of the thyroid gland. A comparative evaluation was performed using contrast-enhanced CT (160 slices; Toshiba Aquilion Prime model) (Omnipaque 350 mg iodine/ml: 100 ml) with assessment in the native, arterial and venous phases.

RESULTS: The study included 64 patients diagnosed with follicular adenoma of the thyroid gland and 82 patients with differentiated thyroid cancer. When assessing the relationship between thyroid carcinoma and tumor density in Hounsfield units, a positive correlation was revealed (Spearman correlation in the native phase $r=0,48$; arterial phase $r=0,69$; venous phase $r=0,64$; $p<0,001$). The sensitivity and specificity of assessing the density of thyroid nodules using CT data was analyzed.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

The most demonstrative results were demonstrated when analyzing CT scans in the arterial phase. At an arterial phase cut-off point of 121 Hounsfield units, the sensitivity was 75.6% and the specificity was 91.7%. Using a cutoff point of 113 Hounsfield units in the venous phase, the sensitivity was 62.2% and the specificity was 95.8%. In the native phase, a cut-off point of 49 Hounsfield units demonstrated a sensitivity of 68.9% and a specificity of 75%.

CONCLUSION: Contrast-enhanced CT examination of the thyroid gland can become a promising method for the differential diagnosis of carcinomas and can be used in the presence of masses with unclear malignant potential.

KEYWORDS: *computed tomography; carcinoma; adenoma; thyroid gland.*

ОБОСНОВАНИЕ

Эпидемиология рака щитовидной железы (РЩЖ) претерпела значительные изменения в последние 4 десятилетия [1]. В настоящее время средняя частота встречаемости карциномы щитовидной железы (ЩЖ) в мире составляет 10,1 на 100 000 женщин и 3,1 на 100 000 мужчин [2]. Несмотря на прогресс в диагностике злокачественных новообразований ЩЖ значительная часть пациентов диагностируется на поздних (метастатических) стадиях заболевания [3]. С целью раннего выявления карциномы ЩЖ в клиническую практику широко вошла оценка узловых образований с помощью УЗИ, которое расценивается как золотой стандарт диагностики. Были разработаны ряд ультразвуковых критериев, способствующих стандартизации оценки и стратификации риска злокачественности новообразований [4]. Узловые образования «инциденталомы» ЩЖ выявляются у 20–68% пациентов [5, 6]. При этом в литературе отсутствуют данные по критериям злокачественности при КТ-исследованиях. Внедрение в широкую практику КТ привело к росту выявления образований, в том числе ЩЖ, требующих дополнительного обследования. С целью диагностики карциномы ЩЖ выполняется тонкоигольная аспирационная пункция (ТАП) образования с последующим исследованием цитологического материала. Однако неинформативный результат встречается в 10–20%, а при повторных ТАП — до 50% [7–9]. Более того, цитологические заключения Bethesda III и IV также не позволяют в полной степени оценить потенциал злокачественности образования. При этом подавляющему большинству этих пациентов будет выполнено оперативное вмешательство, сопряженное с рисками послеоперационных осложнений [10]. Использование дополнительных методов визуализации позволит улучшить выявляемость злокачественных образований ЩЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была попытка оценить роль и место КТ в диагностике образований ЩЖ и определить, подходит ли многофазная многодетекторная КТ с контрастным усилением для оценки злокачественного потенциала объемных образований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения общей онкологии №71 в ГКБ им. С.П. Боткина с 2022 по 2023 гг. Ретроспективному анализу КТ-снимков были подвергнуты данные 146 электронных медицинских карт пациентов с дифференцированной карциномой и фолликулярной аденомой ЩЖ. Из них у 82 был выявлен дифференциро-

ванный рак ЩЖ и у 64 пациентов была диагностирована фолликулярная аденома ЩЖ (рис. 1, 2). Проведена сравнительная оценка с помощью результатов КТ (160 срезов; модель Toshiba Aquilion Prime) с контрастным усилением (омнипак 350 мг йода/мл: 100 мл) с оценкой в нативную, артериальную и венозную фазы (рис. 1, 2). Плотность узлового образования оценивалась в единицах Хаунсфилда в разных фазах контрастирования. Всем пациентам перед операцией выполнялась ТАП под УЗИ-контролем. Оперативное вмешательство выполнялось при цитологическом заключении Bethesda IV, V, VI. Всем пациентам выполнялось оперативное вмешательство с целью гистологической верификации образования.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью тестов Колмогорова-Смирнова, Крускаль-Валлиса, тест хи-квадрат, оценки ROC кривых. Статистическая достоверность принималась при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (решение №67 12.06.2016) и было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией (1964 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 64 пациента с диагнозом «Фолликулярная аденома щитовидной железы» и 82 пациента с дифференцированным раком ЩЖ. Сравнительная оценка исследуемых групп представлена в таблице 1. Средняя плотность образований ЩЖ была выше при злокачественных новообразованиях (табл. 1, рис. 3).

При оценке взаимосвязи между карциномой ЩЖ и плотности образования в единицах Хаунсфилда выявлена положительная корреляция (корреляция по Спирмену в нативную фазу $r=0,48$; артериальную фазу $r=0,69$; венозную фазу $r=0,64$; $p < 0,001$).

Проведен анализ чувствительности и специфичности оценки плотности узловых образований ЩЖ по данным КТ. Наиболее показательные результаты продемонстрированы при анализе КТ в артериальную фазу. При точке отсечения в артериальную фазу 121 единицы Хаунсфилда чувствительность составляла 75,6%, а специфичность — 91,7%. При использовании точки отсечения 113 единиц Хаунсфилда в венозную фазу чувствительность составляла 62,2% и специфичность — 95,8%. В нативную фазу точка отсечения 49 единиц Хаунсфилда продемонстрировала чувствительность 68,9% и специфичность — 75%. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 4 и таблице 2.

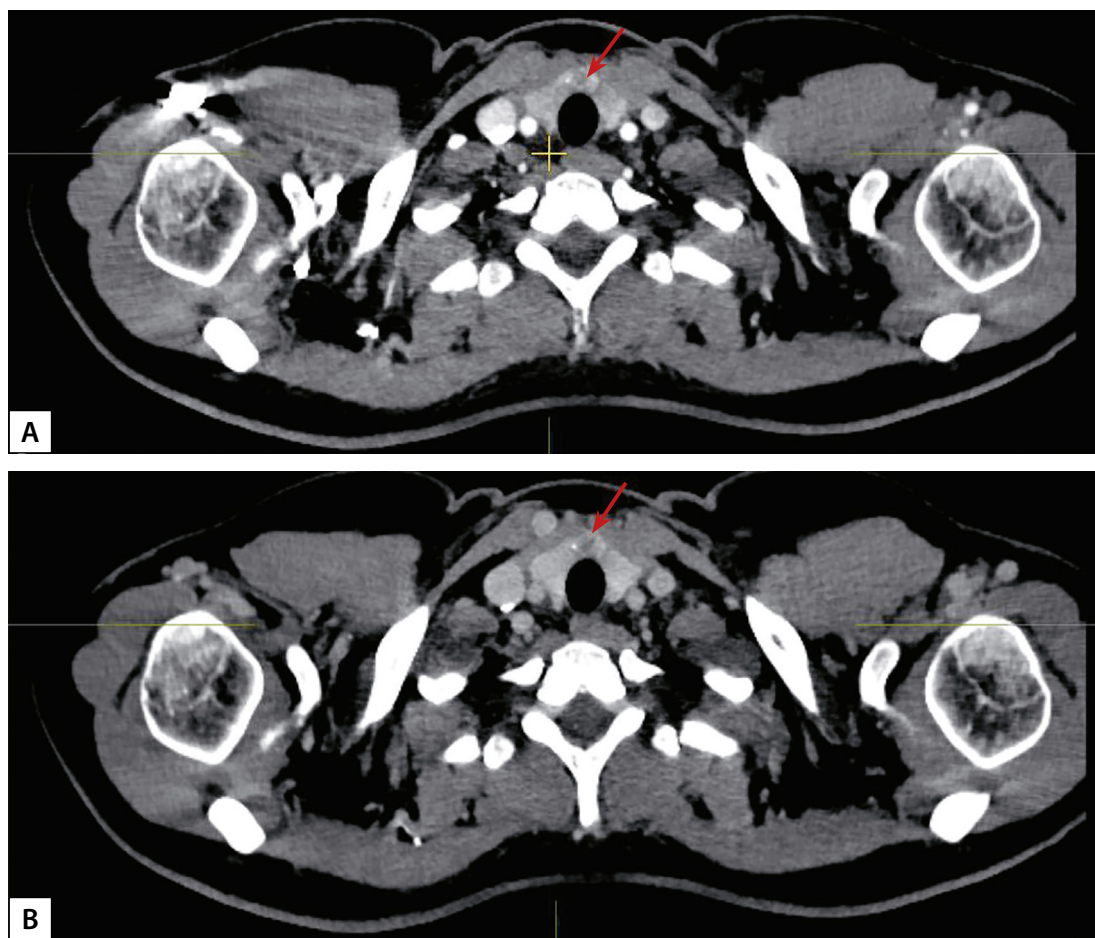


Рисунок 1. КТ-картина карциномы щитовидной железы (аксиальный срез, образование указано стрелкой).
А — артериальная фаза, В — венозная фаза.

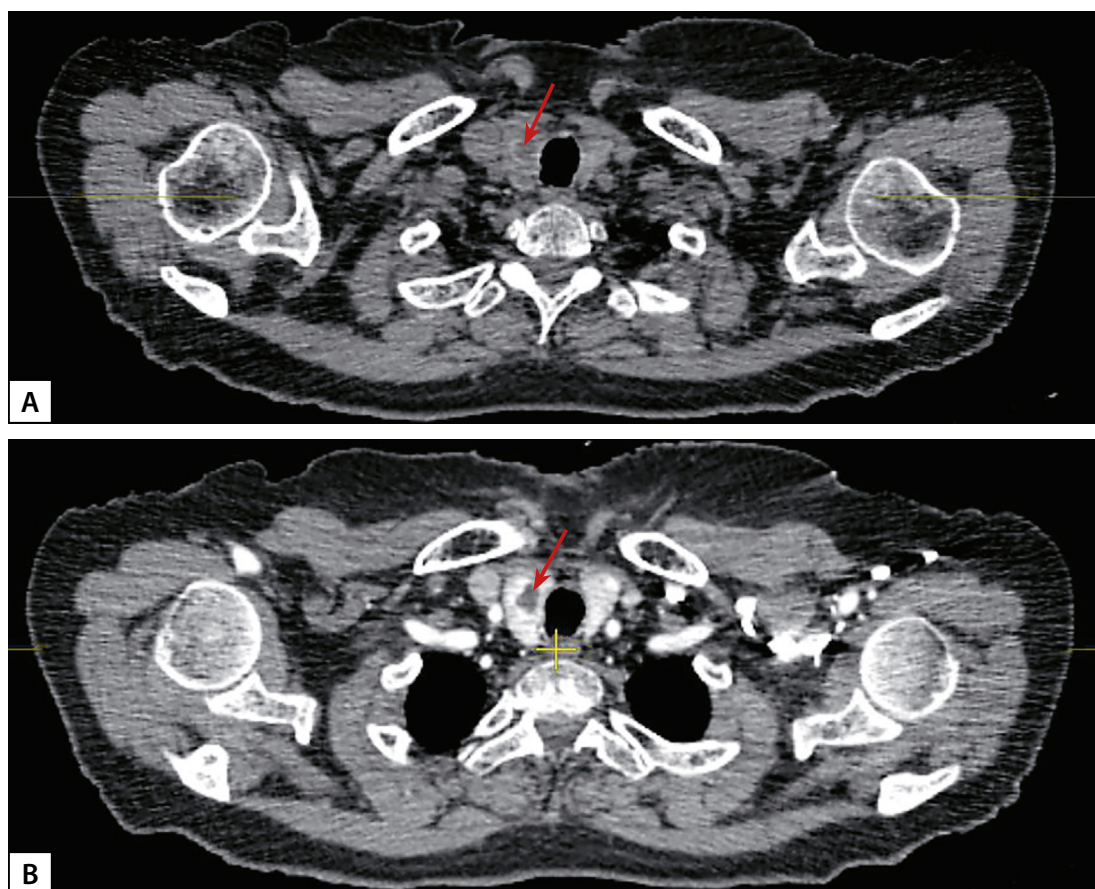


Рисунок 2. Фолликулярная аденома щитовидной железы (аксиальный срез, образование указано стрелкой).
А — натив, В — артериальная фаза.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

	Карцинома (n=82)	Фолликулярная аденома (n=64)	Всего (n=146)	p
Мужчины/Женщины	17/65	13/51	30/116	>0,05
TI-RADS 3/4/5 (n)	9/48/25	36/22/6	45/70/31	<0,05
Bethesda IV, V, VI (n)	12/43/27	58/4/2	73/44/29	<0,05
КТ нативная фаза (единицы Хаунсфилда)	58,38±17,74	39,96±16,60	51,97±46,97	<0,001
КТ артериальная фаза (единицы Хаунсфилда)	151,90±34,90	81,17±38,37	120,90±0,60	<0,001
КТ венозная фаза (единицы Хаунсфилда)	133,95±36,36	72,38±34,85	106,96±46,97	<0,001
Микрокальцинаты (n, %)	7 (8,54)	1 (1,56)	8 (5,48)	<0,05
Макрокальцинаты (n, %)	4 (4,88)	1 (1,56)	5 (3,42)	<0,05
Периферическая кальцификация (n, %)	2 (2,43)	4 (6,25)	6 (4,11)	<0,05

Таблица 2. Площадь под кривой (ROC-анализ)

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Натив	0,793	0,057	<0,001	0,682	0,904
Артериальная фаза	0,883	0,039	<0,001	0,807	0,959
Венозная фаза	0,848	0,045	<0,001	0,759	0,937

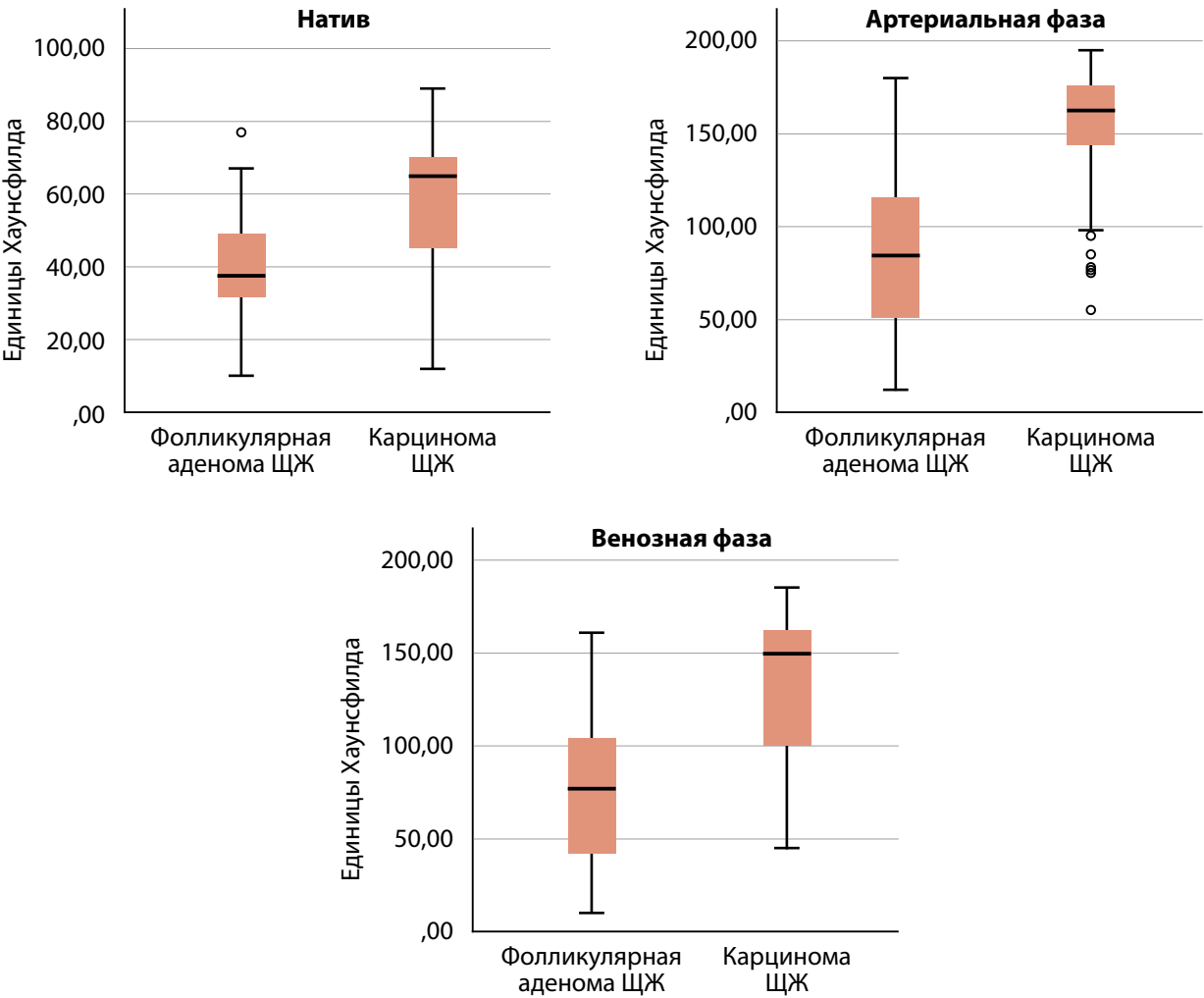


Рисунок 3. Разница в плотности образования в единицах Хаунсфилда в зависимости от фазы контрастирования.

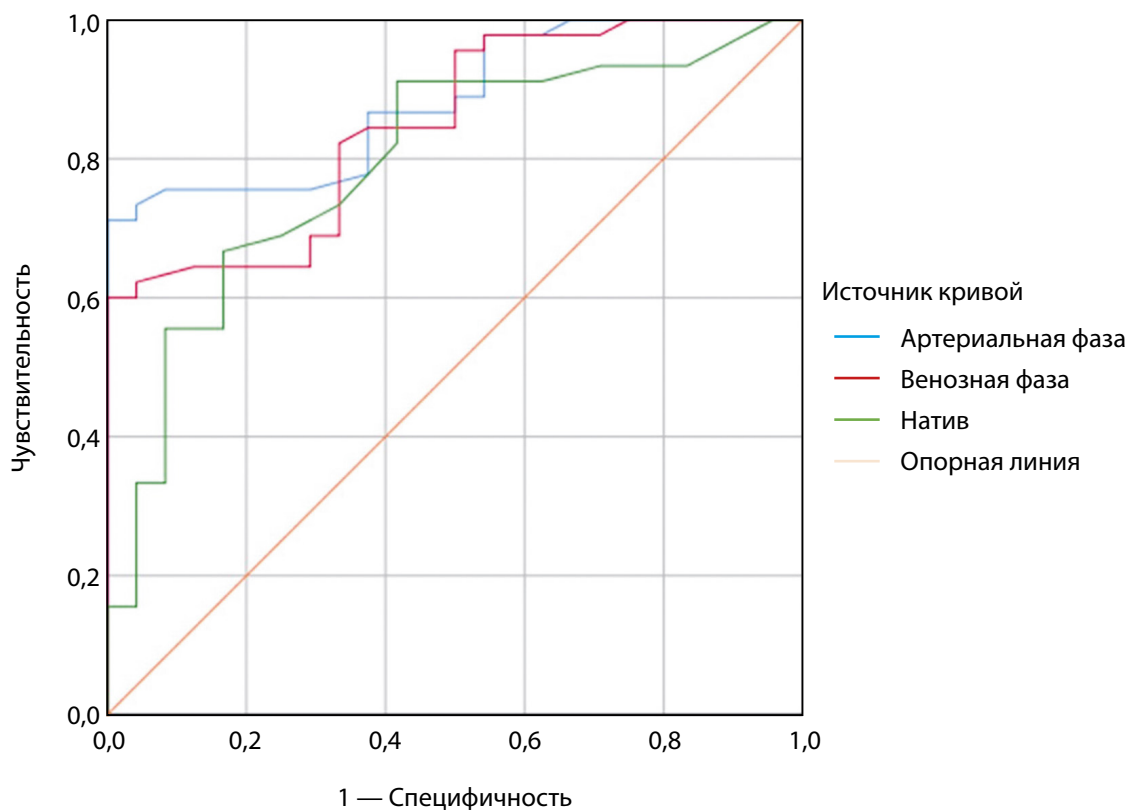


Рисунок 4. ROC-кривая чувствительности и специфичности.

Из 82 пациентов с гистологическим заключением «Карцинома ЩЖ» 12 (14,63%) пациентов поступали с цитологическим заключением Bethesda IV. В группе пациентов с фолликулярной аденомой подавляющее большинство пациентов поступало с цитологическим заключением Bethesda IV (90,625%), у 4 больных — Bethesda V (6,25%), и у 2 — Bethesda VI (3,125%) (табл. 1). Диагностическая точность при злокачественных новообразованиях также была подтверждена тестом χ^2 ($\chi^2(2, n=82)=23,5, p=0,01$).

Мультицентрический рост был выявлен у 10 пациентов (12,2%) с карциномами (рис. 5). Фолликулярные аденомы в обеих долях ЩЖ были выявлены у 5 пациентов (7,81%).

Микрокальцинаты были выявлены у 7 пациентов (8,54%) с карциномами и 1 больного (1,56%) с фолликулярной аденомой, макрокальцинаты — у 4 пациентов (4,88%) с карциномой и 1 больного (1,56%) с фолликулярной опухолью. Периферическая кальцификация чаще встречалась при аденомах ЩЖ (рис. 6; табл. 1; $p<0,05$).



Рисунок 5. КТ-картина множественных образований обеих долей щитовидной железы (аксиальный срез, образование указано стрелкой).

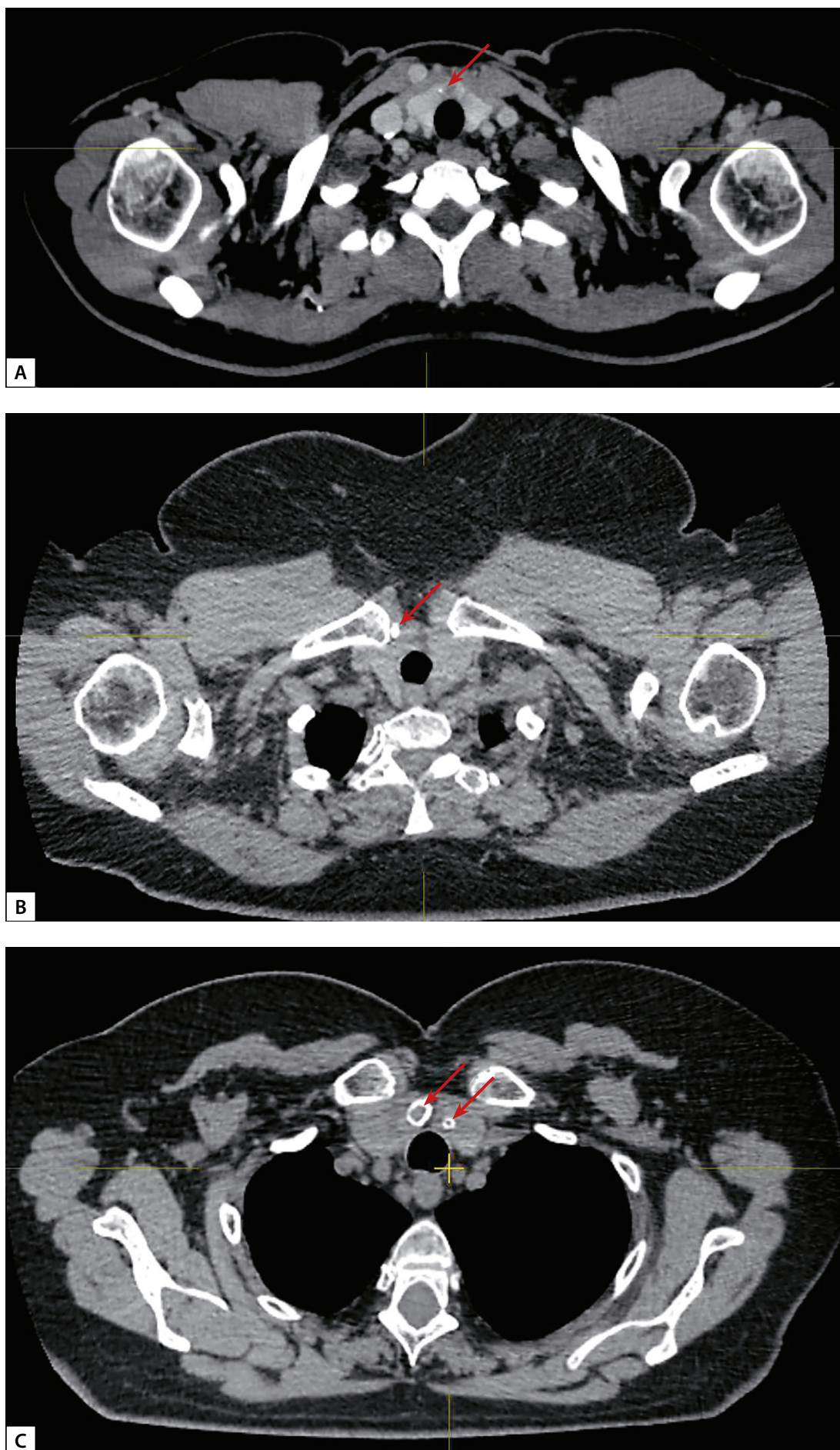


Рисунок 6. КТ-картина кальцинатов щитовидной железы (кальцинаты указаны стрелкой).
А — микрокальцинат, В — макрокальцинат, С — периферическая кальцификация образований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Щитовидная железа состоит из фолликулов, заполненных коллоидом, окруженным эпителиальными клетками. Около 25% запасов йода в организме накапливается в ЩЖ для синтеза тиреоидных гормонов. Это приводит к неравномерной плотности железы в ходе КТ-исследования, т.к. участки коллоида с низким содержанием клеток имеют тенденцию к низкому коэффициенту абсорбции рентгеновских лучей, в то время как участки с увеличенным клеточным составом хорошо абсорбируют рентгеновское излучение [11, 12].

КТ-исследование ЩЖ применяется преимущественно при большом размере новообразования, экстратиреоидном распространении, загрудинном расположении и подозрении на метастазы [13, 14]. При этом в мировой литературе появляется все больше исследований об использовании КТ с целью дифференциальной диагностики злокачественных образований от доброкачественных [12, 15, 16].

Durmaz и соавт. провели анализ КТ с внутривенным контрастированием 25 доброкачественных и 15 злокачественных образований ЩЖ. Злокачественные образования имели более высокую степень ослабления КТ-сигнала ($116,26 \pm 17,74$) по сравнению с доброкачественными узлами ($93,84 \pm 24,33$; $p=0,004$). Чувствительность и специфичность была равна 80% при использовании точки отсечения 104,5 единицы Хаунсфилда. При этом статистическая значимость была выявлена только при исследованиях с внутривенным контрастным усилением [15]. КТ-исследование также позволяет отличить карциному, рецидив в области операции, метастазирование [11]. В ходе нашего исследования оптимальной точкой отсечения была принята 121 единица Хаунсфилда, в артериальную фазу обеспечивающая 75,6% чувствительности и 91,7% специфичности.

Ряд других исследований отмечают разницу в плотности злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ, но также обращают внимание на отсутствие стандартизированного протокола КТ-исследования ЩЖ [11, 16, 17].

Особую роль в диагностике карцином ЩЖ занимают кальцинаты, которые расцениваются как микрокальцинаты (размер менее 2 мм), макрокальцинаты (размер более 2 мм) и периферическая кальцификация. Макро- и микрокальцинаты считаются факторами риска карциномы ЩЖ, однако роль периферической кальцификации остается спорной [18]. В то же время при гистологическом исследовании послеоперационного материала кальцинаты выявляются только у 50% пациентов, у кого они были диагностированы

при УЗИ-исследовании. У 12,8% выявляются кальцинаты ЩЖ при гистологическом исследовании при отсутствии УЗИ-картины [19, 20]. Узловые образования с периферической кальцификацией в 18,5–27% случаев злокачественные, но чаще наблюдаются при доброкачественных процессах (до 81,5% случаев) [21, 22]. В ходе нашего исследования микро- и макрокальцинаты чаще встречались при злокачественных образованиях, а периферическая кальцификация — при фолликулярных аденомах. Стоит отметить, что кальцинаты сами по себе не являются признаком онкологического заболевания. В широкой практике КТ с контрастным усилением при узловых образованиях ЩЖ основана на возможности визуализировать вторично измененные лимфоузлы боковых треугольников шеи. Текущее исследование демонстрирует дополнительные возможности дифференциальной диагностики образований ЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КТ-исследование ЩЖ с контрастным усилением может предоставить дополнительную информацию для дифференциальной диагностики карцином и образований с неясным злокачественным потенциалом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Новый диагностический комплекс как путь повышения ранней выявляемости тиреоидной карциномы, уменьшения количества неоправданных хирургических вмешательств и сохранения качества жизни у больных с фолликулярными опухолями щитовидной железы».

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

Участие авторов. Долидзе Д.Д. — концепция и дизайн исследования; написание и редакция статьи; Кованцев С.Д. — концепция и дизайн исследования; получение, анализ данных и интерпретация результатов; написание и редакция статьи; Багателья З.А. — концепция и дизайн исследования; написание и редакция статьи; Лебединский И.Н. — концепция и дизайн исследования; написание и редакция статьи; Кириленко Е.Г. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; написание и редакция статьи; Бумбу А.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов; написание и редакция статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(7):1284-1297. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>
2. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022;10(4):264-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3)
3. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus.* 2019;11(2):e4127. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.4127>

4. Дolidze Д.Д., Багателья З.А., Лукин А.Ю., Кованцев С.Д., Шевякова Т.В., и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике фолликулярных образований щитовидной железы. // *Опухоли головы и шеи*. — 2023. — Т.13. — №1. — С. 81-90. [Dolidze DD, Bagatelia ZA, Lukin AY, Kovantsev SD, Shevyakova TV, et al. The possibilities of ultrasound imaging in the diagnosis of follicular neoplasia of the thyroid gland. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2023;13(1):81-90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-1-81-90>
5. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):97-105. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21447>
6. Wilhelm S. Evaluation of Thyroid Incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.02.004>
7. Orija IB, Piñeyro M, Biscotti C, Reddy SS, Hamrahian AH. Value of repeating a nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(7):735-42. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.7.735>
8. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(11):4924-7. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020865>
9. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chheng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1215-23. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0155>
10. Dolidze DD, Shabunin AV, Mumladze RB, Vardanyan AV, Kovantsev SD, Shulutko AM, et al. A Narrative Review of Preventive Central Lymph Node Dissection in Patients With Papillary Thyroid Cancer - A Necessity or an Excess. *Frontiers in oncology*. 2022;12:906695. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906695>
11. Debnam JM, Guha-Thakurta N, Sun J, Wei W, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distinguishing Recurrent Thyroid Cancer from Residual Nonmalignant Thyroid Tissue Using Multiphasic Multidetector CT. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2020;41(5):844-51. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6519>
12. Han YM, Kim YC, Park EK, Choe JG. Diagnostic value of CT density in patients with diffusely increased FDG uptake in the thyroid gland on PET/CT images. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(1):223-8. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3319>
13. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т.12. — №3. — С.109-127. [Kachko VA, Semkina GV, Platonova NM, Vanushko VE, Abrosimov AY. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endocrine Surgery*. 2018;12(3):109-127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg9977>
14. Тарбаева Н.В., Бурякина С.А., Волеводз Н.Н., Ковалевич Л.Д., Корнелюк А.Ю., Мокрышева Н.Г. / Под ред. И.И. Дедова. Мультиспиральная компьютерная томография в эндокринологии. — М.: Издательский дом Видар-М, 2020. — 176 с. [Tarbaeva NV, Buryakina SA, Volevodz NN, Kovalevich LD, Kornelyuk AY, Mokrysheva NG / Pod red. II Dedova. *Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v endokrinologii*. — М.: Izdatel'skiy dom Vidar-M, 2020. — 176 s. (In Russ.)]
15. Durmaz F, Özgökçe M. Effectiveness of Hounsfield Unit Values in the Differentiation of Malign and Benign Thyroid Nodules. *Eastern J Med*. 2021;26(2):326-33. doi: <https://doi.org/10.5505/ejm.2021.36450>
16. Fitzgerald RT, Kuruva M, David R, Samant RS, Kumar M, Van Hemert R, et al. Characterization of Thyroid Nodules by 4-Dimensional Computed Tomography: Initial Experience. *Journal of computer assisted tomography*. 2017;41(2):195-8. doi: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000495>
17. Hunter GJ, Schellingerhout D, Vu TH, Perrier ND, Hamberg LM. Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology*. 2012;264(3):789-95. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12110852>
18. Shin HS, Na DG, Paik W, Yoon SJ, Gwon HY, Noh B-J, et al. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules with Macrocalcification and Rim Calcification Based on Ultrasound Patterns. *Korean J Radiol*. 2021;22(4):663-71. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0381>
19. Bilici S et al. Histopathological investigation of intranodular echogenic foci detected by thyroid ultrasonography. *Am J Otolaryngol*. 2017;38:608-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.07.002>
20. Ye M, Wu S, Zhou Q, Wang F, Chen X, Gong X, et al. Association between macrocalcification and papillary thyroid carcinoma and corresponding valuable diagnostic tool: retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2023;21(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03016-7>
21. Malhi HS, Velez E, Kazmierski B, Gulati M, Deurdulian C, Cen SY, et al. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(3):672-5. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20799>
22. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, et al. Peripheral Calcification in Thyroid Nodules. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2007;26(10):1349-55. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.10.1349>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Кованцев Сергей Дмитриевич [Sergei D. Kovantsev, MD]; адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, [address: 2nd Botkinskiy driveway 5, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>; e-mail: kovantsev.s.d@gmail.com

Дolidze Давид Джонович, д.м.н., профессор [David D. Dolidze, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>; e-mail: ddolidzed@mail.ru

Багателья Зураб Антонович, д.м.н., профессор [Zurab A. Bagatelia, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>; e-mail: bagateliiaz@mail.ru

Лебединский Иван Николаевич, к.м.н. [Ivan N. Lebedinkyi, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>; e-mail: ivan-lebedinskyi@mail.ru

Кириленко Елена Георгиевна [Elena G. Kirilenko, MD]; e-mail: darkraventm@gmail.com

Бумбу Анна Васильевна [Anna V. Bumbu, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5774-8632>; e-mail: annabumbu03@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 01.01.2024. Рукопись одобрена: 29.07.2024. Received: 01.01.2024. Accepted: 29.07.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Долидзе Д.Д., Кованцев С.Д., Багателья З.А., Лебединский И.Н., Кириленко Е.Г., Бумбу А.В. Оценка злокачественного потенциала образований щитовидной железы с помощью компьютерной томографии // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №1. — С. 23-31. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12935>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dolidze DD, Covantsev SD, Bagatelia ZA, Lebedinskyi IN, Kirilenko EG, Bumbu AV. Assessment of malignant potential of thyroid mass using computed tomography. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):23-31. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12935>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРЕССИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ПАРААНГЛИОМЫ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА



© Т.Н. Маркова^{1,3}, Д.Г. Бельцевич², Е.А. Каплун³, А.А. Коломейцева^{2,4}, М.А. Батов⁴, С.А. Бурякина², Е.В. Бондаренко², С.В. Попов², В.В. Захарова², В.А. Иоутси², Д.В. Быченков², И.В. Кирилина², Г.А. Мельниченко², А.А. Рослякова^{2*}

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

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

³ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва, Россия

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) являются злокачественными нейроэндокринными опухолями (НЭО) параганглионарного происхождения, продуцирующими биологически активные вещества и характеризующимися вариабельным клиническим течением. В настоящее время основным методом лечения НЭО является радикальное хирургическое лечение, тем не менее, сохраняется пожизненный риск рецидива опухоли или манифестации ее отдаленных метастазов. В статье представлен клинический случай рецидивирующей ПГ забрюшинного пространства, случайно выявленной во время госпитализации в эндокринологическом отделении по поводу декомпенсации сахарного диабета (СД). В представленном клиническом случае ПГ послужила причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, СД, нарушений ритма сердца, потенциально предотвратимых при своевременной диагностике заболевания. Особенностью выявленной ПГ явилось ее рецидивирующее течение, несмотря на неоднократные оперативные вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хромоаффинные опухоли; феохромоцитома; параганглиома; локорегионарный рецидив; метастазы; артериальная гипертензия.

A CLINICAL CASE OF METASTATIC RETROPERITONEAL PARAGANGLIOMA

© Tatyana N. Markova^{1,3}, Dmitriy G. Beltsevich², Elena A. Kaplun³, Alina A. Kolomeytseva⁴, Maxim A. Batov⁴, Svetlana A. Buryakina², Ekaterina V. Bondarenko², Sergey V. Popov², Viktoria V. Zakharova², Vitaliy A. Ioutsi², Denis V. Bychenkov², Irina V. Kirilina², Galina A. Melnichenko², Anna A. Roslyakova^{2*}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

³Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Pheochromocytoma (PCC) and paraganglioma (PG) are malignant neuroendocrine tumors (NEO) of paraganglionic origin, producing biologically active substances and characterized by a variable clinical course. Currently, the main method of treatment of PCC and PG is radical surgical treatment; nevertheless, there is a life-long risk of tumor recurrence as well as distant metastases. Here we present a clinical case of recurrent retroperitoneal PG incidentally detected during hospitalization for decompensated diabetes mellitus (DM). In the case PG caused acute cerebral circulatory failure, arterial hypertension, DM, heart rhythm disorders, potentially preventable with timely diagnosis of the disease. The peculiarity of the detected PG was its recurrent course despite repeated surgical interventions.

KEYWORDS: chromaffin tumors; pheochromocytoma; paraganglioma; locoregional relapse; metastases; arterial hypertension.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) — редкие нейроэндокринные хромоаффинные опухоли, которые развиваются в мозговом веществе надпочечников и вненадпочечниковых симпатических (преимущественно в брюшной полости) или парасимпатических (от основания черепа до грудной полости включительно) параганглиях. С учетом гистологической идентичности

на сегодняшний день экспертами ВОЗ рекомендован термин «феохромоцитома/параганглиома» (ФХЦ/ПГ).

В течение более чем вековой истории изучения ФХЦ/ПГ было известно, что эти нейроэндокринные опухоли обладают способностью вырабатывать катехоламины: адреналин, норадреналин и дофамин — изолированно или в различных комбинациях, — тем самым определяя кардиоваскулярную симптоматику и возможные осложнения ФХЦ/ПГ, включая Такоубо

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

кардиомиопатию, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и другие потенциально жизнеугрожающие кардиоваскулярные события. С 2017 г. и до настоящего времени наиболее актуальным вопросом научных исследований, посвященных ФХЦ/ПГ, по всему миру является идентификация предикторов агрессивного клинического течения и биомаркеров рецидивирования и/или отдаленного метастазирования данного опухолевого заболевания.

Согласно 4-й (2017 г.) и 5-й (2022 г.) редакциям Классификации опухолей эндокринной системы, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), все ФХЦ/ПГ обладают потенциальной способностью метастазировать, что исключает возможность использовать ранее применяемые термины «злокачественный» или «доброкачественный» применительно к данным опухолям. С 2017 г. и до сегодняшнего дня эксперты ВОЗ рекомендуют кодировать все ФХЦ/ПГ как «/3» по Международной гистологической классификации (ICD-O), что означает «злокачественная опухоль», поскольку до сих пор не выявлено достоверных клинических, молекулярных, метаболических, гистологических и/или иных маркеров, а также прогностических шкал для прогнозирования факта метастазирования. Все пациенты с ФХЦ/ПГ подлежат длительному, возможно, пожизненному наблюдению, хотя по результатам ряда эпидемиологических исследований было показано, что лишь порядка 15–20% ФХЦ и 35–40% ПГ приводят к развитию отдаленных метастазов (МТС), которые определяются как вторичные очаги хромаффинной опухолевой ткани в тех органах, где в норме хромаффинная ткань отсутствует (наиболее часто встречаются МТС в легкие, печень, кости и лимфатические узлы). Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ варьируется в зависимости от многих факторов, включая объем выборки исследования, возраст пациентов, локализацию опухолей, генетические характеристики и даже организацию, на базе которой проводится исследование. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с МТС ФХЦ/ПГ составляет от 12 до 84%. Метаанализ нескольких исследований с участием 1338 пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ показал, что 5- и 10-летняя смертность составляет 24–51% (семь исследований, $n=738$) и 17–42% (два исследования, $n=55$) соответственно. Многоцентровое ретроспективное исследование 169 пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ показало, что медиана общей выживаемости составляет 6,7 года, локализация первичной опухоли (шея и основание черепа), возраст — моложе 40 лет, менее чем 5-кратное повышение уровня катехоламинов и низкий индекс пролиферации (митозы ≤ 3 на 10 полей высокой мощности и/или $Ki-67 \leq 2\%$) ассоциируются с более благоприятным прогнозом для жизни.

Современные возможности лечения МТС ФХЦ/ПГ включают хирургические вмешательства, которые чаще имеют циторедуктивный характер, радионуклидную терапию (^{131}I -MIBG, ^{177}Lu -DOTA), химиотерапию, лучевую терапию и термическую абляцию. Однако до сих пор не существует как высокоэффективных методов, обеспечивающих высокую частоту объективного ответа у большинства пациентов, так и единого алгоритма выбора терапии МТС ФХЦ/ПГ. Важно отметить, что единственным методом излечения ФХЦ/ПГ до сих пор считается ради-

кальное хирургическое удаление опухоли в R0-статусе, что возможно при своевременной диагностике и адекватной предоперационной подготовке пациента. Недостаточная настороженность и низкая осведомленность практикующих врачей, преимущественно первичного звена, относительно данной патологии значительно пролонгируют верификацию правильного диагноза.

Отдельного обсуждения в аспекте изучения метастатического потенциала и лечения МТС ФХЦ/ПГ заслуживает вопрос молекулярно-генетических aberrаций. ФХЦ/ПГ являются наиболее часто наследуемыми опухолями среди всех неоплазий человека: примерно у 30–35% взрослых пациентов и 85–90% пациентов педиатрической популяции с ФХЦ/ПГ наблюдаются герминальные мутации в различных генах наследственной предрасположенности. Примерно у 35–40% пациентов обнаруживаются соматические драйверные мутации. Суммарно герминальные и соматические мутации в более чем 25 генах-драйверах ФХЦ/ПГ выявляются примерно у 70% пациентов. На основании драйверной мутации и ключевого нарушения внутриклеточных сигнальных путей ФХЦ/ПГ разделены на 3 молекулярных кластера: первый кластер — псевдогипоксии (подгруппы 1A и 1B), второй кластер киназных сигнальных путей и третий кластер Wnt-сигнальных путей. Выявление герминального драйвера и принадлежности к соответствующему кластеру может способствовать персонализации терапии МТС ФХЦ/ПГ, однако не гарантирует ее эффективности. Секвенирование следующего поколения является предпочтительным методом для верификации молекулярно-генетических aberrаций при ФХЦ/ПГ.

В настоящей публикации представляем клинический случай агрессивного клинического течения метастатической ПГ забрюшинного пространства без установленной герминальной мутации драйверного гена, прогрессирующей на фоне комплексной противоопухолевой терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент С., 64 года, поступил в отделение эндокринологии городской клинической больницы в сентябре 2019 г. с жалобами на повышение показателей гликемии и уровня артериального давления (АД) до 230/110 мм рт.ст., плохо поддающихся коррекции терапией, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что больной более 20 лет страдал артериальной гипертензией (АГ). Максимальные цифры АД составляли 230/110 мм рт.ст., несмотря на регулярный прием различных многокомпонентных схем гипотензивных препаратов. В 2017 г. по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии была зафиксирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и эпизоды преходящего синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), в связи с чем пациент регулярно принимал небиволол 5 мг/сут, ривароксабан 15 мг/сут. Сахарный диабет 2 типа (СД2) был диагностирован в 2011 г. С марта 2019 г. в связи с отсутствием эффекта от таблетированной сахароснижающей терапии была назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, на фоне чего уровень гликемии натошак — в диапазоне от 8 до 9 ммоль/л, в течение дня отмечалась гипергликемия до 14 ммоль/л.

В мае 2017 г. в связи с выраженными болями в животе и тошнотой пациент был госпитализирован в отделение реанимации ГКБ по месту жительства. При обследовании по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (ОБП) было выявлено объемное образование в проекции левой почки и селезенки с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, размерами 106*78 мм, с признаками усиленного кровотока. Мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) подтвердила образование левого надпочечника: слева забрюшинно на уровне левого надпочечника — образование с неровными, нечеткими контурами, размерами 75*83 мм, плотностью 60НУ, с признаками кровоизлияния. В связи с развитием синкопального состояния, снижения уровня гемоглобина до 50–60 г/л была экстренно проведена левосторонняя нефрадреналэктомия, с тампонадой забрюшинного пространства. По результатам патологоанатомического исследования была выявлена апоплексия левого надпочечника с паранефральной гематомой. В послеоперационном периоде состояние улучшилось, отмечена спонтанная компенсация гемодинамики, снижение АД до 140/80 мм рт.ст. на фоне прежней терапии.

В амбулаторном периоде через месяц после операции АД вновь приобрела резистентный характер, уровень АД снова стал достигать 200/100 мм рт.ст. и выше на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии. Пациент проходил неоднократное лечение в условиях кардиологического и терапевтического стационаров по поводу кризового течения АД.

В сентябре 2019 г. состояние пациента ухудшилось, появились жалобы на слабость в левых конечностях, незначительную дизартрию на фоне высоких цифр АД (240/110 мм рт.ст.). В связи с неконтролируемой АД пациент был планово госпитализирован в кардиологическое отделение ГКБ №52. В отделении кардиологии у пациента развилось синкопальное состояние, появились тонико-клонические судороги. В экстренном порядке была выполнена МСКТ головного мозга, по результатам которой выявлена внутримозговая гематома в правой гемисфере. Пациент для дальнейшего наблюдения и лечения был переведен в отделение нейрореанимации с диагнозом: «ОНМК по геморрагическому типу в правой гемисфере. Внутримозговая гематома (1 мл). Инфаркт головного мозга в бассейне правой и левой средних мозговых артерий». После стабилизации неврологического статуса с целью коррекции сахароснижающей терапии пациент был переведен в отделение эндокринологии.

В эндокринологическом отделении у пациента неоднократно наблюдались эпизоды повышения уровня АД до 230/110 мм рт.ст., сопровождавшиеся покраснением лица, головной болью, которые плохо поддавались лечению стандартной гипотензивной терапией. Проведено обследование на предмет исключения эндокринного генеза АД. По данным МСКТ с контрастированием от октября 2019 г. в забрюшинном пространстве парааортально слева выявлено многоузловое гиперваскулярное образование размером 57*44*75 мм высокой нативной плотности +23...+45 единицы по шкале Хаунсфилда (НУ).

Данные СМАД подтвердили рефрактерную систоло-диастолическую АД: профиль АД изменен по гипертензивному типу в дневное и ночное время. По данным лабораторных методов исследования, установлено зна-

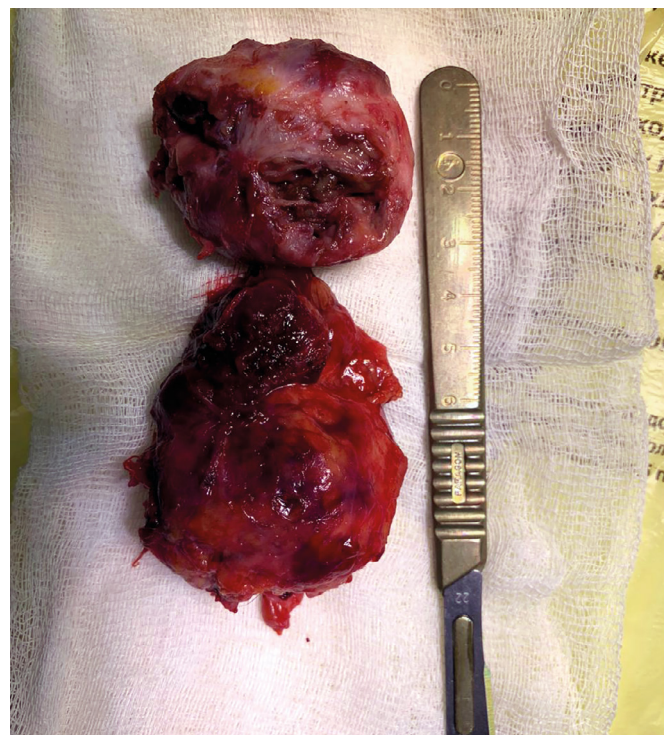


Рисунок 1. Макропрепарат удаленной ПГ, декабрь 2019 г.

чительное повышение концентрации норметанефрина в суточной моче — 6132 мкг/сут (25,0–312,0) при нормальном показателе уровня метанефрина, увеличение концентрации плазменного ренина при нормальных показателях уровня альдостерона, подавление секреции кортизола на фоне ночного дексаметазонового теста с 1 мг дексаметазона. Полученные данные свидетельствовали в пользу наличия норадреналин-секретирующей нейроэндокринной опухоли. Учитывая парааортальную локализацию, гиперваскулярный характер и отсутствие лимфаденопатии, предположен нейроэндокринный генез опухоли, предварительный диагноз: «ФХЦ. Состояние после левосторонней нефрадреналэктомии. Симптоматическая АД». Данная ситуация была расценена как удаление в 2017 г. левой почки и левого надпочечника без опухоли. Рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке после проведения предоперационной подготовки. Риск осложнений во время оперативного лечения определен как крайне высокий вследствие длительного и осложненного течения ФХЦ. С целью предоперационной подготовки к проводимой терапии был назначен доксазозин по 8 мг 2 раза в сутки под контролем уровня АД.

Перед операцией была повторно проведена МСКТ: состояние после левосторонней нефрадреналэктомии по поводу ФХЦ, выявлен конгломерат образований вторичного характера парааортально слева с распространением на левую ножку диафрагмы и поясничную фасцию, размером 65*53 мм, плотностью по фазам (нативная/артериальная/венозная/отсроченная): +4НУ/+191НУ/+145НУ/+83НУ, а также образование в области купола слепой кишки, предположительно, вторичного характера. После проведения предоперационной подготовки выполнена левосторонняя торакофренолапаротомия, спленэктомия, удаление образования забрюшинного пространства, дренирование брюшной полости. На рисунке 1 представлен макропрепарат удаленной опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде наблюдалась гипотония до 80/60 мм рт.ст., расцененная как транзиторная надпочечниковая недостаточность, что потребовало назначения таблетированной формы гидрокортизона в дозе 10 мг/сут в течение 2 дней с последующим снижением дозы препарата в течение 5 дней до полной отмены. Уровень АД нормализовался и находился в диапазоне 120/80–140/90 мм рт.ст. В связи с эугликемией была отменена сахароснижающая терапия. На девятые сутки после операции больной выписан в удовлетворительном состоянии.

По данным патологоанатомического исследования операционного материала, опухоль образована клетками с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией, характеризуется диффузным характером роста. В опухоли определяются кровоизлияния и очаги некроза. При проведении иммуногистохимического исследования выявлено, что клетки опухоли экспрессируют хромогранин А (ХрА) и синаптофизин, которые в настоящее время считаются наиболее специфичными ИГХ-маркерами НЭО, включая ФХЦ/ПГ. На основании полученных данных диагностирована ПГ забрюшинного пространства слева.

После хирургического лечения, через 2 месяца, пациенту была выполнена МСКТ органов брюшной полости (ОБП), по результатам которой описано состояние после нефрадреналэктомии слева, спленэктомии, дополнительных образований не выявлено. Рекомендован контроль уровня ХрА в крови, общих фракционированных метанефрина и норметанефрина в суточной моче, МСКТ ОБП с контрастным усилением через 6 месяцев.

С июля 2020 г. пациент стал отмечать повышение АД до 150/100 мм рт.ст. на фоне прежней гипотензивной терапии. По данным лабораторных методов исследования, проведенных в июле 2020 г., наблюдалось изолированное двукратное повышение норметанефрина в суточной моче до 872,8 мкг/сут (35,0–445,0), повышенный уровень норметанефрина расценен как нахождение данного показателя в пределах «серой зоны». Ввиду отсутствия вторичных образований в брюшной полости по данным МСКТ ОБП убедительных данных в пользу наличия хромоаффиной опухоли не получено. К гипотензивной терапии добавлен доксазозин 4 мг/сут.

Состояние пациента ухудшилось в августе 2021 г. после перенесенной коронавирусной инфекции, когда появились выраженная общая слабость, дрожь в ногах, повышение уровня АД до 150/100 мм рт.ст. и уровня гликемии.

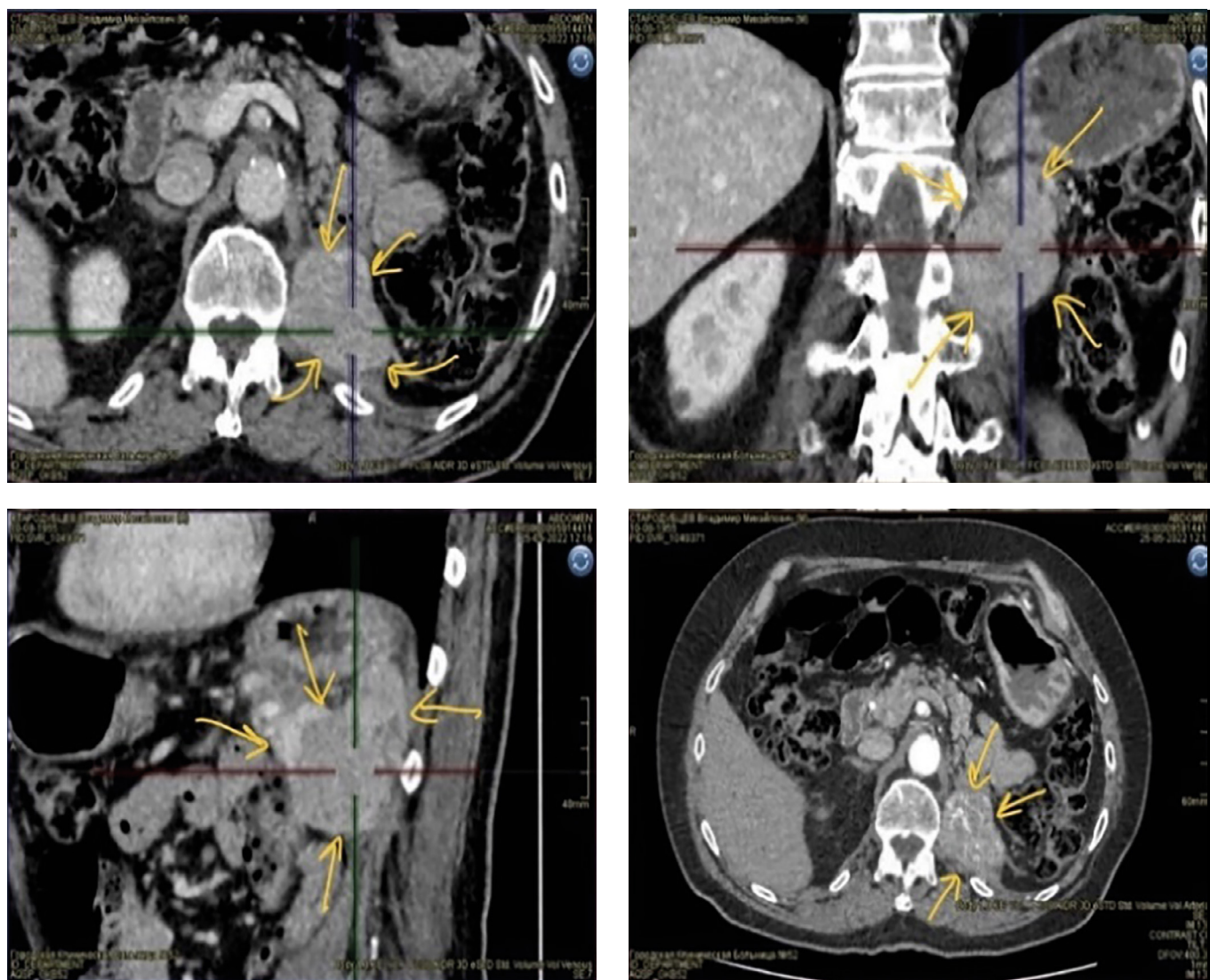


Рисунок 2. МСКТ органов брюшной полости пациента, июнь 2022 г.
(стрелками обозначено гиперваскулярное объемное образование забрюшинно слева на уровне L1).

Многokrатно проводилась коррекция кардиотропной и сахароснижающей терапии. В мае 2022 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена пациент был переведен на базис-болюсную инсулилотерапию с отменой таблетированных сахароснижающих препаратов.

За период с 2020 г. по май 2022 г. пациенту неоднократно выполнялась МСКТ ОБП и забрюшинного пространства без контрастного усиления — объемные образования не были выявлены. По данным лабораторных методов исследования, в мае 2022 г. сохранялся повышенный уровень норметанефрина в суточной моче до 996,3 мкг/сут (35,0–445,0) при нормальных показателях уровня метанефрина.

В июне 2022 г. пациент повторно госпитализирован в эндокринологическое отделение для обследования и коррекции сахароснижающей терапии. В связи с сохраняющимся повышенным уровнем норметанефрина в суточной моче пациенту была выполнена МСКТ ОБП с контрастным усилением. По данным инструментального исследования, забрюшинно слева, на уровне L1, определяется гипervasкулярное объемное образование размерами 7,5*4,5*5,8 см, неомогенной структуры, вероятно, за счет участков некроза; к образованию тесно подпаян хвост поджелудочной железы и основание левой пояснично-подвздошной мышцы (рис. 2). С учетом анамнеза диагностирован рецидив ПГ. Запланировано оперативное лечение объемного образования забрюшинного пространства. С целью предоперационной подготовки пациент продолжал прием доксазозина 4 мг/сут.

В июне 2022 г. выполнено оперативное вмешательство — люмболапаротомия с удалением забрюшинной опухоли слева, резекция хвоста поджелудочной железы. На рисунке 3 представлен макропрепарат ПГ.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде уровень АД — в пределах 120/70 мм рт.ст. уровень гликемии — 6–7 ммоль/л.

По данным послеоперационного патологоанатомического исследования операционного материала, опухоль характеризуется диффузным ростом, клетки с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией (рис. 4А). Встречаются патологические митозы. В опухоли определяются кровоизлияния, очаги некроза, фиброза и гиалиноза, миксоидной дегенерации стромы, скопления макрофагов с отложением бурого пигмента. Определяются опухолевые эмболы в лимфатических со-

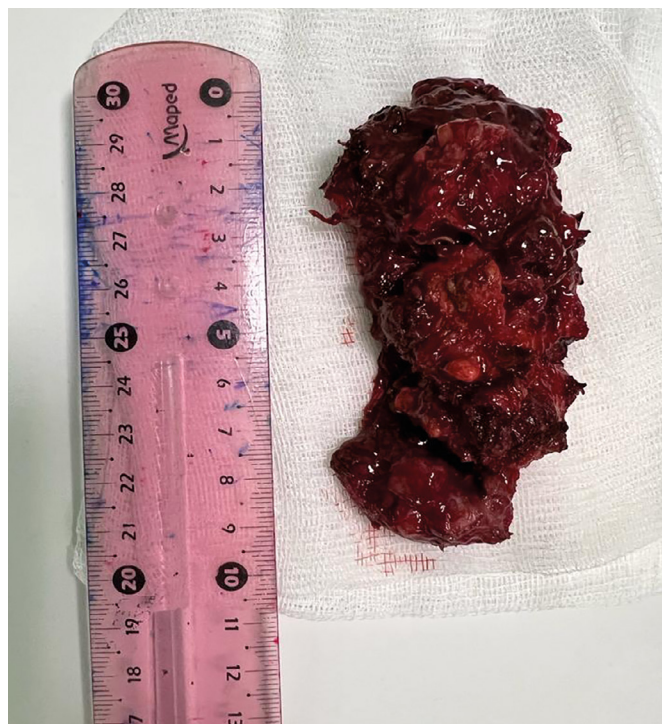


Рисунок 3. Макропрепарат удаленной ПГ, июнь 2022 г.

судах. Опухоль врастает в собственную псевдокапсулу, инфильтрирует окружающую жировую клетчатку и ткань прилежащей поджелудочной железы. При проведении иммуногистохимического исследования операционного материала выявлена выраженная позитивная реакция с ХрА (рис. 4Б) и синаптофизин, индекс пролиферативной активности Ki67 в «горячих точках» — до 7%. Морфологическая картина соответствует злокачественной ПГ, pT3NxMx.

Через 3 месяца после оперативного лечения у пациента сохранялась выраженная общая слабость, дрожь в ногах, шаткость при ходьбе. Уровень гликемии — в пределах 5–8 ммоль/л, уровень АД — до 140/90 мм рт.ст. на прежней терапии.

При контрольном обследовании в сентябре 2022 г., по данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП и органов малого таза (ОМТ) с контрастным усилением, выявлены множественные гипervasкулярные очаги вдоль листков брюшины, в забрюшинной клетчатке, паравerteбральных мягких тканях слева, а также гипervasкулярное образование по верхнему краю тела поджелудочной железы; в органах грудной клетки и малого таза

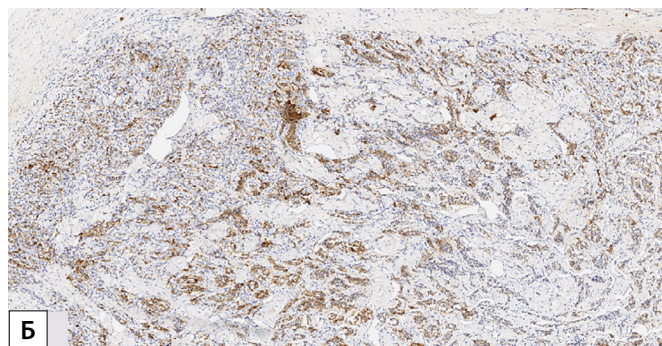
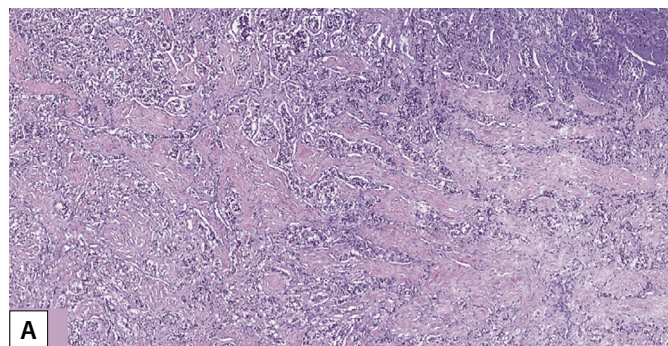


Рисунок 4. Морфологическое (рисунк А, клетки с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией) и иммуногистохимическое (рисунк Б, позитивная реакция с хромогранином А) исследования операционного материала.

без патологии. В плазме крови выявлено изолированное повышение норметанефрина до 575 пг/мл (менее 160). Таким образом, подтверждено прогрессирование заболевания в виде формирования множественных имплантационных метастазов по брюшине (канцероматоз).

С учетом диагностированного прогрессирующего течения ПГ, появления множественных имплантационных метастазов по брюшине и необходимости определения оптимального режима противоопухолевой терапии пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование. Выполнено полное секвенирование экзома методом массового параллельного секвенирования (NGS) на платформе Illumina, средняя глубина покрытия — 141x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием $>10x$ — 99%. Варианты, объясняющие причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне, не обнаружены.

Принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания, с октября 2022 г. пациенту проводилось комбинированное противоопухолевое лечение по схеме: Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5 дни в каждые 28 дней длительно + Октреотид Депо 30 мг в/м каждые

28 дней длительно. По результатам контрольных визуализирующих исследований наблюдалась стабилизация опухолевого процесса, с ноября 2023-го — медленная отрицательная динамика в виде Recist1.1 — незначимого увеличения большинства вторичных очагов.

По результатам контрольной МСКТ в феврале 2024 г. отмечено сохранение отрицательной динамики в виде дальнейшего увеличения размеров всех вторичных очагов в ложе удаленного надпочечника, а также появления новых МТС. В марте 2024 г. проведена коррекция системной противоопухолевой терапии: назначена таргетная терапия низкомолекулярным мультикиназным ингибитором сунитинибом в дозе 37,5 мг/сут, увеличена доза пролонгированного аналога соматостатина: Октреотид Депо 40 мг в/м 1 раз в 28 дней.

По данным контрольной МСКТ в июле 2024 г. (рис. 5), сохраняются множественные МТС по контуру диафрагмы, поясничных мышц, аорты и задней стенки брюшной полости: по контуру левой ножки диафрагмы на уровне межпозвонкового отверстия Th11-12 размером 16x27 мм, вдоль левой ножки диафрагмы размерами 68x32 мм, по контуру селезеночной артерии размерами 20x20 мм



Рисунок 5. МСКТ органов брюшной полости в июле 2024 г: множественные имплантационные МТС ПГ по контуру диафрагмы, поясничных мышц, аорты и задней стенки брюшной полости.

и 17х12 мм, по задней стенке брюшной полости конгломерат образований размером до 45х32 мм (41х28 мм), рядом очаги меньшего размера, до 37 мм, парааортально слева размером до 33х31 мм, по контуру поясничных мышц до 15 мм — отмечается нерезкое увеличение очагов в размерах. Также определяются вторичное округлое образование по контуру восходящей ободочной кишки размерами 17х14 мм и остеолитическое образование со склерозированными контурами размерами 8х9 мм в бугре левой седалищной кости определяется. Таким образом, подтверждено дальнейшее медленно прогрессирующее течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

АГ встречается у 90–100% пациентов с феохромоцитомой [17, 18]. В представленном нами клиническом случае у пациента С. в картине заболевания превалировала злокачественная гипертензия, приведшая к тяжелым сосудистым осложнениям, ОНМК, а наличие образования в забрюшинном пространстве позволило предположить вторичную АГ, которая не была вовремя заподозрена, и не проводился диагностический поиск ее причин, что в результате привело к экстренному оперативному вмешательству. В ходе хирургического лечения в 2017 г. образование, выявленное при проведении МСКТ ОБП, не было удалено из-за развившегося массивного кровотечения, что повлекло за собой в последующие годы возобновление кризового течения артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивной терапии.

В данном клиническом случае ПГ имеет рецидивирующее течение и реализовала метастатический потенциал с формированием канцероматоза и костного метастазирования. По данным ряда исследований, до настоящего времени не выявлено достоверных клинических, молекулярно-генетических или иных предикторов, а также прогностических шкал для прогнозирования факта метастазирования. Все пациенты с ФХЦ/ПГ подлежат длительному наблюдению. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов по клинической практике долгосрочного наблюдения за пациентами, оперированными по поводу ФХЦ или ПГ, все пациенты с диагнозом ФХЦ и ПГ должны находиться под наблюдением не менее 10 лет, а если присутствуют критерии высокого риска (молодой возраст, наследственное заболевание, большая опухоль и наличие ПГ) — пожизненно [31]. Тем не менее большинство экспертов определяют размер опухолевого узла как один из высоковероятных факторов агрессивного клинического течения опухоли и указывают, что как можно более раннее диагностирование ФХЦ/ПГ и радикальное хирургическое лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости, хотя и не гарантирует полного излечения. Важно отметить, что своевременная диагностика и хирургическое лечение забрюшинной ПГ у данного пациента могли предотвратить развитие таких осложнений, как ОНМК по гипертоническому типу, пароксизмальную форму фибрилляции предсердий, тяжелое течение СД.

По данным систематического обзора, общая частота рецидивов хромаффинных опухолей составила 0,98 случая на 100 человеко-лет, следовательно, риск рецидива после полной резекции ранее недооценивался [24]. В ме-

таанализе 13 исследований среднее время до рецидива составило приблизительно 4 года [25]. Рецидив в данном клиническом случае, вероятнее всего, возник уже спустя 6 месяцев после хирургического лечения, когда пациент отмечал повышение АД до 150/100 мм рт.ст. на прежней гипотензивной терапии, в суточной моче наблюдалось изолированное повышение норметанефринов, сохранялась потребность в приеме сахароснижающей терапии, однако подтвержден был спустя 2 года, в июне 2022 г.

Данные послеоперационного патологоанатомического и ИГХ исследования удаленного образования соответствовали ПГ с инвазией в поджелудочную железу. В 10–40% случаев хромаффинные опухоли оказываются злокачественными [26]. По сравнению с ФХЦ ПГ имеют разнообразные клинические проявления и высокий уровень малигнизации [27]. Известно, что факторами риска метастазирования и прогностически неблагоприятного исхода являются: размер первичной опухоли (≥ 5 см), вненадпочечниковая локализация и наличие инвазии [28–30].

В клинической практике диагностика ФХЦ/ПГ остается сложной. Важную роль вне зависимости от локализации играет выявление уровня метанефринов и норметанефринов в плазме крови и/или в суточной моче [32–34]. Однако лучшим биохимическим методом диагностики ФХЦ/ПГ является определение свободных метанефринов и норметанефринов в плазме крови с чувствительностью от 92 до 100% и специфичностью от 80 до 100% [35, 36]. Повышенный уровень адреналина наблюдается только при ФХЦ, в то время как уровень норадреналина может быть повышен как в ФХЦ, так и в ПГ [37]. Изолированное повышение уровня норметанефринов подтверждает вненадпочечниковую локализацию НЭО [38]. В сомнительных случаях целесообразно определять концентрацию ХрА в крови, которая повышена у 86% пациентов с хромаффинной опухолью. Этот показатель часто используют при ведении пациентов со злокачественной ФХЦ/ПГ как маркер наличия опухоли и прогрессирования заболевания. Концентрация ХрА >225 нг/мл соответствует положительному результату. Специфичность метода в отношении хромаффинных опухолей достигает 89%, чувствительность — 87% [39]. В нашем клиническом случае уровень ХрА в крови не определялся, а норадреналинсекретирующая ПГ вненадпочечниковой локализации протекала в сочетании с высоким содержанием ренина в плазме, которое может быть объяснено воздействием катехоламинов на $\beta 1$ -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией ренин-ангиотензин альдостероновой системы. Кроме того, повышение ренина может быть обусловлено сдавлением почечной артерии опухолью, расположенной анатомически близко. В отдельных работах имеются указания на нормальный рениновый статус у больных с надпочечниковыми ФХЦ [40].

ИГХ исследование является обязательным инструментом для правильного дифференциального диагноза. Наиболее важными маркерами для постановки диагноза ФХЦ/ПГ являются ХрА и S100. Результаты ИГХ исследования опухолевых клеток пациента продемонстрировали, что морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют ПГ: синаптофизин, ХрА, S-100 (поддерживающие клетки) — положительная реакция.

В литературе немного описано случаев развития СД у пациентов с ПГ. У 10–40% больных с хромаффинными

опухолями наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и пароксизмальная гипергликемия во время гипертензивного приступа, у 10–29% больных — СД [41]. Функциональные гормональные нарушения, включая диабет, могут возникать при ПГ, но реже, чем при ФХЦ [42]. Адреналин-секретирующие ФХЦ с большей вероятностью вызывают СД за счет преимущественного сродства к β -адренорецепторам, что связано с особенностью физиологических эффектов адреналина, который влияет на α_2 , β_1 и β_2 адренорецепторы, тогда как норадреналин влияет только на α_1 и α_2 -адренорецепторы. Бета-адренорецепторы стимулируют глюконеогенез, а α_2 -адренорецепторы уменьшают высвобождение инсулина, что может вносить значительный вклад в гипергликемию, связанную с ФХЦ [43, 44]. Исходно обнаруженные у пациента нарушения углеводного обмена претерпели существенную положительную динамику после удаления новообразования, в виде снижения потребности в приеме сахароснижающих препаратов. Однако в данном клиническом случае сложно провести дифференциальную диагностику между СД 2 типа и вторичным СД на фоне ФХЦ/ПГ. У пациента неотягощена наследственность, отсутствует абдоминальное ожирение и дебют СД совпадает с клиническими проявлениями гормональной активности опухоли, в то же время высокая потребность в сахароснижающих препаратах ставит под сомнение диагноз: «Вторичный СД на фоне эндокринопатии или имеет место сочетанный генез».

Системное лечение МТС ФХЦ/ПГ включают хирургические вмешательства, которые чаще имеют циторедуктивный характер, радионуклидную терапию (^{131}I -MIBG, ^{177}Lu -DOTA), химиотерапию, лучевую терапию и термическую абляцию. Однако до сих пор не существует как высокоэффективных методов, обеспечивающих высокую частоту объективного ответа у большинства пациентов, так и единого алгоритма выбора терапии МТС ФХЦ/ПГ. При нерезектабельной, быстро прогрессирующей ФХ/ПГ наиболее часто применяемой схемой лекарственной терапии является комбинация их трех цитостатических препаратов — циклофосфида, винкристина и дакарбазина (CVD). Данная схема лечения является наиболее длительно применяемой и, по данным небольших, преимущественно ретроспективных исследований, позволяет достичь объективного ответа на лечение у 40–60% пациентов. Данный режим обладает токсичностью, проявляющейся нейтропенией, периферической нейропатией и гастроинтестинальной токсичностью. В качестве альтернативной схемы терапии, характеризующейся меньшей токсичностью, может быть рассмотрено применение алкилирующего препарата Темозоломида, который считается пероральным «аналогом» дакарбазина. Темозоломид может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Также при прогрессирующем течении МТС ФХЦ/ПГ может быть использована таргетная терапия.

Таргетная терапия ФХЦ/ПГ препаратом сунитиниб, который представляет собой низкомолекулярный ингибитор различных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолевой клетки и патологического ангиогенеза. Основными мишенями сунитиниба являются рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецепторы фактора роста эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых полипотентных клеток (KIT). Арте-

риальная гипертензия является наиболее частым побочным эффектом сунитиниба. Препарат можно безопасно применять у пациентов с ФХЦ и секреторной ПГ только при условии адекватной коррекции антигипертензивными средствами (альфа- и бета-адренергическая блокада) цифр артериального давления.

С учетом тяжести состояния, множественных осложнений норадреналин-секретирующей МТС ПГ, включая резистентную АГ, лечение пациента в нашем клиническом случае было начато с Темозоломида в комбинации с пролонгированным аналогом соматостатина. На фоне данной терапии в течение 12 месяцев наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. В связи с прогрессированием заболевания, которое может быть обусловлено формированием лекарственной резистентности и, соответственно, снижением чувствительности к Темозоломиду, схема терапии была изменена. Однако на фоне лечения сунитинибом объективный ответ не получен до настоящего времени. Решается вопрос о возможности проведения пептид-рецепторной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФХЦ/ПГ проявляются как правило тяжелой АГ и требуют своевременной диагностики из-за потенциально серьезных сердечно-сосудистых осложнений, угрожающих жизни пациентов. В представленном клиническом случае ПГ протекала под маской гипертонической болезни, СД, нарушений ритма сердца и не была вовремя диагностирована, что привело к тяжелым последствиям, включая ОНМК. Все это демонстрирует необходимость во всех случаях злокачественной АГ, особенно в комбинации с нарушениями углеводного обмена и ритма сердца, верифицировать диагноз хромаффинной опухоли, несмотря на их редкую встречаемость и многообразие клинических проявлений.

Радикальное хирургическое лечение ФХЦ/ПГ не является залогом излечения, так как данные опухоли имеют злокачественный потенциал, могут рецидивировать и/или метастазировать. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ после хирургического лечения необходимо длительное, возможно, пожизненное динамическое наблюдение с регулярным биохимическим и визуализирующим обследованием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение и интерпретацию результатов. Все авторы участвовали в написании статьи или внесли в рукопись существенные правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы/паранганглиомы. — *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С.15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tseovich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
2. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from epidemiology to clinical findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2020. doi: <https://doi.org/10.14744/semb.2020.18794>
3. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:717-25. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>
4. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2251–e2261. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa965>
5. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>
6. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355–361. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0384>
7. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 2000;30:648–652. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2000.tb04358.x>
8. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *American journal of surgery*. 2000;179:212–215. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00296-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00296-8)
9. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoué F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90:2110–6
10. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159–185. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70122-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70122-5)
11. Leung AA, Pasieka JL, Hycza MD, Pacaud D, Dong Y, et al. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: Population-based cohort study. *Eur. J. Endocrinol*. 2021;184:19–28. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0628>
12. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):328–33. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301302>
13. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике эндокринным 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>
14. Kyriakopoulos G, Mavroeidi V, Chatzellis E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):252. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.27>
15. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paraganglioma. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(4):365–71. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12245>
16. Kwon SE, Chapman ER. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons. *Neuron*. 2011; 70(5):847–854
17. Феохромоцитома / И.И. Дедов, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко. — М.: Практическая медицина, 2005.— 216 с. [Pheochromocytoma / I.I. Dedov, D.G. Beltsevich, N.S. Kuznetsov, G.A. Melnichenko. — М.: Practical medicine, 2005. — 216 p. (In Russ.))]
18. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. — СПб.: Питер, 2004. — 900 с. [Surgical Endocrinology: a guide / Edited by A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko, P. S. Vetshev. — St. Petersburg: Peter, 2004. — 900 pages (in Rus.))]
19. Local-Regional Recurrence of Pheochromocytoma/Paraganglioma: Characteristics, Risk Factors and Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:762548. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.762548>
20. Johnston PC, Mullan KR, Atkinson AB, Eatock FC, Wallace H, Gray M, et al. Recurrence of Phaeochromocytoma and Abdominal Paraganglioma After Initial Surgical Intervention. *Ulster Med J*. 2015;84(2):102–6
21. Slycke SV, Caiazzo R, Pigny P, Cardot-Bauters C, Arnalsteen L, D'Herbomez M, et al. Local-Regional Recurrence of Sporadic or Syndromic Abdominal Extra-Adrenal Paraganglioma: Incidence, Characteristics, and Outcome. *Surgery*. 2009;146(6):986–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.055>
22. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh Q. One Hundred Two Patients With Pheochromocytoma Treated at a Single Institution Since the Introduction of Laparoscopic Adrenalectomy. *Arch Surg (Chicago 1960)*. 2010;145(9):893. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.159>
23. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-Term Postoperative Follow-Up in Patients With Apparently Benign Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44(5):385. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301339>
24. Amar L, Lussy-Lepoutre S, Landers YM, Jadi-Prat J, Plowin P, Steichen O. Treatment of endocrine diseases: relapse or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):R135–45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0189>
25. Holscher I, Van Den Berg TJ, Dreierink KMA, Engelsman AF, Nieveen Van Dijkum EJM. Recurrence Rate of Sporadic Pheochromocytomas after Curative Adrenalectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa794>
26. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):390–399. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299707>
27. Jiang LL, Wu HH, Bu N, et al. Analysis of clinical features of 42 cases of paraganglioma. *Chinese Medical Journal*. 2018;4(4):280-3
28. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. Retrospective application of the pathologic tumor-node-metastasis classification system for pheochromocytoma and abdominal paraganglioma in a well characterized cohort with long-term follow-up. *Surgery*. 2019.
29. Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Kim JH, Lee SH. Reply to letter to editor regarding: "a clinical prediction model to estimate the metastatic potential of Pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score". *Surgery*. 2019;165:853–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.016>
30. Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Ahn SH, Kim H, Suh S, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery*. 2018;164:511–517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.001>
31. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(G1-G10) doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>

32. Martínez-Morillo E, Valdés Gallego N, Eguía Ángeles E, Fernández Fernández JC, Prieto García B, Álvarez FV. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(5):312-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.009>
33. Samsudin I, Page MM, Hoad K, Chubb P, Gillett M, Glendenning P, et al. The challenge of improving the diagnostic yield from metanephrin testing in suspected pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(6):679-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0004563218774590>
34. Konosu-Fukaya S, Omata K, Tezuka Y, Ono Y, Aoyama Y, Satoh F, et al. Catecholamine-synthesizing enzymes in pheochromocytoma and extraadrenal paraganglioma. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):302-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-018-9544-5>
35. Unger N, Deutschbein T, Walz MK, Mann K, Petersenn S. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas. *Horm Metab Res.* 2009;41(9):676-679
36. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109-R119
37. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. *Endocrine.* 2018;62(3):566-575
38. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: нац. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1072 с. [Endocrinologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. Dedova I.I. Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR-Media. 2013. 1072 s. (in Rus)]
39. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF, Singh RJ, Grebe SKG. Plasma Chromogranin A or Urine Fractionated Metanephrines Follow-Up Testing Improves the Diagnostic Accuracy of Plasma Fractionated Metanephrines for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):91-95. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1354>
40. Славнов В.Н., Савицкий С.Ю., Строганова Н.П. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. — *Укр. кардиол. журн.* — 2013. — №4. — С.111–116. [Slavnov V.N., Savitsky S.Yu., Stroganova N.P. Renin angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and endocrine hypertension. — *Ukrainian cardiol. Journal*, 2013, No. 4, pp.111-116 (in Rus)]
41. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. и др. Феохромоцитомы. М.: Практическая медицина. 2005; 216 с.
42. Mirica RM, Gingham O, Zugravu G, Iosifescu R, Ionescu M, et al. Retroperitoneal Functioning Paraganglioma--A Rare Case of Secondary Diabetes. *Chirurgia (Bucur).* 2016;111(2):170-4
43. Isles CG, Johnson JK. Pheochromocytoma and diabetes mellitus: further evidence that alpha 2 receptors inhibit insulin release in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18(1):37-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03184.x>
44. Шустов С.Б. Кардиологические и эндокринные аспекты патогенеза симптоматических артериальных гипертензий: автореф. дис. ... д. м.н. СПб., 1993. 42 с. [Shustov SB. Cardiac and endocrine aspects of pathogenesis of symptomatic arterial hypertension. PhD Thesis. St Petersburg, 1993. 42 p. (In Russ)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рослякова Анна Александровна [Anna A. Roslyakova];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>; Scopus Author ID: 57210394039; eLibrary SPIN: 5984-4175; e-mail: aroslyakova@yandex.ru

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

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

Каплун Елена Анатольевна [Elena A. Kaplun]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-8407>; eLibrary SPIN: 5566-5919; e-mail: caplun.l@yandex.ru

Коломейцева Алина Андреевна, к.м.н. [Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>; eLibrary SPIN: 1899-8316; e-mail: almed2002@mail.ru

Батов Максим Александрович [Maxim A. Batov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>; eLibrary SPIN: 5850-7711; e-mail: md.batov@gmail.com

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

Захарова Виктория Витальевна, к.м.н. [Viktoria V. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>; eLibrary SPIN: 1491-2770; e-mail: neskvikk@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Кирилина Ирина Валерьевна [Irina V. Kirilina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3064-6553>; SPIN-код: 9784-2261; e-mail: kirilina-irina@bk.ru

Быченков Денис Владимирович, к.х.н. [Denis V. Bychenkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7016-7355>; eLibrary SPIN: 5095-5722; e-mail: bychenkov.denis@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 25.01.2025. Рукопись одобрена: 05.05.2025. Received: 25.01.2025. Accepted: 05.05.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:.

Маркова Т.Н., Бельцевич Д.Г., Каплун Е.А., Коломейцева А.А., Батов М.А., Бурякина С.А., Бондаренко Е.В., Попов С.В., Захарова В.В., Иоутси В.А., Быченков Д.В., Кирилина И.В., Мельниченко Г.А., Рослякова А.А. Клинический случай агрессивного клинического течения метастатической параганглиомы забрюшинного пространства // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №1. — С. 32-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12997>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Beltsevich DG, Kaplun EA, Kolomeytseva AA, Batov MA, Buryakina SA, Bondarenko EV, Popov SV, Zakharova VV, Ioutsi VA, Bychenkov DV, Kirilina IV, Melnichenko GA, Roslyakova AA. A clinical case of metastatic retroperitoneal paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):32-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12997>

АТИПИЧНОЕ АНАТОМИЧЕСКОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ АДЕНОМЫ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Д.К. Эрикенова*, М.С. Берлович, А.А. Асанова, И.В. Ким, В.В. Воскобойников, Д.Г. Бельцевич, Т.В. Солдатова, С.С. Серженко

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

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это эндокринное заболевание, которое развивается из-за избыточной выработки паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ). Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является хирургическое удаление пораженной железы — паратиреоидэктомия. Успех операции напрямую зависит от точной предоперационной диагностики и определения местоположения патологической железы. В этом и заключается основная сложность. Околощитовидные железы, как правило, располагаются на задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ). Однако анатомия этой области очень вариабельна, и железы могут располагаться в самых непредсказуемых местах, также у человека может быть от двух до восьми ОЩЖ, что значительно усложняет поиск. Патологическая железа может быть как значительно увеличена, так и оставаться в пределах нормальных размеров, что делает ее неотличимой от здоровых желез при визуальном осмотре. Все эти факторы затрудняют диагностику и увеличивают риск неудачной операции. В случае если пораженную железу не удастся обнаружить и удалить во время операции, пациенту грозит персистенция заболевания с сохранением всех симптомов и рисков для здоровья. Выбор метода диагностики определяется индивидуально врачом-эндокринологом. Важно помнить, что своевременная диагностика и правильное лечение ПГПТ играют решающую роль в прогнозе заболевания. В данной статье описан клинический случай, демонстрирующий вариант атипичного анатомического расположения аденомы ОЩЖ в зоне X, особенность которого подчеркивает значение визуализирующих методов на дооперационном этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперпаратиреоз; паратиреоидэктомия; околощитовидные железы; паратгормон.*

ATYPICAL ANATOMICAL LOCATION OF PARATHYROID ADENOMA

© Diana K. Erikenova*, Maria S. Berlovich, Aurika A. Asanova, Ilya V. Kim, Valery V. Voskoboynikov, Dmitry G. Beltsevich, Tatyana V. Soldatova, Sergey S. Serzhenko

Endocrinology Research Centre

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease that develops due to excessive production of parathyroid hormone (PTH) by the parathyroid glands (PTG). The only radical treatment for PHPT is surgical removal of the affected gland — parathyroidectomy. The success of the operation directly depends on accurate preoperative diagnosis and determination of the pathological gland's location, which is the main difficulty. The parathyroid glands are typically found on the thyroid gland's posterior surface; however, the anatomy of this area is very variable, and the glands can be found in the most unexpected places. A person can have between two and eight parathyroid glands, making the search much more difficult. The pathological gland can be either significantly enlarged or remain within normal sizes, which makes it indistinguishable from healthy glands at visual examination. All these factors make diagnosis difficult and increase the risk of unsuccessful surgery. If the affected gland cannot be detected and removed during surgery, the patient faces persistence of the disease with the preservation of all symptoms and health risks. The diagnostic method is chosen individually by an endocrinologist. It is important to remember that timely diagnosis and proper treatment of PHPT play a decisive role in the prognosis of the disease. This article describes a clinical case demonstrating a variant of the atypical anatomical location of the parathyroid adenoma in zone X, the peculiarity of which emphasizes the importance of imaging methods at the preoperative stage.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; parathyroidectomy; parathyroid glands; parathyroid hormone.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является наиболее распространенным типом гиперпаратиреоза (ГПТ). Наиболее часто (75–85% случаев) ПГПТ бывает следствием возникновения одной или нескольких аденом в ранее нормальных околощитовидных железах (ОЩЖ),

в 15% случаев встречается поражение нескольких ОЩЖ, в редких случаях выявляется карцинома ОЩЖ (менее 1%). На сегодняшний день гиперпаратиреоз преимущественно диагностируется в ходе скрининговых обследований, в связи с чем немногие пациенты имеют явные признаки и симптомы классического заболевания — таких пациентов относят к категории «мало- или бессимптомных» [1, 3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

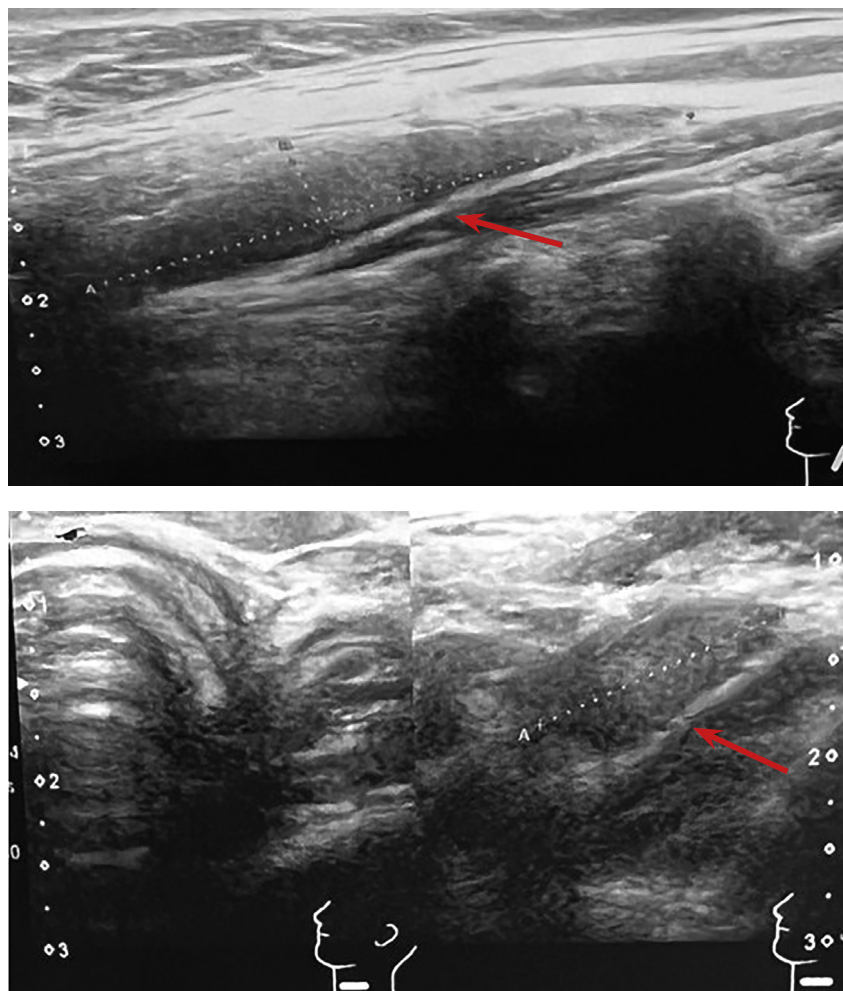


Рисунок 1. Ультразвуковое изображение образования в верхней трети шеи за внутренней яремной веной слева, в области бифуркации сонной артерии, характерное для аденомы ОЩЖ.

Паратиреоидэктомия на сегодняшний день является единственным радикальным методом лечения первичного гиперпаратиреоза [4]. Для проведения успешной операции важным этапом является топическая диагностика, так как существует множество анатомических вариаций расположения ОЩЖ, обусловленных особенностями миграции в ходе индивидуального развития. На дооперационном этапе применяют различные визуализирующие и функциональные методы топической диагностики: ультразвуковое исследование, скintiграфия с ^{99m}Tc -технетрилом+ОФЭКТ/КТ, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином, магнитно-резонансная томография (МРТ) [2–4]. В числе эффективных методов топической диагностики ПГПТ можно также выделить определение уровня ПТГ в смыве из иглы при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Этот метод исследования продемонстрировал высокие показатели чувствительности — до 91% и специфичности — до 100%. Среди неблагоприятных последствий пункционной биопсии исследователи выделяют местные изменения, такие как боль, гиперемия, локальное воспаление, кровоизлияние и другие, а также общие реакции, включая обморочные состояния, коллапс и подобные явления [10, 11].

В подавляющем большинстве случаев околощитовидных желез четыре: по паре верхних и нижних, расположенных в непосредственной близости с ЩЖ. Верхние

и нижние ОЩЖ развиваются из четвертого и третьего жаберных карманов соответственно и начинают свой миграционный путь примерно на 5–6 неделе эмбриогенеза. Верхние ОЩЖ имеют более короткую «дугу миграции», что объясняет меньшую вариабельность их атипичного расположения. Наибольшую вариабельность атипичного расположения имеют нижние ОЩЖ, так как их «дуга миграции» максимально большая [6–9].

Типичное расположение ОЩЖ тоже достаточно вариабельно. Объединяет их расположение — условная плоскость, проведенная через возвратные гортанные нервы. Верхние ОЩЖ располагаются под плоскостью нерва, а нижние — над этой плоскостью. Однако такие точки локализации характерны для нормальных ОЩЖ. При возникновении патологии — аденом ОЩЖ — присоединяются условия, приводящие к патологической миграции ОЩЖ, обусловленные прежде всего вертикальным положением тела, силой земного притяжения и отрицательным внутригрудным давлением. Особенности эмбриологической и патологической миграции привели к созданию наиболее частых точек локализации типичного и атипичного расположения ОЩЖ [6–9].

В данной статье описан клинический случай, демонстрирующий вариант атипичного анатомического расположения аденомы ОЩЖ в зоне X, особенность которого подчеркивает значение визуализирующих методов на дооперационном этапе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка И., 40 лет, поступила в хирургическое отделение с диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз, мало-симптомная форма, аденома атипически расположенной околощитовидной железы» для проведения планового хирургического лечения. Щитовидная железа удалена по поводу папиллярного рака (pT3bN1aM0) в 2016 году.

По данным лабораторных исследований: паратгормон (ПТГ) — 185 пг/мл, кальций ионизированный — 1,29 ммоль/л, кальций общий — 2,67 ммоль/л, альбу-

мин — 44 г/л, фосфор — 1,0 ммоль/л; кальций в суточной моче — 6,0 ммоль/сут.

В рамках топической диагностики проведено УЗИ шеи, по результатам которого в местах типичного расположения околощитовидных желез выявлено не было. В верхней трети шеи за внутренней яремной веной слева, в области бифуркации сонной артерии, выявлено образование, эхографически характерное для аденомы ОЩЖ, размерами 4,1x1,4x0,6 см (рис. 1).

Учитывая атипичный характер расположения, с целью идентификации, выполнена тонкоигольная

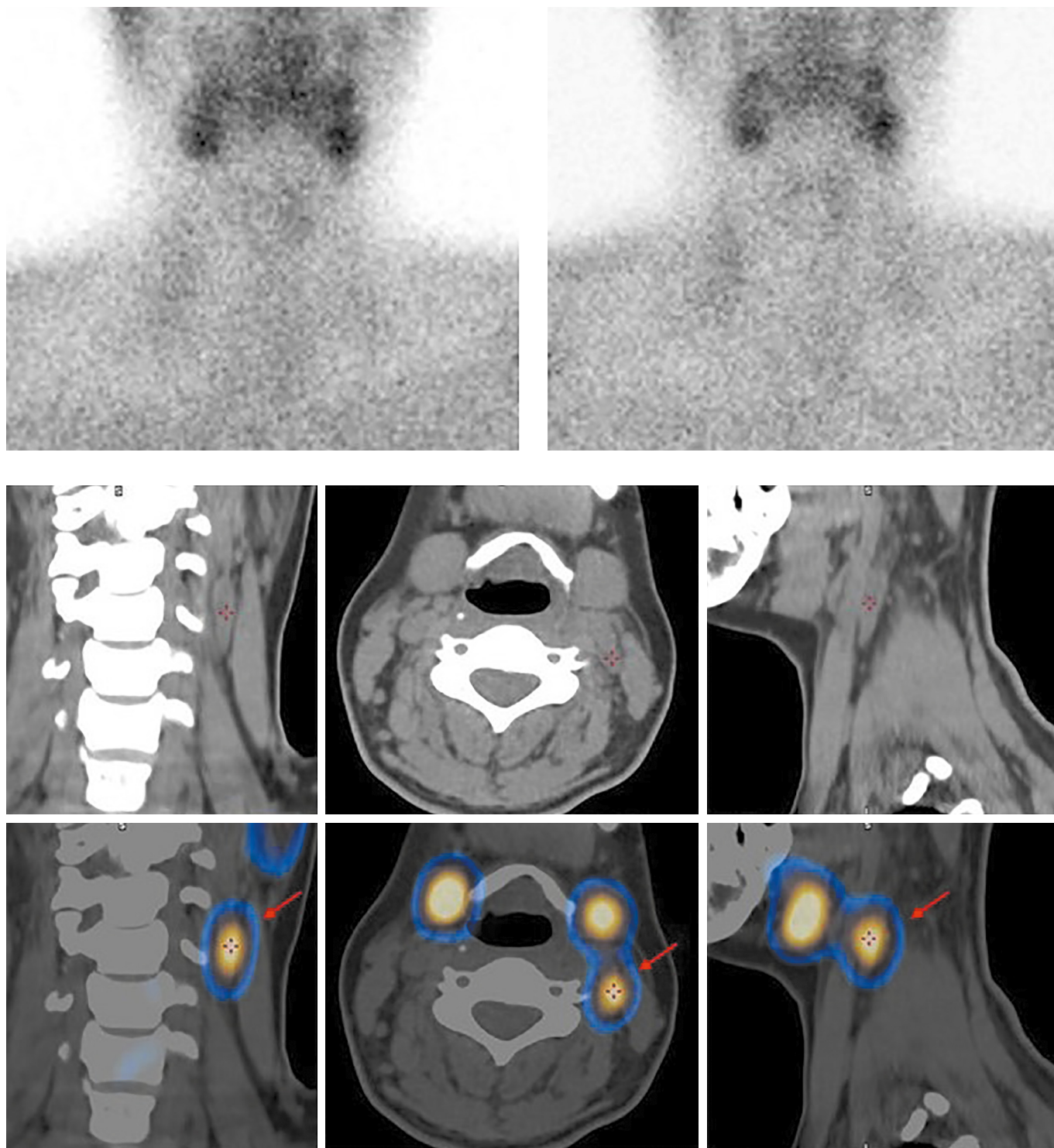


Рисунок 2. Верхний ряд — планарная сцинтиграфия через 15 и 90 минут после введения РФП. Нижний ряд — ОФЭКТ-КТ через 90 мин.

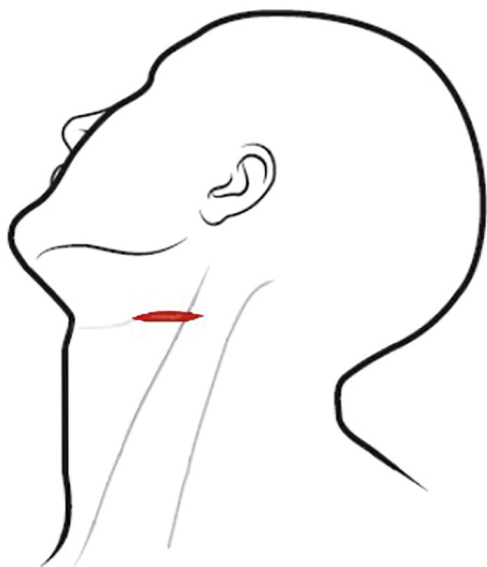


Рисунок 3. Операционный доступ.

аспирационная биопсия со смывом на ПТГ. Результат достоверно подтвердил наличие ткани ОЩЖ, уровень ПТГ из смыва — >5000 пг/мл.

При проведении скintiграфии околощитовидных желез с ОФЭКТ/КТ выявлено мягкотканное вытянутое образование с четкими неровными контурами неоднородной плотности слева, позади левой внутренней яремной вены, медиальнее *m.sternocleidomastoideus* (на уровне расположения левой поднижнечелюстной железы), размерами $9 \times 7 \times 30$ мм, интенсивно накапливающее ^{99m}Tc -Технетрил (рис. 2).

В ходе дооперационного обследования проведен скрининг осложнений первичного гиперпаратиреоза: данных за наличие остеопороза, нефролитиаза, эрозивно-язвенной патологии желудочно-кишечного тракта не получено.

Учитывая подтвержденный характер заболевания, возраст больной, перспективы прогрессирования с возникновением неблагоприятных событий в отношении органов мишеней, принято решение о плановом оперативном лечении.

В условиях общей анестезии нетипичным поперечным разрезом в поднижнечелюстной области слева длиной 5 см (рис. 3) рассечена кожа и подкожная клетчатка. Выделен сосудисто-нервный пучок, выделен и удален кутнеровский лимфатический узел. При ревизии за внутренней яремной веной выявлено образование размером $3,5 \times 0,9$ см желто-коричневого цвета. Выполнено удаление образования. При дальнейшей ревизии дополнительных образований не выявлено. Уровень ПТГ до разреза — $111,5$ пг/мл; через 15 минут после удаления аденомы ОЩЖ — $19,92$ пг/мл. Нормализация уровня ПТГ свидетельствует об успешности проведенной операции. По результатам окончательного гистологического исследования: материал представлен новообразованием околощитовидной железы преимущественно из главных клеток с отеком стромы. Опухоль окружена тонкой фиброзной капсулой без признаков инвазии. Морфологическая картина соответствует аденоме левой верхней околощитовидной железы (рис. 4).



Рисунок 4. Аденома околощитовидной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе ПГПТ лежит гиперсекреция паратгормона, в ряде случаев — атипичное расположение аденомы ОЩЖ. Для успеха операции, в том числе выбора оптимального ее варианта, необходима точная топическая диагностика аденомы. Наиболее чувствительными инструментами для визуализации аденом являются компьютерная томография и скintiграфия с ^{99m}Tc .

Зоны расположения ОЩЖ делятся на типичные и атипичные по принципу возможности их удаления. В случае, если аденома ОЩЖ может быть удалена из типичного доступа при операции на ЩЖ, она относится к «типичным зонам». В случае, если удаление аденомы ОЩЖ требует особого доступа, — к «атипичным зонам».

«Типичных зон» расположения ОЩЖ семь, «атипичных зон» — три, названы по буквам латинского алфавита: зона А — заднемедиальное расположение ОЩЖ между верхним полюсом и трахеей или гортанью, зона В — дорзальное расположение ОЩЖ в проекции верхнего полюса ЩЖ или выше него, зона С — дорзальное расположение ОЩЖ в проекции нижнего полюса ЩЖ или ниже его, зона D — расположение ОЩЖ в области впадения возвратно-гортанного нерва, зона Е — расположение ОЩЖ на передне-латеральной части нижнего полюса ЩЖ, зона F — расположение ОЩЖ в верхнем роге вилочковой железы и зона G — расположение ОЩЖ частично или полностью в ЩЖ. Если «типичные зоны» расположения имеют «привязку» к основным венам щитовидной железы, то атипично расположенные ОЩЖ имеют «артериальную привязку». Зона Х — это максимально верхнее расположение «не спустившейся» по «дуге эмбриологической миграции» ОЩЖ, располагается в области бифуркации сонной артерии, под яремной веной. Зона Y — расположение ОЩЖ во «влагалище» общей сонной артерии, в сосудистом пучке. Зона Z — расположение ОЩЖ в средостении, как правило в области дуги аорты, аорто-пульмонального окна, ушке правого предсердия и др. В данном клиническом случае показана важность топической диагностики относительно эффективного лечения и исключения необходимости повторного оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует вариант атипичного расположения ОЩЖ, с которым могут встретиться эндокринологи и эндокринные хирурги в своей практике.

Выполнению радикальных операций у пациентов с гиперпаратиреозом должна предшествовать тщательная предоперационная топическая диагностика, дающая представление о месторасположении конкретной околощитовидной железы. При этом должны быть использованы комбинации как минимум двух методов топического исследования, один из которых — структурный, визуализирующий непосредственно аденому ОЩЖ. К таким методам относят прежде всего УЗИ и контрастную КТ. Другим типом визуализации являются функциональные методы — сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом+ОФЭКТ/КТ, ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином и др. Конкордантные данные

структурных и функциональных методов диагностики определяют успех оперативного вмешательства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен и др. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Эндокринология по Вильямсу. Минеральный обмен. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023 г. [Shlomo Melmed, Kennet S. Polonski, P. Rid Larsen i dr. / Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. Endokrinologiya po Vil'yamsu. Mineral'nyj obmen. — Moskva: GEOTAR-Media, 2023 g. (In Russ.)]
2. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicine*. 2021;9(4):390. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9040390>
3. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*; 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26794-4>
4. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Румянцев П.О., и др. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. // *Эндокринная хирургия*. — 2019. — Т.13. — №4. — С.153-174. [Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, et al. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery*. 2019;13(4):153-174. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12241>
5. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2020;37(11):2293-2314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
6. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение. // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т.12. — №4. — С.178-187. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocrine Surgery*. 2018;12(4):178-187. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>
7. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg*. 2017;06(04):39-58. doi: <https://doi.org/10.4236/ijohns.2017.64007>
8. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01751-8>
9. Palestini N. Surgical Anatomy of the Parathyroid Glands. In: ; 2016:9-19. doi: https://doi.org/10.1007/978-88-470-5758-6_2
10. Бельцевич Д.Г., Воскобойников В.В., Клычева Г.М., Рослякова А.А., Ладыгина Д.О. Роль прицельной тонкоигольной аспирационной биопсии со смывом на паратгормон в топической диагностике интратиреоидных парааденом при первичном гиперпаратиреозе // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т.20. — №3. — С.108-113. [Beltsevich DG, Voskoboinikov VV, Klycheva CM, Roslyakova AA, Ladygina DO. Role of parathyroid hormone measurement in fine-needle aspiration biopsy washout in diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):108-113 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo20173108-113>
11. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Кузнецов С.Н. Исследование паратгормона из смыва при пункционной биопсии околощитовидных желез как метод топической диагностики при первичном гиперпаратиреозе // *Эндокринная хирургия*. — 2014. — №2. [Kim IV, Kuznetsov NS, Kuznetsov SN. Study of PTH-FNAB of the Parathyroid Glands as a Method of Topical Diagnosis in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*. 2014;8(2):14-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2014214-19>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эрикенова Диана Кемаловна [Diana K. Erikenova]**; адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitry Ulyanov St., 117292, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-5017>; e-mail: diana.eriknova@mail.ru

Берлович Мария Сергеевна [Maria S. Berlovich]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>; e-mail: Berlovichmaria@gmail.com

Асанова Аурика Арсеновна [Aurika A. Asanova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2958-0808>; e-mail: asanova.aurika@bk.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

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

Воскобойников Валерий Витальевич, к.м.н [Valery V. Voskoboynikov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-6636>; e-mail: vall_nat@rambler.ru

Солдатова Татьяна Васильевна, к.м.н. [Tatyana V. Soldatova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-3118>;

SPIN-код: 1305-8829; e-mail: tatmoscow@yandex.ru

Серженко Сергей Сергеевич [Sergey S. Serzhenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>;

eLibrary SPIN-код: 4713-8986; e-mail: vv1ld@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 08.07.2024. Рукопись одобрена: 04.11.2024. Received: 08.07.2024. Accepted: 04.11.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эрикенова Д.К., Берлович М.С., Асанова А.А., Ким И.В., Воскобойников В.В., Бельцевич Д.Г., Солдатова Т.В., Серженко С.С. Атипичное анатомическое расположение аденомы околощитовидной железы // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №1. — С. 43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12956>

TO CITE THIS ARTICLE:

Erikenova DK, Berlovich MS, Asanova AA, Kim IV, Voskoboynikov VV, Beltsevich DG, Soldatova TV, Serzhenko SS. Atypical anatomical location of parathyroid adenoma. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12956>

ОШИБКИ: ИНСУЛИНОМА: АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МИРЕ (Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>)



© М.Ю. Юкина*, А.Р. Елфимова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

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

Ошибка в статье «Инсулинома: анализ распространенности и заболеваемости в мире» авторского коллектива в составе: Юкина М.Ю., Елфимова А.Р., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., опубликованной в журнале: Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>.

В аннотации на русском и английском языках (раздел «Результаты»/«Results»), таблице 1, в абзаце 1 на странице 7, в абзаце 5 на странице 8 допущена ошибка: указана следующая распространенность инсулиномы в РФ: 11,9 на 1 млн населения. Верная распространенность инсулиномы в РФ: 11,5 на 1 млн населения. Редакция сожалеет о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; распространенность; заболеваемость.

ERRATUM: INSULINOMA: ANALYSIS OF PREVALENCE AND INCIDENCE IN THE WORLD (Endocrine surgery. 2023;17(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>)

© Marina Yu. Yukina*, Alina R. Elfimova, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

An erratum on «Insulinoma: analysis of prevalence and incidence in the world» by Marina Yu. Yukina, Alina R. Elfimova, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko, Natalia G. Mokrysheva (2023). Endocrine surgery. 17(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>.

An error was made in the annotations in Russian and English (section «Results»), table 1, in paragraph 1 on page 7, in paragraph 5 on page 8 — the following prevalence of insulinoma in the Russian Federation is indicated: 11.9 per 1 million population. The correct prevalence of insulinoma in the Russian Federation is 11.5 per 1 million population. The editorial board apologize for this error and state that this does not change the scientific conclusions of the article in any way. The original article has been updated.

KEYWORDS: insulinoma; prevalence; incidence.

Ошибка в статье «Инсулинома: анализ распространенности и заболеваемости в мире» авторского коллектива в составе Юкина М.Ю., Елфимова А.Р., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., опубликованной в журнале Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №2. — С. 4-10. doi: [10.14341/serg12805](https://doi.org/10.14341/serg12805).

В аннотации на русском и английском языках (раздел «Результаты»/«Results»), таблице 1, в абзаце 1 на странице 7, в абзаце 5 на странице 8 допущена ошибка: указана следующая распространенность инсулиномы в РФ: 11,9 на 1 млн населения. Верная распространенность инсулиномы в РФ: 11,5 на 1 млн населения. Редакция сожалеет о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

Правильный вариант текста аннотации на русском языке (раздел «Результаты») следующий:

РЕЗУЛЬТАТЫ. На основании данных о распространенности и заболеваемости инсулиномой в отдельных стра-

нах рассчитаны эти показатели для мировой популяции в целом, которые составили в среднем 16,4 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно. В России, при экстраполяции мировых данных, число больных с инсулиномой может составлять 1066–2362, а ежегодно диагностироваться 72–173 новых случая (11,5 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно).

Правильный вариант текста аннотации на английском языке (раздел «Results») следующий:

RESULTS: Based on data in individual countries the prevalence and incidence of insulinoma for the world population amounted to: an average of 16.4 per 1 million population and 0.9 per 1 million population per year, respectively. If extrapolating the world data, the number of patients with insulinoma in Russia can be 1066–2362 and 72–173 new cases are diagnosed annually (11.5 per 1 million population and 0.9 per 1 million population per year, respectively).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Правильный вариант таблицы 1 следующий:

Таблица 1. Распространенность и заболеваемость инсулиномой

Авторы, ссылка	Год публикации	Тип исследования ¹	Страна/ регион	Годы наблюдения	Число случаев	Распространенность (случаев на млн)	Заболеваемость (случаев на млн в год — указано авторами)	Средняя численность населения (млн)	Расчетная заболеваемость на среднюю численность популяции (случаев на млн в год)	Источник данных о численности популяции
Cullen R.M. и соавт. [2]	1987	Одноцентровое	Окленд	1970–1985	8	11,1	0,7	0,7	0,7	Интернет [3]
Peter Watson R.G. и соавт. [4]	1989	Одноцентровое	Северная Ирландия	1970–1985	21	14,0	1,2 ²	1,5	0,9	Публикация
Service F.J. и соавт. [5]	1991	Одноцентровое	США	1927–1986	224	1,2	-	179,6	0,02	Интернет [6]
			Олмстед		8 ³	93,0	4,0	0,1	3,1	Интернет [7]
Chihaoui M. и соавт. [8]	2011	Многоцентровое	Тунис	1980–2009	21	2,4	0,1	8,7	0,1	Интернет [9]
Iglesias P. и соавт. [10]	2015	Многоцентровое	Испания	1983–2014	29	0,8	0,6	34,8	0,03	Интернет [11]
Peltola E. и соавт. [12]	2018	Национальное	Финляндия	1980–2010	79	15,6	0,4–0,9	5,1	0,5	Интернет [13]
Kurakawa K.I. и соавт. [14]	2021	Национальное	Япония	2010–2018	946	7,4	3,3 ⁴	127,2	1,2	Интернет [15]
Svensson E. и соавт. [16]	2022	Одноцентровое	Западная Швеция	2002–2019	37	2,3	1,3	1,6	1,3	Публикация
В среднем			Мир	-	-	16,4	-	-	0,9	-
При экстраполировании мировых данных о распространенности (в среднем) на население РФ			РФ	-	2362 (130 новых случаев в год)	16,4	-	144,0	0,9	Интернет [17]
При экстраполировании мировых данных о распространенности (только по результатам национальных исследований) на население РФ			РФ	-	1066– 2246 (72–173 новых случаев в год)	7,4–15,6	-	144,0	0,5–1,2	Интернет [17]
В среднем			РФ	-	-	11,5	-	-	0,9	-

¹ Национальное/многоцентровое/одноцентровое.² Для расчета заболеваемости авторами использован период 1981–1985 гг.³ Первый случай диагностирован в 1957 году, в связи с чем при расчете эпидемиологических показателей учитывались период времени 1957–1986 гг. и, соответственно, численность населения в данный период.⁴ Заболеваемость рассчитана за 2012 год (148 пациентов с вновь диагностированной инсулиномой).

Правильный вариант текста в абзаце 1 на странице 7 следующий:

В России при экстраполяции мировых данных число больных с инсулиномой может составлять 1066–2362 и ежегодно диагностироваться 72–173 новых случая (**11,5** на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно).

Правильный вариант текста в абзаце 5 на странице 8 следующий:

Поскольку национального регистра пациентов с инсулиномой на территории РФ в настоящее время нет, на основании проведенного анализа мировых данных проведена экстраполяция этих результатов на население России, где число больных с инсулиномой может составлять 1066–2362 и ежегодно диагностироваться 72–173 новых случая данной патологии (**11,5** на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно).

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Елфимова А.Р., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Ошибки: Инсулинома: анализ распространенности и заболеваемости в мире (Эндокринная хирургия. — 2023. — Т. 17. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>). *Эндокринная хирургия*. 2025;19(1):49-51. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13019>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Elfimova AR, Troshina EA, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Erratum: Insulinoma: analysis of prevalence and incidence in the world (Endocrine surgery. 2023;17(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12805>). *Endocrine surgery*. 2025;19(1):49-51. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/serg13019>

