



# ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

## Endocrine Surgery



Том Volume **19** Выпуск Issue **4** **2025**

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России  
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

**«ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

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

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

# Эндокринная хирургия

Том 19, №4

Октябрь-Декабрь

2025

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2024

0,912

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11  
**E-mail:** Endocrinesurgery@endocrincentr.ru  
**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 26.02.2026 г.  
Подписано в печать 18.03.2026 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. БЕЛЬЦЕВИЧ, д.м.н., профессор  
Г.Р. ГАЛСТЯН, д.м.н., профессор  
А.Ю. ГРИГОРЬЕВ, д.м.н., профессор  
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, академик РАН, профессор  
В.А. МИТИШ, к.м.н., доцент  
П.О. РУМЯНЦЕВ, д.м.н.  
И.В. СЛЕПЦОВ, д.м.н., профессор  
А.Ю. ТОКМАКОВА, д.м.н.  
Е.А. ТРОШИНА, д.м.н., член-корр. РАН, профессор  
В.В. ФАДЕЕВ, д.м.н., член-корр. РАН, профессор  
П.Н. РОМАЩЕНКО, д.м.н., член-корр. РАН, профессор  
Ю.К. АЛЕКСАНДРОВ, д.м.н., профессор  
Л.П. КОТЕЛЬНИКОВА, д.м.н., профессор  
И.В. МАКАРОВ, д.м.н., профессор  
А.В. МЕНЬКОВ, д.м.н., доцент  
В.Ю. МИХАЙЛИЧЕНКО, д.м.н., профессор  
С.Н. ПАМПУТИС, д.м.н., доцент  
Р.А. ЧЕРНИКОВ, д.м.н.  
В.А. БЕЛОБОРОДОВ, д.м.н., профессор  
А.В. ГОСТИМСКИЙ, д.м.н., профессор  
С.П. ШЕВЧЕНКО, д.м.н., профессор  
И.С. РОМАНОВ, д.м.н.  
В.В. ПОЛЬКИН, к.м.н.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

**FOUNDERS & PUBLISHER**

Endocrinology Research Centre,  
Russian Association of Endocrinologists

«**ENDOCRINE SURGERY**»:

Quarterly peer-review medical journal

**INDEXATION**

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

# Endocrine Surgery

**Vol. 19 Issue 4 October-December 2025**

**QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL  
JOURNAL**

Impact-Factor RSCI 2024

**0,912**

**EDITORIAL CONTACT**

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

**E-mail:** [Endocrinesurgery@endocrincentr.ru](mailto:Endocrinesurgery@endocrincentr.ru)

**WEB:** <https://www.surg-endojournals.ru/>

**PRINTING HOUSE**

LLC "Typography "Printing master"  
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,  
Moscow, Russia, 109518

**EDITOR-IN-CHIEF**

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, professor

**CHAIRMAN**

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

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

VANUSHKO V.E., MD, PhD

**EXECUTIVE SECRETARY**

KIM I.V., MD, PhD

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**EDITORIAL BOARD**

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

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
<p>З.В. Швец, С.В. Дора, Ю.Ш. Халимов, Г.В. Семикова, А.В. Лискер, А.Р. Волкова, А.Б. Колябина, Н.М. Хошафян, Т.А. Лозовая</p> <p><b>ВЛИЯНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ</b></p>	4	<p>Shvets Z.V., Dora S.V., Khalimov Y.S., Semikova G.V., Lisker A.V., Volkova A.R., Kolyabina A.B., Khoshafyan N.M., Lozovaya T.A.</p> <p><b>THE IMPACT OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY ON OVARIAN RESERVE MARKERS IN OBESE FEMALE PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE</b></p>
<p>Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, С.Л. Воробьев, А.А. Семенов, А.Г. Куляш, М.Ю. Амелин</p> <p><b>ТОЛСТОИГОЛЬНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ АГРЕССИВНЫХ ФОРМ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ</b></p>	13	<p>Timofeeva N.I., Chernikov R.A., Sleptsov I.V., Vorobjev S.L., Semenov A.A., Kulyash A.G., Amelin M.U.</p> <p><b>CORE NEEDLE BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA AND OTHER AGGRESSIVE FORMS OF HEAD AND NECK TUMOURS</b></p>
ОБЗОР		REVIEW
<p>А.В. Золотухо, А.А. Успенская, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, В.П. Говорущкина, И.М. Фельдшеров</p> <p><b>ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С АНГИОИНВАЗИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b></p>	22	<p>Zolotoukho A.V., Uspenskaya A.A., Chernikov R.A., Sleptsov I.V., Govorushkina V.P., Fel'dsherov I.M.</p> <p><b>PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH ANGIOINVASION: A LITERATURE REVIEW</b></p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
<p>А.В. Аникиев, Д.Н. Бровин, Е.А. Володько, К.И. Новолодская, Д.А. Пастухова, О.Ю. Латышев, И.С. Чугунов</p> <p><b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЙДИГОМЫ У МАЛЬЧИКА 4 ЛЕТ</b></p>	28	<p>Anikiev A.V., Brovin D.N., Volodko E.A., Novolodskaya K.I., Pastuchova D.A., Latyshev O.Y., Chugunov I.S.</p> <p><b>A CLINICAL CASE OF LEYDIGOMA IN A 4-YEAR-OLD BOY</b></p>

## ВЛИЯНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПРОДОЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ



© З.В. Швец\*, С.В. Дора, Ю.Ш. Халимов, Г.В. Семикова, А.В. Лискер, А.Р. Волкова, А.Б. Колябина, Н.М. Хошафян, Т.А. Лозовая

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Ожирение ассоциировано со снижением овариального резерва (ОР) у женщин репродуктивного возраста, что имеет вклад в развитие бесплодия. Предполагается, что снижение массы тела способствует улучшению фертильности женщины. Наибольшую эффективность в лечении морбидного ожирения показывает бариатрическая хирургия, однако данные о ее влиянии на показатели ОР немногочисленны и противоречивы.

**ЦЕЛЬ.** Оценить влияние лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) на показатели ОР у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Пациенткам от 18 до 40 лет исходно и через 12 месяцев после ЛПРЖ проводилось антропометрическое исследование, оценивались показатели углеводного обмена и косвенные показатели ОР (антимюллеров гормон (АМГ) плазмы и количество антральных фолликулов (КАФ)). По уровню АМГ после ЛПРЖ женщины были разделены на 2 группы: 1 группа — пациентки с АМГ < 1,1 нг/мл, свидетельствующим о снижении ОР (n=19), 2 группа — с АМГ ≥ 1,1 нг/мл (n=30).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 49 пациенток, средний возраст составил 31,0 [29,0–33,0] год. Через 12 месяцев после ЛПРЖ у всех женщин достигнуто снижение массы тела, улучшение показателей углеводного обмена. Исходно уровень АМГ у всех женщин был равен или больше 1,1 нг/мл, что косвенно свидетельствует о сохранном ОР. Уровень АМГ плазмы после ЛПРЖ увеличился с 2,2 [1,5–3,0] нг/мл до 2,5 [0,9–3,0] нг/мл, однако данное изменение оказалось статистически незначимым.

Обе группы пациенток, выделенные по послеоперационной динамике АМГ, были сопоставимы по возрасту. У пациенток 1-й группы (с послеоперационным снижением АМГ) определялись более высокие индекс массы тела (ИМТ) и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR до и после ЛПРЖ, а также более длительный анамнез ожирения. Исходные АМГ и КАФ среди женщин 1-й группы были ниже, при этом у 100% женщин была отягощена наследственность по ранней или преждевременной менопаузе по материнской линии.

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость послеоперационного АМГ с исходным ИМТ, динамикой ИМТ после ЛПРЖ, индексом НОМА-IR до и после операции, а также с длительностью ожирения. При этом обнаружена прямая корреляция послеоперационного АМГ с дооперационным уровнем АМГ, а также с КАФ до и после вмешательства.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Влияние ЛПРЖ на ОР пациенток репродуктивного возраста остается изученным недостаточно. Снижение показателей ОР у некоторых пациенток может указывать на необходимость дальнейшего изучения с целью разработки индивидуальной тактики лечения для женщин детородного возраста с ожирением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бариатрическая хирургия; лапароскопическая продольная резекция желудка; ожирение; овариальный резерв; антимюллеров гормон; количество антральных фолликулов; репродуктивное здоровье; женская фертильность.

## THE IMPACT OF LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY ON OVARIAN RESERVE MARKERS IN OBESE FEMALE PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE

© Zlata V. Shvets\*, Svetlana V. Dora, Yuri Sh. Khalimov, Galina V. Semikova, Anna V. Lisker, Anna R. Volkova, Alexandra B. Kolyabina, Natalya M. Khoshafyan, Tatyana A. Lozovaya

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND.** Obesity is associated with a decrease in ovarian reserve in women of reproductive age, which contributes to the development of infertility. It is assumed that weight loss may improve female fertility. Bariatric surgery is the most effective treatment for morbid obesity; however, data on its impact on ovarian reserve parameters remain limited and conflicting.

**AIM.** To evaluate the impact of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) on ovarian reserve markers in women of reproductive age with obesity.

**MATERIALS AND METHODS.** Women aged 18 to 40 years underwent anthropometric assessments, evaluation of carbohydrate metabolism, and indirect ovarian reserve parameters (plasma anti-Müllerian hormone [AMH] and antral follicle count [AFC]) at baseline and 12 months after LSG.

According to the level of AMH after LSG, patients were divided into two groups: Group 1 — women with AMH < 1.1 ng/mL, indicating a decrease in ovarian reserve (n=19), Group 2 — those with AMH ≥ 1.1 ng/mL (n=30).

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS.** The study included 49 women with a median age of 31.0 [29.0–33.0] years. 12 months after LSG, all participants achieved weight loss and improved carbohydrate metabolism parameters. Initially, the AMH in all women were  $\geq 1.1$  ng/mL, which indirectly indicates a preserved ovarian reserve. Plasma AMH levels increased from 2.2 [1.5–3.0] ng/ml to 2.5 [0.9–3.0] ng/ml after LSG, but this change was not statistically significant.

Both groups, stratified by postoperative AMH dynamics, were comparable in age. Group 1 (demonstrating postoperative AMH reduction) exhibited significantly higher body mass index (BMI) and HOMA-IR values both pre- and postoperatively, along with a more prolonged history of obesity. These patients also presented with lower baseline AMH and AFC values, with all patients (100%) reporting maternal history of early or premature menopause.

Correlation analysis revealed an inverse relationship between postoperative AMH and baseline BMI, BMI dynamics after breast cancer, HOMA-IR index before and after surgery, as well as with the duration of obesity. At the same time, a direct correlation was found between postoperative AMH and preoperative AMH levels, as well as with AFC before and after the intervention.

Correlation analysis demonstrated significant inverse associations between postoperative AMH levels and: preoperative BMI, postoperative BMI reduction, preoperative and postoperative HOMA-IR indices, and duration of obesity. Conversely, we observed positive correlations between postoperative AMH and both preoperative AMH levels and AFC measurements obtained before and after the surgical intervention.

**CONCLUSION.** The impact of LSG on ovarian reserve in reproductive-age women remains insufficiently studied. The observed decline in ovarian reserve markers in some patients highlights the need for further research to optimize personalized treatment strategies for obese women of childbearing age.

**KEYWORDS:** bariatric surgery; laparoscopic sleeve gastrectomy; obesity; ovarian reserve; anti-Müllerian hormone (AMH); antral follicle count (AFC); reproductive health; female fertility.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение в настоящее время является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний во всем мире, чаще встречающимся среди женщин, чем среди мужчин. По прогнозам Всемирного атласа ожирения, к 2030 г. до 22% женщин и до 17% мужчин будут страдать ожирением [1].

Ожирение приводит не только к психосоциальному дискомфорту и снижению качества жизни, но и к ухудшению течения сопутствующих заболеваний, повышению сердечно-сосудистого риска и снижению фертильности. Влияние ожирения на женскую репродуктивную систему осуществляется за счет множества механизмов. Абдоминальное ожирение приводит к формированию инсулинорезистентности. Инсулин, в свою очередь, стимулирует синтез андрогенов в надпочечниках. Дальнейшая ароматизация андрогенов до эстрогенов происходит в подкожно-жировой клетчатке, а при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности данный эффект усиливается. Одновременно в условиях инсулинорезистентности происходит снижение секреции глобулина, связывающего половые гормоны, в печени, что увеличивает биодоступность андрогенов и эстрогенов для тканей-мишеней. Оба этих эффекта нарушают функционирование оси «гипоталамус-гипофиз-яичники» по принципу отрицательной обратной связи, приводя к изменению секреции гонадотропинов, что проявляется овуляторной дисфункцией [2].

Кроме того, жировая ткань способна влиять на женскую репродуктивную систему напрямую путем увеличения синтеза лептина. Гиперлептинемия и формирующаяся со временем лептинорезистентность оказывают негативное влияние на процессы стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников; установлено, что повышение уровня лептина ассоциировано с нарушениями фолликулогенеза и созревания ооцитов [3, 4].

Овариальный резерв (ОР) отражает качество и количество ооцитов женщины. В более узком смысле овариальный резерв показывает количество примордиальных фолликулов [5, 6]. Учитывая тенденцию увеличения возраста деторождения в современном обществе, снижение ОР становится одной из наиболее распространенных проблем в современной клинической репродуктивной медицине [7]. Маркеры ОР включают сывороточные уровни различных биомаркеров, таких как антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и эстрадиол (Э2), и количество антральных фолликулов (КАФ), оцениваемое с помощью трансвагинального УЗИ, при этом наиболее точными на данный момент считаются АМГ и КАФ [5, 8, 9]. Исследования показывают, что ожирение и формирующийся при этом метаболический синдром имеют негативное влияние на овариальный резерв [10]. По результатам метаанализа Moslehi N., концентрации АМГ плазмы значительно ниже у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, при этом уровень АМГ отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [11]. По результатам систематического обзора Prieto-Huecas L., высокий ИМТ связан с уменьшением овариального резерва, о котором косвенно свидетельствуют изменения АМГ плазмы и КАФ [12].

Лечение ожирения приводит к уменьшению выраженности репродуктивных расстройств. В настоящее время основой лечения ожирения остается модификация образа жизни (диетотерапия, рациональные физические нагрузки), при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний и неэффективности к терапии добавляются лекарственные препараты. В случае морбидного ожирения эффективность консервативных методов невысока; установлено, что наиболее эффективным методом лечения в такой ситуации является выполнение бариатрических операций (БО) [13, 14]. Наиболее распространенной БО на данный момент является лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) [15, 16].

Известно, что снижение массы тела после БО способствует наступлению беременности и повышает успех вспомогательных репродуктивных технологий [17, 18, 19], в связи с чем ряд пациенток направляются на БО именно репродуктологами. Однако влияние бариатрической хирургии на ОР изучено недостаточно. По данным мета-анализа Lv B. [20], бариатрические операции приводят к снижению инсулина, общего тестостерона, дегидроэпандростерона, эстрадиола, а также к повышению сывороточного глобулина, связывающего половые гормоны. Несмотря на это, по результатам данного метаанализа, было продемонстрировано снижение АМГ плазмы после выполнения бариатрического оперативного вмешательства. Ограничением для интерпретации указанных данных является то, что у 270 пациенток, возможно, был недиагностированный синдром поликистозных яичников (СПЯ), при котором из-за увеличения выработки АМГ каждым отдельным фолликулом и большим количеством фолликулов в целом наблюдаются уровни АМГ в сыворотке в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной овуляцией, однако это не свидетельствует о более высоких показателях репродуктивных исходов [21, 22]. Кроме того, время наблюдения составляло до 6–12 месяцев после операции.

Таким образом, проведение проспективных исследований, направленных на изучение динамики показателей ОР у пациенток с ожирением после хирургического лечения, является актуальной клинической задачей. Изучение влияния различных методик снижения массы тела на ОР персонализирует подходы к лечению пациенток с ожирением репродуктивного возраста, позволяя сохранить репродуктивный потенциал и качество жизни молодых женщин, что соответствует задачам указа президента Российской Федерации от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» пункту «а»: сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей, поддержка семьи [23].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние бариатрической хирургии на примере наиболее часто выполняемой операции (лапароскопической продольной резекции желудка) на косвенные показатели овариального резерва (антимюллеров гормон плазмы и количество антральных фолликулов) у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное динамическое проспективное одновыборочное сравнительное исследование. Пациенты наблюдались в течение 12 месяцев после выполнения ЛПРЖ.

Настоящее исследование было проведено на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Время проведения исследования: 02.2020–11.2023.

В исследование были включены женщины репродуктивного возраста с ожирением, методом лечения которого была выбрана ЛПРЖ.

**Критерии включения:** женский пол, возраст от 18 до 40 лет, ожирение ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), планируемая ЛПРЖ для лечения ожирения; информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включались женщины репродуктивного возраста независимо от характера менструального цикла (регулярный/нерегулярный), акушерского анамнеза (наличие или отсутствие беременностей в прошлом), фертильного статуса (спонтанная фертильность или диагностированное бесплодие).

**Критерии исключения:** вторичный характер ожирения (гиперкортицизм, гиперпролактинемия, гипотиреоз и другие эндокринопатии), гинекологическая патология (в т.ч. синдром поликистозных яичников), первичная недостаточность яичников (спонтанная или ятрогенная генеза, в том числе хирургическая) ( $АМГ < 1,1 \text{ нг/мл}$ ), беременность и лактация в течение 12 мес. до операции и на момент ее проведения, прием комбинированных оральных контрацептивов или препаратов прогестерона в течение 12 мес. до оперативного вмешательства и на момент ее проведения.

### Методы

Всем участницам проводились антропометрические измерения в утренние часы. Рост и массу тела измеряли с помощью ростомера и электронных весов. ИМТ определяли по формуле:  $ИМТ = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м)}^2$ . Расчет  $\Delta ИМТ$  производился по формуле: (исходный ИМТ – ИМТ через 12 мес. после ЛПРЖ).

Для оценки параметров углеводного обмена было выполнено исследование уровня глюкозы плазмы крови натощак и уровня инсулина натощак. Расчет индекс НОМА-IR производился по формуле:  $НОМА-IR = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}) / 22,5$ . До и после выполнения ЛПРЖ исследовались данные, косвенно характеризующие овариальный резерв: уровень АМГ плазмы; КАФ по данным трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза на 2–5-й день менструального цикла.

По результатам послеоперационного обследования пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа (n=19) — пациентки со снижением уровня АМГ через 12 месяцев после ЛПРЖ  $< 1,1 \text{ нг/мл}$ , что косвенно указывает на снижение овариального резерва, 2 группа (n=30) — пациентки с уровнем АМГ после операции  $\geq 1,1 \text{ нг/мл}$ , что свидетельствует о сохранном объеме овариального резерва.

Среди пациенток обеих групп были изучены анамнестические факторы, предположительно имеющие влияние на ОР: длительность ожирения до операции; количество значимых снижений массы тела (более 10% от исходной массы тела) в течение жизни; статус курения; наличиеотягощенной наследственности по ранней или преждевременной менопаузе у матери; оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе.

### Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест

Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы (Me) и [25%; 75%], где 25% — 1-й квартиль; 75% — 3-й квартиль. Для оценки исследуемых групп использовались непараметрические методы статистики (для сравнения двух независимых выборок с интервальной шкалой применялся критерий Манна-Уитни). Критический уровень значимости ( $p$ ) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

Для оценки взаимосвязей между количественными переменными, не имеющими нормального распределения, был проведен непараметрический корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость корреляций определялась при  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» (протокол заседания локального этического комитета №161 от 21 апреля 2014 г.). Каждая пациентка получала подробную информацию о проводимом исследовании и давала письменное информированное согласие на участие.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 49 пациенток от 25,0 до 36,0 лет, медиана возраста составила 31,0 [29,0–33,0] год. Всем пациенткам была выполнена ЛПРЖ по стандартной методике [24]. Результаты клинко-лабораторных данных до и после ЛПРЖ у обследованных женщин представлены в таблице 1.

Предоперационный ИМТ был равным 44,1 [39,3–47,2] кг/м<sup>2</sup>, при этом 34 пациентки (69,4%) имели ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>. Длительность ожирения до операции составила 10 [6–16] лет, при этом в среднем имелось 4 [2–6] эпизода значимого снижения массы тела (снижения массы тела более чем на 10% от исходной) с последующим набором веса. Глюкоза венозной плазмы натощак составила 5,4 [5,1–5,8] ммоль/л, инсулин — 34,9 [22,5–44,7] мкЕд/мл, индекс НОМА-IR был рассчитан как 8,1 [5,2–10,7]. У 95,8% ( $n=46$ ) женщин индекс НОМА-IR оказался выше 2,7, что свидетельствует

о наличии инсулинорезистентности у данных пациенток. Через 12 месяцев после ЛПРЖ у всех опрошенных пациенток было достигнуто снижение массы тела, ИМТ составила 10,2 (8,9–14,6) кг/м<sup>2</sup>, послеоперационный ИМТ составил 31,6 [29,4–34,0] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ). После выполнения ЛПРЖ отмечалось улучшение показателей углеводного профиля: снижение уровня глюкозы плазмы натощак до 5,2 [5,0–5,9] ммоль/л ( $p>0,05$ ), инсулина до 26,7 [13,2–35,5] мкЕд/мл ( $p=0,005$ ), НОМА-IR до 4,8 [2,8–8,1] ( $p=0,000$ ), при этом частота синдрома инсулинорезистентности снизилась до 74,4% ( $n=36$ ).

Далее были исследованы показатели овариального резерва (табл. 1). Исходный уровень АМГ плазмы среди всех пациенток составил 2,2 [1,5–3,0] нг/мл, при этом у всех пациенток предоперационный уровень АМГ плазмы был более или равен 1,1 нг/мл, то есть значимого снижения овариального резерва не наблюдалось ни у одной пациентки. КАФ по данным ультразвукового исследования органов малого таза было равным 6,5 [5,0–7,0]. Через 12 мес. после выполнения ЛПРЖ уровень АМГ плазмы повысился и составил 2,5 [0,9–3,0] нг/мл, однако данное изменение не показало статистическую значимость ( $p=0,119$ ). При этом у 27 пациенток было зарегистрировано снижение АМГ, у 21 — повышение, а у 1 пациентки АМГ остался на прежнем уровне. При этом КАФ после ЛПРЖ снизилось до 4,8 [3,5–6,5] ( $p=0,006$ ).

Далее отобранные в исследование женщины были разделены на группы согласно уровню АМГ плазмы через 12 мес. после выполнения ЛПРЖ. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту ( $p>0,05$ ). Были проанализированы все изучаемые показатели в зависимости от динамики АМГ после ЛПРЖ. В таблице 2 представлены клинко-anamнестическая характеристика, антропометрические данные, показатели углеводного профиля и показатели овариального резерва обследованных женщин в зависимости от послеоперационной динамики АМГ плазмы.

Среди пациенток обеих групп было достигнуто значимое снижение массы тела и показателей инсулинорезистентности ( $p<0,05$  во всех случаях), однако у пациенток с послеоперационным снижением АМГ  $< 1,1$  нг/мл (группа 1) определялись более высокий ИМТ до и после ЛПРЖ, более длительный анамнез ожирения, большее число эпизодов значимого снижения массы тела, а также более высокие значения индекса НОМА-IR до и после ЛПРЖ по сравнению с пациентками 2 группы ( $p<0,05$  во всех случаях).

Таблица 1. Антропометрические, лабораторные и инструментальные данные обследованных женщин до и после лапароскопической продольной резекции желудка

Показатель \ Группа	Исходно, до ЛПРЖ	После ЛПРЖ	Статистическая значимость
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	44,1 [39,3–47,2]	31,6 [29,4–34,0]	$p=0,000$
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,4 [5,1–5,8]	5,2 [5,0–5,9]	$p>0,05$
Инсулин плазмы, мкМЕ/л	34,9 [22,5–44,7]	26,7 [13,2–35,5]	$p=0,000$
НОМА-IR	8,1 [5,2–10,7]	4,8 [2,8–8,1]	$p=0,000$
АМГ, нг/мл	2,2 [1,5–3,0]	2,5 [0,9–3,0]	$p=0,119$
КАФ	6,5 [5,0–7,0]	4,8 [3,5–6,5]	$p=0,006$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АМГ — антимюллеров гормон плазмы; КАФ — количество антральных фолликулов.

**Таблица 2.** Клинико-анамнестическая характеристика, антропометрические данные и косвенные показатели овариального резерва обследованных женщин в зависимости от послеоперационной динамики антимюллера гормона плазмы

Показатель	Группа 1 (АМГ < 1,1 нг/мл после ЛПРЖ)	Группа 2 (АМГ ≥ 1,1 нг/мл после ЛПРЖ)	Статистическая значимость
Возраст, лет	31 [29–32]	30 [29–33]	p > 0,05
ИМТ до ЛПРЖ, кг/м <sup>2</sup>	46,2 [44,1–49,5]	40,4 [38,2–45,1]	p = 0,001
ИМТ после ЛПРЖ, кг/м <sup>2</sup>	32,6 [30,1–34,4]	30,1 [29,3–32,2]	p = 0,001
Длительность ожирения, лет	11,0 [8,0–14,0]	5,0 [5,0–8,0]	p = 0,000
Количество эпизодов значимого снижения массы тела	6,0 [5,0–7,0]	3,0 [2,0–4,0]	p = 0,000
Наследственность по ранней или преждевременной менопаузе у матери	У 100% есть	У 23,8% — есть, у 76,2% — нет	p = 0,000
АМГ до ЛПРЖ, нг/мл	1,42 [1,37–1,79]	2,7 [2,20–3,20]	p = 0,000
АМГ после ЛПРЖ, нг/мл	0,9 [0,8–0,92]	2,9 [2,7–3,3]	p = 0,000
КАФ до ЛПРЖ	3,5 [3,0–4,0]	7,5 [6,5–7,5]	p = 0,000
КАФ после ЛПРЖ	3,5 [3,0–4,0]	6,5 [5,5–7,5]	p = 0,000
Статус курения	84,2% курящих, 15,8% некурящих	20,0% курящих, 80,0% некурящих	p = 0,000
Количество выкуриваемых в день сигарет	15 [10–20]	13 [8–18]	p > 0,050
Длительность курения, лет	5 [4–6]	8 [7–9]	p > 0,050
Индекс пачка-лет	60 [40–100]	93 [58–153]	p > 0,050

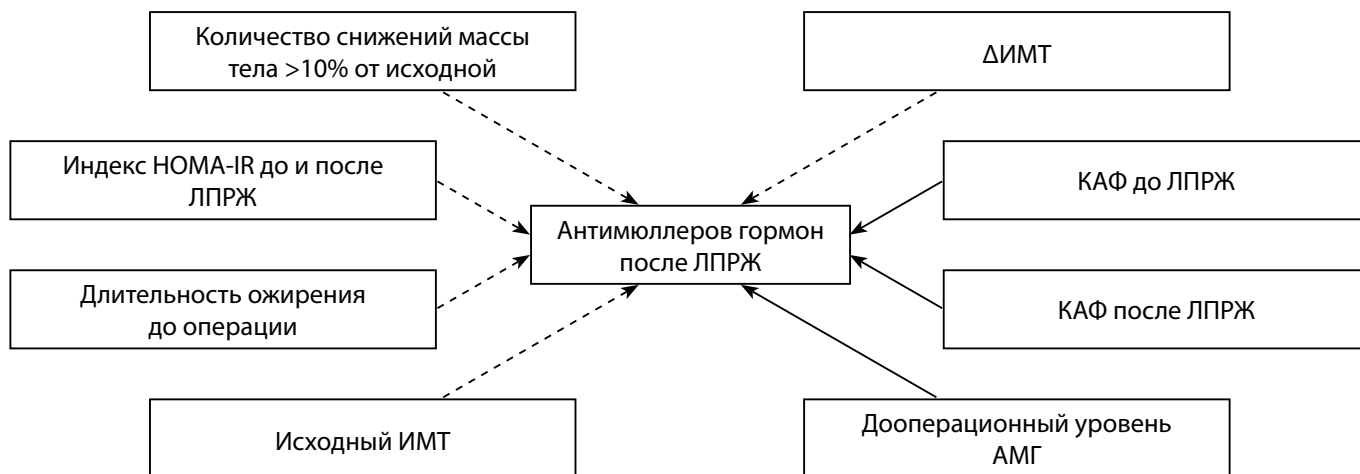
**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела; ЛПРЖ — лапароскопическая продольная резекция желудка; АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов.

При исследовании параметров ОР было выявлено, что пациентки 1 группы исходно имели более низкие значения АМГ и КАФ (p < 0,05 во всех случаях). Кроме того, в группе пациенток со снижением АМГ и КАФ после ЛПРЖ у 100% женщин была отягощена наследственность по ранней или преждевременной менопаузе по материнской линии.

Обращают внимание достоверные различия в статусе курения среди пациенток обеих групп. Среди пациенток со снижением показателей ОР после операции 84,2% за-

явили об активном статусе курения, при этом различия в количестве выкуриваемых в день сигарет, длительности курения и индексе пачка-лет статистически значимо не различались.

Был выполнен корреляционный анализ. Факторы, имеющие статистически значимую корреляцию с уровнем АМГ после ЛПРЖ, представлены на рисунке 1. Была выявлена значимая обратная корреляция между послеоперационным уровнем АМГ и исходным ИМТ (r = -0,508; p = 0,000), а также с изменением ИМТ (ΔИМТ) (r = -0,593;



**Рисунок 1.** Факторы, коррелирующие с уровнем антимюллера гормона плазмы через 12 месяцев после выполнения лапароскопической продольной резекции желудка. Сплошной линией показаны прямые связи; пунктирной линией — обратные связи.

**Примечание:** АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов; ЛПРЖ — лапароскопическая продольная резекция желудка; ИМТ — индекс массы тела.

$p=0,000$ ), при этом значимой связи АМГ с ИМТ, достигнутым после ЛПРЖ, найдено не было ( $p=0,428$ ). Значение АМГ плазмы после ЛПРЖ имело обратную корреляцию с индексом инсулинорезистентности НОМА до ( $r=-0,629$ ;  $p=0,000$ ) и после ( $r=-0,716$ ;  $p=0,000$ ) операции, а также с длительностью ожирения ( $r=-0,408$ ;  $p=0,007$ ) и количеством снижения массы тела более, чем на 10% от исходной массы ( $r=-0,578$ ;  $p=0,000$ ). Не было выявлено статистически значимых корреляций АМГ после ЛПРЖ с возрастом пациенток ( $p>0,05$ ).

АМГ после операции имел прямую корреляцию с дооперационным уровнем АМГ ( $r=0,743$ ;  $p=0,000$ ), а также с КАФ до ЛПРЖ ( $r=0,589$ ;  $p=0,000$ ) и после нее ( $r=0,725$ ;  $p=0,000$ ). Корреляций с числом беременностей в анамнезе выявлено не было ( $p>0,05$ ).

### Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение негативно влияет на репродуктивную функцию женщин. Бариатрическая хирургия, в частности лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ), является эффективным методом снижения массы тела, но ее влияние на овариальный резерв (ОР) остается дискуссионным. В нашем исследовании через 12 месяцев после ЛПРЖ уровень антимюллерова гормона (АМГ) увеличился с 2,2 до 2,5 [0,9–3,0] нг/мл, однако изменение не было статистически значимым ( $p=0,119$ ). Подобные данные представлены в работе Pilone V., где через 6 месяцев после ЛПРЖ наблюдался рост АМГ, но через 3 месяца изменений не отмечалось [25]. В исследовании Vuuyukaba M. у пациенток без СПЯ уровень АМГ увеличился с  $1,35\pm 0,76$  до  $6,23\pm 1,47$  нг/мл ( $p<0,001$ ) [26].

В то же время в нашей выборке отмечено снижение количества антральных фолликулов (КАФ) с 6,5 [5,0–7,0] до 4,8 [3,5–6,5] ( $p=0,006$ ). У 27 пациенток зафиксировано снижение АМГ, при этом у 19 из них (38,7%) уровень АМГ снизился ниже 1,1 нг/мл, что может свидетельствовать об ухудшении ОР. Негативное влияние БО на ОР подтверждается данными литературы. Так, в исследовании Vincentelli C. ( $n=39$ ) выявлено снижение АМГ на 18% через 6 месяцев и на 32% через 12 месяцев после БО (ЛПРЖ и гастрощунтирование) ( $p=0,010$  и  $p=0,001$ ) [27]. В работе Bhandari S. ( $n=75$ ) через 6 месяцев после операции у пациенток без СПЯ уровень АМГ снизился с  $1,77\pm 0,80$  до  $1,18\pm 0,84$  нг/мл ( $p<0,001$ ) [28]. Однако Milone и соавт. не обнаружили значимых изменений АМГ после ЛПРЖ, несмотря на улучшение результатов ВРТ [29].

Одним из возможных механизмов снижения АМГ является инсулинорезистентность. В нашем исследовании женщины с выраженным снижением АМГ имели более длительный стаж ожирения, а также более высокий ИМТ и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR как на дооперационном, так и на послеоперационном этапе. В исследовании Andreu A. уровень АМГ снижался через 12 месяцев после ЛПРЖ, при этом была выявлена положительная корреляция между АМГ и концентрациями инсулина [30]. Негативное влияние резистентности к инсулину было подтверждено в исследовании Li Y. даже

среди женщин с нормальной массой тела: инсулинорезистентность ассоциировалась с низким ответом яичников в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [31].

Значительное снижение массы тела после ЛПРЖ также может влиять на ОР. В нашем исследовании у пациенток со снижением АМГ отмечалось более выраженное снижение ИМТ и частые эпизоды колебания массы тела в анамнезе. В работе Andreu A. было показано, что снижение массы тела на 10 кг ассоциировалось с уменьшением АМГ на 0,357 нг/мл ( $p=0,014$ ) [30].

Генетическая предрасположенность также играет важную роль. У всех пациенток со снижением АМГ после ЛПРЖ отмечена отягощенная наследственность по ранней или преждевременной менопаузе. Согласно литературным данным, родственники 1-й степени пациенток с первичной недостаточностью яичников имеют 18-кратно повышенный риск развития данной патологии [32]. Также согласно данным литературы, низкий уровень АМГ ( $<0,62$  нг/мл) по сравнению с нормальным АМГ был связан с более ранним возрастом менопаузы у матери [33]. Таким образом, ЛПРЖ может выступать триггером, ускоряющим естественное истощение овариального резерва при наличии наследственной предрасположенности.

Отрицательное влияние на ОР оказывает курение. По данным литературы, оно снижает ОР на 20% и ускоряет наступление менопаузы [34, 35]. Никотин и полициклические ароматические углеводороды вызывают апоптоз гранулезных клеток и повреждают примордиальные фолликулы [36, 37]. В нашей работе была выявлена значимая связь между снижением АМГ и фактом курения, независимо от его стажа и интенсивности.

Не исключен вклад психологического стресса, имеющего места как при подготовке к операции, так и в послеоперационном периоде. Отрицательное влияние психологического, особенно хронического, стресса на функцию яичников известно: психологический стресс подавляет гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатико-надпочечниково-медуллярную оси. Это вызывает повышенный апоптоз гранулезных клеток, снижение качества ооцитов и чрезмерную активацию примордиальных фолликулов, что приводит к снижению резерва яичников. Между тем психологический стресс приводит к нарушению системы эндотелина сосудов яичников, что приводит к сужению сосудов яичников и нарушению микроциркуляции [38].

Другим возможным объяснением динамики показателей ОР после ЛПРЖ является хирургический стресс-ответ. Изменения в воспалительном статусе и оксидативный стресс могут иметь влияние на функцию яичников, провоцируя апоптоз фолликулярных клеток [39–42].

Таким образом, влияние ЛПРЖ на овариальный резерв многогранно и требует дальнейшего изучения. Результаты данного исследования открывают перспективы для персонализации лечебной тактики при ожирении у пациенток фертильного возраста, позволяя сохранить их репродуктивный потенциал и повысить качество жизни, что соответствует задачам указа президента Российской Федерации от 07.05.2024 №309 «О национальных целях развития Российской

Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» в пункте «а»: сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей, поддержка семьи. Дальнейшие исследования должны включать большие выборки, группы сравнения и анализ различных методов снижения массы тела. Перспективным направлением является использование методов машинного обучения для предикции снижения ОР после бариатрических операций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние бариатрической хирургии, в частности лапароскопической продольной резекции желудка, на овариальный резерв женщин репродуктивного возраста остается недостаточно изученным. В ходе нашего исследования выявлено, что у части пациенток после ЛПРЖ наблюдается снижение косвенных показателей овариального резерва, включая уровень АМГ в плазме и КАФ по данным ультразвукового исследования.

Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего углубленного изучения данной проблемы. В перспективе мы планируем расширение исследования с увеличением выборки, проведением длительного динамического наблюдения и анализом влияния дополнительных факторов, таких как генетическая предрасположенность, эндокринные нарушения и скорость снижения массы тела. Уточнение механизмов влияния бариатрических операций на овариальный резерв позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с ожирением, повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий и раз-

работать персонализированные стратегии сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста.

## 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.** Швец З.В. — получение и анализ данных, статистический анализ полученных данных, интерпретация результатов, написание статьи; Дора С.В. — разработка дизайна исследования; отбор, обследование и лечение пациентов; сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Халимов Ю.Ш. — планирование исследования, внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Семикова Г.В. — участие в разработке дизайна исследования; отбор, обследование и лечение пациентов; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Лискер А.В. — участие в разработке дизайна исследования; внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи; Волкова А.Р. — согласование концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Колябина А.Б., Хошафян Н.М., Лозовая Т.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ клинической информации, обсуждение результатов.

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 и добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Obesity Federation. *World Obesity Atlas 2025*. London: World Obesity Federation; 2025. Accessed 2025 Jun 30. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>
- Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Медицинский вестник Юга России*. — 2020. — Т.11. — №3. — С. 15–19. doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19>
- Barbouni K, Jotautis V, Metallinou D, et al. When weight matters: how obesity impacts reproductive health and pregnancy - a systematic review. *Curr Obes Rep*. 2025;14(1):37. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-025-00629-9>
- Sharma Y, Galvão AM. Maternal obesity and ovarian failure: is leptin the culprit? *Anim Reprod*. 2023;19(4):e20230007. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-3143-AR2023-0007>
- Kesharwani DK, Mohammad S, Acharya N, et al. Fertility With Early Reduction of Ovarian Reserve. *Cureus*. 2022;14(10):e30326. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30326>
- Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361–73. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>
- Zhu Q, Li Y, Ma J, Ma H, Liang X. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):208. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x>
- Salemi F, Jambarsang S, Kheirikhah A, et al. The best ovarian reserve marker to predict ovarian response following controlled ovarian hyperstimulation: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):303. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02684-0>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151–1157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
- Balkan F, Cetin N, Usluogullari CA, Unal OK, Usluogullari B. Evaluation of the ovarian reserve function in patients with metabolic syndrome in relation to healthy controls and different age groups. *J Ovarian Res*. 2014;Jun(10):7:63. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-63>
- Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25(9):1046–1055. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001116>
- Prieto-Huecas L, Piera-Jordán C, Serrano De La Cruz-Delgado V, et al. Assessment of Nutritional Status and Its Influence on Ovarian Reserve: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(10):2280. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15102280>
- Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(12):1345–1356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.08.013>
- Pipek LZ, Moraes WAF, Nobetani RM, et al. Surgery is associated with better long-term outcomes than pharmacological treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):9521. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57724-5>
- International Federation for Surgery for Obesity and Metabolic Disorders. 8TH GLOBAL REGISTRY REPORT. 2023. URL: <https://www.ifso.com/pdf/8th-ifso-registry-report-2023.pdf> (accessed 2024 Jun 26)
- Bareoreg. Российский национальный бариатрический реестр. URL: <https://bareoreg.ru/#> (accessed 2024 Jun 26)
- Makhsofi BR, Ghobadi P, Otaghi M, Tardeh Z. Impact of bariatric surgery on infertility in obese women: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86:7042–7048. doi: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002657>

18. Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022;118(3):456-462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.020>
19. Snoek KM, Steegers-Theunissen RPM, Hazebroek EJ, et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):1030-1055. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab022>
20. Lv B, Xing C, He B. Effects of bariatric surgery on the menstruation- and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(1):148-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.09.008>
21. Kataoka J, Larsson I, Björkman S, Eliasson B, Schmidt J, Stener-Victorin E. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity - Effects of a structured weight loss programme. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):750-758. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14098>
22. Delamuta LC, Fassolas G, Dias Júnior JA, Henrique LFO, Izzo FPM, Izzo CR. Antimüllerian hormone levels and IVF outcomes in polycystic ovary syndrome women: a scoping review. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(2):299-305. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230059>
23. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 N 309. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года. URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50542>.
24. Хациев Б.Б., Кузьминов А.Н., Джанибекова М.А., Узденов Н.А. Техника выполнения лапароскопической продольной резекции желудка при морбидном ожирении // *Эндоскопическая хирургия*. — 2018. — Т. 24. — No1. — С. 38-41. doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201824138-41>
25. Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, et al. Evaluation of anti-Müller hormone AMH levels in obese women after sleeve gastrectomy. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):548-551. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1559285>
26. Buyukkaba M, Turgut S, Ilhan MM, et al. Anti-Müllerian Hormone Levels Increase After Bariatric Surgery in Obese Female Patients With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*. 2022;54(3):194-198. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1756-4798>
27. Vincentelli C, Maraninchi M, Valéro R, et al. One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Müllerian-hormone levels in severely obese women. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1317-1324. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1196-3>
28. Bhandari S, Ganguly I, Bhandari M, et al. Effect of sleeve gastrectomy bariatric surgery-induced weight loss on serum AMH levels in reproductive aged women. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(10):799-802. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1169267>
29. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women?. *Obes Surg*. 2017;27(8):2106-2112. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2614-9>
30. Andreu A, Flores L, Méndez M, et al. Impact of bariatric surgery on ovarian reserve markers and its correlation with nutritional parameters and adipokines. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1284576 doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1284576>
31. Li Y, Zhang S, Zhang C. Association of HOMA-IR with unexpected poor ovarian response in non-obese women in poseidon 1: a retrospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2024;17:174. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01491-4>
32. Verrilli L, Johnstone E, Welt C, Allen-Brady K. Primary ovarian insufficiency has strong familiarity: results of a multigenerational genealogical study. *Fertil Steril*. 2023;119(1):128-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.027>
33. Selter J, Truong T, Erkanli A, Steiner A. Association between anti-Müllerian hormone and mother's age at menopause. *Fertil Steril*. 2021;116(3):e359-e360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.964>
34. Белесбек С.О., Бориходжаева А.П., Султан А.Б., Жарылкапова Т.М., Турсьналы А.Е., Омирзак А.Б., Кожашева А.Е. Влияние курения на менопаузу (литературный обзор) // *Вестник КазНМУ*. — 2021. — №1.
35. Cui J, Wang Y. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of tobacco smoke, its clinical harm, and treatment. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01330-y>
36. Cheng SF, Qin XS, Han ZL, et al. Nicotine exposure impairs germ cell development in human fetal ovaries cultured in vitro [published correction appears in *Aging (Albany NY)*]. 2018;10(7):1556-1574. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.101492>
37. Oladipupo I, Ali T, Hein DW, et al. Association between cigarette smoking and ovarian reserve among women seeking fertility care. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278998. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278998>
38. Hu Y, Wang W, Ma W, et al. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review). *Int J Mol Med*. 2025;55(2):34. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5475>
39. Li, X., Li, C., Yang, J. et al. Associations of the levels of adipokines and cytokines in individual follicles with in vitro fertilization outcomes in women with different ovarian reserves. *J Ovarian Res*. 2025;18:11. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01594-6>
40. Abhari S, Lu J, Hipp HS, et al. A Case-Control Study of Follicular Fluid Cytokine Profiles in Women with Diminished Ovarian Reserve. *Reprod. Sci*. 2022;29(8):2515-2524. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00757-2>
41. Абсарарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., Зураева З.Т., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Особенности иммунологического статуса пациенток с аменореей (обзор литературы). // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024 — 70(6) — 118-126. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13456>
42. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar J, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Швец Злата Викторовна [Zlata V. Shvets]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. [address: 6-8 L. Tolstoy st., 197022, St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9218-8133>; Researcher ID: LUZ-2553-2024; eLibrary SPIN: 7987-5279; e-mail: shvetzlata31@gmail.com

Дора Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Dora, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; eLibrary SPIN: 9845-0065; e-mail: doras2001@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., проф. [Yuri Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Семикова Галина Владимировна, к.м.н. [Galina V. Semikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: semikovagv@yandex.ru

Лискер Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Lisker, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; e-mail: a.lisker@mail.ru

Волкова Анна Ральфовна, д.м.н., проф. [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; eLibrary SPIN: 4007-1288; e-mail: volkovaa@mail.ru

Колябина Александра Борисовна [Alexandra B. Kolyabina]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3136-3509>; e-mail: kolyabinas@yandex.ru

**Хошафян Наталья Михайловна** [Natalya M. Khoshafyan]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7692-2371>;  
e-mail: [khoshafyan.n@yandex.ru](mailto:khoshafyan.n@yandex.ru)

**Лозовая Татьяна Александровна**, к.м.н. [Tatyana A. Lozovaya, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2592-8347;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6589-5754>; e-mail: [lozota@inbox.ru](mailto:lozota@inbox.ru)

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

#### **ИНФОРМАЦИЯ:**

Рукопись получена: 21.04.2025. Рукопись одобрена: 07.07.2025. Received: 21.04.2025. Accepted: 07.07.2025.

#### **ЦИТИРОВАТЬ:**

Швец З.В., Дора С.В., Халимов Ю.Ш., Семикова Г.В., Лискер А.В., Волкова А.Р., Колябина А.Б., Хошафян Н.М., Лозовая Т.А. Влияние лапароскопической продольной резекции желудка на показатели овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №4. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13013>

#### **TO CITE THIS ABSTRACT:**

Shvets ZV, Dora SV, Khalimov YuSh, Semikova GV, Lisker AV, Volkova AR, Kolyabina AB, Khoshafyan NM, Lozovaya TA. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on ovarian reserve markers in obese female patients of reproductive age. *Endocrine surgery*. 2025;19(4):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13013>

## ТОЛСТОИГОЛЬНАЯ БИОПСИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ АГРЕССИВНЫХ ФОРМ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ



© Н.И. Тимофеева<sup>1\*</sup>, Р.А. Черников<sup>1</sup>, И.В. Слепцов<sup>1</sup>, С.Л. Воробьев<sup>2</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>, А.Г. Куляш<sup>1</sup>, М.Ю. Амелин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Агрессивные новообразования органов головы и шеи остаются значимой медико-социальной проблемой из-за трудностей ранней верификации диагноза и подбора молекулярно-персонализированной терапии. Ключевым является максимально быстрая и точная морфологическая диагностика (гистология, иммуногистохимия, молекулярно-генетические тесты). Тонкоигольная аспирационная биопсия часто недостаточна для решения этих задач, особенно при крупноразмерных и быстро растущих опухолях, а также после лучевой терапии, когда выраженный фиброз снижает информативность цитологии. Альтернативой инцизионной биопсии, сопряженной с анестезиологическими рисками у пациентов с массивными опухолевыми конгломератами шеи, является толстоигольная биопсия, позволяющая получить репрезентативные столбики ткани для полноценного гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования в сжатые сроки.

**ЦЕЛЬ.** Оценить информативность, клиническую значимость и безопасность толстоигольной биопсии в диагностике анапластической карциномы щитовидной железы, лимфопролиферативных и других агрессивных опухолей шеи, включая возможность выполнения валидных гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований на полученном материале и влияние результатов на выбор начальной терапевтической тактики.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В период 2017–2025 гг. в КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ всего выполнена 131 толстоигольная биопсия пациентам с анапластической карциномой щитовидной железы, лимфопролиферативными заболеваниями и другими агрессивными опухолями. Подробно описана методика толстоигольной биопсии образований шеи.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди всех пациентов, кому выполнена толстоигольная биопсия, на основании гистологического и иммуногистохимического методов исследования диагноз «Анапластическая карцинома» установлен 79 пациентам (60,3%), «лимфома» — 22 пациентам (16,8%), другие опухоли и неопухолевые заболевания — 30 пациентам (22,9%). По данным генетических исследований, мутация BRAFV600E выявлена у 27 пациентов с анапластической карциномой, выявлена одна мутация в кодоне 61 NRAS по типу Q61K (181C>A); один случай мутации — в гене NTRK3 (ex15).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Толстоигольная биопсия опухолей щитовидной железы, шеи и лимфоузлов шеи является простым, минимально инвазивным и эффективным вмешательством, обладающим высокой информативностью и диагностическим значением. Преимуществом этого метода является возможность получения достаточного материала для исследования структурных и клеточных характеристик опухоли, проведения валидных иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** толстоигольная биопсия; анапластическая карцинома щитовидной железы; опухоли головы и шеи.

## CORE NEEDLE BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA AND OTHER AGGRESSIVE FORMS OF HEAD AND NECK TUMOURS

© Natalia I. Timofeeva<sup>1\*</sup>, Roman A. Chernikov<sup>1</sup>, Ilya V. Sleptsov<sup>1</sup>, Sergey L. Vorobjev<sup>2</sup>, Arseny A. Semenov<sup>1</sup>, Alexey G. Kulyash<sup>1</sup>, Michail U. Amelin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>National Centre for Clinical Morphological Diagnostics, Saint-Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** The most aggressive head and neck malignant tumours are still a great medical and social problem due to the known difficulties both at the diagnostic stage and in the choice of molecular-personalized treatment strategy. The most rapid and accurate morphological (histological, immunohistochemical, molecular genetic) diagnosis is of fundamental importance. Fine-needle aspiration biopsy is often insufficient for these tasks, particularly in large, rapidly growing tumors and after radiotherapy, when pronounced fibrosis reduces the diagnostic yield of cytology. An alternative to incisional biopsy — which carries anesthetic risks in patients with bulky cervical tumor masses — is core needle biopsy, which enables procurement of representative tissue cores for comprehensive histologic, immunohistochemical, and molecular-genetic studies within a short timeframe.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**AIM:** To evaluate the diagnostic yield, clinical utility, and safety of core needle biopsy in the workup of anaplastic thyroid carcinoma, lymphoproliferative disorders, and other aggressive neck tumors, including the feasibility of performing valid histologic, immunohistochemical, and molecular-genetic assays on the obtained material and the impact of the results on initial therapeutic decision-making.

**MATERIALS AND METHODS:** In the period 2017–2025, a total of 131 core needle biopsies were performed at Saint-Petersburg State University for patients with anaplastic thyroid carcinoma, lymphoproliferative diseases and other aggressive tumours. The technique of core needle biopsy of neck tumours is described in detail.

**RESULTS:** Among all patients who underwent core needle biopsy, on the basis of histological and immunohistochemical methods the diagnosis of anaplastic carcinoma was established in 79 patients (60.3%), lymphoma — in 22 patients (16.8%), other tumours and non-tumours — in 30 patients (22.9%). According to the data of genetic studies, BRAFV600E mutation was detected in 27 patients with anaplastic carcinoma, one mutation in NRAS codon 61 of Q61K type (181C>A); one case of mutation in NTRK3 gene (ex15) was detected.

**CONCLUSION:** Core needle biopsy of thyroid, neck tumours and neck lymph nodes is a simple, minimally invasive and effective intervention with high informative and diagnostic value. The advantage of this method is the possibility of obtaining sufficient material to study the structural and cellular characteristics of the tumour, to perform valid immunohistochemical and molecular genetic studies.

**KEYWORDS:** core needle biopsy; anaplastic thyroid carcinoma; head and neck tumours.

## ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее агрессивные злокачественные опухоли органов головы и шеи по-прежнему являются большой медико-социальной проблемой в связи с известными трудностями как на диагностическом этапе, так и при выборе наиболее эффективной тактики лечения. В случае крупных и быстро растущих опухолей принципиально важным является максимально быстрая и точная морфологическая и клиническая диагностика для подбора оптимального лечения [1]. В настоящее время для диагностики агрессивных опухолей головы и шеи совсем недостаточно лишь тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием, даже в случаях неоплазий щитовидной железы (ЩЖ), дополненной при необходимости смывами на тиреоглобулин, кальцитонин или определение значимых мутаций, в частности мутации в гене BRAF V600E. Необходим достаточный фрагмент опухоли для проведения максимально полного гистологического и иммуногистохимического исследований для верификации опухолевого процесса и выбора лечебной тактики [2, 3, 4]. Ранее традиционным методом считалось выполнение инцизионной биопсии опухолей под общей или местной (реже) анестезией. Надо учитывать, что у большинства пациентов на момент первичной диагностики уже имеется широко распространенный процесс: объемный опухолевый конгломерат на шее, нередко смещающий и сдавливающий трахею и пищевод, или даже инфильтрирующий органы и сосуды шеи, что нередко сопровождается жизнеугрожающим состоянием. Проведение общей анестезии такому пациенту крайне сложно и сопряжено с очень высокими рисками. К тому же процесс подготовки пациента к операции, проведение предоперационных анализов и обследований отнимает много времени, затягивает постановку диагноза и начало лечения. Кроме того, для некоторых пациентов инцизионная биопсия сопряжена с риском инфицирования, травмирования структур нервов или крупных сосудов, формирования относительно больших рубцов, которые могут затруднить в дальнейшем хирургическое лечение [5]. Поэтому альтернативой по-

добной диагностической операции стала толстоигольная биопсия с получением столбиков опухолевой ткани для последующей морфологической диагностики — гистологического, иммуногистохимического исследований, при необходимости — определения мутационного профиля опухоли. Толстоигольная биопсия также имеет преимущество и над тонкоигольной биопсией в случаях необходимости получения достаточного морфологического материала у пациентов, перенесших лучевую терапию. После нее у пациентов с течением времени обычно развивается выраженный фиброз или гранулематозная реакция, что существенно снижает информативность тонкоигольной биопсии.

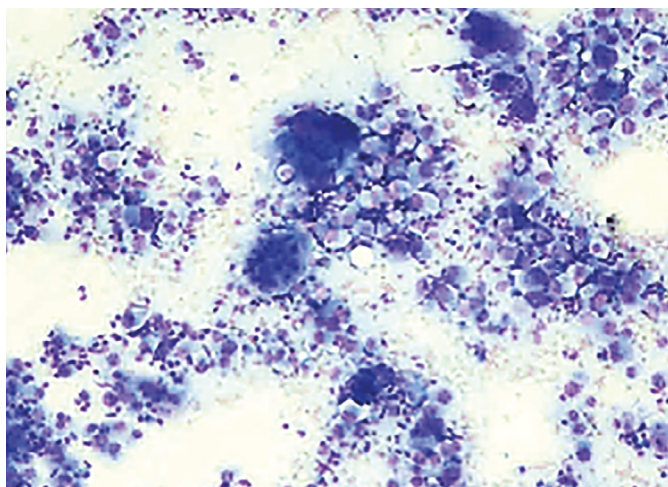
Показаниями к проведению толстоигольной биопсии являются быстро растущие опухоли на шее – в щитовидной железе, в лимфатических узлах, опухоли окологортани, в боковых зонах шеи, пара- и ретротрахеальной локализации, в надключичных областях.

Наиболее агрессивной и опасной опухолью с быстрой прогрессией является анапластическая карцинома щитовидной железы (АК ЩЖ). Помимо широкого местного распространения опухоли на шее, на момент первичной диагностики зачастую имеются и отдаленные метастазы. Средняя продолжительность жизни пациентов с АК ЩЖ до относительно недавнего времени составляла 3–5 месяцев. Диагноз устанавливался уже на поздних стадиях, всех пациентов с АК ЩЖ тогда считали довольно однородной группой, а подход к лечению основывался по принципу «от безысходности» и всегда начинался с хирургического этапа, заканчивавшегося зачастую трахеостомией, гастростомией с последующим назначением химиотерапии. Такое лечение часто не только не улучшало качество жизни пациентов, но и не приводило к увеличению ее продолжительности. В последние годы в связи с улучшением качества диагностики и появлением новых методов лечения появился избирательный подход в лечении пациентов с АКЩЖ, поменялся алгоритм этапности лечения таких пациентов. Появился опыт подбора групп пациентов с персонифицированным аргументированным эффективным лечением новыми методами — таргетная терапия, иммунотерапия, лучевая терапия, модулированная по интенсивности.

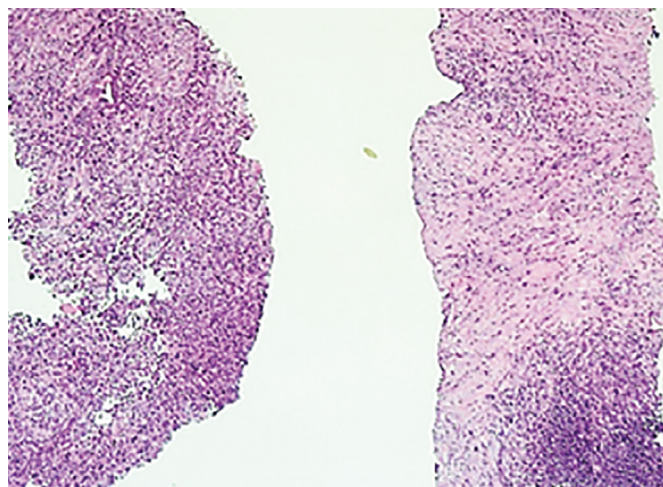
Усовершенствованный измененный алгоритм этапности лечения у пациентов с АКЩЖ позволил существенно продлить показатели общей выживаемости и качества жизни таких пациентов.

Диагностика у таких пациентов начинается с тонкоигльной биопсии (рис. 1), на основании которой в течение 1–3 часов цитологически устанавливается подозрение на анапластическую карциному, что диктует необходимость ускорения дальнейшей диагностики с целью морфологической верификации диагноза и назначения соответствующего лечения [6, 7]. В связи с чем сразу после ТАБ выполняется толстоигльная биопсия с получением 2–3 столбиков опухолевой ткани (рис. 2) для гистологического (рис. 3) и иммуногистохимического (рис. 4) подтверждения диагноза, молекулярной диагностики с целью уточнения подгруппы пациентов с АКЩЖ. Длительность гистологического исследования обычно составляет 1–2 дня. Еще 1–2 дня уходят на выполнение иммуногистохимического исследований. Молекулярная диагностика на-

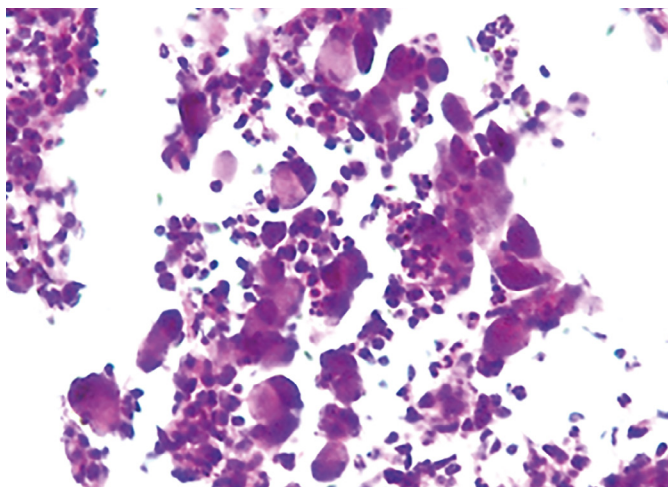
чинается с определения мутации BRAFV600E, при наличии которой высоко эффективна таргетная терапия. Определять наличие мутации в опухолевых клетках АК наиболее целесообразно на цитологическом материале, что занимает около 6 часов. Предпочтение следует отдавать традиционным цитологическим мазкам, окрашенным рутинными окрасками по Романовскому или его модификациями при условии наличия не менее 200 клеток на отобранном для генетического исследования стеклопрепарате. Если в цитологическом материале мутация в гене BRAFV600E не выявлена, производится повторное определение этой мутации в гистологическом материале, на что требуется около 5 дней. В случае отсутствия данной мутации продолжается диагностический поиск других возможных мутаций — перестроек ALK, NTRK, RET, Her2 для назначения соответствующей таргетной терапии. В материале, полученном при толстоигльной биопсии, иногда удается выявить сочетание АК с предсуществующими неоплазиями ЩЖ.



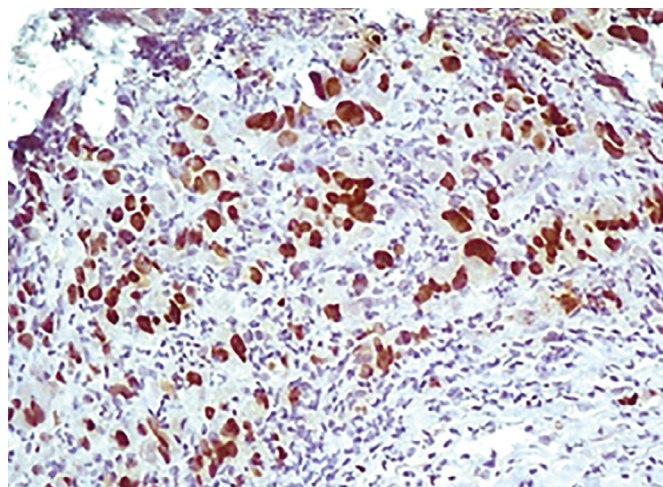
**Рисунок 1.** Пример цитологического исследования материала ТАБ из ткани опухоли ЩЖ, окраска MGG, ув.40.



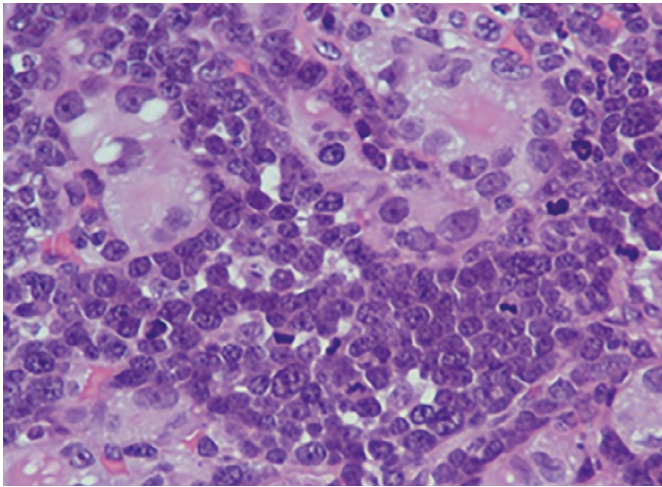
**Рисунок 2.** Пример core-биоптатов из ткани опухоли ЩЖ, окраска H&E, ув.40.



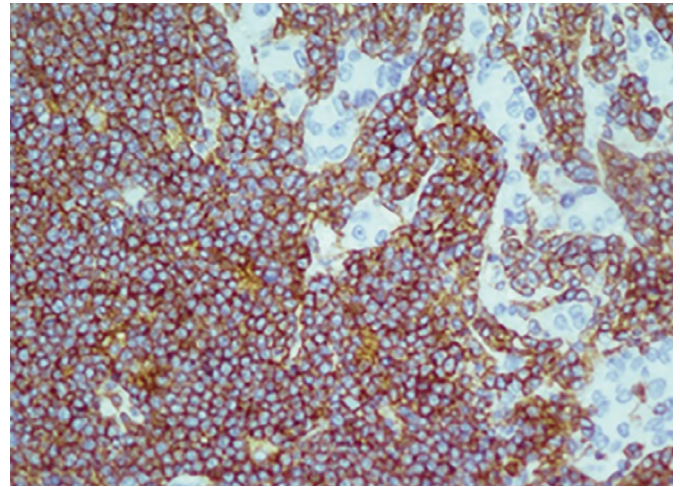
**Рисунок 3.** Пример гистологического исследования анапластической карциномы ЩЖ (рабдоидный гистотип, признаки эмпериполеза), окраска H&E, ув.200.



**Рисунок 4.** Пример ИГХ-исследования core-биоптата анапластической карциномы ЩЖ (позитивная ядерная экспрессия PAX8), Ventana, ув.100.



**Рисунок 5.** Пример гистологического исследования core-биопсии ЩЖ при диффузной пролиферации бластных лимфоидных клеток, окраска Н&Е, ув.400.



**Рисунок 6.** Пример ИГХ-исследования core-биопсии ЩЖ при анапластической В-клеточной крупноклеточной лимфоме, CD20, ув.200.

Много случаев больших опухолей на шее не связаны с АКЩЖ, а являются лимфопролиферативным процессом [8]. Выделяют первичные и вторичные лимфомы. Первичная лимфома ЩЖ возникает исходно в щитовидной железе, как правило на фоне предсуществующего аутоиммунного тиреоидита Хашимото; вторичная лимфома возникает сначала в лимфатических узлах шеи, переднего средостения и других органах, а потом распространяется на щитовидную железу. Чаще всего встречаются диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы (70%). За ними по частоте встречаемости идут: лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT-лимфома) (10–20%), фолликулярная лимфома, лимфоцитарная лимфома, Ходжкинская лимфома и Т-клеточная лимфома. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома имеет наиболее агрессивное и быстро прогрессирующее течение. А «спокойная», как правило, медленно прогрессирующая MALT-лимфома может трансформироваться (синдром Рихтера) в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (рис. 5, 6).

Точная диагностика имеет большое значение, т.к. виды лечения при разных подтипах лимфом существенно различаются. Применяются следующие методы лечения: таргетная терапия с моноклональным антителом ритуксимаб, лучевая терапия, химиотерапия (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), оперативное лечение и комбинированное лечение. Определить подтип лимфомы для подбора необходимого лечения можно только после иммуногистохимического исследования биопсийного материала из ткани ЩЖ или регионарных лимфатических узлов. Рутинного цитологического материала для этих исследований недостаточно. Вместе с тем, в ряде случаев, когда выполняется толстоигольная биопсия с целью дифференциальной диагностики онкологического процесса, материала core-биопсии достаточно для морфологической верификации лимфомы и не требуется оперативного вмешательства в диагностических целях. В случаях недостаточности материала при толстоигольной биопсии требуется инцизионная биопсия.

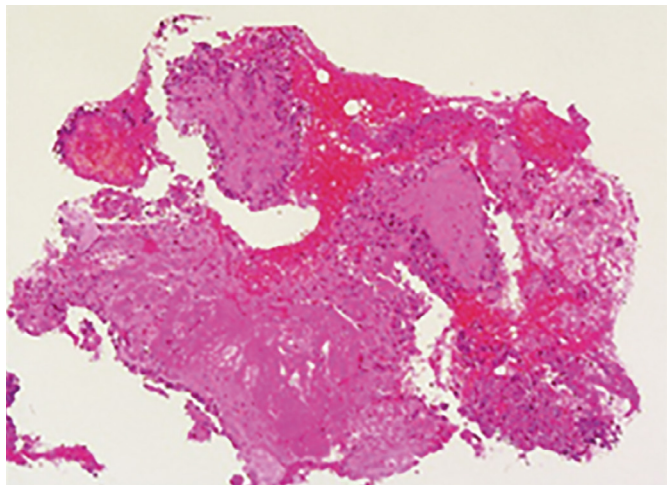
Тонкоигольная биопсия при подозрении на лимфо-пролиферативное поражение на момент первичной диагностики чаще все же в клинике выполняется, дабы исключить вторичное поражение, уточнить дальнейшее направление диагностики и спектр необходимых исследований.

Помимо недифференцированной (анапластической) карциномы ЩЖ и лимфомы, в последние годы отмечается увеличение количества низкодифференцированных и агрессивных вариантов высокодифференцированной карциномы щитовидной железы (онкоцитарная карцинома, папиллярной карциномы high grade, широко инвазивной фолликулярная карцинома) [7]. Зачастую, чтобы достичь радикальности хирургического лечения у таких пациентов, требуется лекарственная подготовка с целью уменьшения объема опухолевого процесса. Назначение и подбор лекарственной терапии (дабрафениб и траметиниб или ленватиниб) осуществляется только после морфологической верификации опухоли (гистологическое и иммуногистохимическое исследования) и молекулярной диагностики.

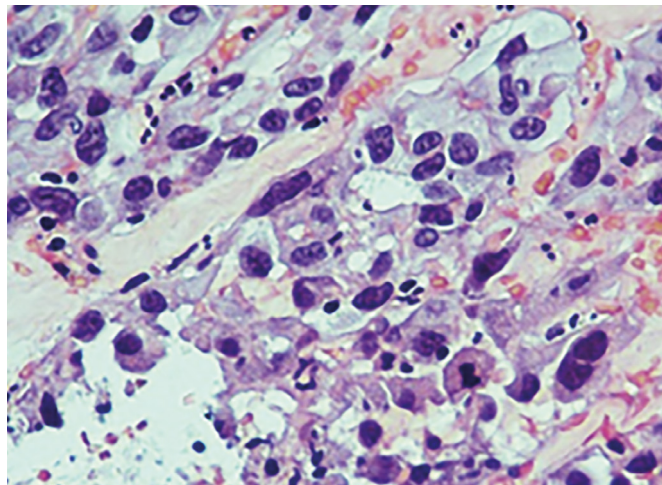
При проведении толстоигольной биопсии крупных и быстро растущих образований шеи в нашей практике встречались: ангиогенная саркома щитовидной железы (рис. 7, 8, 9) и шеи, меланома, карцинома из слизистых желез трахеи, метастазы в ЩЖ опухолей других органов, агрессивные опухолеподобные поражения (IgG4-ассоциированное поражение, пролиферирующий миозит).

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

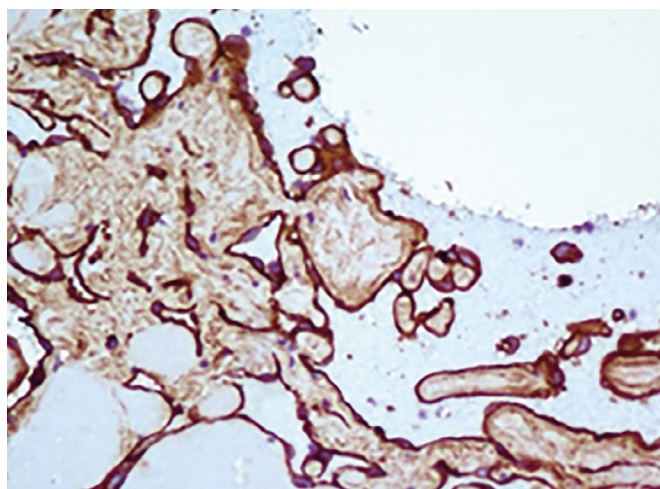
Оценить информативность, клиническую значимость и безопасность толстоигольной биопсии в диагностике анапластической карциномы щитовидной железы, лимфо-пролиферативных и других агрессивных опухолей шеи, включая возможность выполнения валидных гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований на полученном материале и влияние результатов на выбор начальной терапевтической тактики.



**Рисунок 7.** Пример гистологического исследования core-биопсии ЩЖ при ангиогенной саркоме, окраска H&E, ув.40.



**Рисунок 8.** Пример гистологического исследования core-биопсии ЩЖ при ангиогенной саркоме с демонстрацией атипичных преимущественно эпителиодных клеток, окраска H&E, ув.400.



**Рисунок 9.** Пример ИГХ-исследования core-биопсии ЩЖ при ангиогенной саркоме, CD31 позитивная экспрессия опухолевых клеток, ув.200.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения толстоигольной биопсии используется одноразовая полуавтоматическая режущая игла гильотинного типа для биопсии мягких тканей диаметром 16G (1,6 мм) (или 17-18G) длиной 10–20 см, с глубиной среза столбика ткани от 12 мм до 25 мм (возможность выбора длины среза). Биопсия проводится в асептических условиях — поле для биопсии ограничивается одноразовым стерильным бельем, производится обработка антисептическим раствором. Местная анестезия используется крайне редко. При необходимости можно использовать 0,5–1% раствор лидокаина для инфильтрации кожи, подкожного введения, инъекции по траектории биопсийной иглы. С наличием современных игл с остро заточенным кончиком отпала необходимость в прокалывании кожи скальпелем перед уколом биопсийной иглой. Под УЗИ контролем с использованием линейного датчика в защитном чехле, 5–12 МГц, по методу свободной

руки выбирается оптимальная позиция и угол наклона датчика УЗИ для вкола иглы. Затем на экране аппарата УЗИ контролируется траектория биопсийной иглы, чтобы игла не проходила через сосудисто-нервный пучок на шее, пищевод, трахею и гортань. Крайне желательно не проходить иглой через крупные вены шеи — наружную и внутреннюю яремные вены. Иногда, к сожалению, этого избежать не удастся, и в этом случае длительное (не менее 10 минут) плотное прижатие тампона к месту биопсии, использование пакета со льдом позволяет предотвратить развитие обширной гематомы. Укол иглой производится с торцевого края УЗИ-датчика под углом к коже и к датчику УЗИ около 45°. На экране УЗИ контролируется расположение и прохождение биопсийной иглы. Когда кончик иглы достигает поверхностного края опухоли, производится нажатие на рукоятке на пружину, при этом срабатывает прецизионный выстреливающий механизм и отсекается ровный качественный образец биоптата выбранной длины. При необходимости проведения

повторных выстрелов, мультифокальной биопсии используется коаксиальная проводящая игла-интродьюсер, позволяющая уменьшить травматичность повторных выстрелов. Одним из важных моментов биопсии является выбор участка опухоли для взятия столбиков ткани с целью получения информативного материала. Размер солидного участка опухоли должен быть не менее 15 мм. Следует избегать анэхогенных зон опухоли, возможных участков некроза, откуда может быть получен неинформативный материал; также следует избегать зон с опухолевыми сосудами крупного диаметра. Обычно достаточно получить 2 столбика опухолевой ткани хорошего качества. Следует визуально оценить количество и качество полученного материала. В случае большого количества некротических масс необходимо получить дополнительный столбик из периферических отделов опухоли. Биоптаты быстро помещаются в 10%-ный раствор забуференного формалина и направляются в морфологическую лабораторию, обладающую достаточными возможностями морфологической и иммуногистохимической диагностики и опытом исследования подобного материала.

После проведения биопсии накладывается небольшая асептическая повязка, пациент находится в положении сидя, под контролем не менее 20–30 минут, плотно прижимает повязку в течение 10 минут. В некоторых случаях прикладывается пакет со льдом к месту биопсии.

### Этическая экспертиза

Все пациенты, включенные в исследование, прошли обследование и получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на диагностику и лечение. Исследование — ретроспективное. В исследовании использованы данные пациентов в деперсонифицированном виде, поэтому рассмотрение данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике не требуется (Заключение № 09/25 от 16.09.2025).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В период 2017–2025 гг. в КВМТ им. Н.И. Пирогова всего выполнена 131 толстоигольная биопсия. Все пациенты были направлены в связи с подозрением на анапластическую карциному щитовидной железы или на лимфопролиферативный процесс на шее. Средний возраст пациентов составил 63,5 года и варьировал от 21 года до 88 лет. Результаты морфологической диагностики на основании гистологического иммуногистохимического исследования представлены в таблице 1.

Среди всех пациентов, кому выполнена толстоигольная биопсия, диагноз «анапластическая карцинома» установлен у 79 пациентов (60,3%), «лимфома» — у 22 пациентов (16,8%), другие опухоли и неопухолевые заболевания — у 30 пациентов (22,9%).

Таблица 1. Результаты морфологической диагностики (гистологическое и иммуногистохимическое исследования) после толстоигольной биопсии

Диагноз на основании гистологии и ИГХ	Количество пациентов		
	Мужчины	Женщины	Всего
Анапластическая карцинома	31	48	79
Лимфома (всего)	6	16	22
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	3	8	11
Лимфома Ходжкина	0	1	1
MALT-лимфома	0	1	1
Другие виды неходжкинской лимфомы	3	6	9
Другие диагнозы	15	21	34
Папиллярная карцинома high grade ЩЖ	1	5	6
Онкоцитарная карцинома ЩЖ	0	1	1
Низкодифференцированная карцинома ЩЖ	2	3	5
Ангиогенная саркома ЩЖ первичная	0	1	1
Меланома	2	0	2
Аденокарцинома легкого	1	1	2
Ангиогенная саркома легкого с метастазом в ЩЖ	0	1	1
Метастаз аденокарциномы, вероятно, из опухоли органов верхнего этажа ЖКТ	2	0	2
Тиреоидиты (АИТ, Тиреоидит Риделя, IG4-ассоциированный тиреоидит)	0	3	3
Другие	3	4	7
Всего	48	85	131

Таблица 2. Гистологические варианты АК ЩЖ после толстоигольной биопсии

Гистологические варианты АК ЩЖ	Количество случаев
АК без уточнения	39
Эпителиоидноклеточный (сквамозный) вариант	16
Плеоморфный вариант	10
Саркоматоидный (саркомоподобный) вариант	10
Рабдоидный вариант	2
Малоклеточный вариант	1
Мелкоклеточный вариант	1
Всего	79

Объем пунктированных образований по данным компьютерной томографии шеи с внутривенным контрастом в группе с АК ЩЖ варьировал от 8,7 см<sup>3</sup> до 1536,4 см<sup>3</sup>, в группе лимфом — от 8 см<sup>3</sup> до 517,3 см<sup>3</sup>, в группе с другими диагнозами объем составил от 8 см<sup>3</sup> до 640 см<sup>3</sup>.

В группе АК ЩЖ, по данным гистологического и иммуногистохимического исследований, после толстоигольной биопсии полученные заключения представлены в таблице 2.

В 36 случаях при морфологическом исследовании выявлено, что анапластическая карцинома развилась из предсуществующих карцином ЩЖ — высокодифференцированной или низкодифференцированной опухоли (рис. 10, 11).

Участки папиллярной карциномы выявлены в 11 случаях АК ЩЖ, онкоцитарной карциномы — также в 11 случаях, в 1 случае — очаги фолликулярной карциномы, очаги низкодифференцированной карциномы выявлены в 3 случаях, очаги предсуществующей фолликулярной неоплазии — у 4 пациентов, очаги предсуществующей онкоцитарной неоплазии — у 5 пациентов. У 39 пациентов участки дифференцированной опухоли ЩЖ в объеме выполненных исследований не выявлены.

Далее обязательно во всех случаях проводилось иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. Для верификации анапластической тиреоидной карциномы и дифференциальной диагностики недифференцированных карцином иной первичной локализации была использована следующая панель антител: Pax8, TTF1, Thyroglobulin, p40, p63, CK7, CK20, PЭА, Cdx2; панцитокератин, с целью дифференциальной диагностики с саркомами исследования были дополнены на AE1/AE3, SMA, Desmin, S100 protein, STAT6, CD31, CD34, CD117, TLE1, b-Catenin, BerEP4; для исключения опухолей с нейроэндокринной дифференцировкой — на Synaptophysin; для исключения лимфопролиферативного поражения: CD3, CD20. Биологические свойства опухоли дополнительно исследовались определением индекса пролиферативной активности Ki67 и феномена гиперэкспрессии онкопротеина p53.

Индекс пролиферативной активности (Ki67) в опухолевых клетках АК варьировал от 7% до 98% и в среднем составил 49,5%.

Для подбора молекулярно-персонализированной стратегии лечения проводились генетические исследования. Приводим результаты генетических исследований

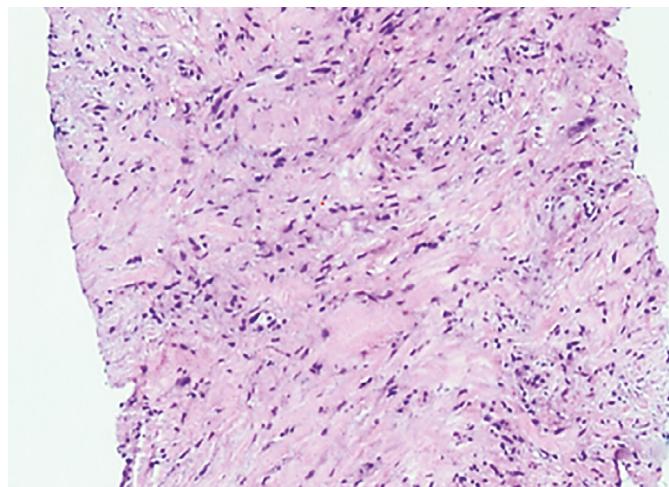


Рисунок 10. Участок core-биопсии щитовидной железы с морфологией анапластической карциномы, саркоматоидный вариант. Окраска Г-Э. x100.

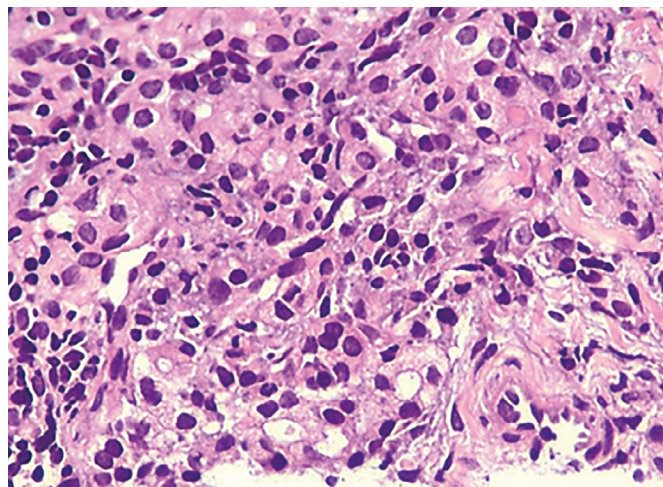


Рисунок 11. Участок core-биопсии (тот же биоптат) с сохранением микрофолликулярного рисунка онкоцитарной неоплазии. Окраска Г-Э. x200.

пациентов с анапластической карциномой, описанных в данной работе. По данным этих исследований мутация BRAFV600E выявлена у 28 пациентов с АК (35,4%); все эти пациенты получали таргетную терапию. У 50 пациентов (63,3%) мутация BRAFV600E отсутствовала; BRAF мутацию не определяли у одного пациента. У 6 пациентов выявлен положительный PDL-статус (clon SP263). Генетические тесты на наличие мутаций K-RAS и N-RAS по объективным причинам проведены лишь у части пациентов. Выявлена мутация в кодоне 61 NRAS по типу Q61K (181C>A) в одном случае. У одной пациентки выявлена мутация в гене NTRK3 (ex15), назначенная терапия энтректинибом сопровождалась выраженным положительным эффектом. Также проводился анализ семейства генов RET-PTC, мутаций не обнаружено. У двух пациентов исследовали промотерный регион гена TERT, патогенных aberrаций C228T и C250T не обнаружено.

Из осложнений толстоигольной биопсии у трети пациентов отмечались небольшие болевые ощущения на шее в области манипуляции, обычно быстро самостоятельно проходившие и редко требовавшие приема анальгетика. Также у небольшого числа пациентов возникли небольшие подкожные гематомы, гематомы вокруг или внутри опухоли, небольшие внутримышечные гематомы. В одном случае зарегистрирована контактная неопластического опухолевого процесса в мягких тканях по ходу иглы (в этом случае была использована игла без проводящей коаксиальной иглы). Серьезных осложнений, таких как кровотечение, потребовавшее вмешательства, или воспалительных осложнений за период наблюдения в этой группе пациентов не выявлено.

Пациентам с подтвержденными диагнозами анапластической карциномы, агрессивных форм папиллярной карциномы, крупных низкодифференцированных карцином и онкоцитарной карциномы проведена молекулярная диагностика и назначена молекулярно персонализированная лекарственная терапия в качестве первого этапа лечения — подготовки к последующему хирургическому лечению. Пациенты с типированными лимфомами направлены в онкогематологический центр для получения специфического лечения. Пациенты с метастазами опухолей других локализаций (не ЩЖ), направлены к соответствующим специалистам.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Материал включает 131 последовательную толстоигольную биопсию (2017–2025) в крупном университетском центре с преобладанием агрессивных опухолей шеи: анапластическая карцинома щитовидной железы (АК ЩЖ) — 79 (60,3%), лимфомы — 22 (16,8%), прочие — 30 (22,9%).

### Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты подтверждают ключевое преимущество толстоигольной биопсии: получение репрезентативных столбиков ткани для гистологии, ИГХ и молекулярного тестирования при крупных и быстро растущих опухолях шеи, включая АК ЩЖ и лимфомы.

Это согласуется с метаанализом по АК и первичным лимфомам ЩЖ, где толстоигольная биопсия демонстрирует высокую диагностическую эффективность и снижает потребность в диагностических операциях [9]. Современные руководства (ATA 2021; ESMO) подчеркивают необходимость максимально быстрой морфологической и молекулярной верификации (в т.ч. BRAF V600E) для выбора первой линии терапии, что практически реализуемо на материале толстоигольной биопсии [10, 11]. Относительно быстрорастущих узлов за исключением лимфом и АК, независимые обзоры показывают высокую точность и безопасность толстоигольной биопсии и преимущество над одной лишь тонкоигольной биопсией с целью уточнения гистотипа и молекулярного профиля [12].

### Клиническая значимость результатов

Толстоигольная биопсия обеспечивала адекватный материал для ИГХ и молекулярных исследований, необходимых для раннего выбора системной терапии при АК ЩЖ и лимфомах: BRAF V600E (выявлен у части пациентов), единичные случаи NRAS и NTRK3 с клиническим ответом на энтректиниб; отмечены PD-L1-позитивные случаи.

Быстрое получение адекватного морфологического материала с определением молекулярного профиля сокращает время до старта лекарственной терапии до нескольких суток, а в случае лимфом позволяет начать лечение без оперативного вмешательства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом толстоигольная биопсия опухолей щитовидной железы, шеи и лимфоузлов шеи является простым, минимально инвазивным и эффективным вмешательством, обладающим высокой информативностью и диагностическим значением. Преимуществом толстоигольной биопсии является возможность получения достаточного материала для исследования структурных и клеточных характеристик опухоли, проведения валидных иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста 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.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность пациентам и их семьям за доверие, а также сотрудникам отделений патоморфологии и молекулярной генетики за помощь в получении и анализе материала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Dong Gyu Na, Jung Hwan Baek, So Lyung Jung et al. Core Needle Biopsy of the Thyroid: 2016 Consensus Statement and Recommendations from Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2017; 18(1):217-237. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.1.217>
- Chung S.R., Suh C.H., Baek J.H. et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of initially detected thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018; 28,4909–4918. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5494-z>
- Dolidze D, Covantsev S, Chechenin G, et al. Core needle biopsy for thyroid nodules assessment—a new horizon? *World J Clin Oncol.* 2024;15(5):580-586. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i5.580>
- Li Z, Su J, Wang J, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy combined with immunohistochemistry and molecular testing improve the diagnostic accuracy of bone metastases from follicular thyroid carcinoma, two case reports and analyses. *Clin Case Rep.* 2024;12:e8959. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.8959>
- Feng Han, Min Xu, Ting Xie, et al. Efficacy of ultrasound-guided core needle biopsy in cervical lymphadenopathy: A retrospective study of 6,695 cases. *Eur Radiol.* 2018;28(5):1809-1817. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5116-1>
- Bakuła-Zalewska E.B., Kwapisz M.I., Góralski P. et al. Core needle biopsy: an efficacious adjunct to cytological diagnosis in thyroid tumours suspected of anaplastic carcinoma – single-centre experience. *Contemp Oncol (Pozn).* 2024;28(2):167–171. doi: <https://doi.org/10.5114/wo.2024.142468>
- Jeong CY, Noh BJ, Na DG. Feasibility, efficacy, and safety of core needle biopsy as a first-line method for cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol.* 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11174-9>
- Tbini M, Bessioud S, El Mabrouk O, et al. Primary Thyroid Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. *Ear Nose Throat J.* 2024;1455613241306034. doi: <https://doi.org/10.1177/01455613241306034>
- Vander Poorten V, Goedseels N, Triantafyllou A, et al. Effectiveness of core needle biopsy in the diagnosis of thyroid lymphoma and anaplastic thyroid carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:971249. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.971249>
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337–386. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0944>
- Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al.; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674–684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>
- Matrone A, De Napoli L, Torregrossa L, et al. Core needle biopsy can early and precisely identify large and rapidly growing thyroid masses and provide adequate material for molecular profiling. *Front Oncol.* 2022;12:854755. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.854755>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Тимофеева Наталья Игоревна [Natalia I. Timofeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>; eLibrary SPIN: 7693-0665; Author ID: 206264; Researcher ID (WOS): AAZ-1032-2021; SCOPUS: 57215861367; e-mail: natalyitim@mail.ru

Черников Роман Анатольевич [Roman A. Chernikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; eLibrary SPIN: 7093-1088; Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021; SCOPUS: 57190294900

Слепцов Илья Валерьевич [Ilya V. Sleptsov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; eLibrary SPIN: 2481-4331; Author ID: 770770; Researcher ID (WOS): F-1670-2019; SCOPUS: 57216017997

Воробьев Сергей Леонидович [Sergei L. Vorobjev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; eLibrary SPIN: 5920-0603

Семенов Арсений Андреевич [Arseny A. Semenov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; eLibrary SPIN: 6724-2170

Куляш Алексей Геннадьевич [Alexey G. Kulyash]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-6232>; eLibrary SPIN: 6571-3112; Author ID: 1196609

Амелин Михаил Юрьевич [Michail U. Amelin]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6815-9889>

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 31.07.2025. Рукопись одобрена: 22.09.2025. Received: 31.07.2025. Accepted: 22.09.2025.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Слепцов И.В., Воробьев С.Л., Семенов А.А., Куляш А.Г., Амелин М.Ю. Толстоигольная биопсия в диагностике анапластической карциномы щитовидной железы и других агрессивных форм опухолей головы и шеи // *Эндокринная хирургия.* — 2025. — Т. 19. — №4. — С. 13-21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13029>

## TO CITE THIS ABSTRACT:

Timofeeva NI, Chernikov RA, Sleptsov IV, Vorobjev SL, Semenov AA, Kulyash AG, Amelin MU. Core needle biopsy in the diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma and other aggressive forms of head and neck tumours. *Endocrine surgery.* 2025;19(4):13-21. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13029>

## ПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С АНГИОИНВАЗИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© А.В. Золотухо<sup>1,2\*</sup>, А.А. Успенская<sup>1</sup>, Р.А. Черников<sup>1,2</sup>, И.В. Слепцов<sup>1,2</sup>, В.П. Говорущкина<sup>1,2</sup>, И.М. Фельдшеров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Кафедра эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой дифференцированного рака щитовидной железы и, как правило, сопровождается индолентным течением. Роль способности к ангиоинвазии и ее влияние на прогноз при ПРЩЖ до сих пор остаются неопределенными. Авторы провели электронный поиск публикаций в базе данных PubMed. При многофакторном анализе в ряде исследований ангиоинвазивность перестает быть самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза. Существование противоречивых данных о прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ может объясняться трудностью дифференцировки между инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды и использованием разных критериев истинной ангиоинвазии при морфологическом исследовании операционного материала. Данные литературы о прогностической роли протяженности инвазии в кровеносные сосуды при ПРЩЖ ограничены единичными работами и не позволяют сделать выводы о каком-либо пороговом значении для стратификации риска рецидива. При исследовании образований больших размеров особую актуальность приобретает проблема зависимости числа выявленных очагов инвазии от количества исследованных срезов опухоли. Проблема прогностической ценности ангиоинвазивности как фактора риска рецидива и прогрессирования ПРЩЖ и основы для выбора более агрессивной тактики лечения требует дальнейшего исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** папиллярная карцинома щитовидной железы; ангиоинвазия; сосудистая инвазия.

### PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH ANGIOINVASION: A LITERATURE REVIEW

© Anna V. Zolotoukho<sup>1,2\*</sup>, Anna A. Uspenskaya<sup>1</sup>, Roman A. Chernikov<sup>1,2</sup>, Ilya V. Sleptsov<sup>1,2</sup>, Valeriya P. Govorushkina<sup>1,2</sup>, Igor M. Fel'dsherov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Department of endocrine surgery, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common form of differentiated thyroid cancer and it is generally characterized by an indolent course. The role of the ability to invade blood vessels and its impact on the prognosis in PTC remain uncertain. The authors conducted an electronic search of publications within the PubMed database. A number of studies demonstrate angioinvasion ceasing to be an independent factor of poor prognosis upon multivariate analysis. The existence of conflicting data on the prognostic role of angioinvasion in PTC may be explained by the difficulty in differentiating between blood vessel and lymphatic vessel invasion, as well as by the use of different criteria for true angioinvasion during morphological examination of surgical specimens. Literature data on the prognostic role of the extent of blood vessel invasion in PTC are limited to a few studies and do not allow for conclusions to be drawn regarding any threshold value for risk of recurrence stratification. When examining tumors of larger size, the dependence of the number of detected invasion foci on the number of examined tumor sections becomes particularly relevant. The issue of the prognostic value of angioinvasion as a risk factor for recurrence and progression of PTC, and as a possible basis for choosing more aggressive treatment tactics, requires further investigation.

**KEYWORDS:** papillary thyroid carcinoma; angioinvasion; vascular invasion.

#### ВВЕДЕНИЕ

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной формой дифференцированного рака щитовидной железы, и, как правило, сопровождается индолентным течением и высокими показателями выживаемости. Известно, что для ПРЩЖ характерно преимущественно лимфогенное метастазирование, ангиоинвазия же выявляется чаще

в случае фолликулярной карциномы щитовидной железы (ФРЩЖ) [1]. Частота выявления инвазии в кровеносные сосуды у пациентов с ПРЩЖ составляет, по разным данным, от 2,5 до 34% [2, 3]. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, тактика ведения пациента с ПРЩЖ определяется в соответствии с определенным в ходе диагностики и лечения риском рецидива заболевания [4]. Система стратификации риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



(ДРЩЖ) Американской тиреоидной ассоциации была впервые предложена в 2009 г. и с тех пор претерпела ряд изменений, однако инвазия ПРЩЖ в кровеносные сосуды остается неизменным признаком, характерным для опухолей с промежуточным риском рецидива [4, 5, 6]. В то время, как в случае фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ), ангиоинвазивность является известным фактором неблагоприятного прогноза [1, 7], ее роль в течении ПРЩЖ до сих пор остается неоднозначной. Цель данного обзора — систематизировать существующие данные литературы о прогностическом значении и проблемах диагностики ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

### МЕТОДИКА ПОИСКА И ОТБОРА ПУБЛИКАЦИЙ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ОБЗОР

В обзорной рукописи были использованы научные публикации из международной базы данных PubMed. Поиск проведен в период с января по апрель 2025 г. В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2000 г. по настоящее время; ключевые слова и поисковые запросы: *angioinvasion*, *blood vessel invasion*, *vascular invasion*, *vascular invasion foci*, *angioinvasion foci*, *angioinvasion markers*, в сочетании с *papillary thyroid cancer* или *PTC*. Публикации, идентифицированные при поиске по ключевым словам "*vascular invasion*" без уточнения в тексте типа инвазированных сосудов (кровеносных или лимфатических), из анализа исключались.

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНГИОИНВАЗИВНОСТИ

Известно, что способность к ангиоинвазии играет важную роль в процессе диссеминации злокачественных новообразований. В связи с этим закономерен вопрос о взаимосвязи ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов, а также с изменением показателей выживаемости без отдаленного рецидива (*distant recurrence-free survival*, DRFS) у пациентов с ПРЩЖ. Ассоциация ангиоинвазивности с худшими показателями DRFS при ПРЩЖ описана в исследовании типа «случай-контроль» Cao J. и соавт. [2]. Ангиоинвазивность зарегистрирована у 2,5% или 103/4061 пациентов с ПРЩЖ. Контрольная группа включала 309 пациентов и была сопоставимой по возрасту, полу, морфологическим подтипам, стадии TNM и продолжительности наблюдения. При многофакторном анализе ангиоинвазивность была независимым предиктором худших показателей DRFS, однако не влияла на показатели выживаемости без регионарного рецидива (*regional recurrence free survival*, RRFs) или выживаемости, зависящей от заболевания (*disease specific survival*, DSS) [2].

Корреляция ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов на момент первичной диагностики ПРЩЖ была продемонстрирована Xu B. и соавт [8]. Наличие ангиоинвазии регистрировалось чаще в случае фолликулярного варианта ПРЩЖ, коррелировало с большим размером опухоли, более высокой стадией pT по AJCC TNM, отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы. При мультифакторном анализе ангиоинвазивность являлась единственным независимым

фактором, ассоциированным с выявлением синхронных отдаленных метастазов (OR 18,914, 95% доверительный интервал = 1,909–187,390,  $p=0,012$ ) [8]. Корреляция ангиоинвазивности с выявлением отдаленных метастазов также была описана ранее Mai K.T. и соавт. [9].

Более низкая безрецидивная выживаемость описана в работе Nishida T. и соавт. [3], однако важным отличием и ограничением последней является отсутствие разграничений между инвазией в лимфатические и кровеносные сосуды. При анализе клинико-морфологических характеристик и показателей общей и безрецидивной выживаемости авторы объединили в группу сосудистой инвазии пациентов с инвазией в кровеносные сосуды ( $n=29$ ), с инвазией в лимфатические сосуды ( $n=29$ ) и пациентов с инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды ( $n=62$ ). Подобное решение авторы обосновали трудностью убедительного различия двух типов сосудов при морфологическом исследовании, а также превалированием одновременной инвазии в оба типа сосудов [3]. Другим ограничением является включение в единую выборку пациентов с ПРЩЖ и ФРЩЖ — двух форм рака щитовидной железы с отличными молекулярно-генетическими механизмами возникновения, клинико-морфологическими характеристиками, течением и прогнозами. Таким образом, заключение авторов о более низкой безрецидивной выживаемости среди пациентов с ДРЩЖ с сосудистой инвазией не позволяет делать убедительные выводы о неблагоприятной прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ [3].

Ряд авторов описывают отсутствие самостоятельной прогностической значимости ангиоинвазивности при ПРЩЖ. Так, например, в сплошном когортном исследовании Falvo L. и соавт. [1], несмотря на более высокую смертность в группе ПРЩЖ с ангиоинвазией (7,7% против 0,6%,  $p<0,001$ ), при многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась самостоятельным фактором, ухудшающим общую выживаемость, однако обрела значимость при сочетании с размером опухоли более 1,5 см или с гистологическим вариантом «классический ПРЩЖ». Если роль сочетания с большим размером опухоли, как с известным фактором неблагоприятного прогноза, не вызывает вопросов, то сочетание с классическим вариантом ПРЩЖ является находкой, не описанной в иных источниках и может быть связано, в том числе, с размером выборки пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ ( $n=39$ ) [1].

Ассоциация ангиоинвазивности с размером опухоли, но не ее прогностическая ценность, описана и в других работах [10, 11]. В исследовании Wreesmann V.B. и соавт. ангиоинвазивность коррелировала с размером опухоли более 4 см, наличием отдаленных метастазов и наличием экстратиреоидной инвазии. При многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась независимым предиктором DRFS в отличие от крупного размера опухоли, являющегося известным неблагоприятным фактором [10]. В исследовании Furlan J.C. и соавт. [11] ангиоинвазивные опухоли имели больший размер, чаще поражали лимфатические узлы и чаще сопровождалась экстратиреоидным распространением, однако статистически значимых различий в частоте местного рецидива, стойкого повышения уровня тиреоглобулина или отдаленных метастазов не наблюдалось. Авторами отмечено ухудшение

прогноза ПРЩЖ с ангиоинвазией. В то же время в качестве критериев неблагоприятного прогноза обозначены не рецидив или смерть от заболевания, а стадия опухоли по AJCC TNM, а также суммарный балл по шкалам MACIS (metastasis, age, completion of resection, local invasion, tumor size) или AMES (age, distant metastasis, tumor extent, tumor size). Представленные системы (AJCC TNM, MACIS, AMES) включают критерий размера опухоли в определение стадии или суммарного балла [11]. Принимая во внимание корреляцию ангиоинвазивности с большим размером опухоли, нельзя исключить самостоятельное влияние фактора размера на определение более высокой стадии по TNM или более высокого балла по представленным шкалам. Таким образом, при анализе данной работы [11] не представляется возможным сделать убедительные выводы о самостоятельной прогностической роли именно ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

В исследовании Lang B.H. и соавт., несмотря на выявленную корреляцию между ангиоинвазивностью и неполным ответом на терапию (biochemically incomplete или indeterminate response) у пациентов с ПРЩЖ, прооперированных в объеме тотальной тиреоидэктомии с последующей радиойодтерапии (РЙТ), при многофакторном анализе ангиоинвазивность не являлась самостоятельным предиктором неполного ответа на терапию [12]. Wagner K. и соавт. описывают отсутствие самостоятельной прогностической ценности данного свойства опухоли и объединяют в единый исследуемый фактор риска инвазию в кровеносные и лимфатические сосуды, оценивая при этом роль т.н. лимфоваскулярной инвазии [13]. Puga F.M. и соавт. также объединяют инвазию в лимфатические и кровеносные сосуды, описывая отсутствие различий в частоте рецидива или персистенции при наличии лимфоваскулярной инвазии в общей выборке, но более высокую частоту рецидива при наличии лимфоваскулярной инвазии в подгруппе пациентов, не получавших РЙТ [14].

Существующие метаанализы на тему ПРЩЖ с сосудистой инвазией имеют общее ограничение — отсутствие отдельного анализа данных пациентов с инвазией в кровеносные сосуды и пациентов с инвазией в лимфатические сосуды. Среди таких работ — анализ Vuong H.G. и соавт., охватывающий 26 исследований и 11 961 пациента с ДРЩЖ, включая 8 834 случаев ПРЩЖ, демонстрирующий увеличение риска развития отдаленного или местно-регионарного рецидива у пациентов с ПРЩЖ с сосудистой инвазией (без уточнения типа сосудов) при отсутствии связи с риском персистенции в данной группе пациентов [15]. В другом метаанализе Vuong H.G. и соавт., охватившем данные 5 исследований и 883 пациентов с ПРЩЖ, также продемонстрирована связь сосудистой инвазии (без уточнения) с выявлением отдаленных метастазов [16]. Таким образом, существующие метаанализы не позволяют сделать выводы о прогностической роли ангиоинвазивности при ПРЩЖ.

### ЗНАЧЕНИЕ ПРОТЯЖЕННОСТИ АНГИОИНВАЗИИ

Согласно действующим рекомендациями ВОЗ, количество очагов инвазии является обязательным исследуемым параметром при морфологическом исследовании ангиоинвазивных фолликулярных и онкоцитарных кар-

цином [17, 18]. Четыре очага ангиоинвазии — значение, установленное эмпирически [19] — используется как пороговое значение для разделения опухолей с ограниченной инвазией, имеющих более благоприятный прогноз, и опухолей с распространенной сосудистой инвазией. В то же время вопрос о роли количества очагов инвазии в стратификации риска при ПРЩЖ остается неразрешенным.

В исследовании типа «случай-контроль» Ragazzi M. и соавт. [19] сравнили клинко-морфологические характеристики пациентов с синхронными или метасинхронными отдаленными метастазами (M1) и пациентов без отдаленных метастазов (M0). Ангиоинвазивность регистрировалась чаще в группе M1 (68% против 32,7%,  $p < 0,001$ ) наряду с митотической активностью и очагами некроза — известными признаками агрессивной природы злокачественной опухоли. Количество очагов инвазии варьировало от 0 до 21 с медианой 3 у пациентов с отдаленными метастазами и от 0 до 31, медиана 0, у пациентов группы M0. В качестве порогового значения как предиктора синхронных или метасинхронных отдаленных метастазов авторы описали значение 5 или более очагов инвазии (AUC 0,75) с чувствительностью 36,2%, специфичностью 91,7%, положительной прогностической ценностью 11,8% и отрицательной прогностической ценностью 97,9%. При использовании более высокого порогового значения страдала чувствительность, при использовании менее высокого — специфичность [19]. Таким образом, можно предположить, что пациенты с ПРЩЖ с единичными очагами ангиоинвазии в отсутствие иных неблагоприятных факторов могут рассматриваться как пациенты с относительно низким риском отдаленного рецидива заболевания, что позволяет воздержаться от применения агрессивных тактик лечения. Однако данная работа не позволяет делать выводы в отношении пациентов с распространенной инвазией.

В своем исследовании Wreesmann V.B. и соавт., руководствуясь пороговым значением количества очагов, описанным для других форм РЩЖ [10], разделили 47 пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ на группы очаговой инвазии с количеством очагов менее четырех, и распространенной инвазии — с четырьмя и более очагами. Протяженность ангиоинвазии не ассоциировалась с иными клинко-патологическими характеристиками опухоли, а также не влияла на безрецидивную или общую выживаемость. Сами авторы объясняют отсутствие прогностической значимости малой выборкой пациентов с распространенной инвазией ( $n=12$ ), однако нельзя исключить и влияние выбора порогового значения для определения значимости (4 очага инвазии) [10]. В исследовании Xu B. и соавт. [20] распространенная (четыре и более очагов), но не очаговая, ангиоинвазия была независимым предиктором более низкой безрецидивной выживаемости, однако при анализе отдаленных результатов лечения пациенты с папиллярным, фолликулярным и гюртлеклеточным РЩЖ оценивались как единая выборка.

Таким образом, данные литературы о прогностической роли количества очагов ангиоинвазии ограничены единичными работами, и проблема определения порогового значения в стратификации риска требует дальнейшего изучения.

## ПРОБЛЕМА МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ АНГИОИНВАЗИИ

Различие данных литературы о частоте выявления ангиоинвазивности и ее прогностической роли может объясняться рядом факторов, связанных с проблемами морфологической диагностики ангиоинвазии. Так, Mete O. и Asa S.L. подчеркивают важность применения при световой микроскопии т.н. жестких критериев в определении наличия факта сосудистой инвазии и объясняют различие данных о роли сосудистой инвазии в определении прогноза использованием разных критериев при морфологической оценке опухоли [21]. Сами авторы обнаружили ангиоинвазивность в 2% случаев в выборке из 3841 пациента, обозначая в качестве жестких критериев инвазию опухолевых клеток в сосудистую стенку и эндотелий и опухолевые клетки с прилежащим тромбом в просвете кровеносного сосуда. В свою очередь, согласно авторам, обнаружение в просвете сосуда опухолевых клеток, не связанных с тромботическими массами, или обнаружение опухолевых клеток в стенке сосуда при наличии неизмененного эндотелия наиболее вероятно являться постбиопсийными или иными артефактами, связанными с механическим воздействием врача на опухоль [21].

Некоторые авторы подчеркивают недостаточность одних лишь морфологических критериев в дифференциальной диагностике инвазии в кровеносные и в лимфатические сосуды. Например, Xu B. и соавт. [8] отмечают важность использования иммуногистохимического исследования на маркеры D2-40, CD31 и ERG [8] в своем анализе сосудистой инвазии в 162 пациентах с ПРЩЖ. В представленной выборке инвазия в лимфатические сосуды была выявлена у 48 пациентов, инвазия в кровеносные сосуды — у 50 пациентов. Положительная реакция эндотелия с D2-40, была получена во всех 48 случаях инвазии в лимфатические сосуды, отрицательная реакция — во всех случаях инвазии в кровеносные сосуды. Положительная реакция с CD31 и ERG была получена в большинстве случаев инвазии в оба типа сосудов и наблюдалась в 94–100% случаев [8].

Нельзя отрицать и потенциальное влияние количества исследованных срезов на выявление наличия и протяженности ангиоинвазии. В ряде описанных выше исследований продемонстрирована корреляция ангиоинвазивности с размером опухоли [10, 11]. В то же время исследование опухоли большего размера требует оценки состояния большей площади поверхности капсулы, что может сопровождаться техническими и логистическими трудностями, влекущими упущение некоторых или всех очагов инвазии. Возможным решением проблемы при анализе ангиоинвазивности как неблагоприятного прогностического фактора является включение в анализ данных количества просмотренных срезов на опухоль и на единицу площади поверхности или объема опухоли [20].

## ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНГИОИНВАЗИВНОГО ПРЩЖ

Известно, что окислительный стресс играет немаловажную роль в канцерогенезе [22, 23], в том числе при РЩЖ [23–26]. Ранее была продемонстрирована

корреляция окислительного стресса с агрессивностью ПРЩЖ [26, 27]. Таким образом, клинический интерес представляет возможность неинвазивной диагностики ангиоинвазивного ПРЩЖ путем определения концентраций некоторых маркеров окислительного стресса в сыворотке крови. Исследуя роль таких маркеров в качестве индикаторов ангиоинвазии и метастазирования при ПРЩЖ, Buczyńska A. и соавт. [28] продемонстрировали снижение антиоксидантной способности сыворотки (total antioxidant capacity, TAC) и уровня сиртуина 3 (SIRT3), а также повышение концентрации продуктов окислительного повреждения ДНК/РНК (DNA/RNA oxidative stress damage products, OSDP) и малонового диальдегида (MDA, маркер перекисного окисления липидов) в группе пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ. Наибольшая прогностическая ценность для выявления ангиоинвазии была продемонстрирована при повышении концентрации DNA/RNA OSDP (AUC=0,71), снижении уровня SIRT3 (AUC=0,70), а также снижении TAC (AUC=0,67) [28]. В другом исследовании Buczyńska A. и соавт. [29] продемонстрированы значимые снижение TAC и повышение уровней 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG, продукт свободнорадикального повреждения ДНК) и сортилина (белка лизосомальной сортировки) в сыворотке крови пациентов с ангиоинвазивным ПРЩЖ. Использование панели из трех маркеров (TAC, 8-OHdG и сортилин) продемонстрировало значение AUC=0,963 в выявлении ангиоинвазии при ПРЩЖ [29].

В настоящее время изучаются и другие вещества, потенциально связанные с агрессивной биологией ПРЩЖ, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — известный проангиогенный фактор, CD34 (гликопротеин клеточной поверхности, используемый как маркер плотности микрососудов), подоплатин (белок, участвующий в формировании лимфатических сосудов), а также различные формы микроРНК [30–32]. Роль их прогностической ценности в отношении выявления ангиоинвазивных форм ПРЩЖ требует дальнейшего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе литературы выявлено, что ангиоинвазивность нередко сочетается с другими клинико-морфологическими факторами, часть из которых (например, размер опухоли) имеют самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение. Данные о прогностическом значении ангиоинвазивности при ПРЩЖ противоречивы и при многофакторном анализе в ряде исследований неблагоприятная прогностическая роль ангиоинвазивности исчезает. Данное наблюдение может быть обусловлено трудностью дифференцировки между инвазией в кровеносные и в лимфатические сосуды и использованием разных критериев истиной ангиоинвазии при морфологическом исследовании. Общим недостатком ряда исследований является отсутствие отдельного анализа роли инвазии в кровеносные сосуды (т.е. ангиоинвазивности) и инвазии в лимфатические сосуды. Решением проблемы дифференцировки между двумя видами сосудистой инвазии может быть использование иммуногистохимического исследования.

Объединение при анализе результатов лечения пациентов с разными видами РЩЖ в единую выборку также представляется существенным недостатком некоторых исследований.

Данные литературы о прогностической роли протяженности инвазии в кровеносные сосуды при РЩЖ крайне ограничены. Трудность подсчета количества очагов и зависимость выявления и подсчета очагов инвазии от количества исследованных срезов закономерно в некоторой степени связаны с размером опухоли — признака, корреляция которого с наличием ангиоинвазии продемонстрирована в литературе. Вероятность упущения одного или нескольких очагов инвазии будет увеличиваться с увеличением площади поверхности опухолевого узла, что подчеркивает необходимость достаточной полноты морфологического исследования (выполнения достаточного количества срезов) как для диагностики самого наличия ангиоинвазии, так и для исследования прогностической роли протяженности инвазии в будущих работах.

Таким образом, проблема прогностической ценности ангиоинвазивности как фактора риска рецидива и прогрессирования РЩЖ и показания к более агрессивной тактике лечения требует дальнейшего исследования.

## 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.** Золотуха А.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию исследования, получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи; Успенская А.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Черников Р.А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Слепцов И.В. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Говорушкина В.П. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Фельдшер И.М. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; по критерию 2 — написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Falvo L, Catania A, D'Andrea V, et al. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(4):640-646. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000157317.60536.08>
- Cao J, Hu JL, Chen C, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016;69(10):872-877. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203547>
- Nishida T, Katayama Si, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2002;183(1):80-86. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00843-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00843-1)
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2025;35(8):841-985. doi: <https://doi.org/10.1177/10507256251363120>
- Leong D, GillAJ, TurchiniJ, et al. The Prognostic Impact of Extent of Vascular Invasion in Follicular Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2023;47(2):412-420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06696-6>
- Xu B, Roy D, Serrette R, Ghossein R. Defining angioinvasion and lymphatic invasion in papillary thyroid carcinoma: morphological criteria, utility of D2-40/CD31/ERG immunohistochemistry and correlation with clinicopathological characteristics. *Histopathology*. 2024;85(6):950-958. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15285>
- Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hürthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology*. 2002;34(3):239-244. doi: <https://doi.org/10.1080/000313020220131291>
- Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(5):503-508. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0052>
- Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):341-348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.012>
- Lang BH, Shek TW, Wan KY. The significance of unrecognized histological high-risk features on response to therapy in papillary thyroid carcinoma measuring 1-4 cm: implications for completion thyroidectomy following lobectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):236-242. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13165>
- Wagner K, Abraham E, Tran B, et al. Lymphovascular invasion and risk of recurrence in papillary thyroid carcinoma. *ANZ J Surg*. 2020;90(9):1727-1732. doi: <https://doi.org/10.1111/ans.16202>
- Puga FM, Al Ghuzlan A, Hartl DM, et al. Impact of lymphovascular invasion on otherwise low-risk papillary thyroid carcinomas: a retrospective and observational study. *Endocrine*. 2024;83(1):150-159. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03475-8>
- Vuong HG, Kondo T, Duong UNP, et al. Prognostic impact of vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):207-216. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0260>
- Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ, et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2018;42(4):1005-1017. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4206-1>
- Barletta J, Fadda G, Kakudo K, et al. Follicular thyroid carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5th ed, vol. 10. International Agency for Research on Cancer; 2022. Updated October 4, 2023. Accessed [April 20, 2025]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>

18. LiVolsi V, Mete O, Baloch ZW, et al. Oncocytic carcinoma of the thyroid. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours*. 5th ed, vol. 10. International Agency for Research on Cancer; 2022. Updated October 4, 2023. Accessed [April 20, 2025]. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
19. Ragazzi M, Besutti G, Mancuso P, et al. Accuracy of World Health Organisation-grade parameters (necrosis and mitotic activity) and foci of vascular invasion in predicting prognosis of papillary thyroid carcinoma. A case-control validation study. *Histopathology*. 2024;85(1):62-74. doi: <https://doi.org/10.1111/his.15173>
20. Xu B, Wang L, Tuttle RM, et al. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*. 2015;46(12):1789-1798. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.015>
21. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol*. 2011;24(12):1545-1552. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.119>
22. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
23. Kościuszko M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Could Oxidative Stress Play a Role in the Development and Clinical Management of Differentiated Thyroid Cancer?. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3182. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15123182>
24. Ameziane El Hassani R, Buffet C, Leboulleux S, Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *EndocrRelat Cancer*. 2019;26(3):R131-R143. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0476>
25. Xing M. Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. *EndocrRelat Cancer*. 2012;19(1):C7-C11. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0360>
26. Muzza M, Pogliaghi G, Colombo C, et al. Oxidative Stress Correlates with More Aggressive Features in Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5857. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14235857>
27. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Rogucki M, et al. Oxidative stress and radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):17126. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96637-5>
28. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Kościuszko M, et al. Clinical significance of oxidative stress markers as angioinvasion and metastasis indicators in papillary thyroid cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):13711. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40898-9>
29. Buczyńska A, Kościuszko M, Sidorkiewicz I et al. Enhancing Angiogenesis Assessment in Papillary Thyroid Cancer Via a Biomarker Panel Involving TAC, 8-OHdG, and Sortilin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(7):1866-1872. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae007>
30. Rogucki M, Buczyńska A, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. The Importance of miRNA in the Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(20):4738. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10204738>
31. Acibucu F, Dökmetaş HS, Tutar Y et al. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. *ExpClin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):137-143. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367025>
32. Buczyńska A, Kościuszko M, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Exploring the clinical utility of angiogenesis markers in papillary thyroid cancer: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1261860. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1261860>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Золотуха Анна Викторовна [Anna V. Zolotoukho, MD];** Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka River Embankment, 190103 SaintPetersburg, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1259-8188>; Researcher ID (WOS): OJT-1407-2025; e-Library SPIN: 5419-8064;  
e-mail: a.zolotoukho@gmail.com

**Успенская Анна Алексеевна [Anna A. Uspenskaya, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8430-6055>;  
e-Library SPIN: 4703-7727; e-mail: uspenskaya\_anna@mail.ru

**Черников Роман Анатольевич, д.м.н., профессор [Roman A. Chernikov, MD, PhD, Professor];**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; Researcher ID (WOS): AAZ-1549-2021; Scopus Author ID: 57190294900;  
e-Library SPIN: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

**Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD, Professor];**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; Researcher ID (WOS): F-1670-2019; Scopus Author ID: 57216017997;  
e-Library SPIN: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

**Говорушкина Валерия Петровна [Valeriia P. Govorushkina, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7922-9005>;  
Researcher ID: LJK-3276-2024; Scopus Author ID: 57221932437; e-mail: govorlera@mail.ru

**Фельдшеров Игорь Михайлович [Igor M. Feldsherov, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1471-9075>;  
e-mail: fimdoc@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 10.10.2025. Рукопись одобрена: 14.10.2025. Received: 10.10.2025. Accepted: 14.10.2025.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Золотуха А.В., Успенская А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В., Говорушкина В.П., Фельдшеров И.М. Папиллярная карцинома щитовидной железы с ангиоинвазией: обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №4. — С. 22-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13035>

## TO CITE THIS ABSTRACT:

Zolotoukho AV, Uspenskaya AA, Chernikov RA, Sleptsov IV, Govorushkina VP, Fel'dsherov IM. Papillary Thyroid Carcinoma with Angiogenesis: a Literature Review. *Endocrine surgery*. 2025;19(4):22-27. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13035>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЙДИГОМЫ У МАЛЬЧИКА 4 ЛЕТ



© А.В. Аникиев<sup>1\*</sup>, Д.Н. Бровин<sup>1</sup>, Е.А. Володько<sup>2</sup>, К.И. Новолодская<sup>1</sup>, Д.А. Пастухова<sup>1</sup>, О.Ю. Латышев<sup>3</sup>, И.С. Чугунов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Лейдигома — это гормонально активная опухоль, развивающаяся из клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон. Избыточная продукция опухолью тестостерона у мальчиков допубертатного возраста приводит к гонадотропин-независимому преждевременному половому созреванию. Основным методом лечения лейдигомы — хирургический. Предметом обсуждения остается объем оперативного вмешательства.

**ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.** Пациент, 4 года 7 мес, поступил с жалобами на увеличение размеров правого яичка и полового члена в течение полутора лет и прогрессирующее оволосение у основания полового члена в течение двух месяцев. По месту жительства выявлено увеличение секреции тестостерона, эхографические признаки объемного образования правого яичка и отрицательные показатели онкомаркеров. В результате обследования заподозрена лейдигома правого яичка. С целью исключения злокачественного процесса проведена компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с рентгенконтрастным усилением. Объемных образований, очагов, патологически накапливающих контрастное вещество в брюшной полости и забрюшинном пространстве, не выявлено. Выполнена скрототомия и удаление опухоли правого яичка.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лейдигома — заболевание яичек, которое сопровождается клиникой преждевременного полового созревания. Редкость данной патологии оказывает существенное влияние на сроки диагностики. Они как правило поздние, что влечет за собой необратимые изменения, которые появляются в организме пациента вследствие длительной гиперсекреции тестостерона. Основным методом лечения — хирургический. Выбор хирургической тактики обоснован размерами опухоли и риском злокачественного образования. Пациенты требуют длительного наблюдения в связи с риском развития преждевременного гонадотропин-зависимого полового созревания и его последствий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лейдигома у ребенка; опухоль яичка; преждевременное половое развитие.

## A CLINICAL CASE OF LEYDIGOMA IN A 4-YEAR-OLD BOY

© Alexander V. Anikiev<sup>1</sup>, Dmitry N. Brovin<sup>1</sup>, Elena A. Volodko<sup>2</sup>, Kristina I. Novolodskaya<sup>1</sup>, Daria A. Pastuchova<sup>1</sup>, Oleg Yu. Latyshev<sup>2</sup>, Igor S. Chugunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

**INTRODUCTION.** A leydigoma is a hormone-active tumor that develops from Leydig cells that produce testosterone. Excessive production of testosterone by the tumor in pre-puberty boys leads to gonadotropin-independent premature puberty. The main treatment method for leydigoma is surgical. The volume of surgical intervention remains the subject of discussion.

**DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.** A patient aged 4 years and 7 months was admitted complaining of an increase in the size of the right testicle and penis for one and a half year and progressive hair growth at the base of the penis for two months. An increase in testosterone secretion, echographic signs of bulky formation of the right testicle and negative indicators of cancer markers were revealed at the place of residence. As a result of the examination, a leydigoma of the right testicle was suspected. In order to exclude the malignant process, computed tomography of the abdominal cavity, retroperitoneal space and small pelvis with X-ray contrast enhancement was performed. No volumetric formations or foci pathologically accumulating contrast agent in the abdominal cavity and retroperitoneal space were detected. A scrototomy and removal of the tumor of the right testicle were performed.

**CONCLUSION.** Leydigoma is a testicular disease that is accompanied by a clinic of premature puberty. The rarity of this pathology has a significant impact on the timing of diagnosis. They are usually late, which entails irreversible changes that appear in the patient's body due to prolonged hypersecretion of testosterone. The main treatment method is surgical. The choice of surgical tactics is justified by the size of the tumor and the risk of malignancy. Patients require long-term follow-up due to the risk of developing premature gonadotropin-dependent puberty and its consequences.

**KEYWORDS:** leydigoma in a child; testicular tumor; premature puberty.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Лейдигома — это гормонально активная опухоль, развивающаяся из клеток Лейдига, продуцирующих тестостерон. Среди всех новообразований яичка на долю лейдигомы приходится от 1 до 3% случаев [1]. Образование имеет доброкачественный характер, но у взрослых, согласно последним исследованиям, встречаются злокачественные формы в 2,5% случаев [2]. Избыточная продукция опухолью тестостерона у мальчиков допубертатного возраста приводит к гонадотропин-независимому преждевременному половому созреванию. Основным методом лечения лейдигомы — хирургический. Предметом обсуждения остается объем оперативного вмешательства. Принимая во внимание редкость заболевания, необходимость мультидисциплинарного подхода, нами приведен клинический случай пациента 4 лет с лейдигомой правого яичка.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент А., 4 года 7 мес, поступил с жалобами на увеличение размеров правого яичка, увеличение полового члена в течение полутора лет и прогрессирующее оволосение у основания полового члена в течение последних двух месяцев. Из анамнеза: ребенок от 6-й физиологически протекавшей беременности, третьих оперативных родов. Масса тела при рождении — 4190 г, длина — 53 см. Наблюдается у офтальмолога с содружественным косоглазием, гиперметропией. Наследственный анамнез не отягощен. Обследован по месту жительства. Выявлено увеличение секреции тестостерона до 10,34 нмоль/л. Эхографически у верхнего полюса правого яичка определяется овоидное гетероэхогенное образование с четкими неровными контурами размерами 10,2\*7,5\*11,4 мм с выраженной васкуляризацией и отрицательные показатели онкомаркеров.

При поступлении: рост — 112,5 см, SDS роста +1,35, вес — 22,8 кг, SDS ИМТ + 1.81. Соматически без особенностей. При осмотре кожных покровов определяется участок депигментации под левой ареолой. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Определяется рост темных волос на лобке. Яички типичной формы, без патологических образований, справа объемом 5 мл, слева 1 мл. В верхнем полюсе правого яичка определяется безболезненное уплотнение размером 1,0 см в диаметре. Половой член длиной 8 см. Крайняя плоть отсутствует. Наружное отверстие уретры широкое, располагается на головке. Половое развитие соответствует третьей стадии по классификации Таннер (рис. 1).

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Проведено гормональное исследование, по результатам которого выявлены допубертатные уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов 0,12 мМЕ/мл и 0,16 мМЕ/мл соответственно. Увеличена секреция тестостерона до 2,82 нг/мл (референсные значения 0,02–0,25 нг/мл) и дегидроэпиандростендион сульфата (ДГЭА-С) до 25 мкг/дл

(референсные значения 0–20 мкг/дл). Уровень 17-гидроксипрогестерона (17ОНП) — в пределах референсных значений 1,59 нг/мл. «Костный возраст» по данным рентгенографии кистей составил 7,5 года. По результатам пробы с трипторелином диагностирован допубертатный уровень ЛГ с максимальным выбросом 0,73 мМЕ/мл, что свидетельствовало о гонадотропин-независимом характере преждевременного полового созревания. Заподозрена лейдигома правого яичка. С целью исключения злокачественного процесса по месту жительства была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с рентген-контрастным усилением. Правое яичко увеличено в размерах до 16x14x23 мм, негетерогенно накапливает контрастное вещество, семенной канатик утолщен, активно фиксирует контрастное вещество. Объемных образований, очагов, патологически накапливающих



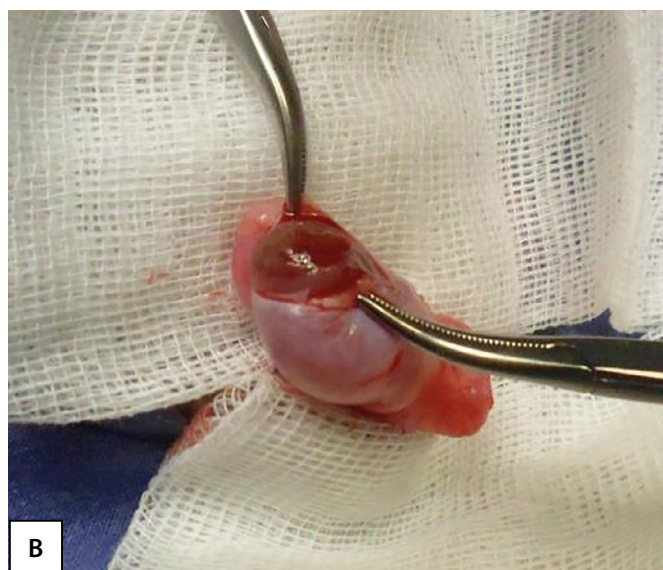
Рисунок 1. Внешний вид мальчика с преждевременным половым развитием.

контрастное вещество в брюшной полости и забрюшинном пространстве, не выявлено. В результате исследования были исключены такие причины преждевременного полового созревания, как врожденная дисфункция коры надпочечников, герминогенные опухоли и андроген-продуцирующие опухоли надпочечников. Рекомендовано поведение расширенной биопсии яичка справа — удаление новообразования в пределах здоровых тканей с последующим морфологическим исследованием.

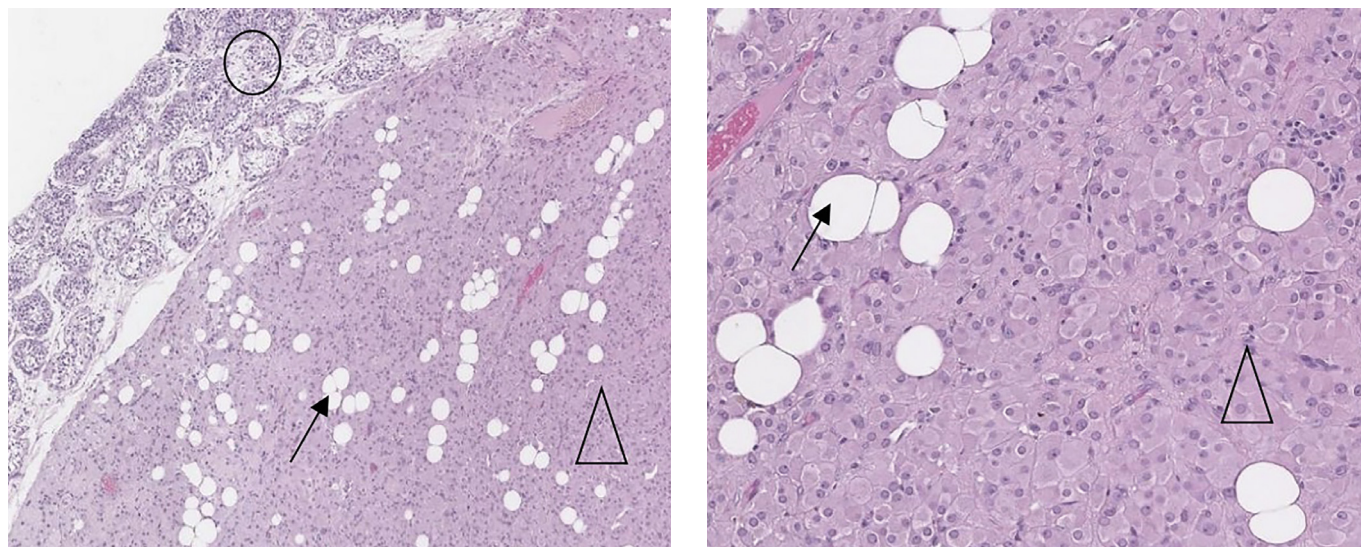
Повторно мальчик поступил в стационар через один месяц в возрасте 4 лет 8 мес для проведения хирургического лечения. Под аппаратно-масочным наркозом выполнена скрототомия и удаление опухоли правого яичка. Опухоль округлой формы, размером 1,0 см в области верхнего полюса яичка удалена в пределах неизменной тестикулярной ткани (рис. 2).

По данным гистологического исследования: новообразование яичка размером 1,1x1,1x0,8 см округлой формы, состоит из клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и четко определяемым ядром и ядрышком. Митотическая активность низкая, в строме очаговый липоматоз. Признаки инвазивного роста в исследуемом материале не обнаружены. К опухолевому узлу прилежит небольшой фрагмент яичка обычного гистологического строения (рис. 3).

Для подтверждения происхождения опухоли из клеток стромы полового тяжа яичка проведено иммуногистохимическое исследование со стероидогенным фактором 1 (SF1), в результате которого обнаружена диффузная выраженная ядерная экспрессия при положительном внутреннем контроле. Также была выявлена диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия MelanA и InhibinA при положительном внутреннем контроле.



**Рисунок 2.** А. Интраоперационно яичко выведено в рану. Размер его увеличен за счет верхнего полюса, где локализуется опухоль, темный цвет которой определяется через белочную оболочку. В. Вскрыта белочная оболочка, под которой располагается опухоль, размером 0,8 см (С).



**Рисунок 3.** Препарат, окрашенный гематоксилин-эозином; увеличение слева X10, справа X20; Δ — ткань опухоли, O — неизменная ткань яичка, → — адипоциты.

Исследование с антителами к WT1, S100 Smooth Muscle Actin (SMA) показало отсутствие реакции в опухолевых клетках. Индекс пролиферативной активности новообразования (Ki67) составил около 1%.

Эффективность хирургического лечения подтверждена через 24 часа значительным снижением уровня тестостерона до препубертатных значений 0,17 нмоль/л. Выписан в удовлетворительном состоянии на третьи сутки после операции.

Мальчик осмотрен спустя три месяца после проведенного оперативного лечения. Росто-весовые показатели в динамике до и после операции изменились незначительно. SDS роста не поменялся, SDS веса снизился в два раза с +1,11 до +0,5 (табл. 1). В гормональном профиле отмечались допубертатные уровни гонадотропинов (ФСГ — 0,44 МЕ/л и ЛГ — 0,09 МЕ/л) и тестостерона (0,05 пг/мл), прогрессия полового развития отсутствовала. В совокупности эти данные указывают на отсутствие гонадотропин-зависимого полового созревания после хирургического лечения лейдигомы. Послеоперационный рубец эластичный. Учитывая сохраняющийся риск преждевременного гонадотропин-зависимого полового созревания, а также оценки отдаленных последствий органосохраняющей операции наблюдение за мальчиком продолжается.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальную диагностику преждевременного полового развития (ППР) с увеличением в размере яичка вследствие лейдигомы проводят с семейным тестостоксикозом, вирилизирующей опухолью

надпочечника, гиперплазией эктопированной ткани надпочечника в яичках. Односторонний характер повреждения яичек и неотягощенная наследственность в представленном клиническом случае исключали семейный тестостоксикоз, для которого характерен семейный анамнез и симметричное увеличение яичек с двух сторон. Последнее в сочетании с увеличением секреции ДГЭА-С и андростендиона вследствие вирилизирующей опухоли надпочечников также сужало круг диагностического поиска [3, 4].

Гиперплазию эктопированной ткани надпочечника, известную в иностранной литературе как TART (testicular adrenal rest tumor), наблюдают при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Сформированные по мужскому типу наружные половые органы у мальчиков наблюдают при дефиците 21-гидроксилазы (сольтерьяющая форма) и дефиците 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма) ВДКН, поэтому дифференциальную диагностику ППР с увеличением одного из яичек, как в представленном клиническом случае, проводят именно с этими формами. Поражение чаще носит двухсторонний характер в сочетании с увеличением секреции гормональных маркеров сольтерьяющей и гипертонической формы: 17ОНП и 11-дезоксикортикостерон соответственно. Одностороннее увеличение яичек при TART также встречается. Преобладающая центральная васкуляризация при ультрачувствительном доплеровском исследовании и гиперэхогенный ободок — эхографические признаки, позволяющие отличить лейдигому от одностороннего TART [5]. При гистологическом исследовании TART и лейдигома имеют схожую округлую или

**Таблица 1.** Антропометрические данные

Показатели	До операции		После операции
	4 года 7 мес	4 года 8 мес	4 года 11 мес
Рост (SDS роста)	110,5 см (+1,1)	112,5 см (+1,1)	114,2 см (+1,2)
Вес (SDS ИМТ)	20,65 кг (+1,11)	22,8 кг (+1,81)	21 кг (+0,5)

полигональную форму с эозинофильной цитоплазмой, расположены в виде пластов, гнезд или трабекул. Обнаружение цитоплазматических палочковидных кристаллоидов, так называемых кристаллов Рейнке, является патогномичным признаком для лейдигомы [6, 7, 8]. Однако в представленном клиническом наблюдении кристаллы Рейнке не были обнаружены, что послужило причиной для иммуногистохимического исследования. Последнее подтвердило происхождение опухоли из клеток стромы полового тяжа яичка.

Исключение злокачественного образования гонад — важный этап в дифференциальной диагностике лейдигомы. Для гормонпродуцирующей хориокарциномы характерно повышение содержания в крови  $\beta$ -хорионического гонадотропина. Повышенный уровень альфа-фетопротеина говорит за наличие опухоли желточного мешка, уровень лактатдегидрогеназы является маркером клеточного обмена, который используется для оценки тяжести заболевания [9].

В литературе также описываются тяжелые случаи хориокарциномы яичек, которые составляют менее 1% от всех герминогенных опухолей и только 0,19% всех опухолей яичек [10, 11, 12]. Для злокачественной формы лейдигомы характерно: более крупный размер опухоли (более 5 см), наличие некроза, клеточная атипия, частота митозов более трех в 10 полях зрения, некроз и сосудистая инвазия [13]. К дополнительным факторам агрессивного течения относится пролиферативный индекс Ki67 более 5%, анеуплоидия ДНК и более высокая экспрессия белка p53 [14].

Хирургическое лечение лейдигомы в объеме органосохраняющей операции в настоящее время не вызывает сомнения. Образование менее 5 см в сочетании с гиперсекрецией тестостерона, отрицательными онкомаркерами, отсутствием пораженных лимфоузлов малого таза и забрюшинного пространства может быть удалено в пределах здоровой ткани [13]. Однако такой подход был принят относительно недавно. Еще в конце 90-х годов прошлого тысячелетия доброкачественные лейдигомы обычно лечили с помощью орхихэктомии [15]. Описания органосохраняющих операций опухолей клеток Лейдига до 2006 г. были единичными из-за редкости этого заболевания. Лейдигому считали практически всегда метастатической, а щадящая техника оперативного лечения не была стандартизирована [16, 17]. После 2006 г. при небольших лейдигомах органосохраняющие операции проводили с хорошими результатами, чему способствовало ретроспективное наблюдение А. Loeser и соавт. Они показали, что органосохраняющая операция является безопасной для лечения опухолей из клеток Лейдига [18]. Выбор органосохраняющей операции был обусловлен и высоким риском мужского бесплодия при данной патологии [19]. За последние годы в литературе описаны случаи успешного лечения детей с лейдигомой, в том числе в отечественной литературе [20]. При последующем наблюдении рецидива опухоли не наблюдалось. Во всех случаях применялся щадящий метод — энуклеация опухоли [21, 22]. В представленном клиническом наблюдении низкая активность онкомаркеров

и отсутствие патологических очагов в брюшной полости, забрюшинном пространстве и малом тазу при КТ свидетельствовали в пользу доброкачественного образования яичек. Что было подтверждено гистологически.

Необходимо помнить о возможности развития гонадотропин-зависимого преждевременного полового созревания после удаления лейдигомы. Это может привести к дальнейшей прогрессии полового развития и преждевременному закрытию зон роста [23]. Неконтролируемое преждевременное половое созревание у детей приводит к значительно низкому росту во взрослом возрасте по сравнению с их генетическим потенциалом, а также к преждевременной вирилизации и психосоциальным расстройствам [24]. В представленном случае отсутствие гонадотропин-зависимого полового созревания было подтверждено спустя три месяца после операции. Учитывая редкость заболевания, длительный период ППР и дошкольный возраст наблюдение за пациентом продолжено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейдигома — заболевание яичек, которое сопровождается клиникой преждевременного полового созревания. Редкость данной патологии оказывает существенное влияние на сроки диагностики. Они как правило, поздние, что влечет необратимые изменения, которые появляются в организме пациента вследствие длительной гиперсекреции тестостерона. Основной метод лечения — хирургический. Выбор хирургической тактики обоснован размерами опухоли и риском злокачественного образования. Пациенты требуют длительного наблюдения в связи с риском развития преждевременного гонадотропин-зависимого полового созревания и контроля состояния сохраненного яичка для своевременного выявления рецидива/прогрессирования заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования

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

**Участие авторов.** Аникиев А.В., Володько Е.А. — концепция и дизайн исследования; Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Володько Е.А. — сбор и обработка материала; Аникиев А.В., Новолодская К.И. — написание текста; Латышев О.Ю., Чугунов И.С. — редактирование рукописи; Пастухова Д.А. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи

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

**Согласие пациента.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных. Дата подписания 05.02.2025.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Nason GJ, Redmond EJ, Considine SW et al. The natural history of Leydig cell testicular tumours: an analysis of the National Cancer Registry. *Ir J Med Sci.* 2018;187:323e326
- Ruf CG, Sanatgar N, Isbarn H, et al. Leydig-cell tumour of the testis: Retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J. Urol.* 2020;38:2857–2862. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03079-1>
- Banerjee S, Bajpai A. Precocious Puberty. *Indian J Pediatr.* 2023;90(6):582-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04554-4>
- Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, et al. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev.* 2023;44(2):193-221. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac020>. Erratum in: *Endocr Rev.* 2023;44(2):355. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac036>
- Grand T, Hermann AL, Gérard M, et al. Precocious puberty related to Leydig cell testicular tumor: the diagnostic imaging keys. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00692-1>
- Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007;131(2):311–317
- HY Jin, JH Choi, GH Kim et al. Resting testicular and adrenal tumors in a patient with untreated congenital adrenal hyperplasia. *Korean Journal of Pediatrics.* 2011;54: 137-140. doi:10.3345/kjp.2011.54.3.137.
- Pomajzl AJ, Siref LE. Leydig Cell Cancer. 2023 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
- Aldrink JH, Glick RD, Baertschiger RM, et al. Update on pediatric testicular germ cell tumors. *J Pediatr Surg.* 2022;57(4):690-699. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.04.001>
- Aftan MK, Badrawi N, Abdulghaffar S. et al. Pure testicular choriocarcinoma Cannonball metastases as a presenting imaging feature: A case report and a review of literature. *Radiol Case Rep.* 2021;16(4):923-928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.01.053>
- Lei N, Lei LL, Wang CH, et al. Pure testicular choriocarcinoma, a rare and highly Malignant subtype with challenging treatment: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2024;20:1. doi: <https://doi.org/10.3892/mco>
- Zhong B, Zhang T, Dong Y, et al. Case report: A case with atypical presentation of testicular choriocarcinoma. *Front Oncol.* 2024;14:1223873. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1223873>
- Kim I, RH Young, RE Scully. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:177–192. doi: 10.1097/0000478-198503000-00002.
- Al-Obaidy KI, Idrees MT. Testicular Tumors: A Contemporary Update on Morphologic, Immunohistochemical and Molecular Features. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(4):258-275. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000302>
- Chandak P, A Shah, A Taghizadeh, et al. Testis-sparing surgery for benign and malignant testicular tumours. *Int J Clin Pract.* 2003;57:912–913
- Bozzini G, et al. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2013;11(3):321-324
- Wegner HE, Dieckmann KP, Herbst H, Andresen R, Miller K. Leydig cell tumor—comparison of results of radical and testis-sparing surgery in a single center. *Urol Int.* 1997;59(3):170-3. doi: <https://doi.org/10.1159/000283055>
- Loeser A, Vergho DC, Katzenberger T, Brix D, Kocot A, Spahn M, Gerharz EW, Riedmiller H. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors. *Urology.* 2009;74(2):370-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2009.03.014>
- Pozza C, Pofi R, Tenuta M. et al. TESTIS UNIT. Clinical presentation, management and follow-up of 83 patients with Leydig cell tumors of the testis: a prospective case-cohort study. *Hum Reprod.* 2019;34(8):1389-1403. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dez083>
- Кравцов Ю.А., Сичинава З.А., Белякова О.А. Лейдигома яичка как фактор патогенеза варикоцеле // *Российский педиатрический журнал.* — 2023. — № 26. — Приложение 4. — С. 44-45. [Kravtsov Yu.A., Sichinava Z.A., Belyakova O.A. Testicular leidygoma as a factor of the pathogenesis of varicocele // *Russian Pediatric Journal.* — 2023. — No. 26. — Appendix 4. — pp. 44-45.] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/leydigoma-yaichka-kak-faktor-patogeneza-varikotsele> (дата обращения: 01.03.2026).
- Akilan K, Janssen K, Lorenzo A, et al. Case - A tale of two boys: An atypical cause of pubertal precocity. *Can Urol Assoc J.* 2020;14(7):E343-E346. doi: <https://doi.org/10.5489/cuaj.6270>
- Lambropoulos V, Theodorakopoulos A, Mouravas V, et al. Testis-Sparing Surgery for Non-Palpable Leydig Cell Tumors in Prepubertal Children. *Pediatr Rep.* 2020;12(3):86-92. doi: <https://doi.org/10.3390/pediatric12030020>
- Verrotti A, Penta L, Zenzeri L, et al. True Precocious Puberty Following Treatment of a Leydig Cell Tumor: Two Case Reports and Literature Review. *Front Pediatr.* 2015;3:93. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00093>
- Flippo C, Kolli V, Andrew M, et al. Precocious Puberty in a Boy With Bilateral Leydig Cell Tumors due to a Somatic Gain-of-Function LHCGR Variant. *J Endocr Soc.* 2022;6(10):bvac127. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac127>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Аникиев Александр Вячеславович, к.м.н., врач отделения детской хирургии [Alexander V. Anikiev, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, Россия, ул. Дм. Ульянова, д. 11; [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6448-6842>; eLibrary SPIN: 9880-7682; e-mail: anikieal70@gmail.com,

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

Володько Елена Анатольевна, д.м.н. [Elena A. Volodko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4667-214X>; e-mail: elena-volodko@mail.ru

Новолодская Кристина Ивановна [Kristina I. Novolodskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1383-8636>; e-mail: mstivarjag88@gmail.com

Пастухова Дария Алексеевна [Daria A. Pastuchova MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-0435>; e-mail: pastuhova.dariya@endocrincentr.ru

Латышев Олег Юрьевич, к.м.н. [Oleg Y. Latyshev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-8095>; e-mail: olatyshev1975@mail.ru

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S.Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunov.igor@endocrincentr.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.06.2025. Рукопись одобрена: 29.09.2025. Received: 18.06.2025. Accepted: 29.09.2025.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Володько Е.А., Новолодская К.И., Пастухова Д.А., Латышев О.Ю., Чугунов И.С. Клинический случай лейдигомы у мальчика 4 лет // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №4. — С. 28-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13022>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Anikiev AV, Brovin DN, Volodko EA, Novolodskaya KI, Pastuchova DA, Latyshev OYu, Chugunov IS. A clinical case of leydigoma in a 4-year-old boy. *Endocrine Surgery*. 2025;19(4):28-34. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13022>



