

1.2015

Endocrine Surgery

ISSN 2306-3513 (Print)

ISSN 2310-3965 (Online)

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ



- Эндокринная хирургия – новая старая специальность
- ПРОЕКТ: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года)
- Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы
- Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы

РЕДАКЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

[Эндокринная хирургия – новая старая специальность](#)

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э.

Эндокринная хирургия. 2015;9(1):9-14

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

[ПРОЕКТ: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба \(новая редакция 2015 года\)](#)

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В.

Эндокринная хирургия. 2015;9(1):15-21

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

[Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы](#)

Кузнецов Н.С., Тихонова О.В.

Эндокринная хирургия. 2015;9(1):22-34

[Профилактическая центральная лимфодиссекция \(VI уровня\) при папиллярном раке щитовидной железы](#)

Румянцев П.О.

Эндокринная хирургия. 2015;9(1):35-41

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

[Клиническое наблюдение больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом](#)

Вачёв А.Н., Фролова Е.В., Сахипов Д.Р., Морковских Н.В.

Эндокринная хирургия. 2015;9(1):42-47

Клиническое наблюдение больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом

Вачёв А.Н., Фролова Е.В., Сахипов Д.Р., Морковских Н.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

В работе представлены результаты симультанного хирургического лечения больной с первичным гиперпаратиреозом и узловым токсическим зобом. Данное клиническое наблюдение показывает необходимость тщательного обследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом на наличие сопутствующей тиреоидной патологии.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома околощитовидной железы, гиперкальциемия, узловой токсический зоб, функциональная автономия, тиреотоксикоз.

Clinical observation of the patient with primary hyperparathyroidism and nodular toxic goiter

Vachev A.N., Frolova E.V., Sakhipov D.R., Morkovskikh N.V.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

The results of simultaneous surgical treatment of the patient with primary hyperparathyroidism and nodular toxic goiter are presented in our research. This clinical case shows the need for careful examination of the patients with primary hyperparathyroidism in the presence of concomitant thyroid pathology.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, hypercalcemia, nodular toxic goiter, functional autonomy, thyrotoxicosis.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – патологическое состояние, развивающееся вследствие повышенной секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Данное состояние является наиболее частой причиной гиперкальциемии и, как следствие, остеопороза, патологических переломов и рецидивирующего нефролитиаза.

В исследованиях, посвященных эпидемиологии и целенаправленной диагностике ПГПТ, было продемонстрировано, что распространенность данного заболевания гораздо выше, чем предполагалось ранее [1]. Так, по данным ряда зарубежных авторов, ПГПТ выявляется у 1% населения, у больных старше 50 лет – у 2%. При этом женщины страдают этим заболеванием в 3–4 раза чаще, чем мужчины [2, 3]. Основной причиной развития ПГПТ является аденома околощитовидной железы (до 80%), реже – гиперплазия одной или нескольких околощитовидных желез и множественные аденомы околощитовидных желез [4].

Остеопороз является ведущим проявлением ПГПТ. Нарушение плотности костной

ткани различной степени выраженности определяется у 70–90% пациентов с ПГПТ [5].

У большинства больных наблюдается сочетание костных и висцеральных нарушений [6]. Среди висцеральных проявлений доминирует такое поражение почек, как нефролитиаз [7]. Нередко эти больные неоднократно оперируются в урологических отделениях по поводу коралловидных камней и рецидивирующего нефролитиаза. Длительно протекающая гиперкальциемия приводит к развитию нефрокальциноза, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию хронической почечной недостаточности различной степени выраженности [8].

Ряд исследователей указывают на высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ПГПТ [9].

Современная диагностика ПГПТ основывается на выявлении повышенного уровня кальция в крови (более 0,25 ммоль/л от верхней границы), а также высокого уровня ПТГ в крови и низкого уровня фосфора.

Для уточнения локализации гиперфункционирующих околощитовидных желез применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) и сцинтиграфию с технецием пертехнетатом ^{99m}Tc (mibi). При атипичном расположении желез выполняют компьютерную томографию.

Выбор метода лечения зависит от уровня гиперкальциемии и степени тяжести поражения органов-мишеней. Объем хирургического вмешательства зависит от количества пораженных околощитовидных желез и их локализации. Эффективность оперативного лечения достигает 95–98% при уровне летальности <1% [10]. Осложнения развиваются у 1–2% больных. Чаще всего это повреждение возвратного гортанного нерва, рецидив заболевания, кровотечение [4]. Прогноз после радикального лечения ПГПТ, как правило, благоприятный [11].

Функциональная автономия (ФА) щитовидной железы является следствием длительно существующего йоддефицитного зоба [12, 13]. Учитывая, что большое количество регионов РФ, включая Самарскую область, относятся к эндемичным районам с широким распространением узловых изменений в щитовидной железе, интерес к этой проблеме не ослабевает. Именно декомпенсация ФА щитовидной железы является одной из причин развития тиреотоксикоза у пациентов старшей возрастной группы в йоддефицитных регионах. При этом было показано, что риск развития тиреотоксикоза у пациента с ФА увеличивается с каждым годом на 3,7–6% в год [14, 15].

В диагностике ФА приоритет принадлежит сцинтиграфическим методикам исследования. Развитие тиреотоксикоза при ФА, в том числе субклинического (характеризующегося изолированным снижением уровня тиреотропного гормона), предполагает активное лечение [16]. На сегодняшний день некоторые авторы склоняются к оперативному лечению ФА [17–20].

Учитывая редкость сочетания ПГПТ и ФА, а также немногочисленные публикации о симультанном оперативном лечении данных патологий, приводим наше клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

В клинике факультетской хирургии Самарского государственного медицинского университета на лечении находилась пациентка С., 56 лет.

Анамнез: считает себя больной на протяжении 10 лет. Появились боли в костях, стали выпадать зубы. Проходила лечение у стоматолога. За три года до поступления в клинику были выявлены конкременты в обеих почках. В 2012 г. был эпизод почечной колики слева, в 2013 г. – справа. Наблюдалась у уролога по поводу мочекаменной болезни.

При обследовании – общий анализ крови без особенностей. В моче выявлены умеренное повышение лейкоцитов и слизь. В биохимическом анализе крови выявлен высокий уровень кальция – 2,84 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л), низкий уровень фосфора – 0,89 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л). Исследовали ПТГ – 155 пг/мл (норма 15–68,3 пг/мл).

По данным УЗИ выявлена увеличенная правая нижняя околощитовидная железа диаметром 10 мм с нечеткими ровными контурами (рис. 1).

При сцинтиграфии с технецием пертехнетатом ^{99m}Tc (mibi) выявлен очаг повышенной фиксации в проекции нижней правой околощитовидной железы (рис. 2). Больная была направлена в отделение эндокринной хирургии для решения вопроса об оперативном лечении.

При осмотре пациентки в отделении была отмечена тахикардия в покое до 90–96 в минуту. При исследовании тиреоидного статуса был

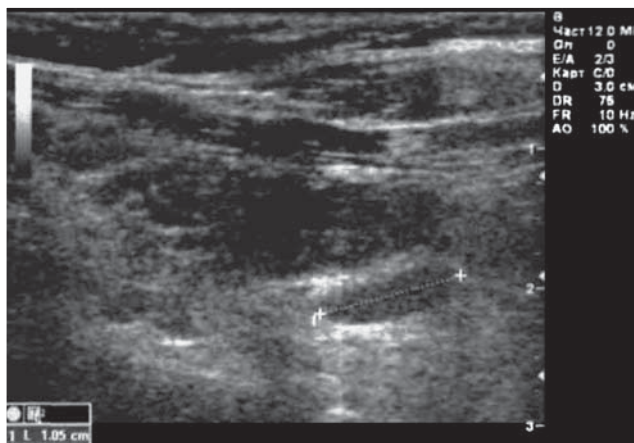


Рис. 1. УЗИ паращитовидной железы больной С. Аденома правой нижней паращитовидной железы.

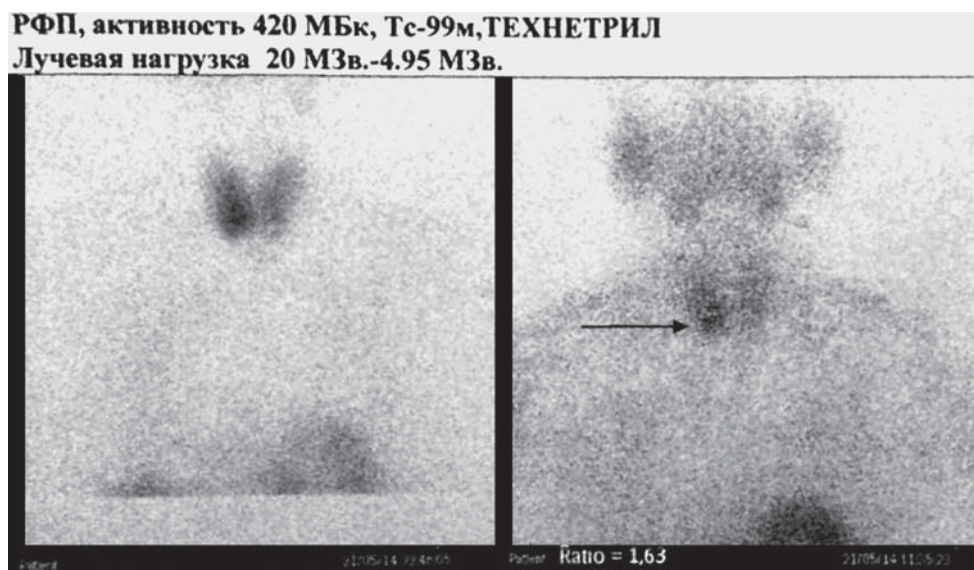


Рис. 2. Сцинтиграфия паращитовидных желез с ^{99m}Tc-mibi больной С. Очаг повышенной фиксации в нижней правой паращитовидной железе.

выявлен низкий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – 0,01 мкЕд/мл (норма 0,27–4,2 мкЕд/мл) при нормальном значении свободного T_4 – 18,5 пмоль/л (норма 12–22 пмоль/л).

Для дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса выполнено исследование уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ рТТГ). Уровень составил 0,34 Ед/л (норма <1,5 Ед/л). По данным УЗИ щитовидная железа увеличена до 30 мл (норма до 18 мл), структура диффузно-неоднородная с гиперэхогенными тяжами из капсулы в паренхиму. В правой доле лоцированы два гипоэхогенных образования не-

однородной структуры, с четкими ровными контурами, размерами 5,6 × 3,2 и 5,4 × 3,6 мм (рис. 3). Лимфатические узлы не лоцированы.

По данным сцинтиграфии щитовидной железы был выявлен “горячий” узел правой доли щитовидной железы (рис. 4), что позволило подтвердить ФА щитовидной железы.

Для определения степени тяжести гиперпаратиреоза была выполнена **остеоденситометрия** – минерализация костной ткани снижена до уровня остеопороза (рис. 5).

При **УЗИ почек** чашечно-лоханочная система не расширена, в обеих почках микролиты до

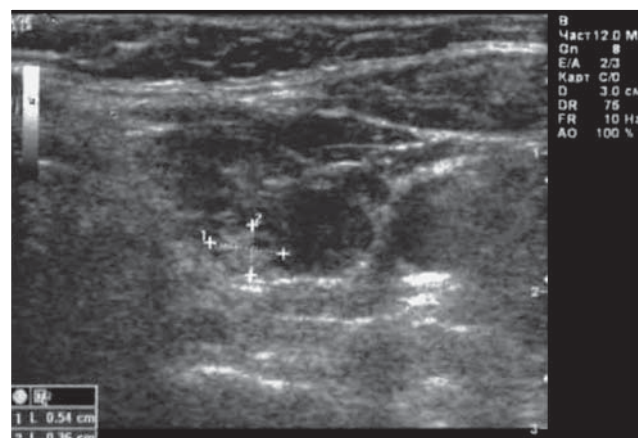


Рис. 3. УЗИ щитовидной железы больной С. Узлы правой доли щитовидной железы.

Рис. 4. Сцинтиграфия щитовидной железы с технецием пертехнетатом ^{99m}Tc больной С. “Горячий” узел правой доли щитовидной железы.

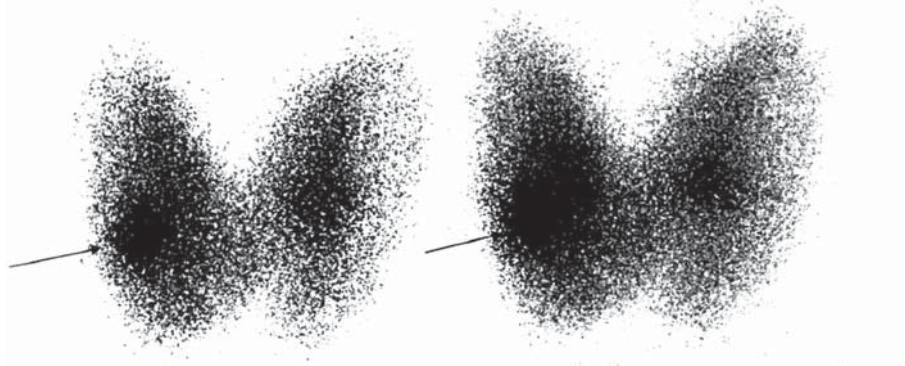
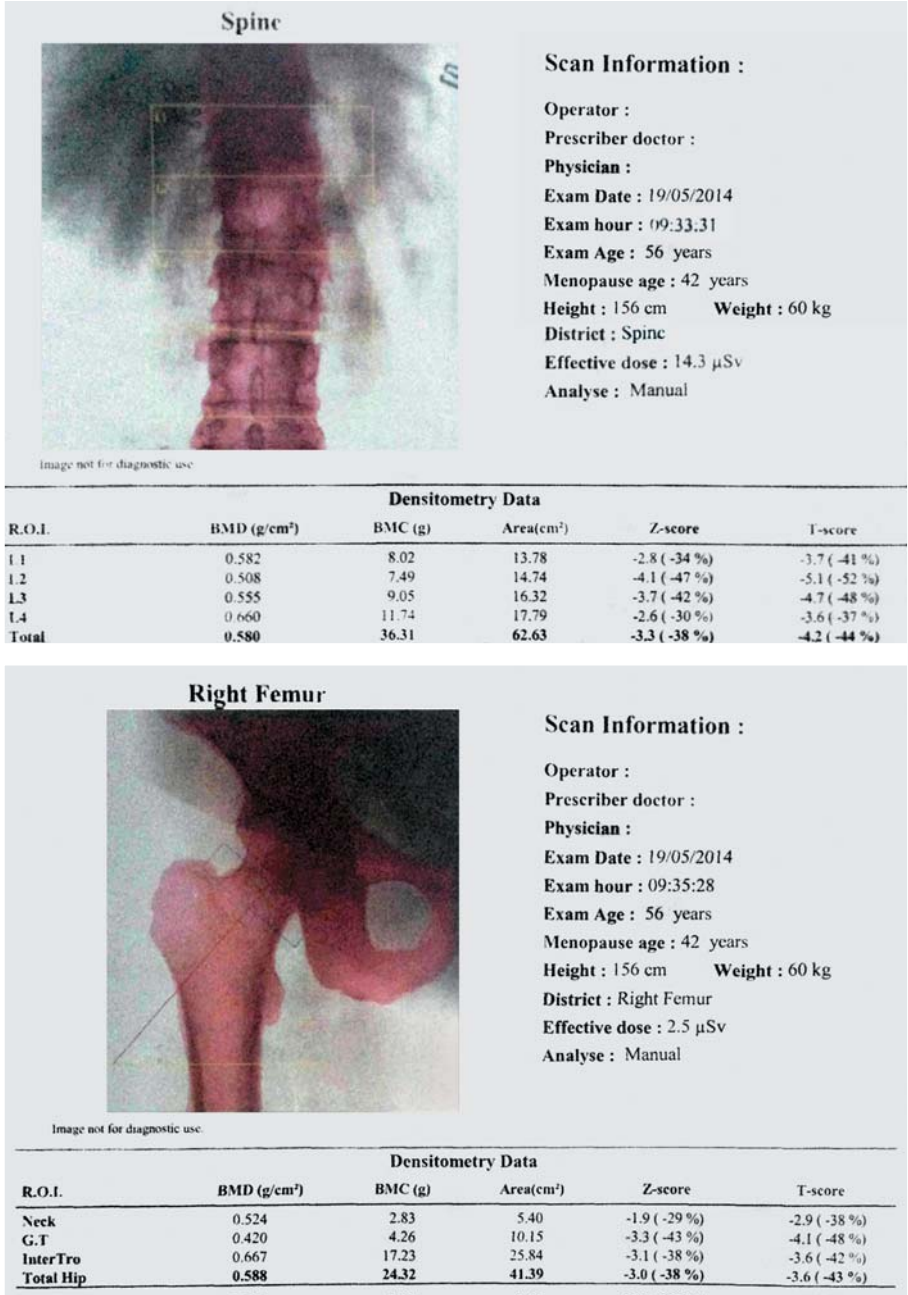


Рис. 5. Остеоденситометрия больной С. Минерализация костной ткани снижена до уровня остеопороза.



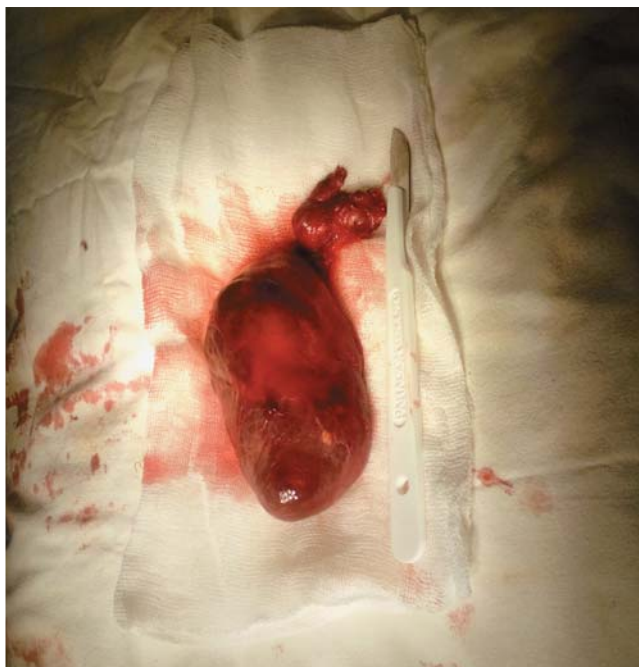


Рис. 6. Макропрепарат удаленной парашитовидной и правой доли щитовидной желез.

3 мм. Для оценки уровня функции почек была рассчитана СКФ по формулам MDRD – 101 мл/мин/1,73 м², СКД-EPI – 100 мл/мин/1,73 м² (норма >90 мл/мин/1,73 м²).

При фиброгастродуоденоскопии выявлена гиперемия слизистой в антральном отделе желудка, множественные эрозии 0,2–0,3 см.

Учитывая наличие тяжелой формы гиперпаратиреоза (с поражением органов-мишеней) и декомпенсированной ФА щитовидной железы, больному было предложено оперативное лечение.

Хирургическое лечение

04.06.2014 выполнены операции: удаление правой околощитовидной железы с аденомой и гемитиреоидэктомия справа. Удаленные макропрепараты (рис. 6) были отправлены на гистологическое исследование.

Продолжительность вмешательства составила 1 ч 15 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. К вечеру 04.06.2014 нормализовался уровень кальция крови – 2,54 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л). Нормализовалась частота сердечных сокращений (70–76 в минуту). Фонация сохранена (осмотрена ЛОР-врачом – данных за парез гортани не получено). Гистология: микропрепарат околощитовидной железы – светлоклеточная аденома, микропрепарат щитовидной железы – коллоидный зоб.

Исход лечения

Больная выписана через 7 сут после операции. Перед выпиской исследовали кальций крови – 2,37 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л), фосфор крови – 1,26 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л), свободный Т₄ – 16,6 пмоль/л (норма 12–22 пмоль/л).

Пациентка осмотрена через 3 мес. Чувствует себя удовлетворительно. Уровень кальция – 2,31 ммоль/л (норма 2,2–2,6 ммоль/л), фосфора – 1,02 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л). Гормональный фон: ПТГ – 27 пг/мл (норма 15–68,3 пг/мл), свободный Т₄ – 14,1 пмоль/л (норма 12–22 пмоль/л), ТТГ – 1,15 мкЕд/мл (норма 0,27–4,2 мкЕд/мл).

Заключение

Больным с сочетанием ПГПТ и узловых образований щитовидной железы целесообразно проводить исследование уровня ТТГ для исключения ФА щитовидной железы. Симультанные операции у данной категории больных приводят к хорошему клиническому эффекту.

Информация о конфликте интересов

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

Список литературы

1. Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Кирдянкина Н.О., Мирная С.С. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. // *Лечащий врач*. – 2010. – №11 – С.50-56. [Rostomyan LG, Rozhinskaya LYa, Mokrysheva NG, Kirdyankina NO, Mirnaya SS. Epidemiologiya pervichnogo giperparatireoza. *Lechashchii vrach*. 2010;11:50-56. (In Russ).]
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, et al. Primary hyperparathyroidism: New concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005;257(1):6-17. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01422.x
3. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1525-1530. doi: 10.1210/jc.2004-1891
4. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11(1):49-54. doi: 10.4158/ep.11.1.49

5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - М.: Литтерра; 2006. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy endokrinnoi sistemy i narusheniya obmena veshchestv*. Moscow: Litterra; 2006. (In Russ).]
6. Дубровина Я.А. Состояние костной ткани при манифестных формах ПГПТ и отдаленные результаты хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.; 2009. [Dubrovina YaA. *Sostoyaniye kostnoy tkani pri manifestnykh formakh PGPT i otdalennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya*. [the dissertation abstract] Moscow; 2009. (In Russ).]
7. Kushner D.S. Calcium and the kidney. *Am J Clin Nutr*. 2006;4(5):561-579.
8. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, et al. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):297-304. doi: 10.1530/eje.0.1510297
9. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы. // Остеопороз и остеопатии. - 2006. - №2 - С.33-41. [Voronenko IV, Syrkin AL, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. Giperparatireoz i patologiya serdechno-sosudistoy sistemy. *Osteoporoz i osteopatii*. 2006;2:33-41. (In Russ).]
10. Libánský P, Adámek S, Broulík P, Pafko P, Pozniak J, Tvrdý J. Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. *Prague Medical Report*. 2004;105(3):270-278.
11. Dobrinja C, Silvestri M, De Manzini N. Primary hyperparathyroidism in older people: Surgical treatment with minimally invasive approaches and outcome. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:1-6. doi: 10.1155/2012/539542
12. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Изд. 3-е. - СПб.: Питер; 2006. [Valdina EA. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy*. 3rd ed. Saint Petersburg: Piter; 2006. (In Russ).]
13. Олифирова О.С., Нарышкина С.В. Диагностика и лечение узловых заболеваний щитовидной железы. Учебное пособие для врачей. - Благовещенск; 2011. [Olifirova OS, Naryshkina SV. *Diagnostika i lechenie uzlovykh zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy*. Blagoveshchensk; 2011. (In Russ).]
14. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J*. 1990;66(773):186-190. doi: 10.1136/pgmj.66.773.186
15. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, et al. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Eur J Endocrinol*. 1993;128(1):51-55. doi: 10.1530/acta.0.1280051
16. Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, et al. Tsh-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: A comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol*. 2001;55(3):381-390. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01347.x
17. Меньков А.В. Хирургическое лечение узлового зоба с тиреотоксикозом (функциональной автономией узлов). // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - №1 - С. 50-52. [Men'kov AV. Khirurgicheskoye lechenie uzlovogo zoba s tireotoksikozom (funksional'noy avtonomiyey uzlov). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;1:50-52.
18. Эндокринная хирургия. / Под ред. Дедова И.И., Кузнецова Н.С., Мельниченко Г.А. - М.: Литтерра; 2011. [Dedov II, Kuznetsova NS, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrin'naya khirurgiya*. Moscow: Litterra; 2011. (In Russ).]
19. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. - СПб: ИПК Вести; 2009. [Romanchishen AF. *Khirurgiya shchitovidnoy i okoloshchitovidnykh zhelez*. Saint Petersburg: IPK Vesti; 2009. (In Russ).]
20. Pandev R, Kouzi A, Cherkezov G, Damyanov D. Selective or radical surgical strategy in functional autonomy of the thyroid in endemic areas. *Khirurgiia (Sofia)*. 2013;2:12-14.

Вачёв Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой факультетской хирургии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Самара, Россия.

Фролова Елена Владимировна – к.м.н., доцент, заведующая хирургическим отделением №2 клиники факультетской хирургии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Самара, Россия.

Сахипов Дамир Ренатович – врач-хирург хирургического отделения №2 клиники факультетской хирургии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Самара, Россия. **Морковских Наталья**

Викторовна – к.м.н., врач-эндокринолог хирургического отделения №2 клиники факультетской хирургии ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет”, Самара, Россия.



Сахипов Дамир Ренатович – sakhipov@mail.ru

Профилактическая центральная лимфодиссекция (VI уровня) при папиллярном раке щитовидной железы

Румянцев П.О.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

Метастатическое поражение лимфатических узлов центральной клетчатки шеи при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) встречается часто, однако превентивная центральная лимфодиссекция достоверно не влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Между тем при ее рутинном выполнении ощутимо увеличивается частота послеоперационных осложнений. С точки зрения соотношения эффективность/безопасность профилактическая центральная лимфодиссекция не может быть рекомендована в дополнение к тиреоидэктомии у всех больных ПРЩЖ.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, профилактическая центральная лимфодиссекция, эффективность, осложнения.

Prophylactic central lymph nodes dissection (VI level) in papillary thyroid cancer

Rumiantsev P.O.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Metastatic involvement of central lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer (PTC) is very common. However, prophylactic central lymph nodes dissection additionally to thyroidectomy does not significantly affect disease-free and overall survival of PTC patients. Meanwhile its routine conduction is tangibly increase postsurgical complications. From efficacy/safety point of view prophylactic central lymph nodes dissection couldn't be recommended as substantiated in all PTC patients.

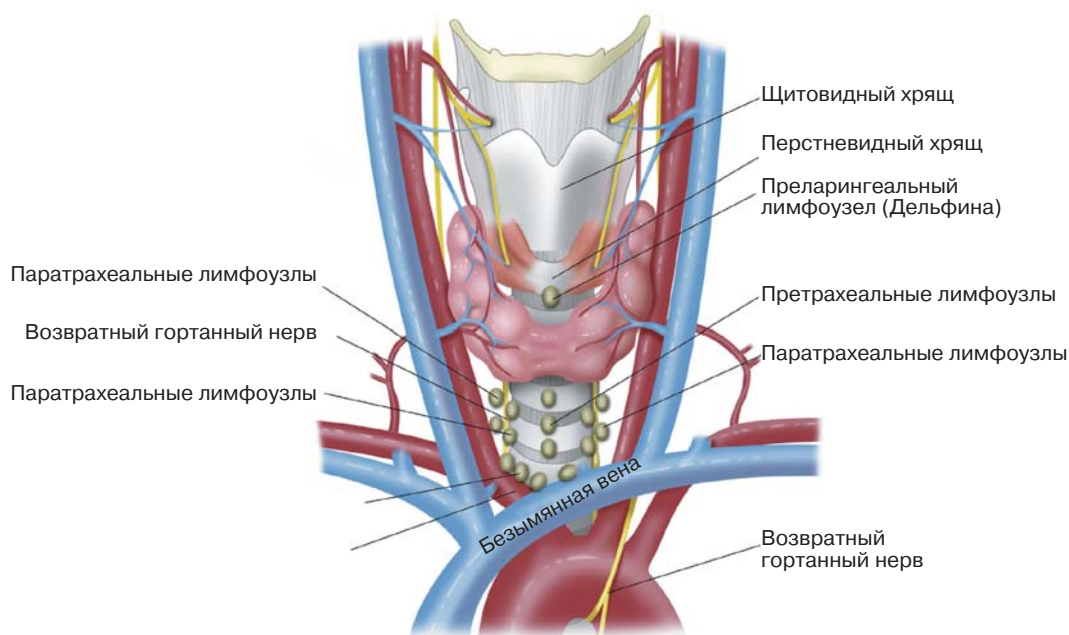
Key words: papillary thyroid cancer, prophylactic central neck dissection, efficacy, complications.

Лимфоузлы центральной (VI уровня) зоны шеи располагаются в жировой клетчатке преларингеального, претрахеального и паратрахеальных пространств между общими сонными артериями по бокам, ниже подъязычной кости и сверху от безымянной вены (рисунок). Средние размеры неизмененных лимфоузлов составляют 0,35 см. Общее количество центральных лимфоузлов составляет 13 ± 5 [1, 2].

Существует однозначное мнение экспертного сообщества о необходимости выполнения центральной лимфодиссекции (ЦЛД) всем пациентам, имеющим признаки их метастатического поражения [3–6]. При медуллярном раке щитовидной железы ЦЛД рекомендуется вне зависимости от наличия или отсутствия признаков ее метастатического поражения, т.е. в профилактических

(превентивных) целях [7–9]. Однако в отношении целесообразности выполнения превентивной центральной лимфодиссекции (пЦЛД) при высокодифференцированных карциномах щитовидной железы дискуссии не утихают.

Начало широкой дискуссии положила публикация в 2006 г. клинических рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации с указанием "рутинного" выполнения ЦЛД всем пациентам с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) [10]. Степень рекомендации была определена как В, и предполагалось, что выполнение ЦЛД может улучшить показатели выживаемости. В том же самом 2006 г. были опубликованы Европейские клинические рекомендации, в которых говорилось: "Отсутствуют свидетельства о том, что выполнение цен-



Локализация лимфоузлов центральной зоны шеи (VI уровень).

тральной лимфодиссекции улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости, но позволяет повысить точность стадирования опухоли и облегчает дальнейшее наблюдение и лечение» [6]. Уже в следующей редакции клинических рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации данное положение (27B) претерпело редакцию: «Профилактическая центральная лимфодиссекция (одно- или двухсторонняя) может выполняться у пациентов с ПРЦЖ с клинически неизмененными лимфатическими узлами этой зоны, особенно при стадиях опухоли T3 и T4». Степень доказательности этого положения была снижена до C (основано лишь на позиции экспертов). Чем объясняются такие «шатания» столь авторитетных экспертных сообществ? Прежде всего тем, что не было ни одного рандомизированного исследования, которое, по предварительным подсчетам, должно включать не менее 5840 пациентов, иметь длительный период их наблюдения и бюджет примерно в 15 млн долларов США [11]. Необходимость ЦЛД ее сторонники аргументируют снижением частоты регионарного рецидива опухоли, более низким уровнем тиреоглобулина (ТГ) при динамическом наблюдении, более точной оценкой регионарной метастатической

диссеминации опухоли, снижением риска повторной операции в этой зоне, чреватой гораздо более высокой частотой осложнений, чем первичная операция. Противники пЦЛД говорят об отсутствии влияния на общую выживаемость, а также более высокой частоте хирургических осложнений в виде паралича возвратного гортанного нерва (ВГН) и гипопаратиреоза.

При ПРЦЖ метастазы в лимфатические узлы шеи встречаются очень часто. На этапе первичной операции макроскопические, т.е. доступные для пальпации и/или визуализации при ультразвуковом исследовании (УЗИ), метастазы в лимфатические узлы встречаются примерно у 35% пациентов, а с учетом микроскопических – у 80% [12–15]. Клинически выявляемые метастазы в лимфоузлы чаще встречаются в детской и пожилой возрастных группах. Частота и обширность метастатической диссеминации в лимфатические узлы центральной и боковой клетчатки шеи также зависят от радикальности выполненной лимфодиссекции и количества удаленных лимфоузлов, а также от тщательности их патоморфологического изучения [16, 17]. Важно понимать, что регионарные метастазы не одинаковы по влиянию на безрецидивную и общую выживаемость

Таблица 1. Эффективность профилактической центральной лимфодиссекции дополнительно к тиреоидэктомии у больных папиллярным раком щитовидной железы

Автор исследования	Год публикации	Количество пациентов	ТЭ	ТЭ + пЦЛД	Рецидив после ТЭ	Рецидив после ТЭ + пЦЛД
Gemsenjager E. et al. [27]	2003	159	88	71	2 (2,3%)	4 (5,6%)
Sywak M. et al. [28]	2006	447	391	56	7 (1,8%)	0 (0,0%)
Roh J.L. et al. [29]	2007	113	73	40	3 (4,1%)	1 (2,5%)
Besic N. et al. [30]	2009	89	83	6	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Costa S. et al. [31]	2009	244	118	126	4 (3,4%)	4 (3,2%)
Roh J.L. et al. [32]	2009	197	49	148	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hughes D.T. et al. [33]	2010	143	65	78	2 (3,1%)	2 (2,6%)
Moo T.A. et al. [34]	2010	81	36	45	2 (5,6%)	1 (2,2%)
Lang B.H. et al. [35]	2012	185	103	82	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Moreno M.A. et al. [36]	2012	252	133	119	3 (2,3%)	2 (1,7%)
Barczynski M. et al. [37]	2013	640	282	358	22 (7,8%)	2 (0,6%)
Итого		2550	1421	1129	45 (3,2%)	16 (1,4%)

больных. Макроскопические метастазы ПРЦЖ в лимфоузлы оказывают негативное влияние на безрецидивную выживаемость в целом, а среди пациентов 45 лет и старше ухудшают показатели общей выживаемости [18, 19]. Регионарные метастазы более 3 см повышают опухоль-специфичную смертность у пожилых пациентов [20].

В то же время микроскопические регионарные метастазы ПРЦЖ не влияют на показатели общей выживаемости и характеризуются гораздо меньшим влиянием на безрецидивную выживаемость, чем макрометастазы. Поэтому основной критерий, вокруг которого ведутся споры о необходимости пЦЛД, – это частота рецидива регионарного метастазирования. Причем, несмотря на частоту 38–80% скрытого (микрометастазы) метастатического поражения центральной клетчатки при ПРЦЖ, медиана частоты регионарного рецидива в этой зоне составляет всего 2% вне зависимости от того, выполнялась или нет пЦЛД [21, 22].

Основными методами диагностики метастазов в этой зоне являются УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием пунктата. Для повышения точности диагностики можно дополнительно использовать методику анализа уровня опухолевого биомаркера (ТГ при высокодифференцированных карциномах и кальцитонина при медуллярной карциноме) в смыве из пункционной иглы [23].

Перед планированием объема операции всем больным раком щитовидной железы сегодня выполняется УЗИ, целью которого является оценка первичной опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов шеи. Эхографическими признаками вероятного метастатического поражения лимфатических узлов считаются совокупность в различных сочетаниях таких признаков, как размер более 1 см, отсутствие жирового хилуса, нечеткие контуры, соотношение наибольшего и наименьшего измерения менее 1,5, гетерогенная эхогенность, микрокальцинаты, гиперваскуляризация, кистозные изменения. УЗИ является наиболее чувствительным методом выявления метастатических лимфоузлов (чувствительность 82–94 и 30–60% соответственно) в центральной (VI) и боковых (II–V) зонах [24–26]. Эти наблюдения могут свидетельствовать как о низкой биологической активности микрометастазов, так и об эффективности радиойодабляции в их лечении. По данным ретроспективных наблюдательных исследований, результаты которых приведены в табл. 1, эффективность применения пЦЛД в дополнение к тиреоидэктомии (ТЭ) весьма противоречива.

По результатам метаанализа, выполненного T. Zetoune и соавт. (2010), не было обнаружено различий в частоте локорегионарного рецидива при выполнении дополнительно к тиреоидэктомии пЦЛД и без нее: 1,9 и 1,7% соответственно [38]. При этом частота

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений после тиреоидэктомии, в том числе дополненной центральной лимфодиссекцией

Авторы	ТЭ	ТЭ + ЦЛД	Паралич ВГН		Стойкий гипопаратиреоз	
			ТЭ	ТЭ + ЦЛД	ТЭ	ТЭ + ЦЛД
	Количество пациентов		Количество пациентов (%)			
Henry J.F. et al., 1998 [42]	50	50	0	0	0	2 (4%)
Gemsenjager E. et al., 2003 [27]	71	88	0	4 (5,6%)	0	1 (1,4%)
Pereira J.A. et al., 2005 [43]	0	43	–	0	–	2 (4,6%)
Sywak S. et al., 2006 [28]	56	391	17 (4,3%)	2 (3,6%)	НД	НД
Roh J.L. et al., 2007 [29]	73	40	2 (2,7%)	0	НД	НД
Bardet S. et al., 2008 [44]	161	36	6 (3,7%)	4 (11,1%)	НД	НД
Rosenbaum M.A., McHenry C.R., 2009 [45]	88	22	0	4 (5,6%)	0	1 (4,5%)
Hughes D.T. et al., 2010 [33]	65	78	2 (3,1%)	0	0	2 (2,6%)
Giordano D. et al., 2012 [46]	394	308	4 (1%)	7 (2,3%)	25 (6,3%)	50 (16,2%)

временного гипопаратиреоза была существенно выше в подгруппе пациентов, которым выполнялась пЦЛД. По данным систематического обзора и метаанализа по эффективности/безопасности пЦЛД в дополнение к тиреоидэктомии не выявлено достоверных различий в частоте рецидива опухоли, но подтверждена более высокая частота транзиторной гипокальциемии [21, 22]. В связи с вышеизложенным нет оснований говорить о преимуществах пЦЛД в снижении частоты локорегионарного рецидива.

В исследовании М. Sywak и соавт. (2006) сообщалось о более низких уровнях ТГ и более высокой частоте нулевых значений последних у пациентов, которым дополнительно к ТЭ выполнялась пЦЛД [28]. Однако данное исследование не было проспективным, и сравнивался исторический контроль, поэтому результаты могли быть связаны с более тщательной ТЭ, чем собственно с выполнением пЦЛД. В двух других исследованиях, изучавших влияние пЦЛД на уровень ТГ в послеоперационном периоде в группах ТЭ и ТЭ + пЦЛД, не было обнаружено достоверных различий [33, 39].

Американскими и Европейскими клиническими рекомендациями по ведению больных дифференцированным раком щитовидной железы установлены показания к послеоперационной терапии радиоактивным йодом у больных групп высокого и умеренного клинического риска развития рецидива/прогрессирования опухоли. По данной рекомендации категория А установлена при от-

даленных метастазах, В – при экстращитовидном распространении и карциномах более 4 см в размере. Рекомендации, устанавливающие целесообразность послеоперационной радиойодабляции у пациентов с опухолью более 1 см в диаметре или при наличии регионарных метастазов, присвоена категория С (основана лишь на мнении экспертов) [5, 6]. Радиойодабляция ввиду недоказанной эффективности не рекомендуется пациентам при ПРЩЖ с опухолью менее 1 см без признаков прорастания капсулы железы и в отсутствие данных за наличие метастазов [10]. В результате систематического обзора литературы не удалось обнаружить достоверных сведений о том, что у больных с начальной (первой) стадией ПРЩЖ радиойодабляция снижает безрецидивную или общую выживаемость [40]. Отсутствие эффекта послеоперационной терапии радиоактивным йодом в лечении метастазов в лимфатические узлы, в частности, может быть связано с тем, что способность накапливать йод сохраняют не более 70–75% папиллярных карцином, причем с возрастом эта способность снижается [41].

По данным трех опубликованных метаанализов, частота временного гипопаратиреоза после ТЭ с ЦЛД была достоверно выше, чем после ТЭ [21, 22, 38] (табл. 2). В этом нет ничего неожиданного ввиду того, что кровоснабжение нижних паращитовидных желез осуществляется из нижней щитовидной артерии, в проекции которых производится ЦЛД. Однако, как показывает ана-

лиз литературы, выполнение ЦЛД дополнительно к ТЭ достоверно не повышает частоту стойкого гипопаратиреоза, по крайней мере в специализированных отделениях. В сравнительном анализе наиболее обширной клинической выборки из 704 наблюдений (394 – ТЭ, 308 – ТЭ + ЦЛД) частота стойкого паралича ВГН во второй группе была выше, но различие не было достоверным. При этом частота стойкого гипопаратиреоза в группе ТЭ + ЦЛД оказалась достоверно выше, чем в группе ТЭ. При более детальном анализе было показано, что с наиболее высокой частотой (16%) стойкий гипопаратиреоз встречался в группе с двухсторонней ЦЛД; в группах, где была выполнена односторонняя (на стороне опухоли) ЦЛД и только ТЭ, частота данного осложнения составила 7 и 6% соответственно [46].

В стенах специализированных медицинских центров и в руках опытных эндокринных хирургов (выполняющих не менее 50 тиреоидэктомий в год) выполнение ЦЛД дополнительно к ТЭ можно считать вполне безопасным [47, 48]. Всесторонне взвесив все преимущества и недостатки пЦЛД у больных дифференцированным раком щитовидной железы, M.L. White и соавт. (2007) пришли к выводу, что она может быть рекомендована дополнительно к ТЭ, но лишь при условии выполнения в специализированном учреждении [49]. Существует и многими исследователями поддерживается мнение, что регионарный рецидив размером до 1 см в ранее удаленной центральной клетчатке шеи редко характеризуется значительным прогрессированием [50]. В связи с вышеизложенным пациентов с рецидивом в центральной клетчатке шеи целесообразно направлять в специализированные учреждения.

Заключение

Единственным преимуществом пЦЛД является уточнение регионарной распространенности (стадии N) опухоли, в свою очередь уточняющее показание к радиойодоблации. Нет ни одного исследования, доказывающего эффективность по показателям безрецидивной и общей выживаемости при выполнении пЦЛД у пациентов с ПРЩЖ дополнительно к ТЭ. Едва ли более высокий риск

послеоперационного гипопаратиреоза перевешивается недоказанным онкологическим успехом. С точки зрения соотношения эффективность/безопасность пЦЛД не рекомендуется в дополнение к ТЭ у больных ПРЩЖ. В редких случаях возникновения регионарного рецидива в VI уровне разумнее выполнять повторные операции в специализированных учреждениях, желательно с применением нейромониторинга, чем пропагандировать пЦЛД всем пациентам, в том числе недостаточно квалифицированными и опытными хирургами.

Информация о конфликте интересов

Автор статьи декларирует отсутствие конфликтов интересов и финансовой поддержки со сторонних организаций.

Список литературы

1. So YK, Son YI, Hong SD, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery*. 2010;148(3):526-531. doi: 10.1016/j.surg.2010.01.003.
2. Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2482-2486. doi: 10.1245/s10434-008-0044-6.
3. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(5):536-538. doi: 10.1001/archotol.134.5.536.
4. American Thyroid Association Surgery Working G, American Association of Endocrine S, American Academy of O-H, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1153-1158. doi: 10.1089/thy.2009.0159.
5. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
7. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: 10.1089/thy.2008.0403.
8. Pilaete K, Delaere P, Decallonne B, et al. Medullary thyroid cancer: prognostic factors for survival and recurrence,

- recommendations for the extent of lymph node dissection and for surgical therapy in recurrent disease. *B-ENT*. 2012; 8(2):113-121.
9. Stamatakos M, Paraskeva P, Katsaronis P, et al. Surgical approach to the management of medullary thyroid cancer: when is lymph node dissection needed? *Oncology*. 2013;84(6):350-355. doi: 10.1159/000351148.
10. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(2):109-142. doi: 10.1089/thy.2006.16.ft-1.
11. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22(3):237-244. doi: 10.1089/thy.2011.0317.
12. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 1987;67(2):251-261.
13. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(5):297-306. doi: 10.1056/NEJM199801293380506.
14. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol*. 2008;17(3):253-258. doi: 10.1016/j.suronc.2008.04.005.
15. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152. doi: 10.1089/thy.2012.0043.
16. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2012; 255(4):777-783. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824b7b68.
17. Kohler HF, Kowalski LP. How many nodes are needed to stage a neck? A critical appraisal. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(5):785-791. doi: 10.1007/s00405-009-1144-z.
18. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006;106(3):524-531. doi: 10.1002/cncr.21653.
19. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6): 1070-1077; discussion 1077-1078. doi: 10.1016/j.surg.2008.08.034.
20. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery*. 2004;135(2): 139-148. doi: 10.1016/S0039.
21. Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, et al. Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122(4): 797-804. doi: 10.1002/lary.22162.
22. Wang TS, Cheung K, Farrokhyar F, et al. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3477-3483. doi: 10.1245/s10434-013-3125-0.
23. Румянцев П.О., Чеботарева И.В., Ильин А.А., и др. Определение содержания тиреоглобулина в биопунктате лимфоузлов шеи для диагностики метастазов папиллярного рака щитовидной железы. // *Российский онкологический журнал*. - 1999. - №2 - С.24-29. [Rumyantsev PO, Chebotareva IV, Il'in AA, et al. Opredelenie soderzhaniya tireoglobulina v biopunktate limfouzlov shei dlya diagnostiki metastazov papillyarnogo рака shchitovidnoi zhelezy. *Russian Journal of Oncology*. 1999;2:24-29. (In Russ).]
24. Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2011;121(3):487-491. doi: 10.1002/lary.21227.
25. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K. The accuracy of (18)[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(11): 2564-2569. doi: 10.1007/s00268-010-0733-8.
26. Choi JS, Kim J, Kwak JY, et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *Am J Roentgenol*. 2009;193(3):871-878. doi: 10.2214/AJR.09.2386.
27. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, et al. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003; 197(2):182-190. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00421-6.
28. Sywak M, Cornford L, Roach P, et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2006;140(6): 1000-1005; discussion 1005-1007. doi: 10.1016/j.surg.2006.08.001.
29. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245(4):604-610. doi: 10.1097/01.sla.0000250451.59685.67.
30. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):920-928. doi: 10.1245/s10434-009-0332-9.
31. Costa S, Giugliano G, Santoro L, et al. Role of prophylactic central neck dissection in cN0 papillary thyroid cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(2):61-69.
32. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dis-

- section. *Cancer*. 2009;115(2):251-258. doi: 10.1002/cncr.24027.
33. Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2010;148(6):1100-1106; discussion 1006-1107. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.019.
 34. Moo TA, McGill J, Allendorf J, et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(6):1187-1191. doi: 10.1007/s00268-010-0418-3.
 35. Lang BH, Yih PC, Shek TW, et al. Factors affecting the adequacy of lymph node yield in prophylactic unilateral central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;106(8):966-971. doi: 10.1002/jso.23201.
 36. Moreno MA, Edeiken-Monroe BS, Siegel ER, et al. In papillary thyroid cancer, preoperative central neck ultrasound detects only macroscopic surgical disease, but negative findings predict excellent long-term regional control and survival. *Thyroid*. 2012;22(4):347-355. doi: 10.1089/thy.2011.0121.
 37. Barczynski M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013;100(3):410-418. doi: 10.1002/bjs.8985.
 38. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3287-3293. doi: 10.1245/s10434-010-1137-6.
 39. Yoo D, Ajmal S, Gowda S, et al. Level VI lymph node dissection does not decrease radioiodine uptake in patients undergoing radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2012;36(6):1255-1261. doi: 10.1007/s00268-012-1507-2.
 40. Sawka AM, Rilkoff H, Tsang RW, et al. The rationale of patients with early-stage papillary thyroid cancer for accepting or rejecting radioactive iodine remnant ablation. *Thyroid*. 2013;23(2):246-247. doi: 10.1089/thy.2012.0422.
 41. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
 42. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, et al. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383(2):167-169.
 43. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005;138(6):1095-1100, discussion 1100-1091. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.013.
 44. Bardet S, Malville E, Rame JP, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):551-560. doi: 10.1530/EJE-07-0603.
 45. Rosenbaum MA, McHenry CR. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(11):1092-1097. doi: 10.1001/archoto.2009.158.
 46. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid*. 2012;22(9):911-917. doi: 10.1089/thy.2012.0011.
 47. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg*. 2010;145(3):272-275. doi: 10.1001/archsurg.2010.9.
 48. Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, Sidhu SB. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? *Surgery*. 2009;145(5):514-518. doi: 10.1016/j.surg.2009.01.013.
 49. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007;31(5):895-904. doi: 10.1007/s00268-006-0907-6.
 50. Rondeau G, Fish S, Hann LE, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-853. doi: 10.1089/thy.2011.0011.

Румянцев Павел Олегович – д.м.н., онколог-радиолог, заместитель директора ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия.



Румянцев Павел Олегович – pavelrum@gmail.com

Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы

Кузнецов Н.С., Тихонова О.В.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

Субклинический синдром Кушинга, по результатам многих исследований, является одним из самых распространенных вариантов гормональной активности случайно найденной опухоли надпочечников. Данная патология определяется как автономная гиперсекреция кортизола малой интенсивности, которая не приводит к развитию специфических признаков гиперкортицизма, однако биохимическими методами выявляются нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Больным с субклиническим гиперкортицизмом в большей степени, чем общей популяции, свойственны некоторые проявления метаболического синдрома, такие как ожирение, нарушение углеводного обмена, гипертония. Все эти явления в итоге могут привести к повышению рисков сердечно-сосудистых осложнений. До сих пор в мире нет определенного мнения по поводу необходимости оперативного лечения данной патологии, хотя имеются доказательства, что после удаления образования надпочечника появляются улучшения проявлений метаболического синдрома. Для понимания всех возможных рисков, связанных с наличием субклинического гиперкортицизма, необходимо разобрать причины их возникновения, а также предоставить наиболее подходящие скрининговые тесты для выявления гиперсекреции кортизола малой интенсивности.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга, инциденталомы, автономная гиперсекреция кортизола, метаболический синдром.

Subclinical Cushing's syndrome due to unilateral or bilateral adrenal incidentalomas. Problems of diagnostic and indication to surgical treatment. Review of literature

Kuznetsov N.S., Tikhonova O.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Today subclinical Cushing's syndrome is the most widespread variant of hormonal activity of incidentaloma's hormonal activity. This pathology is defined as a mild intensity autonomous cortisol hypersecretion, not causing specific clinical signs of hypercorticism, but detectable biochemically as derangements of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. Some clinical symptomatology of metabolic syndrome, such as obesity, impaired carbohydrate metabolism and hypertension, are peculiar to subclinical hypercorticism more than to population. As a result all these symptomatology could lead to increasing cardiovascular risk. Till now there isn't a definite opinion about the need of surgical treatment of present pathology. But there is evidence, that after removing of incidentalomas clinical symptomatology of metabolic syndrome are improving. For understanding all possible risks, connected with subclinical hypercorticism, it's necessary to study the origins of their arising and present about the most adequate screening tests.

Key words: subclinical Cushing's syndrome, autonomous cortisol hypersecretion, incidentalomas, metabolic syndrome.

Введение

В последнее время в связи с развитием, доступностью и повсеместным внедрением визуализирующих технологий (ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)) все чаще стали обнаруживаться случайно найденные опухоли надпочечников (инциденталомы), названные так из-за того, что находят их чаще всего в ходе исследований по проблемам, не связанным с подозрением на патологию надпочечников. Инциденталомы являются растущей клинической проблемой, и их часто называют “болезнью современных технологий”. Частота обнаружения инциденталом повышается с возрастом и на седьмом десятке жизни составляет 6,7% [1, 2]. В большинстве случаев это доброкачественные, гормонально-неактивные образования. Если обнаруживается гормональная активность, то она чаще связана с гиперкортицизмом, в том числе и с автономной глюкокортикоидной гиперпродукцией без специфичных симптомов синдрома Кушинга (так называемый субклинический синдром Кушинга – ССК). В популяции с обнаруженными инциденталомами ССК встречается в 5–25% случаев [3–8]. Такая разница в частоте встречаемости связана с отсутствием определенных характеристик и критериев диагностических тестов в представленных исследованиях. Тактика ведения данных пациентов также подвергается многочисленным обсуждениям, и на данный момент нет определенного алгоритма, основанного на убедительных доказательствах. В данном обзоре литературы представлены наиболее современные взгляды на диагностику и лечение пациентов с ССК. Особенно сложным представляется решение проблемы показаний к проведению адреналэктомии.

Определение и патогенез

Впервые случай субклинического гиперкортицизма был описан W.N. Beierwaltes и соавт. в 1974 г., когда были представлены два пациента с односторонними инциденталомами с признаками гиперпродукции кортизола по данным сцинтиграфии с ¹³¹I-19-

иодхолестеролом (NP-59), без классических клинических проявлений гиперкортицизма [9]. Это состояние изначально было определено термином “преклинический синдром Кушинга”, однако в дальнейшем был введен термин “субклинический” в связи с тем, что субклинический гиперкортицизм редко переходит в гиперкортицизм с явными клиническими проявлениями [1, 10, 11].

Не так давно был предложен термин “субклиническая автономная глюкокортикоидная гиперсекреция”, так как термин “субклинический синдром Кушинга” неточно характеризует данное состояние, а также может возникнуть проблема с отграничением его от термина “мягкий гиперкортицизм”, вызванный кортикотропиномой [12].

Ранее предполагалось, что гиперпродукция кортизола обусловлена развитием автономности от адренокортикотропного гормона (АКТГ) из-за мутации, вследствие которой клетки коры начинают постоянно функционировать в усиленном режиме без контроля АКТГ.

При проведении генетического исследования методом гибридизации полученных после операции образцов у пациентов с субклинической гиперпродукцией кортизола обнаруживается повышенная экспрессия мРНК генов CYP17 и CYP11B1, ответственных за биосинтез стероидов. При явном синдроме Кушинга экспрессия этих генов еще выше [13].

Также было обнаружено нарушение механизма подавления экспрессии генов (сайленсинга участка ДНК путем метилирования), ответственного за синтез CYP11B1, вследствие гипометилирования [14] и наличие соматической мутации в гене PRKACA, кодирующем каталитическую субъединицу протеинкиназы А (фосфорилирует ферменты, катализирующие стероидогенез) [15].

Концепция ССК заключается в наличии АКТГ-независимой (автономной) гиперпродукции кортизола аденомой, которая не приводит к появлению типичных для гиперкортицизма симптомов, однако выявляется при проведении биохимических анализов на выявление нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (ГГНС). Одним из механизмов автономной, в том

числе и субклинической, гиперсекреции кортизола в одно- и чаще в двусторонних образованиях надпочечников может являться повышенная экспрессия aberrантных мембранных рецепторов к вазопрессину, лютеинизирующему гормону, хорионическому человеческому гонадотропину, серотонину, глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду, а также случаи экспрессии aberrантных β -адренорецепторов, рецепторов к ангиотензину II. Наличием данных aberrантных рецепторов можно объяснить встречающуюся циклическую субклиническую гиперсекрецию кортизола [16, 17].

Диагностика: клиническая картина, визуализирующие и лабораторные методы исследования

В связи с тем что при ССК нет типичных проявлений гиперкортицизма (перераспределение подкожно-жировой клетчатки, лунообразное лицо, широкие красно-фиолетовые стрии, мышечная слабость, легкая травматизация поверхностных кожных сосудов), выявить, а тем более заподозрить данное заболевание очень сложно.

Известно, что манифестация и степень выраженности клинических проявлений при гиперкортицизме связаны с уровнем кортизола и продолжительностью воздействия повышенного уровня кортизола на организм. Также это зависит от индивидуальной чувствительности к повышению кортизола сыворотки [4].

Как уже было сказано, при ССК не развивается яркой картины гиперкортицизма. Однако многие исследования подтвердили, что субклиническому гиперкортицизму присущи неспецифические клинические проявления, большинство из которых характерны скорее для метаболического синдрома: ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, а также остеопороз [3, 4, 7, 17–22]. Многие авторы описывают улучшение признаков метаболического синдрома у больных с субклиническим гиперкортицизмом после удаления образования надпочечников [23–25].

Необходимо отметить, что приведенные ранее черты метаболического синдрома характерны и для гормонально-неактивных инциденталом надпочечников. Есть сообщения и об улучшении данных проявлений после выполнения адреналэктомии пациентам с гормонально-неактивными образованиями надпочечников [26–28].

Предполагается, что даже субклиническая автономная секреция кортизола может быть причиной возникновения нарушения обмена углеводов. В исследовании М. Terzolo и соавт. [18] продемонстрировано преобладание нарушения толерантности к глюкозе (36%) и впервые выявленного сахарного диабета (5%) у пациентов с инциденталомами по сравнению с группой контроля, сходной по возрасту, полу и индексу массы тела (до 25 кг/м² для исключения влияния ожирения на показатели углеводного обмена). В то же время у пациентов с ССК отмечается значительное повышение уровня глюкозы плазмы спустя 2 ч после нагрузки 75 г безводного раствора глюкозы при проведении общего глюкозотолерантного теста (ОГТТ) по сравнению с группой больных с гормонально-неактивными инциденталомами. Значения глюкозы натощак сходны в обеих группах. При этом уровень глюкозы спустя 2 ч после нагрузки коррелирует с уровнем вечернего кортизола сыворотки, который, как говорилось ранее, является достаточно достоверным для выявления ССК. Значительная обратная корреляция обнаружена между индексом чувствительности к инсулину (по результатам ОГТТ) и уровнем вечернего кортизола сыворотки. Это подтверждает, что субклинический гиперкортицизм может нарушать метаболизм глюкозы через уменьшение чувствительности к инсулину. Также отмечалось, что уровни инсулина до и после нагрузки на фоне ОГТТ и уровень глюкозы плазмы после нагрузки значительно выше у пациентов с субклинической гиперсекрецией кортизола по сравнению с группой больных с гормонально-неактивными образованиями надпочечников, что также дает возможность предполагать, что даже незначительная гиперсекреция кортизола влияет на углеводный обмен.

Действие кортизола *in vivo* проявляется в уменьшении чувствительности к инсулину, а следовательно, и в уменьшении инсулинзависимого захвата глюкозы на периферии и повышении глюконеогенеза в печени [29]. Также кортизол может увеличивать вагусную стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой [30]. Гиперинсулинемия наблюдается у пациентов с явным синдромом Кушинга, в то время как ССК характеризуется незначительным повышением инсулина плазмы и снижением чувствительности к инсулину. Отсюда можно сделать вывод, что незначительное повышение кортизола сыворотки может вызывать лишь повышение инсулинорезистентности [18].

Таким образом, по данным ряда исследований, имеется взаимосвязь между наличием инциденталомы и метаболическим синдромом. Интересная теория была сформулирована М. Reincke и соавт. Изучив пролиферативный эффект (при этом никакого эффекта на синтез кортизола не наблюдалось) инсулина на клетках адренального рака, ученые предположили, что инсулин может быть патогенетическим медиатором в развитии образований надпочечников, подобно инсулин-опосредованной стимуляции яичников при синдроме поликистозных яичников [3].

В ряде исследований представлены данные о том, что ССК предрасполагает к атеросклерозу и сопутствующим кардиоваскулярным осложнениям. Пациенты с инциденталомой, подтвержденной субклинической автономной гиперсекрецией кортизола, в большей степени подвержены кардиоваскулярным осложнениям в сравнении с сопоставимой по показателям возраста, индекса массы тела и пола группой контроля общей популяции, а также пациентов с гормонально-неактивными образованиями надпочечников [18, 31, 32]. В уже упоминавшемся исследовании М. Terzolo и соавт. [18] у пациентов с инциденталомами и систолическое, и диастолическое давление было значительно выше, чем в группе контроля. Возможно, наличие высокого уровня кортизола и инсулинорезистентности может играть роль в патогенезе АГ посредством комплексного реципрокного взаимодействия с генетическими и внешними факторами на организм [24].

Патофизиология развития гипертензии при синдроме Кушинга остается неясной. Предположительно, имеется несколько механизмов, которые играют важную роль в возникновении и прогрессии кортизол-вызванной гипертензии: дефицит оксида азота, сниженный уровень активного азота плазмы [33], задержка натрия почками [34] и повышенная регуляция сосудистого эндотелина-1 (пептида эндотелиального происхождения, обладающего мощными вазоконстрикторными свойствами) [35, 36]. В недавних исследованиях предположили, что пациенты с ССК имеют повышенные кардиоваскулярные риски в связи с высоким уровнем гомоцистеина и альфа-1-антитрипсина крови по сравнению со здоровой группой контроля. Оба фактора усиливают процесс коагуляции, что и представляет неоспоримый фактор риска развития венозных и артериальных тромбов [37]. Субклинический гиперкортицизм также вызывает нарушения параметров гемостаза, что ведет к гиперкоагуляции [31]. Кроме того, в ряде исследований обнаружено, что пациентам с субклиническим гиперкортицизмом свойственны повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинов высокой плотности [18, 24, 26, 31].

Явление, часто встречающееся у больных ССК, свойственное и развернутому синдрому Кушинга, – снижение минеральной плотности костей и высокая частота переломов [21, 24, 32, 38–40]. Однако большинство исследований, в ходе которых были получены эти данные, выявляли скорее только ассоциацию, чем обусловленность двух этих явлений.

Первым шагом в постановке диагноза обычно является визуализирующее исследование, проводимое по какой-либо причине, не связанной с подозрением на патологию надпочечников.

КТ должна быть одной из первоначальных процедур для морфологической оценки найденных образований надпочечников. Размер и параметры опухоли, обнаруженные при МСКТ, могут помочь в косвенной оценке доброкачественности или злокачественности образования. Большинство адренокор-

тикальных аденом богаты внутриклеточными включениями холестерина в отличие от злокачественных образований. Принимая это во внимание, имеется обратное соотношение между количеством внутриклеточных включений холестерина и ослаблением рентгеновской плотности по данным МСКТ, которое выражается в единицах шкалы Хаунсфилда (HU). Образование плотностью менее 10 HU может быть расценено как доброкачественное (чувствительность 96–100%, специфичность 50–100%). Признаками вероятной злокачественности являются размеры >4 см (при размерах инциденталомы >6 см вероятность обнаружения адренокортикального рака около 25%), увеличение размеров образования в процессе динамического наблюдения, наличие по данным МСКТ высокой плотности (>20 HU без контрастирования), неровности краев образования, а также гетерогенности и кальцинатов [41, 42].

Дополнительными методами визуализации образований надпочечников являются МРТ, сцинтиграфия с ^{131}I -19-иодхолестеролом, позитронно-эмиссионная томография. Эти методы используются только в случаях, связанных с трудностью диагностики [43, 44].

Предположительно, наличие субклинического гиперкортицизма коррелирует с размером аденомы [16] и, по данным недавнего исследования, наиболее часто встречается при размерах образования >2,4 см [45]. Также чаще встречается при двусторонних образованиях [45, 46].

Вторым шагом должно быть подтверждение наличия автономной гиперсекреции кортизола. Критерием постановки диагноза ССК является отсутствие адекватного подавления уровня кортизола плазмы на фоне ночного подавляющего теста (НПТ) с 1 мг дексаметазона (что свидетельствует о нарушении обратной связи в ГГНС), а также патологического уровня хотя бы одного из скрининговых тестов для определения состояния ГГНС, которые будут описаны ниже [7, 8, 10, 17, 18, 38, 45, 47]. Однако не существует определенного оптимального алгоритма, а также протоколов проведения исследований, поддерживаемых всеми исследователями. У всех возможных скрининговых тестов для выявления гиперкортицизма нет оптимально высо-

кой специфичности (что делает возможным получение ложноположительных результатов). Однако имеется приемлемая диагностическая точность в пределах диагностических значений (cut-off points), некоторые из которых спорные и по сей день, особенно для ССК.

Для подтверждения синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами рекомендовано проведение следующих тестов: НПТ с 1 мг дексаметазона, свободный кортизол суточной мочи, кортизол в слюне вечером, суточный ритм АКТГ и кортизола [7, 8, 10, 16, 17, 48]. Однако, несмотря на высокую чувствительность данных тестов, остается большой проблемой, насколько показательными они являются для определения субклинической гиперсекреции кортизола [4, 5, 49].

Для НПТ с 1 мг дексаметазона (малой дексаметазоновой пробы) на данный момент используются различные протоколы и разные пределы диагностических значений кортизола крови для определения адекватности его подавления.

Во избежание получения ложноположительных результатов некоторые авторы предлагают использовать вместо 1 мг дексаметазона 3 мг или даже 8 мг [3, 7, 50, 51]. Однако это не получило всеобщего признания, и при недавнем исследовании не получено данных, свидетельствующих о преимуществах НПТ с 8 мг дексаметазона по сравнению с НПТ с 1 мг дексаметазона при выявлении субклинического гиперкортицизма [52].

Порог адекватной супрессии кортизола при проведении НПТ также обсуждаем и располагается в пределах 50–138 нмоль/л. Ранее пределом диагностических значений для выявления автономной гиперсекреции являлся уровень кортизола менее 138 нмоль/л (5 мг/дл), чувствительность составляла 85% [53, 54]. В дальнейшем ряд авторов посчитали, что данный предел диагностических значений слишком высок, особенно для определения минимальных явлений гиперсекреции кортизола, и дает много ложноотрицательных результатов. Поэтому для повышения чувствительности теста диагностическая точка для подавления кортизола сыворотки была снижена до менее чем 50 нмоль/л (1,8 мг/дл), что дало чувствитель-

ность 95%, однако уменьшило специфичность до 70–80% [4, 48]. Для этапа первичной диагностики необходимо использование теста с большей чувствительностью (cut-off point менее 50 нмоль/л), что позволит точно исключить наличие субклинического гиперкортицизма, в то время как уровень кортизола сыворотки после проведения НПТ более 138 нмоль/л несомненно укажет на наличие субклинической автономной гиперсекреции кортизола [5].

Необходимо также помнить, что тест может быть неинформативным при алкогольной зависимости, депрессии, приеме лекарственных препаратов (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, рифампицин), нарушении порядка проведения пробы, острых заболеваниях, инфекциях.

Нарушение суточного ритма кортизола (кортизол сыворотки в 8.00 и в 22.00) является одним из ранних маркеров гиперкортицизма, в том числе и субклинического [17, 19]. Наиболее показательным является повышение уровня кортизола сыворотки в 22.00 [5], который в норме меньше утренних значений.

Сниженный уровень АКТГ плазмы часто встречается и при субклиническом гиперкортицизме [17, 55, 56].

В качестве дополнительного подтверждения наличия субклинической гиперсекреции кортизола при неоднозначных, промежуточных (находящихся “в серой зоне”) лабораторных данных можно воспользоваться результатом анализа на дегидроэпандростерон-сульфат (ДГЭА-S) крови. Уровень ДГЭА-S значительно снижен у пациентов с ССК, однако точные причины данного явления до сих пор не выяснены [19, 57, 58]. Сниженный уровень ДГЭА-S может быть связан с результатом супрессии АКТГ, так как АКТГ регулирует синтез ДГЭА-S в сетчатой зоне коры надпочечников [19, 59]. Однако необходимо помнить, что уровень ДГЭА-S уменьшается с возрастом.

Роль скринингового теста кортизола в вечерней слюне ограничена: при получении нормального уровня не исключается наличие субклинического гиперкортицизма, тогда как полученное повышенное значение может подтвердить наличие субклинического ги-

перкортицизма, обнаруженного по данным других скрининговых тестов [60].

Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче для выявления ССК также ограничено, так как имеет сниженную чувствительность для определения минимального повышения секреции кортизола надпочечниками [61–64]. Также необходимо помнить, что адекватный сбор суточной мочи иногда затруднен, а уровень свободного кортизола может зависеть от состояния функции почек, приема некоторых лекарственных препаратов (эстрогены), повышенного потребления жидкости (>5 л/сут) и наличия некоторых физиологических и патологических состояний, способствующих повышению уровня кортизола сыворотки [48].

Тактика ведения и лечения пациентов с субклиническим синдромом Кушинга

На данный момент нет определенного алгоритма ведения когорты пациентов с подтвержденной субклинической секрецией кортизола. С теоретической точки зрения тактика ведения пациентов с ССК должна быть спланирована после рассмотрения анамнеза, потенциальных угрожающих осложнений и рисков, а также изучения данных исследований по результатам адреналэктомии. Главный вопрос лечебной тактики заключается в выборе наиболее подходящего метода ведения: консервативного наблюдения или хирургической операции.

Если при явном синдроме Кушинга проведение оперативного лечения является общепризнанным правильным решением и несет потенциальный лечебный эффект, при умеренном подъеме уровня кортизола сложно предугадать пользу от оперативного лечения.

Операцией выбора при обнаружении доброкачественной аденомы, вызывающей субклинический автономный гиперкортицизм, является лапароскопическая адреналэктомия в связи с низкой вероятностью развития осложнений в сравнении с открытой адреналэктомией [65]. Относительными противопоказаниями к проведению лапароскопической операции являются морбидное ожирение, большая вероятность развития

кровотечений, предшествующие абдоминальные операции (в последнем случае есть возможность использовать ретроперитонеальный доступ при лапароскопической адреналэктомии) [41].

Как ранее уже говорилось, в ряде исследований подтверждается, что после проведения адреналэктомии пациентам с субклиническим гиперкортицизмом наблюдается улучшение проявлений данного заболевания, таких как АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе различной выраженности, вплоть до сахарного диабета. Однако данные исследования имеют некоторые недостатки: малая выборка, различные критерии определения ССК, ретроспективность, различные сроки наблюдения и определения конечной точки наблюдения.

Первым проведенным проспективным исследованием, сравнивающим эффективность лапароскопической адреналэктомии и консервативного лечения, является исследование А. Toniato и соавт. [24]. По его итогам было заключено, что оперативное лечение более благоприятно и влечет за собой улучшение уровней артериального давления и гликемии и что при условии выполнения операции опытным хирургом риск развития осложнений минимален.

В последнем ретроспективном контролируемом исследовании I. Chiodini и соавт. [23] показано, что после проведения адреналэктомии улучшение показателей гликемии и артериального давления наблюдается не только у пациентов с ССК, но и у пациентов с гормонально-неактивными образованиями надпочечников. Также было рекомендовано проводить оперативное лечение пациентам с размерами опухоли более 4 см и при увеличении размеров опухоли в ходе консервативного наблюдения более чем на 1 см. Отмечалось частое ухудшение данных параметров у пациентов с автономной субклинической гиперпродукцией кортизола, получающих консервативную терапию имеющих симптомы ССК. В соответствии с этим делается вывод о том, что адреналэктомия является наиболее благоприятным методом лечения при ССК.

В большинстве исследований подтверждается, что частота улучшения артериальной

гипертензии достигает 50–100%, частота улучшения толерантности к глюкозе – 22,2–100%. Отмечается высокая вариабельность частоты встречаемости уменьшения степени ожирения (от 0 до 100%) [41]. Немного данных имеется относительно влияния адреналэктомии на дислипидемию: М. Tsuiki и соавт. [66] обнаружили улучшение у 66,7% пациентов, в то время как в исследовании I. Akaza и соавт. описано улучшение только в 12,5% случаев [67]. В литературе имеется недостаточное количество данных об эффектах адреналэктомии на выраженность остеопороза у больных с ССК, это обусловлено тем, что большинство авторов не оценивают показатели минеральной плотности костной ткани после операционного лечения пациентов. На данный момент имеется два исследования, которые показали отсутствие улучшения выраженности остеопороза [24, 68].

При выборе тактики лечения рекомендовано ориентироваться на три экспертные группы: National Institutes of Health (NIH, США) [53], American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AAES, США) [54] и Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME, Италия) [69]. Однако стоит принимать во внимание: все три группы признаются, что их предположения основаны больше на прагматизме, чем на основательных доказательствах. Положения, изложенные NIH, поддерживают оба подхода к лечению пациентов с ССК: и тщательное динамическое наблюдение, и адреналэктомию (необходимо ориентироваться на онкоподозрительные КТ/МРТ-признаки, тенденцию к росту) [53]. В руководстве AACE/AAES по ведению больных с адренальными инциденталоматами говорится, что оперативное лечение показано пациентам с субклиническим автономным гиперкортицизмом при усугубляющейся АГ, нарушенной толерантности к глюкозе, дислипидемии и остеопорозе (последние два пункта – низкий уровень доказательности), а также при размерах образования более 4–6 см и/или при наличии подозрительных признаков по КТ/МРТ (высокая плотность (>20 HU) без контрастирования, неровность краев и гетерогенность образования, наличие кальцинатов) [54]. Позиция AME по пово-

ду необходимости выполнения оперативного вмешательства при обнаруженных инциденталом такова: хирургическая операция должна выполняться молодым пациентам с признаками метаболического синдрома, скорее всего вызванного избытком глюкокортикоидов [69].

Показанием к оперативному лечению является то, что состояние даже субклинической автономной гиперсекреции кортизола имеет потенциальную опасность развития и ухудшения признаков метаболического синдрома и сердечно-сосудистых рисков, и для предупреждения этих событий необходимо проводить оперативное лечение. Приоритет при проведении адреналэктомии отдается пациентам молодого возраста с уже имеющимися признаками метаболического синдрома, а также больным любого возраста с плохо контролируемой АГ, сахарным диабетом. Неоспорим факт, что необходимо ориентироваться и на размеры образования, онкоподозрительные признаки по КТ.

Несмотря на то что секреция кортизола аденомой у данных больных недостаточная для развития клинической манифестации синдрома Кушинга и подавления циркулирующего в плазме АКТГ, после удаления аденомы у них может развиваться надпочечниковая недостаточность. Поэтому пациенты, подвергшиеся адреналэктомии по поводу ССК, нуждаются в постоперационной глюкокортикоидной заместительной терапии [53, 54, 69]. Постоперационная надпочечниковая недостаточность потенциально опасна, если вовремя не начать заместительную терапию глюкокортикоидами. Длительность заместительной терапии в разных случаях вариабельна. Восстановление ГГНС необходимо оценивать каждые 3–6 мес, при этом лишь у немногих пациентов продолжительность наблюдения превышает 6 мес [70].

В ряде случаев пациенты с субклинической автономной гиперсекрецией кортизола не подвергаются хирургическому лечению (например, при наличии спорных лабораторных и клинических данных на предмет субклинического гиперкортицизма, противопоказаний к выполнению операции, отказе от операции). Такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении за гормональной

активностью образования, изменением размеров опухоли, манифестацией признаков метаболического синдрома (АГ, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет), а также в адекватном медикаментозном лечении перечисленных признаков метаболического синдрома, обусловленных субклинической гиперсекрецией кортизола либо ассоциированных с ней.

Частота динамического гормонального контроля крови и проведения оценки с помощью визуализирующих методов обследования, а также продолжительность самого наблюдения пациентов с ССК до нынешнего времени остаются предметом обсуждений.

Как уже ранее упоминалось, частота развития ССК в явный синдром Кушинга очень низка, также очень низка вероятность трансформации образования с признаками доброкачественности в злокачественное [10, 16]. Более того, большинство образований с визуальными признаками доброкачественности остаются стабильными в течение срока наблюдения [10, 16, 71]. Данные утверждения привели к мнению, что нет необходимости в рутинном наблюдении инциденталом [72]. Однако все же необходимо вести динамическое наблюдение гормональной активности и визуальных характеристик инциденталомы в соответствии с приведенными далее рекомендациями во избежание редких случаев появления явного синдрома Иценко–Кушинга или малигнизации образования.

В случае принятия решения о необходимости проведения динамического наблюдения можно следовать следующей распространенной схеме: повторное проведение КТ (МРТ) через 6, 12, 24 мес после постановки диагноза, повторение скрининговых гормональных тестов ежегодно в течение по крайней мере четырех лет [73]. Схожие рекомендации имеются и у экспертной группы NIH – при отсутствии увеличения размеров клинически неактивной опухоли после 6–12 мес наблюдения проведение скрининговых визуализирующих методов (КТ, МРТ) должно быть прекращено [53].

Рекомендуется хирургически удалить опухоль при увеличении ее размеров, появлении явной гормональной активности [53, 73].

Иммуногистохимические особенности и обнаружение aberrантных рецепторов в удаленных опухолях, вызывавших субклинический синдром Кушинга

Гиперпродукция кортизола может регулироваться гормонами, отличными от АКТГ, через aberrантные или избыточно экспрессированные мембранные рецепторы, сопряженные с G-белком.

В большей степени обнаружение повышенной экспрессии aberrантных рецепторов, связанных со стероидогенезом, свойственно билатеральной АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников, в меньшей степени – односторонним аденомам надпочечников. Наличие данных рецепторов обуславливает возникновение развернутого синдрома Иценко–Кушинга, а также субклинической формы данного синдрома. По данным ряда исследований, методом проведения стимуляционных проб (например, инсулиновая гипогликемия, прием углеводистой пищи, стимуляция специальными лигандами), иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований удаленного в ходе операции материала была идентифицирована экспрессия aberrантных или избыточно представленных рецепторов, а также их повышенная активность: рецепторы к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду (GIPR), β -адреномиметикам, катехоламинам (β -AR), вазопрессину (V1-3-AVPR или AVPR 1A, AVPR1B, AVPR2), лютеинизирующему и хорионическому гонадотропному гормонам (LH/hCG-R), серотонину (5HT-4R или HTR4), ангиотензину II (AT-1R или AGR1), вазоинтестинальному пептиду (ВИП). В качестве стимулирующих агентов (лиганд) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* использовались: очищенный хорионический гонадотропин (агонист к LH/hCG-R), цизаприд и метоклопрамид (агонист 5HT-4R), норэпинефрин (адреномиметик), аргинин-вазопрессин (АВП), терлипессин (агонисты к V1-3-AVPR), препараты гастроинтестинального пептида (ГИП) [74–79]. Автономная гиперпродукция кортизола может быть вызвана наличием как одного, так и нескольких мембранных рецепторов, сопряженных с G-белком.

Имеются данные о том, что стимуляция эктопированного рецептора может запускать пролиферативный процесс, ведущий к образованию макронодулярной билатеральной гиперплазии и, реже, аденом и карцином надпочечника [80]. Имеются данные, что АВП также может повышать пролиферацию разных типов клеток, в том числе адренальных клеток мышей, через активацию V1-AVPR [81].

В патогенезе развития АКТГ-независимой макронодулярной надпочечниковой гиперплазии играет роль и лютеинизирующий гормон (ЛГ), что косвенно подтверждено опытом с трансгенными мышами: при индуцированной гиперпродукции ЛГ произошло развитие синдрома поликистоза яичников и гиперплазии надпочечников с гиперпродукцией кортизола [81]. Это дает основание полагать, что в менопаузу повышенный уровень ЛГ может являться причиной развития макронодулярной гиперплазии надпочечников [77].

Наиболее часто встречается ГИП-индуцированная гиперсекреция кортизола, отличительной чертой которой может являться нормальный уровень кортизола утром (может быть и повышенным в случае экспрессии нескольких видов aberrантных рецепторов), а также резкое повышение кортизола после перорального приема пищи (но не после парентерального введения глюкозы). В нормальной ткани надпочечников рецепторов к ГИП обнаружено не было [80].

В коре надпочечников больных с АКТГ-независимым синдромом Иценко–Кушинга описано обнаружение β -адренорецепторов как 1-го, так и 2-го типа [83, 84]. Косвенно можно предположить экспрессию β -адренорецепторов и паракринное стимулирующее действие на них катехоламинов в относительно редких случаях феохромоцитомы, сочетающейся с субклинической гиперпродукцией кортизола [85, 86].

Обнаружение повышенной экспрессии и активности aberrантных рецепторов при АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии, а также, реже, при аденомах коры надпочечников дает возможность использования консервативной терапии путем блокирования aberrантных рецепторов (β -блока-

торы) [83, 87] либо уменьшения влияния стимулирующих факторов (терапия леупролида ацетатом приводит к подавлению синтеза ЛГ, введение аналога соматостатина октреотида нивелирует повышение кортизола при ГИП-зависимой гиперсекреции кортизола) [78, 88].

Заключение

При ССК отсутствуют признаки, специфичные для явного синдрома Кушинга, но развиваются симптомы метаболического синдрома: АГ, чаще всего трудно контролируемая, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, а также остеопороз.

ССК чаще встречается у пациентов с АГ, ожирением, сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе, а также пациентов в возрасте после 70 лет.

Состояние субклинической автономной гиперсекреции кортизола несет потенциальную опасность в виде развития и ухудшения неспецифических признаков метаболического синдрома, кардиоваскулярных рисков.

Не существует точного алгоритма диагностики ССК. Для определения гиперсекреции кортизола малой интенсивности имеется приемлемая диагностическая возможность некоторых тестов в пределах диагностических значений (cut-off points): НПТ с 1 мг дексаметазона, суточный ритм кортизола крови, особенно уровень кортизола крови в 22.00, кортизол в слюне вечером, суточный ритм АКТГ. В качестве дополнительного подтверждающего теста можно использовать определение уровня ДГЭА-С крови.

Ведение пациентов с ССК представляет собой сложную проблему. Тактика основана в большей степени на практических знаниях, чем на убедительных, подтвержденных в длительных проспективных и адекватных исследованиях доказательствах. На данный момент имеются подтверждения того, что после проведения адреналэктомии наблюдается благоприятный эффект в виде улучшения контроля АГ, показателей липидного спектра крови и углеводного обмена, снижения веса. Проведение лапароскопической адреналэктомии нужно рекомендовать при доказанной субклинической активности образования,

особенно с выраженными и прогрессирующими проявлениями метаболического синдрома, вне зависимости от размера образования, при опухоли надпочечников >4 см и/или онкоподозрительных признаках по данным КТ/МРТ. Динамическое наблюдение больных с ССК показано при образованиях <4 см, наличии противопоказаний к выполнению операции, отказе от операции, спорных данных лабораторных исследований на предмет субклинического гиперкортицизма. При увеличении размеров опухоли в ходе наблюдения необходимо выполнить адреналэктомию.

Обнаружение повышенной экспрессии и активности аберрантных рецепторов при АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии, а также, реже, при аденомах коры надпочечников дает возможность использования консервативной терапии пациентов с ССК путем блокирования аберрантных рецепторов (β -блокаторы) либо уменьшения влияния стимулирующих факторов – терапия леупролида ацетатом приводит к подавлению синтеза ЛГ, введение аналога соматостатина октреотида нивелирует повышение кортизола при ГИП-зависимой гиперсекреции кортизола.

Информация о конфликте интересов

Авторы статьи-обзора сообщают об отсутствии конфликта интересов в отношении данной статьи.

Список литературы

1. Nawar R. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):585-598. doi: 10.1677/erc.1.00951
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses*. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: 10.1210/edrv-16-4-460
3. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):43-56. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8
4. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-4113. doi: 10.1210/jc.2010-0457
5. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: Definition and management. *Clin Endocrinol*. 2012;76(1):12-18. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x.
6. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2004-2015. doi: 10.1210/jc.2011-0085
7. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(3):826-832. doi: 10.1210/jcem.75.3.1517373
 8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372
 9. Beierwaltes WH, Sturman MF, Ryo U, et al. Imaging functional nodules of the adrenal glands with 131-I-19-iodocholesterol. *J Nucl Med.* 1974;15:246-251.
 10. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma – follow-up results from a swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):419-423. doi: 10.1530/eje.1.02110.
 11. Barzon L, Fallo F, Sonino N, et al. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(1):61-66. doi: 10.1530/eje.0.1460061
 12. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: Update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-340. doi: 10.1210/er.2002-0031.
 13. Cao C, Yang X, Li L, et al. Increased expression of cyp17 and cyp11b1 in subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenomas. *Int J Urol.* 2011;18(10):691-696. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02836.x
 14. Mitsuhiro K, Masashi D, Takashi Y, et al. Epigenetic Controls of CYP11B2 and CYP11B1 Gene in Subclinical Cushing Syndrome Associated with Overproduction of Aldosterone. Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014. Chicago; 2014.
 15. Di Dalmazi G, Kisker C, Calebiro D, et al. Novel somatic mutations in the catalytic subunit of the protein kinase as a cause of adrenal Cushing's syndrome: A european multicentric study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):E2093-E2100. doi: 10.1210/jc.2014-2152
 16. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: Results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2009;70(5):674-679. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x
 17. Terzolo M, Osella G, Ali A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol.* 1998;48(1):89-97. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00357.x.
 18. Terzolo M, Pia A, Alm A, et al. Adrenal incidentaloma: A new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):998-1003. doi: 10.1210/jcem.87.3.8277
 19. Osella G, Terzolo M, Borretta G, et al. Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1532-1539. doi: 10.1210/jcem.79.6.7989452
 20. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: An unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol.* 1996;44(6):717-722. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.737558.x
 21. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: An italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3207-3214. doi: 10.1210/jc.2009-0468
 22. Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas--possible metabolic consequences. *Endokrynol Pol.* 2013;64(3):186-191.
 23. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2736-2745. doi: 10.1210/jc.2009-2387
 24. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009;249(3):388-391. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a47d2
 25. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: Clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J.* 2003;50(4):399-408. doi: 10.1507/endocrj.50.399
 26. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1440-1448. doi: 10.1210/jcem.85.4.6515
 27. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol.* 2001;54(6):797-804. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01274.x
 28. Bernini G, Moretti A, Iaconi P, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):213-219. doi: 10.1530/eje.0.1480213
 29. Karnieli E, Cohen P, Barzilai N, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *Horm Metab Res.* 2008;17(10):518-521. doi: 10.1055/s-2007-1013593
 30. Stubbs M, York DA. Central glucocorticoid regulation of parasympathetic drive to pancreatic β -cells in the obese fa/fa rat. *Int J Obes.* 1991;15:547-553.
 31. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4872-4878. doi: 10.1210/jc.2001-011766
 32. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: A large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):669-677. doi: 10.1530/eje-11-1039
 33. Liu Y, Mladinov D, Pietrusz JL, et al. Glucocorticoid response elements and 11-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc Res.* 2008;81(1):140-147. doi: 10.1093/cvr/cvn231
 34. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pivotal role of the kidney in hypertension. *Am J Med Sci.* 2010;340(1):30-32. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e590f0
 35. Rossi GP, Andreis PG, Colonna S, et al. Endothelin-1[1–31]: A novel autocrine-paracrine regulator of human adrenal cortex

- secretion and growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):322-328. doi: 10.1210/jcem.87.1.8134
36. Xiao D, Huang X, Bae S, et al. Cortisol-mediated potentiation of uterine artery contractility: Effect of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(1):H238-H246. doi: 10.1152/ajpheart.00842.2001
37. Świątkowska-Stodulska R, Kaniuka-Jakubowska S, Wiśniewski P, et al. Homocysteine and alpha-1 antitrypsin concentration in patients with subclinical hypercortisolemia. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):302-307. doi: 10.2478/v10039-012-0032-8.
38. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: Biochemical and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2012;168(2):235-241. doi: 10.1530/eje-12-0777
39. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1816-1821. doi: 10.1002/jbmr.398
40. Chiodini I, Tortolano M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5337-5341. doi: 10.1210/jcem.86.11.8022
41. Zografos G, Perysinakis I, Vassilatou E. Subclinical Cushing's syndrome: Current concepts and trends. *Hormones.* 2014;13(3):323-337. doi: 10.14310/horm.2002.1506.
42. Birsan O, Akyuz M, Dural C, et al. A new risk stratification algorithm for the management of patients with adrenal incidentalomas. *Surgery.* 2014;156(4):959-966. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.042.
43. Low G, Dhlwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol.* 2012;67(10):988-1000. doi: 10.1016/j.crad.2012.02.005.
44. Lumachi F, Marchesi P, Miotto D, et al. CT and MR imaging of the adrenal glands in cortisol-secreting tumors. *Anticancer Res.* 2011;31:2923-2926.
45. Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, et al. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: A challenge to management. *Clin Endocrinol.* 2011;74(4):438-444. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x.
46. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):55-62. doi: 10.1210/jcem.83.1.4501
47. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboti C, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: Comparisons with clinically euadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1998;48(5):627-633. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00464.x
48. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125
49. Stewart PM. Is subclinical Cushing's syndrome an entity or a statistical fallout from diagnostic testing? Consensus surrounding the diagnosis is required before optimal treatment can be defined. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2618-2620. doi: 10.1210/jc.2010-0633
50. Katabami T, Obi R, Shirai N, et al. Discrepancies in results of low- and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2005;52(4):463-469. doi: 10.1507/endocrj.52.463
51. Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): Investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol.* 1997;46(1):29-37. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1751.x
52. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 2014;34(1):e1-e5. doi: 10.1007/bf03346701
53. Grumbach MM. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424. doi: 10.7326/0003-4819-138-5-200303040-00013
54. Zeiger M, Thompson G, Duh Q-Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas: Executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15(5):450-453. doi: 10.4158/ep.15.5.450.
55. Ambrosi B, Peverelli S, Passini E, et al. Abnormalities of endocrine function in patients with clinically "silent" adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(4):422-428. doi: 10.1530/eje.0.1320422
56. Caplan RH. Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg.* 1994;129(3):291. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420270067016
57. Reincke M, Fassnacht M, Vath S, et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? *Endocr Res.* 1996;22:757-761.
58. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(2):423-439. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.008
59. Flecchla D, Mazza E, Carlini M, et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: A marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol.* 1995;42(2):129-134. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01852.x
60. Masserini B, Morelli V, Bergamaschi S, et al. The limited role of midnight salivary cortisol levels in the diagnosis of subclinical hypercortisolism in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2008;160(1):87-92. doi: 10.1530/eje-08-0485
61. Raff H. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138(12):980. doi: 10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010
62. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-5602. doi: 10.1210/jc.2003-030871
63. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, et al. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(12):602-609. doi: 10.1016/j.tem.2012.09.001
64. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: Diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest.* 2014;29(5):471-482. doi: 10.1007/bf03344133

65. Effenbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, et al. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: Results from american college of surgeons-national surgery quality improvement project. *J Surg Res*. 2013;184(1):216-220. doi: 10.1016/j.jss.2013.04.014
66. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, et al. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008;55(4):737-745. doi: 10.1507/endocrj.K07E-177
67. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, et al. Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertens Res*. 2011;34(10):1111-1115. doi: 10.1038/hr.2011.90
68. Iacobone M, Citton M, Viel G, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery*. 2012;152(6):991-997. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.054
69. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. A meta-analysis on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-870. doi: 10.1530/eje-10-1147
70. Perysinakis I, Marakaki C, Avlonitis S, et al. Laparoscopic adrenalectomy in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Surg Endosc*. 2013;27(6):2145-2148. doi: 10.1007/s00464-012-2730-5
71. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;jc.2013-3527. doi: 10.1210/jc.2013-3527
72. Cawood TJ, Hunt PJ, O'shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):513-527. doi: 10.1530/eje-09-0234
73. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-610. doi: 10.1056/NEJMcp065470
74. Bourdeau I. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5534-5540. doi: 10.1210/jc.86.11.5534
75. Reznik Y, Lefebvre H, Rohmer V, et al. Aberrant adrenal sensitivity to multiple ligands in unilateral incidentaloma with subclinical autonomous cortisol hypersecretion: A prospective clinical study. *Clin Endocrinol*. 2004;61(3):311-319. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02048.x
76. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(8):375-382. doi: 10.1016/s1043-2760(04)00188-2
77. De Groot JWB, Links TP, Themmen APN, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in acth-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):293-299. doi: 10.1530/eje-10-0058
78. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, et al. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1980-1985. doi: 10.1210/jcem.87.5.8458
79. Joubert M, Louiset E, Rego J-LD, et al. Aberrant adrenal sensitivity to vasopressin in adrenal tumours associated with subclinical or overt autonomous hypercortisolism: Is this explained by an overexpression of vasopressin receptors? *Clin Endocrinol*. 2008;68(5):692-699. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03106.x
80. Lacroix A. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001;22(1):75-110. doi: 10.1210/er.22.1.75
81. Trejter M, Carraro G, Rucinski M, et al. Arginin-vasopressin regulates proliferative activity of the regenerating rat adrenal cortex. *Int J Mol Med*. 2005. doi: 10.3892/ijmm.15.6.993
82. Kero J, Poutanen M, Zhang F-P, et al. Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex. *J Clin Invest*. 2000;105(5):633-641. doi: 10.1172/jci7716
83. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, et al. Propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337(20):1429-1434. doi: 10.1056/nejm199711133372004
84. Katz MS, Kelly TM, Dax EM, et al. Ectopic α -adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):900-909. doi: 10.1210/jcem-60-5-900
85. Goyal A, Panchani R, Varma T, et al. Adrenal incidentaloma: A case of pheochromocytoma with sub-clinical Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(7):246. doi: 10.4103/2230-8210.119587
86. Kimura T, Usui T, Inamoto S, et al. Pheochromocytoma with subclinical Cushing's syndrome caused by corticomedullary mixed tumor of the adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):746-747. doi: 10.1210/jc.2008-2013
87. Mazzucco TL, Thomas M, Martinie M, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arg Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1452-1462. doi: 10.1590/s0004-27302007000900007
88. Lacroix A, Hamet P, Boutin J-M. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341(21):1577-1581. doi: 10.1056/nejm199911183412104.

Кузнецов Николай Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия. **Тихонова Ольга Владимировна** – клинический ординатор ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва, Россия.



Тихонова Ольга Владимировна – helgatkikhonova@yandex.ru

ПРОЕКТ: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года)

Бельцевич Д.Г.¹, Ванушко В.Э.¹, Мельниченко Г.А.^{1, 2},
Румянцев П.О.¹, Фадеев В.В.²

¹ ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

² ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова", Москва

В практическом применении российских клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба накопился ряд проблемных вопросов, требующих пересмотра. Изменения в обсуждаемом тексте рекомендаций касаются экспертного уровня УЗИ, необходимости исследования кальцитонина всем больным узловым зобом, показаний к пункции узлов щитовидной железы менее 1 см, повторной пункции, необходимости применения унифицированной классификации цитологического заключения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, микрокарцинома, тонкоигольная аспирационная биопсия, кальцитонин, ультразвуковое исследование.

DRAFT: Russian Association of Endocrinologists Clinic Guidelines for Thyroid Nodules Diagnostic and Treatment

Bel'tseovich D.G.¹, Vanushko V.E.¹, Mel'nichenko G.A.^{1, 2},
Rumyantsev P.O.¹, Fadeyev V.V.²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Russian guidelines for diagnostic of thyroid nodules gained some actual questions: necessity of ultrasound (US)-screening of the thyroid cancer, indications for fine needle aspiration and exam of calcitonin, necessity of unification of US and cytopathology classification for signs of thyroid nodules.

Key words: thyroid cancer, occult cancer, fine needle aspiration, calcitonin, ultrasound.

1. ЦЕЛЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Суммировать мнения экспертов по ключевым и **наиболее принципиальным аспектам** проблемы узлового зоба применительно к клинической практике и разработать **базовые** рекомендации по его диагностике и лечению.

Новизна предлагаемых рекомендаций

Основными отличиями этого документа от предыдущей версии, вышедшей в 2005 г.,

являются: рекомендации по скрининговому определению уровня кальцитонина во всех случаях узлового зоба, введение понятия о группах риска агрессивных форм рака щитовидной железы (РЩЖ), конкретизированы показания к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), а для унификации заключений по цитологическому исследованию пунктата щитовидной железы (ЩЖ) предложена к использованию современная международная цитологическая классификация Bethesda Thyroid Classification, 2009.

Эндокринная хирургия – новая старая специальность

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э.

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва

В статье обсуждается назревшая необходимость решения организационных проблем в сфере хирургии эндокринных органов. Приведены данные об эпидемиологии заболеваний, доказывающие их социальную значимость. Рассмотрены наиболее острые проблемы отсутствия отраслевых стандартов, эпидемиологических регистров, подготовки кадров, стагнации научного развития и т.д. Авторы обосновывают выделение самостоятельной специальности как первый необходимый шаг в решении перечисленных проблем.

Ключевые слова: эндокринология, эндокринная хирургия, эндокринные опухоли.

A view on endocrine surgery as the new specialty

Bel'tseovich D.G., Vanushko V.E.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

In this article matured necessity of decision management challenges in the field of endocrine surgery is discussed. There are epidemiological data, which improved their social magnification. The most impotent problem in this sphere are absence of modern guidelines, lack of epidemiology data and national registers, difficulties of education new specialists, delay of scientific development. The authors insist to separation of endocrine surgery as self depending specialty, it could be first step in resolving of available challenges.

Key words: endocrinology, endocrine surgery, endocrine tumors.

Прошло несколько десятилетий с момента выделения из общей хирургии и утверждения в реестре медицинских специальностей кардиохирургии, нейрохирургии как самостоятельных дисциплин. Сейчас это покажется странным, но в свое время острые споры вызывало отделение от хирургии таких специальностей, как урология и оториноларингология.

Необходимость организации специализированных хирургических служб уже в те далекие времена аргументировалась следующим:

- огромным количеством больных, нуждающихся в специализированной помощи;
- появлением большого числа врачей-специалистов;
- отсутствием отраслевых стандартов лечения;
- невозможностью осуществить статистический учет больных и объективно оценить результаты лечения (проводить мультицентровые исследования);
- стагнацией развития науки в этих областях.

В течение длительного времени решение основных вопросов в сфере эндокрин-

ной хирургии в нашей стране осуществлялось в плоскости онкологии и общей хирургии. К сожалению, это привело к отсутствию в нашей стране лечения радиоактивным йодом (несколько учреждений в России по сравнению с 900 центрами в странах Европы), отсутствию лечебных и диагностических возможностей в радиологической сфере. Необоснованные оперативные вмешательства при инциденталоммах различных эндокринных органов приобрели характер эпидемии, при этом длительность жизни больных не увеличилась, зато заметно ухудшилось качество.

С нашей точки зрения, наступило время для того, чтобы рассмотреть через призму вышеперечисленных проблем необходимость организации службы эндокринной хирургии в России.

Эпидемиологическое обоснование

Заболевания щитовидной железы

Число больных, нуждающихся в тех или иных видах оперативного лечения заболеваний щитовидной железы, настолько велико,

что могло бы потребовать создания отдельной тиреологической службы. Среди наиболее актуальных в эпидемиологическом отношении заболеваний – тиреотоксикоз, многоузловой зоб с компрессионным синдромом, рак щитовидной железы. Распространенность узлового зоба, по самым скромным оценкам, составляет до 50% популяции. По данным статистики, тиреотоксикозом различного генеза страдают около 2% жителей РФ, ежегодные затраты на различные виды лечения и наблюдение составляют примерно до 7 млрд руб. Каждый год в РФ, по данным онкологической статистики (отнюдь не совершенной), в среднем выявляются около 8 тыс. новых случаев рака щитовидной железы.

Гиперпаратиреоз

В связи с улучшением диагностики остеопатий и скринингом уровня кальция при биохимическом исследовании страну захлестнула эпидемия заболеваний околощитовидных желез. Существенная часть пациентов, находящихся на учете у урологов, ортопедов-травматологов, гастроэнтерологов, а также пожилых больных с тяжелым остеопорозом на самом деле страдают первичным гиперпаратиреозом. Существующие статистические выкладки в развитых в отношении медицинской помощи странах достаточно пессимистичны. Распространенность первичного гиперпаратиреоза у пациентов старше 50 лет составляет около 10% населения. Речь идет о третьем по распространенности эндокринном заболевании после заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета.

Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза, особенно актуального при терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), незнакома даже понаслышке подавляющему большинству врачей. Тем не менее это тяжелейшее заболевание выявляется у 70% больных в терминальной стадии ХПН. По данным московской нефрологической службы, только в столице 4 тыс. пациентов, получающих тот или иной вариант детоксикации и ожидающих трансплантации.

Симптоматическая артериальная гипертензия надпочечникового генеза

В настоящее время в Российской Федерации сложилась напряженная эпидемиологическая ситуация, связанная с резким ростом заболеваемости артериальной гипертензией, являющейся одним из основных факторов инвалидизации и смертности населения. Результаты выборочного обследования населения показали, что общее количество больных артериальной гипертензией в возрасте 15 лет и старше достигает в России 41,6 млн человек, хотя, по данным официальной статистики, в стране зарегистрировано 7,2 млн больных.

У 10% больных артериальная гипертензия имеет симптоматический характер. Удельный вес эндокринных гипертензий составляет до 35% всех симптоматических вариантов заболевания. При самом оптимистическом прогнозе, даже без учета развития осложнений при симптоматических артериальных гипертензиях эндокринного генеза, их доля в непрямах затратах на лечение в РФ составляет не менее 2 млрд руб. в год.

Основными эндокринными заболеваниями, протекающими с артериальной гипертензией, являются первичный гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, синдром феохромоцитомы/параганглиомы. Главной эпидемиологической особенностью этих заболеваний является то, что они поражают наиболее трудоспособную часть населения. У 50% больных манифестация проявлений артериальной гипертензии эндокринного генеза наступает в возрасте до 35 лет.

Опухолевые поражения эндокринного аппарата поджелудочной железы

Более редкими заболеваниями являются инсулинома, гастринома, глюкагонома и другие, в том числе гормонально-неактивные опухоли островкового аппарата поджелудочной железы. При небольшой распространенности (1% всех опухолей) эти заболевания характеризуются необходимостью применения методов высокотехнологичной

помощи как в диагностике, так и лечении. Как при заболеваниях надпочечников, так и при опухолях поджелудочной железы существует широкое поле для применения достижений самых различных инновационных областей медицины. В связи с этим общая стоимость лечения этих больных в масштабе страны конкурирует с финансовыми показателями затрат на лечение гораздо более распространенных заболеваний, составляя до 1,5 млрд руб. ежегодно.

Гормонально-активные опухоли гипофиза

По данным исследователей, опирающихся на статистику национальных регистров по нейроэндокринным опухолям (в РФ таковая, к сожалению, отсутствует), распространенность опухолей гипофиза составляет до 15% всех опухолей головного мозга. Прерогатива в лечении этих нозологических форм принадлежит нейрохирургам, которые в большинстве стран интегрированы в службу эндокринной хирургии.

Нейроэндокринные опухоли и генетически-детерминированные полиэндокринные опухолевые синдромы – заболевания, требующие ясного понимания их эндокринного патогенеза. Ни в одной другой сфере медицины нет такого широкого поля для применения высоких технологий и мультидисциплинарного подхода, как в эндокринной хирургии. Острый хирургический скальпель является важным компонентом в лечении этих заболеваний, однако куда более важным является правильное понимание биологической природы этих опухолей.

Таким образом, неуклонный рост количества пациентов привел к появлению большого числа специалистов и их неформальных сообществ, основные усилия которых концентрируются в области эндокринной хирургии. Закономерно, что организованы отделения и целые лечебные учреждения, которые приобрели неформальный статус специализированных. Большое количество научных и практических школ привело к различным, а порой и диаметрально противоположным подходам к диагностике и лечению одних и тех же эндокринных заболеваний.

Отраслевые стандарты лечения

Основные источники, которыми руководствуются специалисты при лечении вышеперечисленных заболеваний, – это учебники по хирургии, эндокринологии, которые зачастую несут противоречивую и взаимоисключающую информацию. В РФ по рассматриваемым патологиям наличие клинических рекомендаций носит спорадический характер. Такие рекомендации должны носить междисциплинарный характер, так как являются результатом согласования лечебной тактики между хирургами, эндокринологами, кардиологами, морфологами и т.д., что позволяет не только оптимизировать результаты лечения, но и определиться с характером дальнейшего наблюдения. В РФ принятие консенсусных соглашений по мере возникновения серьезных изменений в диагностике и лечении заболеваний, принятая во многих профессиональных ассоциациях, имеет определенные трудности, связанные с отсутствием должной интеграции между профессиональными сообществами. Отсутствие правильного понимания биологической природы эндокринных опухолей со стороны хирургического сообщества, различное толкование показаний к оперативному лечению и его объему со стороны эндокринологов и хирургов привели к большому количеству проблем. Мы попытаемся осветить наиболее острые.

• **Большое количество необоснованных операций.** Наиболее актуален этот тезис в отношении операций на щитовидной железе и надпочечниках. По первому представлению, до 50% операций, проводимых в Москве (!) по поводу зоба и опухолей надпочечников, являются необоснованными, осуществляются без необходимого объема обследования. Так, хирургическая “победа” над коллоидным зобом, не оказывающим никакого влияния на здоровье пациента ни с точки зрения механического сдавления или косметического эффекта, ни с точки зрения функции железы, стала типичной ситуацией. Общей практикой стало удаление клинически ничем не проявляющейся опухоли надпочечника, при этом распространенность случайно выявляемых опухолей над-

почечников в популяции – до 4–5%! Часто такие операции проводятся без соблюдения элементарного алгоритма обследования, позволяющего установить гормональную активность опухоли и ее злокачественный потенциал. К сожалению, в некоторых случаях удаление опухолей надпочечника проводится лишь на основании наличия у пациента артериальной гипертензии, в надежде хирурга на то, что именно опухоль является ее причиной. Отсутствие эффекта от операции не самая большая расплата за необоснованное вмешательство. Неожиданно возникающие осложнения (вплоть до фатальных!) при “гормонально-неактивной” феохромоцитоме, острая надпочечниковая недостаточность при субклиническом АКТГ-независимом гиперкортицизме могут оказаться “неприятным сюрпризом” при несоблюдении алгоритма обследования.

• **Несоответствие объема оперативного лечения.** Наличие “золотых рук” хирурга не гарантирует правильности выбора им лечебной тактики. В тех случаях, когда операция все-таки показана, несоблюдение объема оперативного лечения является актуальнейшей проблемой. Это объясняется тем, что получаемое при этом большое число рецидивов требует повторных вмешательств. Такие операции несут в себе значительно большую вероятность осложнений, чем первичная радикальная операция. Так, при повторных операциях на щитовидной железе вероятность повреждения возвратного гортанного нерва и персистирующего гипопаратиреоза возрастает в 10 (!) раз.

Квалифицированный хирург, оперирующий на эндокринных железах, должен владеть основами эндокринологии и заместительной терапии, принципами оценки функции эндокринных желез, должен уметь интерпретировать результаты гормональных исследований, знать принципы реабилитации пациентов и т.д. Одной из основных проблем эндокринной хирургии является то, что в ее рамках многие заболевания имеют мультидисциплинарный характер. Например, мультидисциплинарной проблемой является рак щитовидной железы (онкология, хирургия, морфология, лучевая диагностика, эндо-

кринология, радиология). В результате того, что онкологические подходы в лечении развивались по хирургическому пути, на сегодняшний день подавляющее большинство пациентов с раком щитовидной железы не могут получить медицинскую помощь, соответствующую международным стандартам. В качестве примера можно привести любую нозологию в эндокринной хирургии.

• **Неполноценность оказания помощи.** В условиях отсутствия профессиональной ассоциации и отраслевых стандартов невозможно внедрение и лицензирование новых высокотехнологичных видов помощи, современных лекарств, применяемых в эндокринной хирургии. Так, например, в комплексном лечении заболеваний щитовидной железы существует ужасающее несоответствие между лечебной потребностью и наличием возможности применения радиоактивных изотопов I^{131} . Для многих пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями жизненной трагедией оборачивается отсутствие некоторых радиофармпрепаратов (метайодбензилгуанидин, меченый I^{131} , аналоги соматостатина, меченные радиоактивными изотопами, специфические изотопы для позитронно-эмиссионной томографии). Отсутствие лекарств, применяемых при лечении орфанных заболеваний, делает оперативное лечение многих больных бесперспективным, так как в России не лицензированы средства для химиотерапии аденокарциномы рака (митотан, лизодрен), тироген для проведения радиологического лечения рака щитовидной железы, средства таргетной терапии для лечения распространенных форм йоднегативного и низкодифференцированного рака щитовидной железы – список можно продолжить.

Очевидно, что все вышеперечисленные проблемы приводят к увеличению стоимости лечения, снижению качества жизни и – в крайнем проявлении – к уменьшению продолжительности жизни и увеличению смертности.

Национальный регистр

Внедрение статистического учета и проведение эпидемиологических мероприятий является затратным лишь на начальном

этапе, впоследствии приводит к значительному прогрессу как в плане эффективности лечения, так и в плане экономии средств. В основном это связано с тем, что обсуждаемая область медицины, как никакая другая, связана с генетическими аспектами и наследственными формами заболеваний. В странах, где существуют национальные регистры нейроэндокринных опухолей, превентивное генетическое исследование кровных родственников у пациентов с синдромами множественных эндокринных неоплазий 1 и 2 типа, наследственными формами феохромоцитомы, первичного гиперальдостеронизма позволяет снизить затраты на лечение на 25–30%, добиться выздоровления и тем самым радикального изменения качества и продолжительности жизни у этой тяжелой категории больных.

Развитие

К сожалению, все вышеперечисленные факторы привели к тому, что в большинстве своем научные изыскания в эндокринной хирургии за последние три десятилетия носят экстенсивный характер. Основные отечественные исследования, увы, являются лишь адаптацией мировых достижений в отечественной клинической практике, при этом в лучшем случае эта адаптация не искажает сути самого достижения. Жаркие дискуссии, существующие между отечественными хирургами и эндокринологами, за рубежом отзвучали два-три десятилетия назад. На острие эндокринной хирургии как науки давно обсуждаются проблемы протеомики генетических нарушений, механизмы реализации опухолевого потенциала.

Ни одно из так называемых специализированных учреждений не в состоянии в единственном числе осуществить большое доказательное научное исследование, которое возможно в рамках межклинического сотрудничества крупных центров. Прорывы в этих областях происходят в результате осуществления международных программ профессиональных ассоциаций эндокринных хирургов (например, европейская программа по медуллярному раку щитовидной железы, аденокортикальному раку). Степень ин-

теграции российских специалистов в международные структуры и программы носит спорадический характер.

Таким образом, в результате самого поверхностного анализа становится очевидной необходимость создания службы эндокринной хирургии и утверждения соответствующей специальности в реестре. Вышеперечисленные проблемы, связанные с отставанием в развитии, с каждым годом становятся все более актуальными, нарастая, как снежный ком.

Тем не менее база для решения этого вопроса в РФ существует. В рамках Российской ассоциации эндокринологов работает секция эндокринной хирургии, с октября 2007 г. начато издание журнала “Эндокринная хирургия”. Регулярно (один раз в два года) проводятся съезды эндокринных хирургов. Стихийно организуются по стране отделения эндокринной хирургии (с неформальным статусом), где оказывается специализированная помощь. Необходимо не без удовлетворения отметить, что в отечественной эндокринной хирургии еще остаются научно-практические школы, способные стать обучающими кафедрами, сертификационными центрами для хирургов, заложить основу для создания национальных регистров по профильным заболеваниям.

Тем не менее подвижнических усилий отдельных специалистов и неформальных сообществ недостаточно для функционирования полноценной специализированной службы эндокринной хирургии. Для начального этапа работы назрела насущная необходимость создания Российской ассоциации эндокринной хирургии.

В качестве повестки дня учредительного совещания по созданию ассоциации (22.05.2015, в конференц-зале ФГБУ ЭНЦ) предлагается рассмотрение следующих вопросов:

1. Обсуждение устава организации.
2. Выборы руководства на двухлетний период (по принципу президент – председатель организационного комитета в регионе или организации, принимающей через 2 года съезд специалистов по эндокринной хирургии).

3. Принципы формирования рабочих групп по межклиническим исследованиям.

4. Предложения по обращению в МЗ РФ для утверждения специальности “эндокринная хирургия”.

Бельцевич Дмитрий Германович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация; **Ванушко Владимир Эдуардович** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru