

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЕРДИХАНОВ НАДЖИБУЛЛА ИСМАИЛОВИЧ

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
КАРОТИДНЫХ ПАРААНГЛИОМ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Чупин Андрей Валерьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КАРОТИДНОЙ ПАРААНГЛИОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Параганглионарная система	13
1.2 Историческая справка	14
1.3 Эпидемиология параганглиом	14
1.4 Этиология и патогенез	15
1.5 Топографо-анатомическая классификация и стратификация хирургического риска	17
1.6 Клиническая картина	18
1.7 Биологическое поведение опухоли каротидного тельца и течение заболевания..	20
1.8 Генетические нарушения, приводящие к развитию заболевания	22
1.9 Инструментальная диагностика	23
1.10 Лечение	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Дизайн исследования	33
2.2 Статистический анализ	34
2.3 Методы исследования	36
2.4 Предоперационная характеристика клинических наблюдений	37
Глава 3. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	43
3.1 Интраоперационные результаты	43
3.2 Послеоперационные результаты	44
3.3 Прогностическая аналитика	46
3.4 Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом	51

Глава 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
4.1 Отдаленные результаты	53
4.2 Прогностическая аналитика	58
4.3 Пройодимость реконструированных сонных артерий	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	64
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационной работы

Каротидная параганглиома (каротидная хемодектома) – редкая нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из параганглионарных клеток каротидного тельца [29, 80, 102]. Каротидная параганглиома, инкорпорируя жизненно важные нейроваскулярные структуры шеи, значительно вмешивается в и без того опасную с хирургической точки зрения анатомию сонного треугольника, парафарингеального пространства и основания черепа. Опасная близость этой опухоли к главным артериальным магистралям шеи и черепным нервам, а также их вовлечение в опухолевый процесс обуславливают высокий риск развития периоперационных нейроваскулярных осложнений. Опыт ведущих медицинских научных центров показывает, что повреждение черепных нервов происходит вследствие 15-50% хирургических вмешательств, направленных на радикальное удаление каротидной параганглиомы [9, 30, 55, 83, 107]. Средняя частота повреждения черепных нервов в результате хирургического лечения каротидных параганглиом составляет 25,4% [83]. Страдания пациентам после избавления от каротидной параганглиомы преимущественно причиняет дисфункция подъязычного, блуждающего и языкоглоточного нервов [83]. Катастрофические последствия этих осложнений, приводящие к нарушению артикуляции речи, затруднениям при пережевывании пищи, расстройствам голосообразования и нарушению акта глотания, значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Каротидная параганглиома, помимо всего прочего, получает обильное кровоснабжение из бассейна наружной сонной артерии (НСА) [83, 91]. Гиперваскулярный характер новообразования и его интимное расположение по отношению к каротидной бифуркации существенно повышают риск развития обильной интраоперационной кровопотери со всеми вытекающими отсюда грозными последствиями. Такое непростое окружение каротидной параганглиомы превращает ее радикальное удаление в трудновыполнимую хирургическую задачу, требующую максимально оригинальных подходов для своего решения.

Таким образом, резюмируя всё вышеизложенное, с уверенностью можно утверждать, что особую важность имеют определение и глубокое изучение кардинальных предикторов нейроваскулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом.

Вместе с тем широкому и всестороннему изучению заболевания препятствует её малая распространенность. Особенно это актуально по отношению к онкологическим аспектам болезни и биологическому поведению опухоли каротидного тельца. Каротидная параганглиома относится к орфанным заболеваниям. Её распространенность колеблется в пределах 1:30000 – 1:100000 [30, 59]. При этом метастатическая болезнь у пациентов с каротидной параганглиомой развивается в 6% случаев [60, 72, 88]. Наряду с этим в 2017 году произошла смена парадигмы относительно агрессивности параганглиом. В настоящее время все экстра-адrenalовые параганглиомы рассматриваются Международным агентством по изучению рака как злокачественные опухоли с переменным потенциалом метастазирования [39, 71]. Это обусловлено отсутствием патогистологических и иммуногистохимических особенностей параганглиом, позволяющих определить степень их злокачественности [37, 67, 80]. К тому же прогноз выживаемости при развитии отдаленных метастазов неблагоприятный (5-летняя общая выживаемость составляет 11,8% — 41,4%) [60, 88]. Рецидивирование каротидной параганглиомы наравне с её метастазированием является признаком агрессивного течения заболевания. Распространенность местного рецидива за 10-летний период наблюдения у пациентов после радикального удаления каротидной параганглиомы составляет приблизительно 9% [27]. При этом как возобновление опухолевого роста в месте ранее удаленной параганглиомы, так и возникновение метастатических новообразований в других параганглионарных тканях и органах ассоциированы с высоким риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости [28]. Тем не менее к настоящему времени не разработаны надежные инструменты прогнозирования биологического поведения параганглиом головы и шеи [71]. До сих пор достоверно не определены прогностические биомаркеры рецидивирующего и

метастатического течения заболевания у пациентов с каротидной параганглиомой [25, 37, 107]. Это указывает на необходимость установления критериев, позволяющих определить пациентов, относящихся к группе высокого риска в отношении развития рецидива заболевания и/или развития метастатической болезни. Нерешенным остается вопрос разработки оптимального алгоритма наблюдения за пациентами после хирургического лечения каротидной параганглиомы.

Степень научной разработанности темы диссертационной работы

W. R. Shamblin et al. [90] разработали в 1971 г. топографо-анатомическую классификацию каротидных параганглиом, в основу которой легла степень вовлеченности сонных артерий в опухолевый процесс. Эта классификация активно используется во всем мире в качестве модели стратификации риска повреждения каротидной бифуркации и её основных ветвей во время хирургического удаления каротидной параганглиомы [83]. А. А. Шубин [16] установил, что если длина тесного соприкосновения каротидной параганглиомы с внутренней сонной артерией (ВСА) превышает 3 см, то значительно возрастает риск интраоперационной травмы стенки ВСА. А. Н. Power et al. [82] с помощью унивариантного логистического регрессионного анализа определили в 2012 г., что прогрессирование класса каротидной параганглиомы по Shamblin, а также увеличение объёма опухоли приводят к возрастанию риска повреждения черепных нервов во время удаления каротидной параганглиомы. Вместе с тем было показано, что более высокому классу опухоли по Shamblin соответствует более объёмная интраоперационная кровопотеря. G. Y. Kim et al. [55] обнаружили достоверную отрицательную корреляцию между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ) и объёмом интраоперационной кровопотери, а также вероятностью повреждения черепного нерва. Одновременно было показано, что включение объёма опухоли и РДОЧ в логистическую регрессионную модель в качестве предикторов в дополнение к классу каротидной параганглиомы по Shamblin позволяет лучше прогнозировать развитие периоперационных

нейроваскулярных и геморрагических осложнений. При этом известно, что степень инвазии каротидной параганглиомы в стенку ВСА не всегда соотносится с размерами каротидной параганглиомы. Сохраняется неясность относительно того, в какой мере периоперационные нейроваскулярные и геморрагические осложнения обусловлены именно размерными параметрами и макроанатомическими характеристиками каротидной параганглиомы. К тому же существующие в настоящее время модели стратификации хирургического риска не обладают высокой прогностической мощностью.

В 2005 г. группа авторов Е.Г. Матякин, В.Н. Дан, А.А. Шубин, Л.З. Вельшер и Т.К. Дудицкая представили медицинскому сообществу монументальный труд, опубликованный в виде монографии «Параганглиомы шеи (хемодектомы)». В этой работе был проанализирован крупнейший в мире на тот момент времени совокупный опыт хирургического лечения пациентов с параганглиомами шеи в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН и Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН. Этот уникальный для своего времени научный труд служит прочным фундаментом для дальнейших исследований в области диагностики и лечения параганглиом шеи.

Знания о предикторах метастазирования и рецидивирования каротидной параганглиомы крайне ограничены и отчасти противоречивы. Подавляющее большинство научных публикаций, посвященных метастатическому и/или рецидивирующему течению заболевания у пациентов с каротидной параганглиомой, представляют собой сообщения об отдельном клиническом наблюдении или о небольшой серии клинических наблюдений. Прогностические факторы метастазирования каротидной параганглиомы анализировались только в двух ретроспективных исследованиях, которые были выполнены G. Gu et al. [37] и W. Zhang et al. [107]. А в 2020 г. К. J. Contrera et al. [27] опубликовали единственную в мире работу, посвященную анализу факторов риска рецидива параганглиом головы и шеи. В качестве прогностических биомаркеров рецидива и/или метастазирования каротидных параганглиом рассматриваются молодой возраст манифестации заболевания, положительный семейный анамнез, мультифокальный

характер заболевания, III тип каротидной параганглиомы по классификации W.R. Shamblin, большой объём опухоли и её инвазивный рост, а также мутации гена SDHB [24, 25, 37, 107]. В вышеуказанных трех исследованиях [27, 37, 107] однозначные ответы относительно предикторов агрессивности каротидной параганглиомы не были получены в связи с крайней редкостью рецидивов и метастазов каротидных параганглиом. Возможности световой микроскопии и иммуногистохимии не позволяют отличить метастатическую параганглиому от неметастатической. До сих пор не разработаны клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности по ведению пациентов, у которых была обнаружена каротидная параганглиома, а также отсутствуют надежные практические руководства по наблюдению за этими пациентами.

Цель исследования

Улучшение качества хирургической помощи пациентам с каротидной параганглиомой за счет повышения эффективности предотвращения периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений, а также разработка надежных инструментов прогнозирования биологического поведения каротидных параганглиом.

Задачи исследования

1. Оценить периоперационные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом.
2. Определить кардинальные предикторы нейроваскулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом.
3. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом.
4. Определить ключевые предикторы рецидивирующего и метастатического течения заболевания.

Научные гипотезы

1. Чем больше объём каротидной параганглиомы и/или меньше расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа, тем выше риск развития периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений.
2. Манифестация заболевания в молодом возрасте (возраст пациента < 40 лет), положительный семейный анамнез, мультифокальный характер болезни, III тип каротидной параганглиомы по классификации W.R. Shamblin, реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА являются предикторами рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы.

Научная новизна

В диссертационной работе осуществлен всесторонний анализ одного из крупнейших в Европе и на территории всего постсоветского пространства одноцентровых опытов хирургического лечения пациентов с каротидной параганглиомой с позиции современных знаний об этом орфанном заболевании. Разработаны новые знания о предикторах нейроваскулярных и геморрагических осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом. Определена значимость размерных параметров и макроанатомических характеристик каротидной параганглиомы в развитии периоперационных осложнений. Кроме того, установлена роль инвазивного роста каротидной параганглиомы как одной из ведущих причин интраоперационной травмы стенки каротидной бифуркации и/или ВСА. Определены ключевые предикторы рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы. На основании полученных результатов предложен оптимальный алгоритм наблюдения за пациентами после хирургического лечения каротидной параганглиомы. Вместе с тем диссертационная работа содержит уникальные и ценные сведения о крайне редких проявлениях исследуемого заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

В настоящей диссертационной работе определены основные параметры каротидной параганглиомы, имеющие большое значение в прогнозировании нейроваскулярных и геморрагических осложнений при хирургическом лечении каротидных параганглиом. Доказана необходимость долгосрочного динамического послеоперационного наблюдения за пациентами с каротидной параганглиомой III типа по Shamblyn и/или мультифокальным характером заболевания. Разработан оптимальный алгоритм предоперационного обследования и дальнейшего послеоперационного наблюдения для пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblyn и/или мультифокальным характером заболевания. Установлен ключевой предиктор метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы. Настоящая диссертационная работа открывает новые ориентиры для дальнейших исследований в области хирургии и биологии каротидных параганглиом.

Положения, выносимые на защиту

1. Объем каротидной параганглиомы является достоверным предиктором (с положительной линейной связью) периоперационных геморрагических осложнений и послеоперационной дисфункции черепных нервов при хирургическом лечении каротидных параганглиом.
2. Расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа является достоверным предиктором (с отрицательной линейной связью) послеоперационной дисфункции черепных нервов при хирургическом лечении каротидных параганглиом.
3. Наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblyn является достоверным предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы.

Апробация результатов диссертационной работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях:

1. Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (г. Москва, 26 марта 2022 г.)
2. XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, с 20 по 23 ноября 2022 г.)
3. Вторая Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (г. Москва, 31 марта – 1 апреля 2023 г.)
4. European Conference on Embolotherapy (г. Валенсия, Испания, 21–24 июня 2023 г.)

Публикации

По результатам диссертационной работы имеются 4 публикации в рецензируемых научных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 публикации в зарубежных журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения хирургии сосудов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ и отделения сосудистой хирургии № 38 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, а также в программы обучения ординаторов и повышения квалификации врачей по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия» на кафедре ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 90 страницах машинописного текста и содержит 17 рисунков и 11 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 107 источников, в том числе 16 отечественных и 91 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КАРОТИДНОЙ ПАРААНГЛИОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Параганглионарная система

Параганглионарная система представляет собой диффузную систему нейроэндокринных клеток, рассеянных по всему организму человека от основания черепа до тазового дна [59]. В некоторых анатомических областях параганглионарные клетки группируются в тельца и клубочки, например: мозговое вещество надпочечников, орган Цукеркандля, каротидное тельце и аортальное тельце. Эти скопления клеток называются параганглиями.

В области головы и шеи параганглионарные клетки преимущественно сконцентрированы в адвентиции каротидной бифуркации, по ходу блуждающего нерва и около *ganglion nodosum nervi vagi*, в адвентиции луковицы внутренней яремной вены, в барабанной полости по ходу нерва Якобсона (барабанная ветвь IX черепного нерва) и нерва Арнольда (ушная ветвь X черепного нерва), а также в глазнице около ресничного ганглия [22, 56, 90].

В зависимости от взаимоотношений с автономной (вегетативной) нервной системой, а также выполняемых физиологических и биохимических задач в организме человека параганглии разделяются на парасимпатические и симпатические [58, 104]. Парасимпатические параганглии располагаются вдоль языкоглоточного нерва и его ветвей, а также вдоль шейного и грудного отделов ствола блуждающего нерва и его шейных и грудных ветвей [58, 104]. К парасимпатическим параганглиям относятся аортальное тельце и параганглии головы и шеи [58, 104]. Они в основном осуществляют функцию хеморецепции газового состава и кислотности крови [58, 104]. Симпатические параганглии располагаются вдоль паравертебральных симпатических стволов и сопровождают симпатические нервы, которые иннервируют забрюшинные и тазовые органы [58, 104]. К наиболее известным симпатическим параганглиям относятся мозговое вещество надпочечников и орган Цукеркандля [58, 104]. Основная функция симпатических параганглиев – это синтез, хранение и секреция катехоламинов (адреналин, норадреналин и дофамин) [104].

Наряду с вышесказанным параганглии также делятся на интра-адреналовые (мозговое вещество надпочечников) и экстра-адреналовые [71]. Все параганглионарные клетки имеют нейроэктодермальное происхождение [29, 104].

1.2 Историческая справка

Впервые в мире каротидное тельце описали Albrecht von Haller и его ученик Taube в 1743 г. [104]

Riegner в 1880 г. впервые в истории мировой хирургической практики выполнил хирургическое удаление каротидной хеMODEКТомы, однако пациент умер [84, 90].

В 1886 г. после хирургического удаления каротидной параганглиомы, выполненного Maydl, у пациента в раннем послеоперационном периоде развились гемиплегия и афазия [84, 90].

Первое успешное удаление каротидной хеMODEКТомы без лигирования сонных артерий смог выполнить Albert в 1889 г., а в США впервые подобное хирургическое вмешательство в 1903 г. выполнил Scudder [84, 90].

Особенности оперативной хирургии опухолей каротидной бифуркации, а также результаты применения субадвентициальной техники удаления каротидных хеMODEКТом были описаны Gordon-Taylor в 1940 г. [36]

W. R. Shamblin в 1971 г. разработал топографо-анатомическую классификацию каротидных хеMODEКТом [90].

1.3 Эпидемиология параганглиом

Параганглиомы составляют 0,01% от всех опухолей, которые могут возникнуть в организме человека [56]. При этом на долю экстра-адреналовых параганглиом приходится только 10% от всех новообразований параганглионарной системы, в то время как феохромоцитомы составляют 90% от всех параганглиом [56, 80].

Чаще всего экстра-адrenalовые параганглиомы обнаруживаются в брюшной полости – 85% от всех случаев, меньше частота внутригрудных параганглиом – 12% от всех случаев, еще реже встречаются параганглиомы в области головы и шеи – 3% от всех случаев [56, 80]. При этом каротидная хеMODEKТОМА является самой частой параганглиомой в области головы и шеи, составляя 65% от всех параганглионарных новообразований в данной области [83]. Распространенность каротидных хеMODEKТОМ колеблется в пределах 1 : 30 000 – 1 : 100 000 [30, 59]. Вагальные хеMODEKТОМЫ встречаются в 5% от всех случаев параганглиом области головы и шеи [80, 81].

Эпидемиологическая характеристика параганглиом отражена на Рисунке 1.1 в виде вторичной круговой диаграммы.

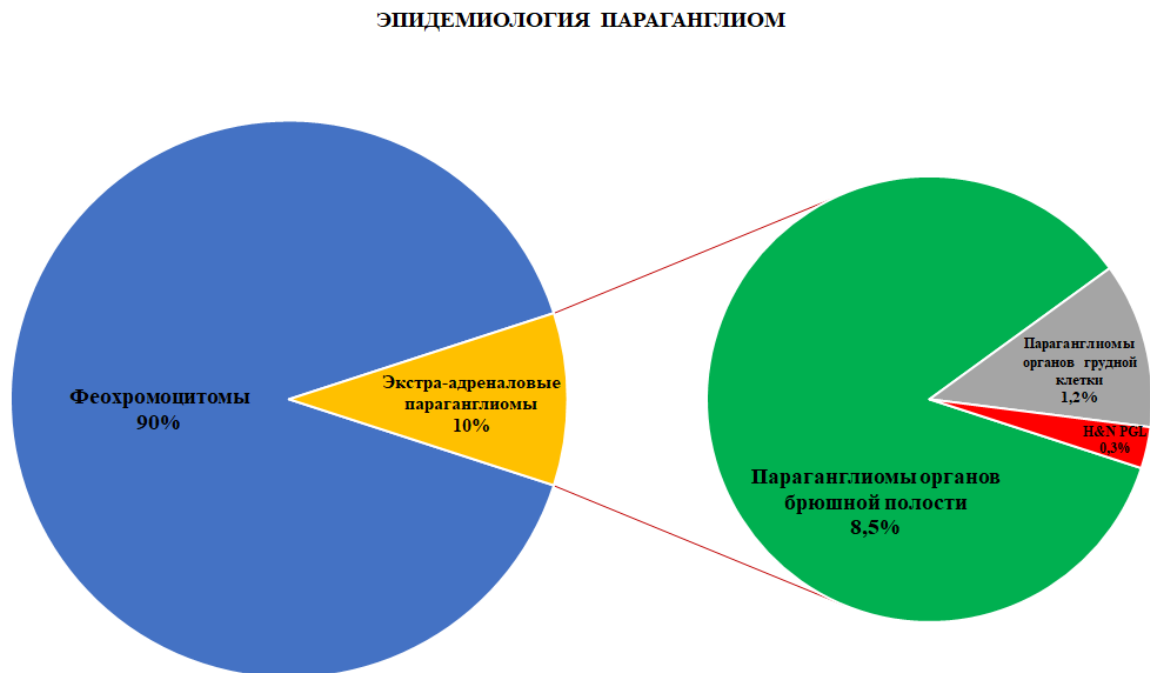


Рисунок 1.1 – Эпидемиология параганглиом. H&N PGL – Head and neck paragangliomas – Параганглиомы головы и шеи.

1.4 Этиология и патогенез

Этиопатогенез каротидной параганглиомы неразрывно связан с анатомо-физиологическими и гисто-функциональными свойствами каротидного тельца.

Каротидное тельце состоит из двух типов клеток. Клетки I типа (главные клетки) чувствительны к изменениям парциального давления кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2) и pH крови [96]. Главные клетки также обладают способностью к синтезу, хранению и очень редко к секреции различных биогенных моноаминов, в том числе катехоламинов, а хромаффинная реакция у этих клеток при световой микроскопии слабая или вовсе отсутствует [96, 104].

Клетки II типа (поддерживающие клетки) имеют схожие с Шванновскими клетками морфо-функциональные особенности [96].

Главные клетки каротидного тельца образуют синапсы с терминалями афферентных (чувствительных) волокон ветви языкоглоточного нерва (синусный нерв или нерв Геринга) [54, 86]. Некоторые клетки каротидного тельца имеют эфферентную иннервацию из симпатического сплетения сонной артерии [86]. Предполагают, что данные клетки выполняют роль модуляторов чувствительности хеморецепторов каротидного тельца, а также чувствительности терминалей афферентных волокон нерва Геринга [104].

Каротидное тельце имеет обильное кровоснабжение из артериального бассейна наружной сонной артерии (главным образом из восходящей глоточной артерии) [83, 91]. Кровоток в каротидной параганглиоме по интенсивности превосходит кровоток в головном мозге [90] (Рисунок 1.2).

«Соклетие» каротидного тельца с его богато васкуляризированной стромой и нервными путями сообщения – это «маленькая химическая лаборатория», постоянно анализирующая газовый состав и кислотность крови.

Этиология параганглиом шеи неизвестна. Выделяют три этиопатогенетических варианта параганглиом шеи: спорадический, семейный и гиперпластический [83, 84, 102]. Спорадический вариант болезни встречается чаще других вариантов [83, 102]. Семейный вариант часто ассоциирован с мутациями в генах, кодирующих белки субъединиц ферментного комплекса сукцинатдегидрогеназы [30]. Гиперпластический вариант болезни тесно связан с патологическими состояниями, сопровождающимися хронической гипоксией организма: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая

сердечная недостаточность (ХСН) [83, 84, 102]. Ряд научных публикаций сообщают о высокой распространенности гиперпластического варианта у населения высокогорных областей, расположенных на высоте более 5000 футов над уровнем моря (Перу, Колорадо, Нью-Мексико) [83, 84, 102]. В основе гиперпластического варианта болезни лежат последовательные процессы гипертрофии, гиперплазии и неоплазии главных клеток каротидного тельца или других параганглиев шеи, обусловленных хронической гипоксией организма человека [102].

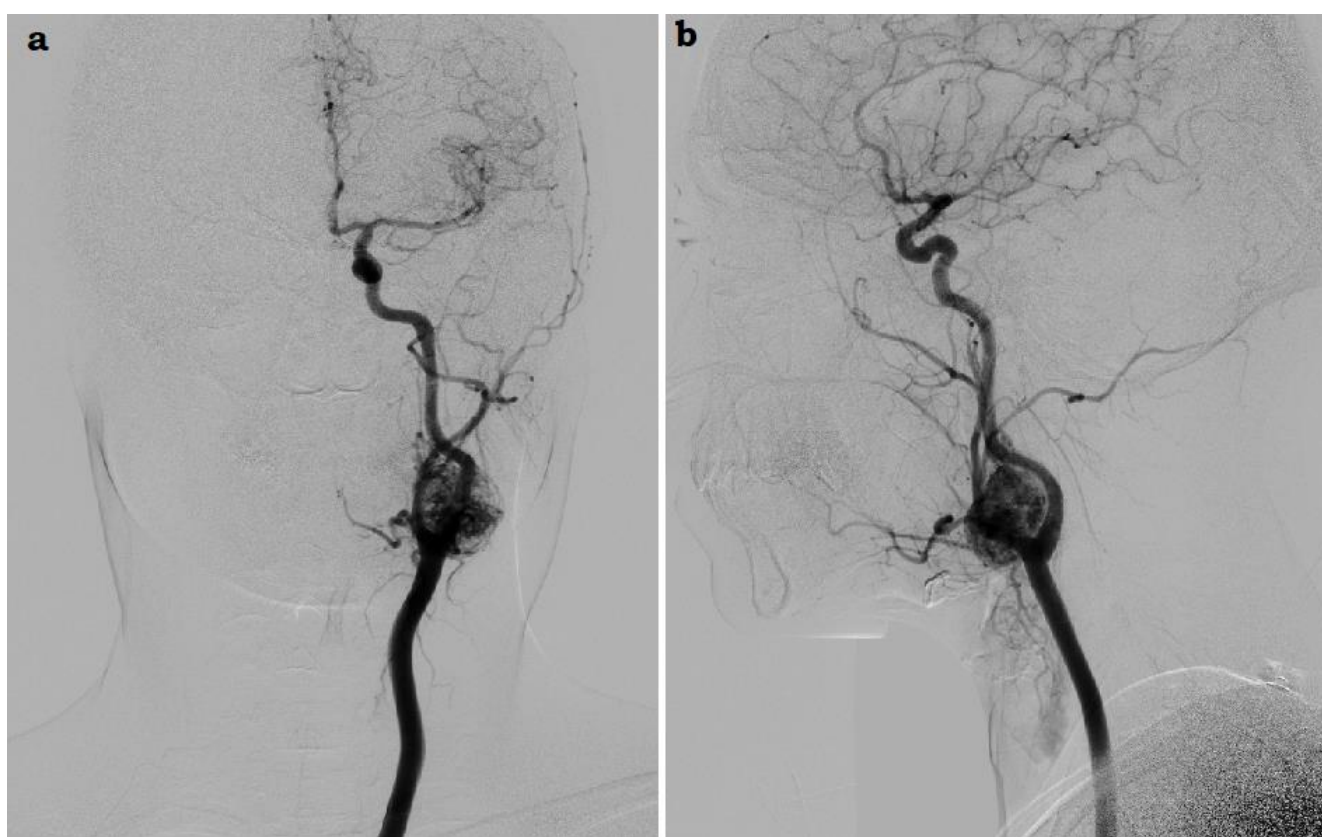


Рисунок 1.2 – Цифровая субтракционная ангиография. а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция. Каротидная параганглиома обладает более густой сосудистой сетью, чем головной мозг.

1.5 Топографо-анатомическая классификация и стратификация хирургического риска

Общепринятой является топографо-анатомическая классификация каротидных хемодектом по W.R. Shamblin, в основу которой легла степень вовлеченности сонных артерий в опухолевый процесс [59, 83, 90, 96].

По классификации W.R. Shamblin выделяют три типа каротидных параганглиом (Рисунок 1.3):

- I тип – опухоль каротидного тельца локализованная, тесно соприкасается со стенками каротидной бифуркации и ипсилатеральных наружной и внутренней сонных артерий (хирургическое удаление опухоли не сопровождается значимым риском повреждения артериальной стенки);
- II тип – опухоль каротидного тельца частично окутывает каротидную бифуркацию, ипсилатеральные наружную и внутреннюю сонные артерии, а также плотно спаяна с их адвентицией (радикальное удаление каротидной параганглиомы сопровождается высоким риском повреждения артериальной стенки);
- III тип – опухоль каротидного тельца интимно спаяна с адвентицией каротидной бифуркации и ипсилатеральных наружной и внутренней сонных артерий, а также полностью окутывает эти артерии (радикальное удаление каротидной параганглиомы невозможно выполнить без резекции каротидной бифуркации).

1.6 Клиническая картина

Клиническая картина параганглиом шеи обусловлена размерами опухоли, ее локализацией, а также степенью вовлеченности в опухолевый процесс сосудисто-нервных структур шеи.

Жалобы: наиболее частой жалобой у пациентов с каротидной параганглиомой является наличие поднижнечелюстного безболезненного объемного образования в проекции сонного треугольника [30, 55, 83, 96]. Реже пациентов беспокоят боль в области опухоли, головокружение, головная боль, шум в ушах, охриплость или дисфония, дисфагия [3, 23, 29, 30, 52, 55, 83, 84]. Также пациентов с каротидной параганглиомой иногда беспокоят признаки дисфункции IX, X и XII черепных нервов [6, 102].

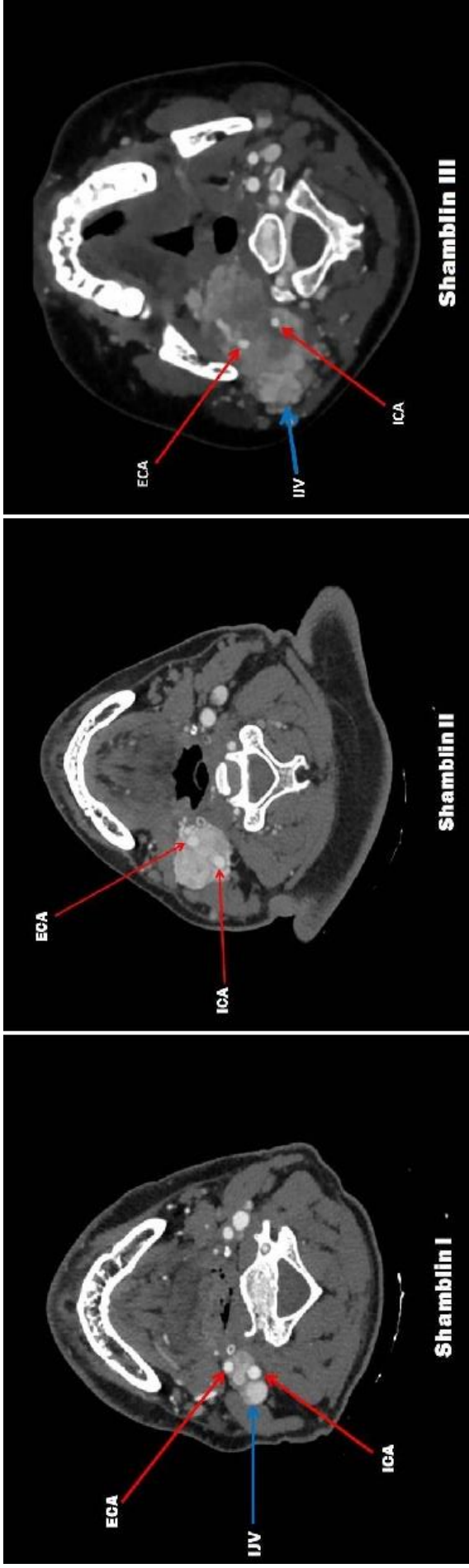


Рисунок 1.3 – Топографо-анатомическая классификация по W.R. Shamblin. ICA – internal carotid artery = внутренняя сонная артерия. ECA – external carotid artery = наружная сонная артерия. IJV – internal jugular vein = внутренняя яремная вена.

Физикальный осмотр: параганглиома шеи располагается в области сонного треугольника, имеет плотно-эластическую консистенцию, относительно легко смещается в горизонтальном направлении и с трудом в кранио-каудальном направлении (признак Фонтейна) [29].

При аускультации в проекции опухоли нередко выслушивается систолический шум [3].

1.7 Биологическое поведение опухоли каротидного тельца и течение заболевания

На течение заболевания при каротидной параганглиоме влияют такие аспекты биологического поведения опухоли каротидного тельца, как метастатический и рецидивный потенциал каротидной параганглиомы и ее гормональная активность.

Международное агентство по изучению рака с 2017 г. больше не разделяет параганглиомы на доброкачественные и злокачественные [39, 71]. В настоящее время все параганглиомы признаются злокачественными новообразованиями с переменным потенциалом метастазирования [39, 71].

Патогистологическими и клинико-инструментальными биомаркерами злокачественной параганглиомы до пересмотра статуса параганглиом в новой классификации ВОЗ от 2017 года служили: наличие множественных митотических фигур, ядерный полиморфизм, инвазия опухоли в капсулу, центральный некроз опухоли, инвазия опухоли в магистральные кровеносные сосуды, наличие в опухолевой ткани аномалий митоза [12, 67]. Однако ни один из вышеперечисленных параметров не оказался достоверным индикатором метастатического течения заболевания.

Знания о предикторах и частоте развития рецидива и метастазирования каротидной параганглиомы крайне ограничены [25, 27, 37, 60, 88, 107]. Тем не менее по имеющимся данным метастазирование каротидной параганглиомы встречается в около 6% случаев [60, 72, 88], а распространенность местного

рецидива за 10-летний период наблюдения у пациентов после радикального удаления каротидной параганглиомы составляет приблизительно 9% [27]. При этом до сих пор не определены достоверные патогистологические и иммуногистохимические предикторы метастазирования и рецидива каротидных параганглиом [37, 88]. Только мутация в гене SDHB является надежным прогностическим биомаркером развития метастатической болезни у пациентов с каротидной параганглиомой [31, 71, 99]. Так, в исследовании Voedeker et al. [24] у около 50% пациентов с каротидной параганглиомой, имеющих мутацию гена SDHB, были обнаружены отдаленные метастазы.

Вместе с тем имеется отчасти противоречивая и не совсем однозначная информация о значимости в качестве предикторов развития метастатической болезни у пациентов с каротидной параганглиомой таких параметров, как симптомная каротидная параганглиома, III тип опухоли по Shamblin, хирургическая реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА при удалении каротидной параганглиомы, молодой возраст манифестации заболевания и мультифокальный характер болезни [25, 37, 107].

Прогноз выживаемости при развитии отдаленных метастазов неблагоприятный (5-летняя общая выживаемость составляет 11,8% - 41,4%) [60, 88]. 5-летняя общая выживаемость при развитии регионарных метастазов составляет 76,8% - 82,4% [60, 88].

Регионарные метастазы каротидной параганглиомы поражают шейные лимфатические узлы, а отдаленные метастазы – кости, легкие и печень [37, 67, 80].

Длительное время считалось, что гормонально активные параганглиомы головы и шеи встречаются в 3% – 4% случаев [92, 97]. Современные исследования показывают, что гормональная активность (повышенная секреция катехоламинов и их метаболитов) у параганглиом головы и шеи встречается в вплоть до 29% случаев [92, 97]. Клиническими признаками гормональной активности параганглиомы шеи являются сердцебиение, тахикардия и артериальная гипертензия [23, 29, 56]. «Золотым стандартом» диагностики гормональной активности параганглионарных новообразований является определение уровня

метанефрина и норметанефрина в плазме крови или в суточной моче [2, 8, 13, 23, 39].

1.8 Генетические нарушения, приводящие к развитию заболевания

Около 32% от всех случаев феохромоцитом/параганглиом развиваются вследствие мутаций в клетках зародышевой линии [43, 65]. В 17% от всех случаев феохромоцитомы/параганглиомы возникают при таких наследственных заболеваниях, как болезнь фон Гиппеля-Линдау (мутация гена-онкосупрессора VHL), множественная эндокринная неоплазия 2 типа (мутация прото-онкогена RET) и нейрофиброматоз 1 типа (мутация гена-онкосупрессора NF-1) [43, 65].

В оставшихся 15% от всех случаев причиной развития феохромоцитом/параганглиом являются мутации генов, кодирующих субъединицы митохондриального комплекса II (сукцинатдегидрогеназа) [43, 65].

В 1992 г. P. Neutink et al. [44] обнаружили, что мутация гена в локусе PGL1, в хромосомном бэнде 11q23, может приводить к развитию параганглиомы. А уже в 1997 г. H. Hirawake et al. [45] установили, что ген в регионе 11q23 кодирует субъединицу D сукцинатдегидрогеназы. Этот ген называется SDHD. По результатам исследования Massimo Mannelli et al. [65] мутация гена SDHD встречается в 9,4% от всех случаев феохромоцитом/параганглиом.

В 1994 г. Mariman et al. [66] выяснили, что мутация в локусе PGL2, который расположен в хромосомном регионе 11q13.1, также может приводить к развитию параганглиомы, однако сам ген долго не удавалось определить. Только в 2009 г. Hao et al. [42] установили, что искомым ген это ген SDHAF2.

Мутации генов SDHB (локус PGL4, хромосомная область 1p36) и SDHC (локус PGL3, хромосомная область 1q21) также приводят к развитию параганглиом [20, 75].

Кардинальными предикторами наследственной параганглиомы являются положительный семейный анамнез, молодой возраст пациента (возраст пациента < 40 лет), множественные параганглиомы и рецидивирующее течение заболевания

[65, 74]. Вместе с тем Neumann et al. [74] утверждают, что 24% от всех случаев спорадических феохромоцитом являются следствием генетических мутаций, а Massimo Mannelli et al. [65] определили, что генетические мутации являются причиной около 24,5% от всех случаев феохромоцитом/параганглиом, обнаруженных у пациентов с отрицательным семейным анамнезом.

1.9 Инструментальная диагностика

Наибольшей диагностической ценностью при параганглиомах шеи обладают магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей шеи и субкраниальных структур с использованием парамагнитных контрастных веществ на основе гадолиния и 4-фазная компьютерная томография (КТ) органов головы и шеи высокого разрешения [26, 30, 53, 101].

По информативности МРТ и КТ высокого разрешения не уступают друг другу и дают почти исчерпывающие данные о топографо-анатомических взаимоотношениях опухоли с сосудисто-нервными структурами сонного треугольника и парафарингеального пространства. МРТ позволяет получить высококачественные T1 – и T2 – взвешенные изображения, на которых параганглиомы шеи формируют характерную картину по типу «соль и перец» [26, 53, 101].

На T1-взвешенных изображениях параганглиомы шеи характеризуются гомогенным МР-сигналом низкой или средней интенсивности, а на T2-взвешенных изображениях – негомогенным гиперинтенсивным МР-сигналом [101].

Компьютерная томография высокого разрешения превосходит МРТ по информативности при оценке степени вовлечения в опухолевый процесс костных структур основания черепа [26, 101].

КТ и МРТ также позволяют провести дифференциальную диагностику между каротидной и вагальной параганглиомами (Рисунок 1.4). На КТ – и МРТ – изображениях вагальная хемодектома часто смещает внутреннюю сонную артерию в передне-медиальном направлении, не увеличивая при этом расстояние между

ВСА и наружной сонной артерией [26, 101]. Вместе с тем вагальная параганглиома очень часто распространяется в яремное отверстие [101]. Каротидная хемодектома, напротив, смещает ВСА в заднем направлении, увеличивая при этом расстояние между ВСА и НСА [101]. Каротидные параганглиомы крайне редко распространяются в яремное отверстие [101].

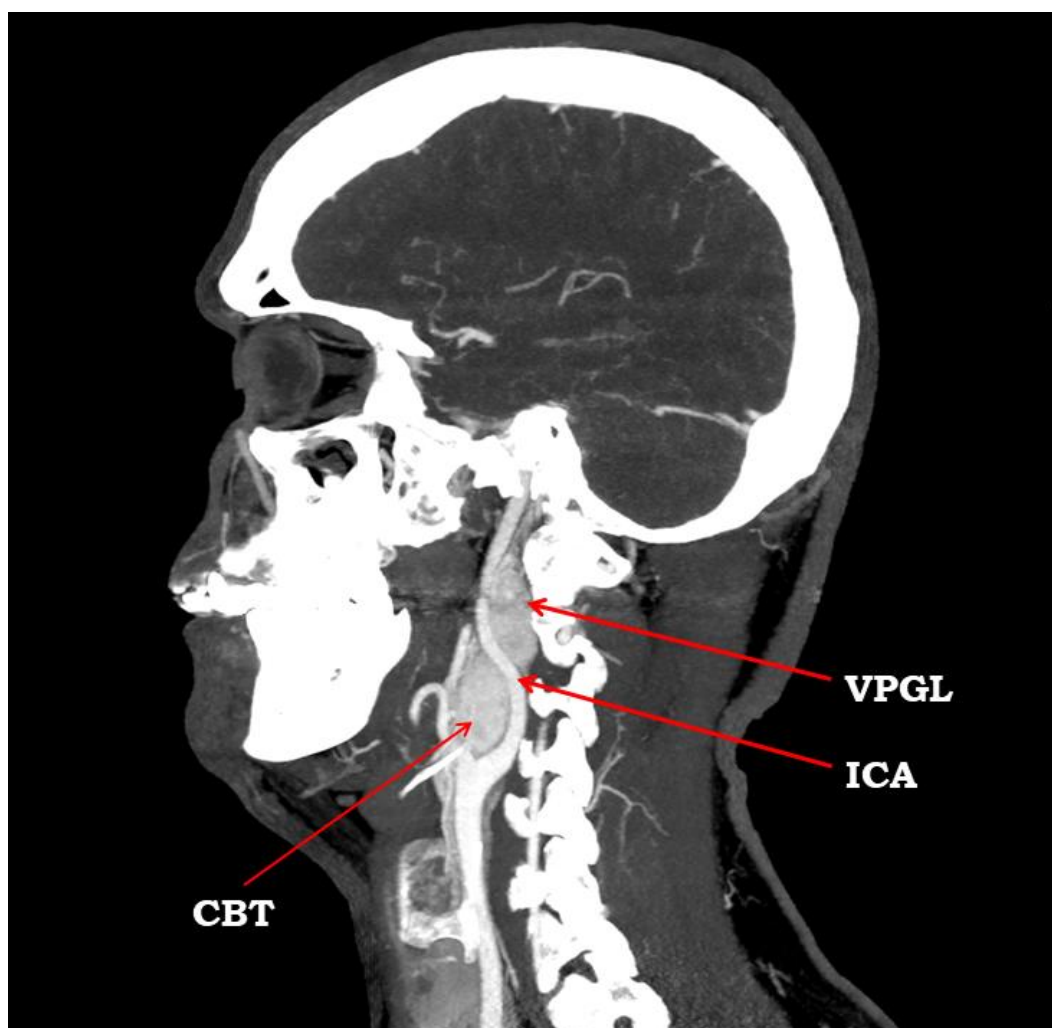


Рисунок 1.4 – Топографо-анатомические взаимоотношения каротидной и вагальной параганглиом с каротидной бифуркацией и ВСА. СВТ – carotid body tumor = каротидная параганглиома. VPGL – vagal paraganglioma = вагальная параганглиома. ICA – internal carotid artery = внутренняя сонная артерия.

Методы радионуклидной диагностики позволяют обнаружить множественные параганглиомы, а также метастазы параганглиом шеи [81]. Наиболее достоверные результаты можно получить при помощи (в порядке убывания диагностической точности в выявлении метастазов каротидной

параганглиомы): ^{68}Ga -DOTATATE/DOTATOC/DOTANOC ПЭТ/КТ, ^{18}F -DOPA ПЭТ/КТ и ^{18}F -FDG ПЭТ/КТ [94]. При этом ПЭТ/КТ с DOTA конъюгатами рецепторов соматостатина, меченных ^{68}Ga , помимо большой диагностической ценности, позволяет определить стратегию лечения пациентов с неоперабельной каротидной параганглиомой и/или диссеминированной метастатической болезнью, а именно проводить отбор пациентов для пептид-рецепторной радионуклидной терапии с помощью аналогов соматостатина, меченных ^{177}Lu или ^{90}Y [94]. С целью обнаружения метастазов каротидной параганглиомы можно также применять КТ всего тела с внутривенным контрастированием, однако этот метод обладает меньшей диагностической точностью чем ПЭТ/КТ с вышеуказанными радиофармпрепаратами [8, 94].

Ультразвуковая диагностика применяется при параганглиомах шеи в качестве скринингового метода обследования [30]. При ультразвуковом исследовании каротидная параганглиома имеет четкие контуры, гипо- или изоэхогенную структуру по сравнению с эхогенностью окружающих мышц и гиперэхогенную капсулу [7]. В режиме энергетического доплера (Power Doppler) определяется выраженный внутриопухолевый кровоток [19]. Ультразвуковое исследование мягких тканей и магистральных сосудов шеи позволяет оценить состояние лимфатических узлов шеи, а также определить гемодинамическую значимость сопутствующей деформации анатомического хода ВСА или сопутствующего атеросклеротического поражения сонных артерий [7, 15].

Цифровая субтракционная ангиография в настоящее время для диагностики каротидных параганглиом не используется. Данный метод применяется в основном при предоперационной эмболизации каротидной параганглиомы.

Тонкоигольная аспирационная биопсия для диагностики каротидной параганглиомы не рекомендуется, ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений, обусловленного гипervasкулярным характером новообразования, и низкой информативности из-за частого обнаружения в биоптате форменных элементов крови вместо опухолевых клеток [102].

1.10 Лечение

Основными направлениями в лечении каротидных параганглиом являются радикальное хирургическое удаление опухоли и радионуклидная терапия. Химиотерапия и дистанционная неконформная (конвенциональная) лучевая терапия малоэффективны в лечении каротидных параганглиом [46, 55, 76]. Стереотаксическое радиохирургическое лечение каротидной параганглиомы на установке Gamma Knife априори невозможно ввиду подвижности опухоли из-за пульсации каротидной бифуркации. Опыт применения таких современных и перспективных методов лечения онкологических заболеваний, как стереотаксическая роботизированная радиохирurgia и фракционная стереотаксическая лучевая терапия на установке CyberKnife, в лечении каротидных параганглиом крайне ограничен, чтобы делать какие-либо серьезные выводы [4, 32]. Эти методы лечения активно используются при небольших параганглиомах шеи (диаметр опухоли не более 4 см, объем опухоли не более 30 см³), расположенных в труднодоступных анатомических областях (например, наружное основание черепа), в частности при яремно-барабанных параганглиомах [4, 32, 69]. В качестве основного метода лечения при каротидной параганглиоме стереотаксическая радиохирurgia и фракционная стереотаксическая радиотерапия не используются [32]. Вероятно, это обусловлено возможным попаданием в зону высокодозного облучения жизненно важных артериальных магистралей шеи с их лучевым повреждением и развитием тромбоза или постлучевого стеноза ВСА. Основными показаниями к применению стереотаксической роботизированной радиохирургии или фракционной стереотаксической радиотерапии при каротидной параганглиоме являются рецидив опухоли, необходимость в стерилизации опухолевых клеток резидуального фрагмента опухоли после циторедуктивной операции, неоперабельная каротидная параганглиома, а также единичный метастаз каротидной параганглиомы [32].

Другим перспективным новым направлением ядерной медицины, применяемым для лечения пациентов с каротидной параганглиомой, является радионуклидная терапия. Управление по контролю качества пищевых продуктов и

лекарственных средств США (англ. U.S. Food and Drug Administration, сокр. FDA) в июле 2018 г. одобрило ^{131}I -метайодбензилгуанидин (^{131}I -MIBG, AZEDRA[®], Progenics Pharmaceuticals Inc., New York, NY, USA) для лечения пациентов с параганглиомой/феохромоцитомой при неоперабельной опухоли и/или диссеминированном метастатическом поражении [33]. При этом терапия препаратом ^{131}I -MIBG должна проводиться у пациентов с высокой степенью накопления радиофармпрепарата ^{123}I -MIBG в опухолевых очагах при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) [33, 47, 51, 98]. FDA также в 2018 году одобрило применение препарата ^{177}Lu -DOTATATE (LUTATHERA[®], Advanced Accelerator Applications, France) для лечения агрессивных гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей у пациентов с высоким уровнем накопления в опухолевых очагах радиофармпрепарата ^{68}Ga -DOTATATE по результатам ПЭТ/КТ [34]. Это возбудило большой интерес у многих исследователей к изучению результатов аналогичного использования препарата LUTATHERA[®] для лечения агрессивных новообразований параганглионарной системы. Недавние мета-анализы подтвердили эффективность AZEDRA[®] и LUTATHERA[®] в стабилизации опухолевого процесса и улучшении общей выживаемости при диссеминированном метастатическом поражении у пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой [85, 98]. В настоящее время продолжаются исследования, сравнивающие эффективность AZEDRA[®] и LUTATHERA[®] в лечении неоперабельных параганглиом с агрессивным биологическим поведением. Одновременно ведутся исследования, посвященные изучению эффективности таких радиофармпрепаратов, как ^{90}Y -DOTATATE/DOTATOC, ^{225}Ac -DOTATATE, и химиотерапевтического средства Сунитиниб в лечении диссеминированного метастатического процесса у пациентов с параганглиомой/феохромоцитомой [47, 76].

Главными недостатками радионуклидной терапии являются гематотоксичность, нефротоксичность, повышенный риск развития миелодиспластического синдрома и лейкемии, а также малая распространенность

и высокая стоимость лечения [51, 85, 98]. Суть всех радиологических методов лечения заключается в необратимом повреждении генетического аппарата (ДНК) опухолевых клеток и лишении опухолевых клеток способности к делению и метастазированию (стерилизация опухолевых клеток). Строго говоря, это обеспечивает стабилизацию опухолевого процесса, но не гарантирует радикальное лечение. Только традиционный (открытый) хирургический метод лечения может обеспечить радикальную эрадикацию первичного опухолевого очага. А радиологические методы лечения служат альтернативой или дополнением традиционного хирургического метода лечения при его недостаточной эффективности (например, при диссеминированном метастатическом поражении) или при высоком хирургическом риске (например, рецидив каротидной параганглиомы после тотальной хирургической эрадикации и выраженный послеоперационный рубцовый процесс).

Таким образом, радикальное хирургическое удаление опухоли в абластичных условиях – это золотой стандарт лечения каротидной параганглиомы при отсутствии диссеминированного метастатического поражения и приемлемом хирургическом риске [30, 37, 55, 102]. Вместе с тем хирургия каротидных параганглиом ассоциирована с высоким риском периоперационных невроваскулярных и геморрагических осложнений [5, 10, 14, 16]. В 1988 году John W. Hallett et al. [40], проанализировав 50-летний опыт хирургического лечения каротидных параганглиом в Mayo Clinic, установили, что, благодаря улучшению предоперационной подготовки, хирургической техники, качества анестезиологического пособия и послеоперационного ведения пациентов, периоперационная летальность снизилась с 6% до 0%, периоперационная частота инсульта/ТИА снизилась с 23% до 2,7%, однако послеоперационная частота дисфункции черепных нервов существенно не поменялась и составила приблизительно 40%. Анализ исследований с объемом выборки ≥ 30 хирургических операций, опубликованных на английском и русском языках в период времени 1998-2023 гг. и индексируемых в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU, показывает, что периоперационная летальность при

радикальном удалении каротидных параганглиом составляет 0% – 3%. При этом периоперационная частота инсульта/ТИА колеблется в пределах 0% – 14,75% (среднее взвешенное значение – 2,05%). Послеоперационная частота дисфункции черепных нервов составляет 5,9% – 56% (среднее взвешенное значение – 26,8%). Необходимость в хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при радикальном удалении каротидной параганглиомы возникает в 2,1% – 55% случаев (среднее взвешенное значение – 14,4%). Периоперационные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом в исследованиях с объемом выборки ≥ 30 операций, опубликованных на английском и русском языках в период времени 1998-2023 гг. и индексируемых в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU, представлены в Таблице 1.1. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве из этих исследований количество радикально удаленных каротидных параганглиом III типа по Shamblin превосходит количество выполненных реконструкций ВСА. Это говорит либо о неправильном применении классификации Shamblin, либо о нарушении абластичности хирургических вмешательств для сохранения нативной ВСА за счет рассечения ткани опухоли и экскорпорирования ВСА из опухоли.

Vaux Robertson et al. [83] опубликовали в 2019 году систематический обзор с мета-анализом, в котором установили, что при удалении каротидных параганглиом средние взвешенные значения 30-дневной летальности, 30-дневной частоты инсульта/ТИА и 30-дневной частоты дисфункции черепных нервов составляют 2,29%, 3,53% и 25,4% соответственно.

Высокая частота периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений требует разработки надежных инструментов прогнозирования риска этих осложнений. Общепринятой для стратификации хирургического риска при удалении каротидных параганглиом в мировой хирургической практике является классификация Shamblin [83, 90]. Power et al. [82] с помощью логистического регрессионного анализа обнаружили достоверную положительную корреляцию между объемом каротидной параганглиомы и риском послеоперационной дисфункции черепных нервов. Kim et al. [55] обнаружили достоверную

отрицательную корреляцию между РДОЧ и риском повреждения черепного нерва, а также объемом интраоперационной кровопотери. Однако логистические регрессионные модели в этом исследовании обладали небольшой прогностической мощностью. G. Gu et al. [38] в своем исследовании опосредованно подтвердили, что РДОЧ отрицательно коррелирует с периоперационными нейроваскулярными и геморрагическими осложнениями. Вместе с тем Luna-Ortiz et al. показали, что степень инвазии каротидной параганглиомы в стенку ВСА не всегда соотносится с размерами каротидной параганглиомы. Smith et al. [93] в 2006 году обнаружили, что на частоту реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при удалении каротидных параганглиом влияет не размер опухоли, а злокачественный характер новообразования. Однако в этом исследовании критерии злокачественности каротидных параганглиом не были четко обозначены. В исследованиях G. Gu et al. [37] и W. Zhang et al. [107] также было обнаружено, что метастазирование каротидной параганглиомы ассоциировано с высокой частотой периоперационных нейроваскулярных осложнений. Таким образом, сохраняется неясность относительно того, в какой мере при удалении каротидной параганглиомы на развитие периоперационных нейроваскулярных и геморрагических осложнений влияют размерные параметры опухоли, ее макроанатомическая характеристика и агрессивное биологическое поведение.

С целью уменьшения объема интраоперационной кровопотери при удалении каротидных параганглиом применяется предоперационная эмболизация ветвей НСА, кровоснабжающих каротидную параганглиому. Обычно эта процедура выполняется за 0 – 3 суток до основного хирургического вмешательства [11, 95]. Однако эффективность этой процедуры продолжает оставаться предметом научных дебатов. К настоящему времени уже выполнены несколько мета-анализов на эту тему. Jackson et al. [50] и Texakalidis et al. [95] установили, что предоперационная эмболизация каротидных параганглиом достоверно уменьшает объем интраоперационной кровопотери при удалении каротидных параганглиом. При этом Abu-Ghanem et al. [17], напротив, не обнаружили достоверной разницы в объеме интраоперационной кровопотери между группой пациентов с

предоперационной эмболизацией и группой пациентов без предоперационной эмболизации. Вместе с тем не стоит забывать и о возможных осложнениях предоперационной эмболизации каротидных параганглиом: парез черепных нервов, диссекция ВСА и инсульт/ТИА вследствие миграции эмболизирующих агентов в артерии головного мозга – хотя эти осложнения развиваются редко [17, 50]. Единomyслие экспертов заключается в необходимости рандомизированных клинических исследований, которые могут пролить свет на нерешенные вопросы касательно предоперационной эмболизации каротидных параганглиом.

Таблица 1.1 – Периоперационные результаты хирургического лечения каротидных параганглиом в исследованиях с объемом выборки ≥ 30 операций, опубликованных на английском и русском языках в период времени 1998–2023 гг. и индексируемых в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU

№	Исследование	Летальность, %	Частота инсульта/ТИА, %	Частота дисфункции черепных нервов, %	Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА, %	Количество операций
1	Westerband et al. [103], 1998	0%	3,2%	12,9%	25,8%	31
2	Wang et al. [100], 2000	0%	0%	41%	–	35
3	Patetsios et al. [79], 2002	3%	5,9%	46%	23,5%	34
4	Матякин, Дан, Шубин и др. [9], 2005	2,46%	14,75%	50,8%	–	122
5	Luna-Ortiz et al. [62], 2005	0%	2%	49%	6,3%	47
6	Smith et al. [93], 2006	0%	0%	–	23%	71
7	Sajid et al. [84], 2007	1%	1%	19%	–	95
8	Makeieff et al. [64], 2008	0%	1,78%	42,1%	8,8%	57
9	Ma et al. [63], 2009	0%	4%	22%	29%	55
10	Kruger et al. [57], 2010	0%	0%	22%	10%	49
11	Lian et al. [61], 2011	0%	2,7%	27%	17%	111

12	Zhang et al. [106], 2012	0%	–	9,4%	9,4%	32
13	Power et al. [82], 2012	0%	0,7%	33%	10%	144
14	Zeng et al. [105], 2012	0%	0%	–	–	47
15	Paridaans et al. [78], 2013	0%	2,2%	26,7%	8,9%	45
16	Sen et al. [87], 2013	0%	5,9%	32,3%	14,7%	34
17	Fruhmann et al. [35], 2013	0%	1,6%	20,6%	11,1%	63
18	Amato et al. [18], 2014	2,9%	8,8%	23,5%	8,8%	34
19	Аракелян и др. [1], 2015	0%	4,1%	48%	55%	49
20	Покровский, Дан, Головюк и др. [10], 2015	–	0%	–	–	77
21	Davila et al. [30], 2016	0%	1%	15,2%	10,9%	183
22	Mourad et al. [73], 2016	0%	0%	5,9%	13,8%	101
23	Lamblin et al. [59], 2016	0%	5,5%	56%	24%	54
24	Pacheco-Ojeda et al. [77], 2017	0%	0%	–	11,6%	215
25	Kim et al. [55], 2017	0,8%	1,5%	24%	–	356
26	Sevil et al. [89], 2020	0%	3%	15%	34,3%	67
27	Han et al. [41], 2020	0%	0%	33,7%	–	101
28	Melachuri et al. [68], 2021	–	1,7%	6,9%	19%	58
29	Menegolo et al. [70], 2021	0%	0%	22,8%	3,5%	57
30	Illuminati et al. [48], 2021	0%	0%	7,9%	7,9%	88
31	Gu et al. [38], 2021	0%	0,86%	41,4%	16,4%	116
32	Basel et al. [21], 2021	0%	–	–	3,5%	114
33	Ivanjko et al. [49], 2023	–	–	21%	2,1%	48
Среднее взвешенное и/или размах		0% – 3%	2,05% (0% – 14,75%)	26,8% (5,9% – 56%)	14,4% (2,1% – 55%)	–

Окончание таблицы 1.1

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа состоит из двух исследований:

1. Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование периоперационных результатов хирургического лечения каротидных параганглиом с прогностической аналитикой, направленной на определение значимых предикторов периоперационных невровазкулярных и геморрагических осложнений.
2. Амбиспективное одноцентровое наблюдательное аналитическое исследование с ретроспективным выявлением у пациентов предполагаемых предикторов рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы и проспективным поиском исхода болезни — метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы.

В первое (ретроспективное) исследование включены пациенты с каротидной параганглиомой, которым была оказана стационарная медицинская помощь в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ в период времени с 2011 г. по 2021 г. Обязательным условием для включения в исследование также было наличие предоперационных КТ- и/или МР-изображений опухолей, позволяющих адекватно оценить размерные параметры и топографическую анатомию каротидных параганглиом. Критерием исключения являлось повторное хирургическое вмешательство из-за рецидива каротидной параганглиомы или ранее проведенной циторедуктивной операции. В качестве предикторов периоперационных невровазкулярных и геморрагических осложнений рассматривались объём опухоли, расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа и класс каротидной параганглиомы по Shamblin. Первичными конечными точками исследования являлись смерть пациента, инсульт/ТИА и дисфункция черепного нерва в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства.

Потенциальными участниками второго (амбиспективного) исследования являлись все пациенты, включенные в первое (ретроспективное) исследование. Критериями исключения из второго (амбиспективного) исследования были отказ пациента от участия в исследовании, беременность, повышенная чувствительность к йодсодержащим рентгеноконтрастным средствам, хроническая болезнь почек. Первичными конечными точками второго исследования являлись смерть пациента и метастаз каротидной параганглиомы/рецидив заболевания (комбинированная конечная точка). Вторичная конечная точка исследования – стеноз $> 50\%$ вплоть до окклюзии реконструированной при удалении каротидной параганглиомы сонной артерии. Всем пациентам во втором исследовании с целью выявления регионарных и/или отдаленных метастазов каротидной параганглиомы, а также рецидива заболевания выполнялись КТ всего тела с внутривенным контрастированием в позднюю артериальную фазу, УЗИ мягких тканей шеи и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока. При обнаружении диссеминированной метастатической болезни пациенты направлялись на ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -DOPA или ^{18}F -ФДГ для верификации диагноза. В качестве предикторов рецидива и/или метастазирования каротидной параганглиомы рассматривались манифестация заболевания в молодом возрасте (возраст пациента < 40 лет), положительный семейный анамнез, мультифокальный характер болезни, III тип каротидной параганглиомы по Shamblin, а также реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА.

2.2 Статистический анализ

Для установления соответствия распределения непрерывных переменных нормальному распределению проводился тест Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение с размахом. Количественные переменные с ненормальным распределением описаны как медиана с межквартильным размахом. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов.

Выборки переменных, распределение в которых было нормальным, сравнивались с помощью *t*-критерия Стьюдента. Выборки количественных переменных, распределение в которых отличалось от нормального, сравнивались с помощью *U*-критерия Манна-Уитни или критерия Краскела-Уоллиса, когда это было необходимо. Для сравнения категориальных переменных применялись точный тест Фишера или критерий χ^2 Пирсона. Все тесты были двусторонними. Различия признавались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Характер взаимоотношений между размерными параметрами каротидных параганглиом (объём опухоли, расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа) и количественными периоперационными исходами был исследован с помощью простого линейного регрессионного анализа. Статистическая значимость регрессионных моделей определялась по *F*-тесту. График аппроксимирующей функции (линия тренда) определялся по методу наименьших квадратов. При необходимости в качестве дополнительного метода применялся робастный метод линейного регрессионного анализа – оценочная функция Тейла-Сена. Все предполагаемые предикторы метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы сначала по отдельности были включены в простой бинарный логистический регрессионный анализ. Затем все предикторы с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ при простом бинарном логистическом регрессионном анализе были включены в множественный бинарный логистический регрессионный анализ для определения конфаундеров и достоверных независимых предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы. По результатам логистических регрессионных анализов для всех независимых переменных определялось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Первичная проходимость реконструированных сонных артерий при удалении каротидных параганглиом оценивалась с помощью анализа Каплана-Мейера. База данных для исследования формировалась с помощью Microsoft Excel. Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

2.3 Методы исследования

Основными методами исследования являлись физикальный осмотр, сбор анамнеза, 4-фазная КТ головы и шеи, КТ всего тела с внутривенным контрастированием в позднюю артериальную фазу, а также УЗИ мягких тканей шеи и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока.

4-фазная КТ головы и шеи выполнялась на 64- и 128-срезовых аппаратах Philips Ingenuity CT (Koninklijke Philips N.V., Амстердам, Нидерланды) с использованием инжектора OptiVantage (Guerbet Group Company, Париж, Франция). Верхняя граница зоны сканирования соответствовала наивысшей точке свода черепа. Нижняя граница зоны сканирования соответствовала бифуркации трахеи. Вначале выполнялась нативная КТ головы и шеи. Внутривенное контрастирование проводилось с помощью йодсодержащего рентгеноконтрастного средства Ультравист 370 (Bayer AG, Леверкузен, Германия) в объёме около 100 мл со скоростью введения 4 мл/с. Затем следовало введение 20 мл физиологического раствора со скоростью 5 мл/с. Локатор для отслеживания болюса (bolus tracking) устанавливали на грудной части нисходящей аорты. Для получения изображений в артериальную фазу контрастирования сканирование начинали через 10 сек. после достижения порогового значения плотности аорты (Threshold trigger) 150 HU. Для получения изображений в венозную и отсроченную фазы контрастирования сканирование начинали через 25 сек. и 150 сек. после достижения порогового значения плотности аорты соответственно. Толщина среза сканирования составляла 0,5 мм. По результатам предоперационной 4-фазной КТ головы и шеи определяли объём опухоли, расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа и топографо-анатомические взаимоотношения каротидной параганглиомы с каротидной бифуркацией, ВСА и НСА. Объём каротидной параганглиомы вычисляли по формуле для расчета объёма эллипсоида:

$$V = \frac{4}{3} \pi abc,$$

где a , b и c – это полуоси эллипсоида (каротидной параганглиомы).

КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования (single-bolus single-pass whole body CT protocol) выполнялась на 64- и 128-срезовых аппаратах Philips Ingenuity CT с использованием инжектора OptiVantage. Верхняя граница зоны сканирования соответствовала наивысшей точке свода черепа. Нижняя граница зоны сканирования соответствовала середине бедренных костей. Вначале выполнялась нативная КТ головного мозга. Внутривенное контрастирование проводилось с помощью 90-120 мл йодсодержащего рентгеноконтрастного средства Ультравист 370 со скоростью введения 3-3,5 мл/с. Затем следовало введение 20-30 мл физиологического раствора со скоростью 4 мл/с. Локатор для отслеживания болюса (bolus tracking) устанавливали на грудной части нисходящей аорты. Для получения изображений в позднюю артериальную фазу контрастирования сканирование начинали через 10 сек. после достижения порогового значения плотности аорты (Threshold trigger) 150 HU. Толщина среза сканирования составляла 0,5 мм. Время сканирования составляло приблизительно 22-25 сек.

УЗИ мягких тканей и магистральных сосудов шеи выполнялось по стандартному протоколу на ультразвуковых аппаратах экспертного класса GE LOGIQ E9 и E10 (General Electric Company, Boston, MA, USA) с использованием линейных (диапазон частот 2-9 МГц) и конвексных (диапазон частот 1-6 МГц) датчиков. Все ультразвуковые исследования проводились в В-режиме, а также в режимах цветного доплеровского картирования и энергетического доплера.

2.4 Предоперационная характеристика клинических наблюдений

В диссертационную работу включены 53 пациента, у которых в ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ с января 2011 г. по декабрь 2021 г. были выполнены 55 хирургических вмешательств и удалены 58 опухолей. Один пациент (2%) с каротидной параганглиомой III типа по классификации Shamblin был направлен в онкологический центр без хирургического вмешательства ввиду метастатического поражения легких и костей. У 10 пациентов (19%) были обнаружены параганглиомы шеи с билатеральной локализацией: 3

пациента имели билатеральную каротидную параганглиому, у 3 пациентов была диагностирована каротидная параганглиома с контралатеральной вагальной параганглиомой, 2 пациента имели билатеральную каротидную параганглиому с унилатеральной вагальной параганглиомой (Рисунок 2.1), у 1 пациента были обнаружены билатеральная каротидная параганглиома и билатеральная вагальная параганглиома, у 1 пациента была диагностирована билатеральная каротидная параганглиома с параганглиомой аортального тельца. У 3 пациентов (6%) оперативное вмешательство на шее было выполнено с обеих сторон последовательно, через определенный промежуток времени. У 3 пациентов (6%) за одну хирургическую операцию были удалены сразу 2 ипсилатеральные параганглиомы.

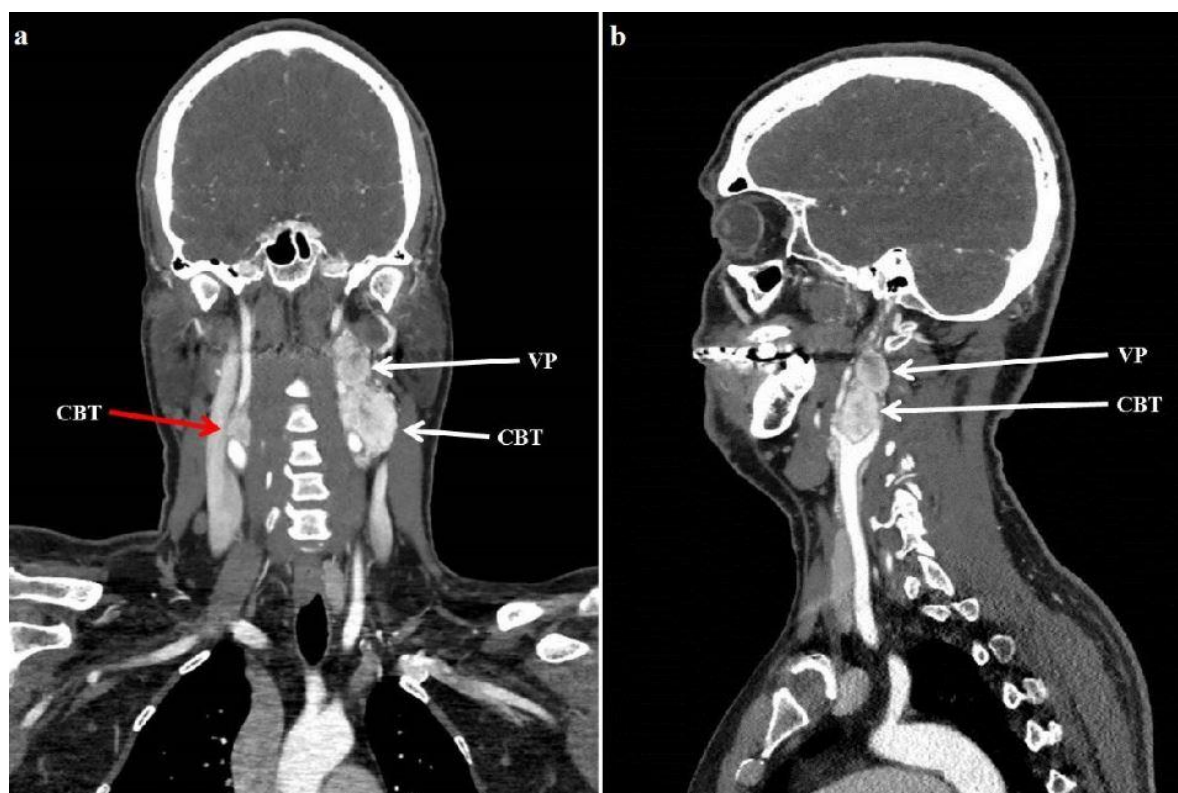


Рисунок 2.1 – Билатеральная каротидная параганглиома и унилатеральная вагальная параганглиома. 4-фазная КТ головы и шеи (артериальная фаза). а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция. СВТ – carotid body tumor (каротидная параганглиома), VP – vagal paraganglioma (вагальная параганглиома).

Среди рассматриваемых 53 пациентов были 40 женщин (75%) и 13 мужчин (25%). Средний возраст пациентов на момент выполнения хирургического вмешательства составил $46,5 \pm 13,5$ лет (размах 19-79 лет). Предоперационный возрастно-половой состав анализируемых пациентов представлен в виде возрастно-половой пирамиды на Рисунке 2.2.

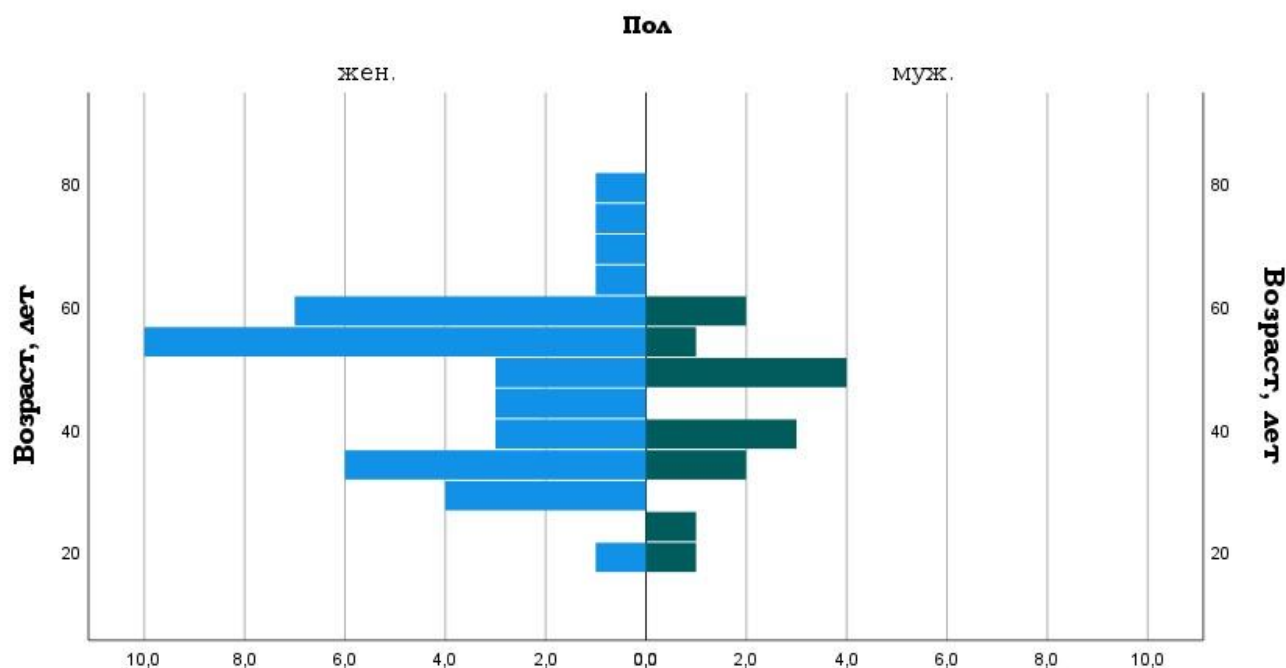


Рисунок 2.2 – Предоперационный возрастно-половой состав анализируемых пациентов.

Наиболее частым предоперационным симптомом было наличие асимптомного, безболезненного объемного образования шеи (85%, $n = 47$). В то время как в 11% ($n = 6$) хирургических вмешательств образование шеи было симптомным, а предоперационные жалобы включали в себя дисфагию (4%, $n = 2$), боль в области образования (4%, $n = 2$), боль в нижней челюсти (2%, $n = 1$) и синдром Горнера (2%, $n = 1$). Некоторых пациентов беспокоили такие неспецифические симптомы, как головная боль (5%, $n = 3$), головокружение (5%, $n = 3$).

= 3) и ухудшение слуха (2%, n = 1). Предоперационные симптомы представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Предоперационные симптомы

Симптом	n (%)
Асимптомное объемное образование шеи	47 (85%)
Симптомное объемное образование шеи	6 (11%)
дисфагия	2 (4%)
боль в области образования	2 (4%)
боль в нижней челюсти	1 (2%)
синдром Горнера	1 (2%)
Головная боль	3 (5%)
Головокружение	3 (5%)
Ухудшение слуха	1 (2%)

Артериальная гипертензия у анализируемых пациентов являлась самым распространенным сопутствующим заболеванием (23%, n = 12). Приблизительно 13% пациентов (n = 7) имели патологии щитовидной железы. Четыре пациента (7,5%) страдали аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, и у трех пациентов (5,5%) был обнаружен эутиреоидный зоб. Четыре пациента (7,5%) страдали сахарным диабетом 2 типа. Всего 10 пациентов (19%) имели эндокринные болезни. Только у одного пациента (2%) была бронхиальная астма. Один пациент страдал постинфарктным кардиосклерозом и стабильной стенокардией напряжения II функционального класса по классификации Канадского кардиоваскулярного общества. Ишемия миокарда у этого пациента была подтверждена положительным результатом стресс-эхокардиографии (акинезия нижней стенки левого желудочка с горизонтальной депрессией сегмента ST в отведениях V4-V6). Коронароангиография выявила хроническую окклюзию правой коронарной артерии и стеноз огибающей артерии 80%. Первично этому пациенту была выполнена баллонная ангиопластика со стентированием огибающей артерии.

Затем, через 4 месяцев, было выполнено радикальное удаление каротидной параганглиомы. У другого пациента с каротидной параганглиомой был обнаружен симптомный критический стеноз контралатеральной ВСА с несколькими эпизодами ретинальной транзиторной ишемической атаки (*amaurosis fugax*) в предшествующий дате обращения за медицинской помощью месяц. Ввиду тяжелого атеросклеротического поражения, у этого пациента первично было выполнено протезирование ВСА с критическим стенозом. У нескольких пациентов были выявлены клинические и анамнестические данные, связанные с инфекционными болезнями. Два пациента болели в молодом возрасте болезнью Боткина (острый гепатит А). Один пациент болел сальмонеллёзом в юности. Один пациент страдал брюшным тифом в молодости. У одного пациента был выявлен хронический гепатит С. У одного пациента была обнаружена язва луковицы двенадцатиперстной кишки.

Подавляющее большинство анализируемых пациентов с каротидной параганглиомой имели спорадический вариант болезни (90%, $n = 48$). Приблизительно 10% пациентов ($n = 5$) имели положительный семейный анамнез по параганглионарным новообразованиям. Необходимо отметить, что 3 из 5 пациентов с семейным вариантом болезни имели параганглиомы шеи с билатеральной локализацией.

У одного пациента была метакронная каротидная параганглиома после первичного рака почки, а у другого пациента была метакронная каротидная параганглиома после рака щитовидной железы, рака молочной железы и рака шейки матки. Ещё у одного пациента развился метакронный рак почки после первичной каротидной параганглиомы. Один пациент с положительным семейным анамнезом, у которого параганглиомы шеи имели билатеральную локализацию, проживал в детстве в зоне радиационного поражения в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

В соответствии с классификацией по Shamblin 34,5% ($n = 19$) удаленных каротидных параганглиом принадлежали к I типу, 60% ($n = 33$) относились ко II типу и только 5,5% ($n = 3$) относились к III типу. Медиана объема каротидной

параганглиомы составила $14,8 \text{ см}^3$ (МКР $8,1-24,5 \text{ см}^3$; размах $0,25-70,7 \text{ см}^3$). Среднее РДОЧ равнялось $4,1 \pm 1,4 \text{ см}$ (размах $0,5-7,5 \text{ см}$). Каротидные параганглиомы II и III типов по Shamblin были достоверно больше по объему, чем каротидные параганглиомы I типа ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Однако между каротидными параганглиомами II и III типов не было статистически значимого различия в объеме опухоли ($p = 0,338$). Достоверных различий в РДОЧ между тремя типами каротидных параганглиом по Shamblin также не было обнаружено (p-критерий с поправкой Бонферрони $> 0,05$). Предоперационная характеристика каротидных параганглиом представлена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Предоперационная характеристика каротидных параганглиом

Переменная	Значение
Объем опухоли, см^3 медиана и МКР	14,8 (8,1 – 24,5)
Расстояние от верхнего полюса опухоли до основания черепа, см среднее \pm СО	$4,1 \pm 1,4$
Shamblin I n, %	n = 19 34,5%
Shamblin II n, %	n = 33 60%
Shamblin III n, %	n = 3 5,5%
Спорадический вариант болезни n, %	n = 48 90%
Семейный вариант болезни n, %	n = 5 10%

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Интраоперационные результаты

Среднее время хирургической операции, направленной на удаление каротидной параганглиомы, составило $108,8 \pm 43,8$ минут (размах 35-205 минут). Медиана объема интраоперационной кровопотери равнялась 200 мл (МКР 50-400 мл; размах 20-1000 мл). Наружная сонная артерия была резецирована в 44% ($n = 24$) хирургических вмешательств. Удаление каротидной параганглиомы потребовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА в 16% ($n = 9$) случаев (Таблица 3.1), а именно были выполнены резекция каротидной бифуркации с протезированием ОСА и ВСА сосудистым протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ; $n = 4$), резекция каротидной бифуркации с анастомозом по типу «конец-в-конец» между ОСА и ВСА ($n = 2$), первичная реконструкция боковым швом ($n = 2$), резекция НСА с аутоартериальной пластикой каротидной бифуркации и устья ВСА аутогенной заплатой из НСА по типу «откидного клапана кармана» ($n = 1$). Повреждение черепного нерва было установлено интраоперационно в 11% ($n = 6$) хирургических вмешательств. Блуждающий нерв был поврежден в 3 случаях. Подъязычный нерв был также поврежден в 3 случаях. Все вышеуказанные случаи повреждения черепного нерва носили вынужденный характер, так как в этих случаях поврежденные черепные нервы были полностью инкорпорированы в опухоль.

Таблица 3.1 – Хирургическая реконструкция сонных артерий

Вид реконструкции	n и/или %	
Резекция каротидной бифуркации с протезированием ОСА и ВСА сосудистым протезом из ПТФЭ	4	16%
Резекция каротидной бифуркации с анастомозом по типу «конец-в-конец» между ОСА и ВСА	2	
Первичная реконструкция ВСА боковым швом	2	
Аутоартериальная пластика каротидной бифуркации и устья ВСА аутогенной заплатой из НСА по типу «откидного клапана кармана»	1	
Резекция наружной сонной артерии	24 (44%)	

В 54 случаях из 55 анализируемых операций было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в абластичных условиях. Только в 1 случае была выполнена циторедуктивная операция, ввиду очень сильной спаянности опухоли с терминальным отделом экстракраниальной ВСА. Этот пациент (женщина) был в дальнейшем направлен на радиохирургическое лечение резидуального фрагмента опухоли на установке CyberKnife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA).

3.2 Послеоперационные результаты

30-дневная частота дисфункции черепных нервов после хирургического вмешательства составила 60%. Дисфункция подъязычного нерва развилась в результате 21 (38%) хирургической операции, дисфункция блуждающего нерва наблюдалась в исходе 13 (24%) операций, языкоглоточного нерва – 11 (20%), симпатического ствола (синдром Горнера) – 12 (22%), верхнего гортанного нерва – 6 (11%), краевой мандибулярной ветви лицевого нерва – в исходе 6 (11%) операций (Таблица 3.2). Тридцать шесть процентов ($n = 20$) операций были осложнены множественной дисфункцией черепных нервов. В то же самое время необходимо сказать, что в 9% ($n = 5$) хирургических вмешательств послеоперационные осложнения заключались только в дисфункции ветвей черепных нервов без каких-либо признаков поражения основных стволов черепных нервов. А приблизительно 4% ($n = 2$) операций были осложнены исключительно синдромом Горнера. Послеоперационная дисфункция черепных нервов носила постоянный характер только в случаях интраоперационного пересечения нерва.

У одного пациента (женщина) через 8,5 часов после радикального удаления каротидной параганглиомы I типа по Shamblin произошел ишемический инсульт в бассейне ипсилатеральной средней мозговой артерии с контралатеральной гемиплегией и тотальной афазией. В экстренном порядке была выполнена ревизия сонных артерий. Интраоперационно было установлено, что тромбоз ВСА развился вследствие диссекции интимы в ампуле ВСА.

Таблица 3.2 – Частота дисфункции черепных нервов в течение 30 дней с момента хирургического вмешательства

Поврежденный нерв	n (%)
Подъязычный нерв	21 (38%)
Блуждающий нерв	13 (24%)
Языкоглоточный нерв	11 (20%)
Синдром Горнера	12 (22%)
Верхний гортанный нерв	6 (11%)
Краевая мандибулярная ветвь лицевого нерва	6 (11%)
30-дневная частота дисфункции черепных нервов с момента хирургического вмешательства	60%

Антеградный кровоток в пораженной гемисфере головного мозга был восстановлен путем тромбэндартерэктомии из экстракраниальной ВСА, тромбаспирации из интракраниальной ВСА и реконструкции каротидной бифуркации по методике «новая бифуркация», разработанной профессором А.Е. Зотиковым. Несмотря на своевременную и успешную тромбэктомию, у этого пациента, к сожалению, сохранялись гемипарез и моторная афазия в течение 30 дней после экстренной каротидной реваскуляризации. Этот пациент был переведен в неврологический центр для дальнейшего лечения. В настоящем исследовании 30-дневная частота развития инсульта/ТИА вследствие удаления каротидной параганглиомы составила 1,8%.

В послеоперационном периоде ни у одного пациента не были отмечены раневые осложнения и перемежающаяся хромота нижней челюсти вследствие ишемии жевательных мышц. В течение 30 дней после рассматриваемых 55 хирургических операций не было ни одного смертельного исхода. 30-дневная летальность после хирургического вмешательства составила 0%.

Информация о периоперационных первичных конечных точках исследования представлена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Периоперационные первичные конечные точки исследования

Первичная конечная точка	%
30-дневная летальность	0%
30-дневная частота инсульта/ТИА	1,8%
30-дневная частота дисфункции черепных нервов с момента хирургического вмешательства	60%

В одном клиническом наблюдении (женщина, 48 лет) радикальное удаление каротидной параганглиомы III типа по Shamblin en bloc с резекцией каротидной бифуркации и протезированием ОСА и ВСА сосудистым протезом из ПТФЭ спровоцировало развитие надскладочного отека гортани. А это, в свою очередь, потребовало проведения продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с экстубацией только на 8-ые сутки после хирургического вмешательства. Все вышесказанное у этого пациента привело к развитию нейрогенной дисфагии и аспирационной пневмонии с эндогенной интоксикацией, острой почечной недостаточностью и тяжелой анемией. В раннем послеоперационном периоде произошла асимптомная окклюзия ипсилатеральной ВСА. Патогистологическое исследование операционного материала установило метастатическое поражение регионарного шейного лимфатического узла (Рисунок 3.1). Этот пациент был переведен в нефрологический центр через 2 месяца после радикального удаления каротидной параганглиомы с резидуальной почечной недостаточностью.

3.3 Прогностическая аналитика

Для определения силы и характера взаимоотношений между объемом каротидной параганглиомы (предиктор) и объемом интраоперационной кровопотери (зависимая переменная) был выполнен простой линейный регрессионный анализ. Регрессионный анализ выявил статистически значимую положительную линейную взаимосвязь ($p < 0,001$) между этими двумя переменными с приемлемой прогностической мощностью регрессионной модели ($R^2 = 0,368$).

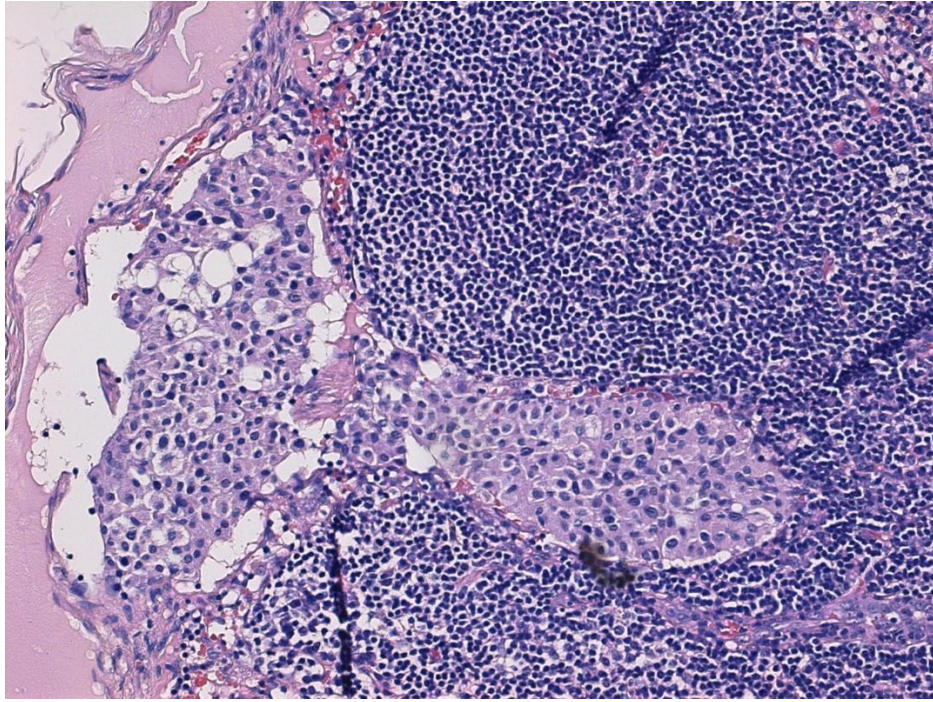


Рисунок 3.1 – Регионарный метастаз каротидной параганглиомы в шейный лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Математическое выражение линии тренда: $y = 76,95 + 9,22x$, где x – это объем опухоли, а y – объем интраоперационной кровопотери (Рисунок 3.2).

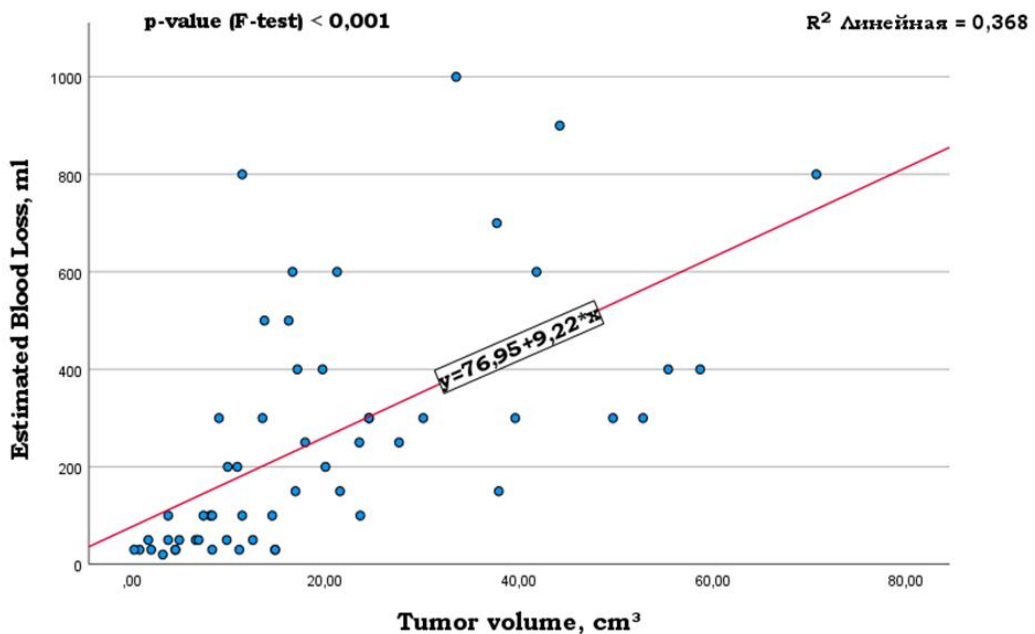


Рисунок 3.2 – Диаграмма рассеяния демонстрирует достоверную положительную линейную связь между объемом опухоли (tumor volume) и объемом интраоперационной кровопотери (estimated blood loss) с приемлемой прогностической мощностью регрессионной модели.

Простой линейный регрессионный анализ установил достоверную ($p < 0,001$) отрицательную линейную взаимосвязь между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ; предиктор) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (зависимая переменная) с небольшой прогностической мощностью регрессионной модели ($R^2 = 0,225$). Уравнение линии тренда, отражающее эту взаимосвязь и вычисленное по методу наименьших квадратов (МНК): $Y_{\text{МНК модель}} = 3,11 - 0,45 \times \text{РДОЧ}$. Для минимизации искажающего эффекта статистического шума, обусловленного наличием выбросов в регрессионной модели, и повышения прогностической мощности регрессионной модели уравнение линии тренда дополнительно определили с помощью робастного метода линейного регрессионного анализа (оценочная функция Тейла-Сена): $Y_{\text{Theil-Sen model}} = 2,17 - 0,29 \times \text{РДОЧ}$ (Рисунок 3.3).

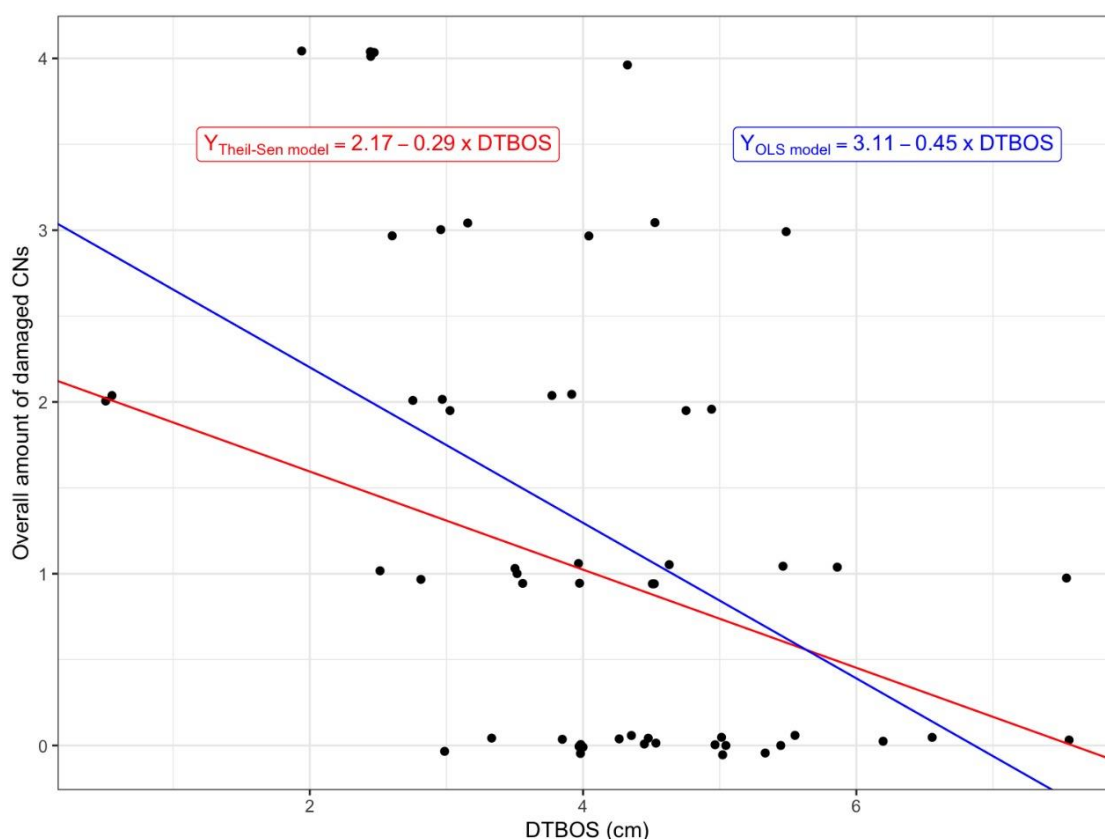


Рисунок 3.3 – Диаграмма рассеяния демонстрирует статистически значимую отрицательную линейную связь между расстоянием от верхнего полюса опухоли до основания черепа (РДОЧ = DTBOS = distance from the superior pole of carotid body tumor to the base of skull) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (overall amount of damaged CNs; CNs – cranial nerves). OLS = ordinary least squares = метод наименьших квадратов = МНК.

Простой линейный регрессионный анализ не обнаружил статистически значимую взаимосвязь между РДОЧ и объемом интраоперационной кровопотери ($p = 0,246$). Вместе с тем простой линейный регрессионный анализ выявил достоверную положительную линейную связь ($y = 0,71 + 0,03x$; $p = 0,01$) между объемом опухоли (предиктор) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (переменная ответа), однако прогностическая мощность этой регрессионной модели оказалась очень низкой ($R^2 = 0,118$).

С целью определения характера влияния класса каротидной параганглиомы по Shamblin на объем интраоперационной кровопотери и количество поврежденных черепных нервов вследствие хирургической операции, направленной на радикальное удаление каротидной параганглиомы, был использован критерий Краскела-Уоллиса с последующими парными сравнениями с помощью U -критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Объем интраоперационной кровопотери при радикальном удалении каротидных параганглиом II и III типов по Shamblin был достоверно больше, чем при радикальном удалении каротидных параганглиом I типа ($p < 0,001$ и $p = 0,011$ соответственно). При этом достоверных различий в объеме интраоперационной кровопотери при удалении каротидных параганглиом II и III типов не было обнаружено ($p = 0,760$; Рисунок 3.4).

Количество поврежденных черепных нервов в результате хирургического удаления каротидных параганглиом III типа по Shamblin было достоверно больше, чем при удалении каротидных параганглиом II и I типов ($p = 0,036$ без поправки Бонферрони и $p = 0,018$ с поправкой Бонферрони соответственно). Вместе с тем количество поврежденных черепных нервов при удалении каротидных параганглиом II типа статистически значимо не отличалось ($p = 0,387$ с поправкой Бонферрони) от количества поврежденных черепных нервов при удалении каротидных параганглиом I типа (Рисунок 3.5).

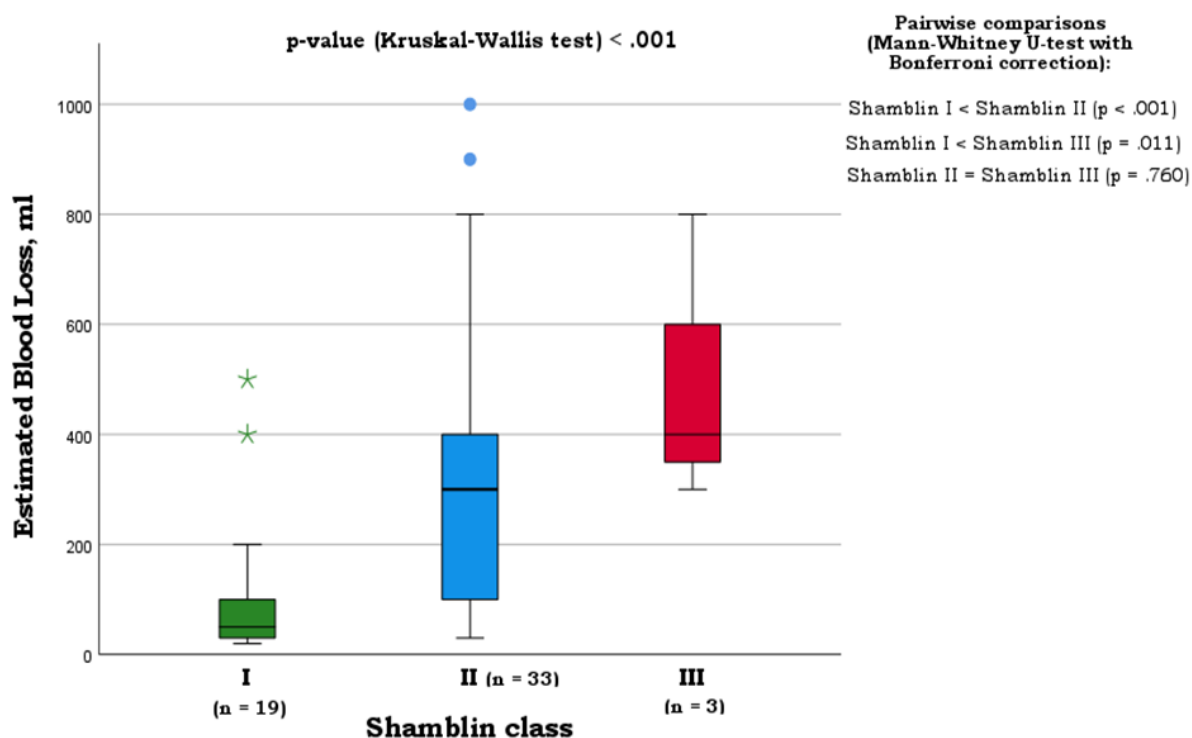


Рисунок 3.4 – Зависимость объема интраоперационной кровопотери от класса каротидной параганглиомы по Shamblin. Estimated blood loss – объем интраоперационной кровопотери.

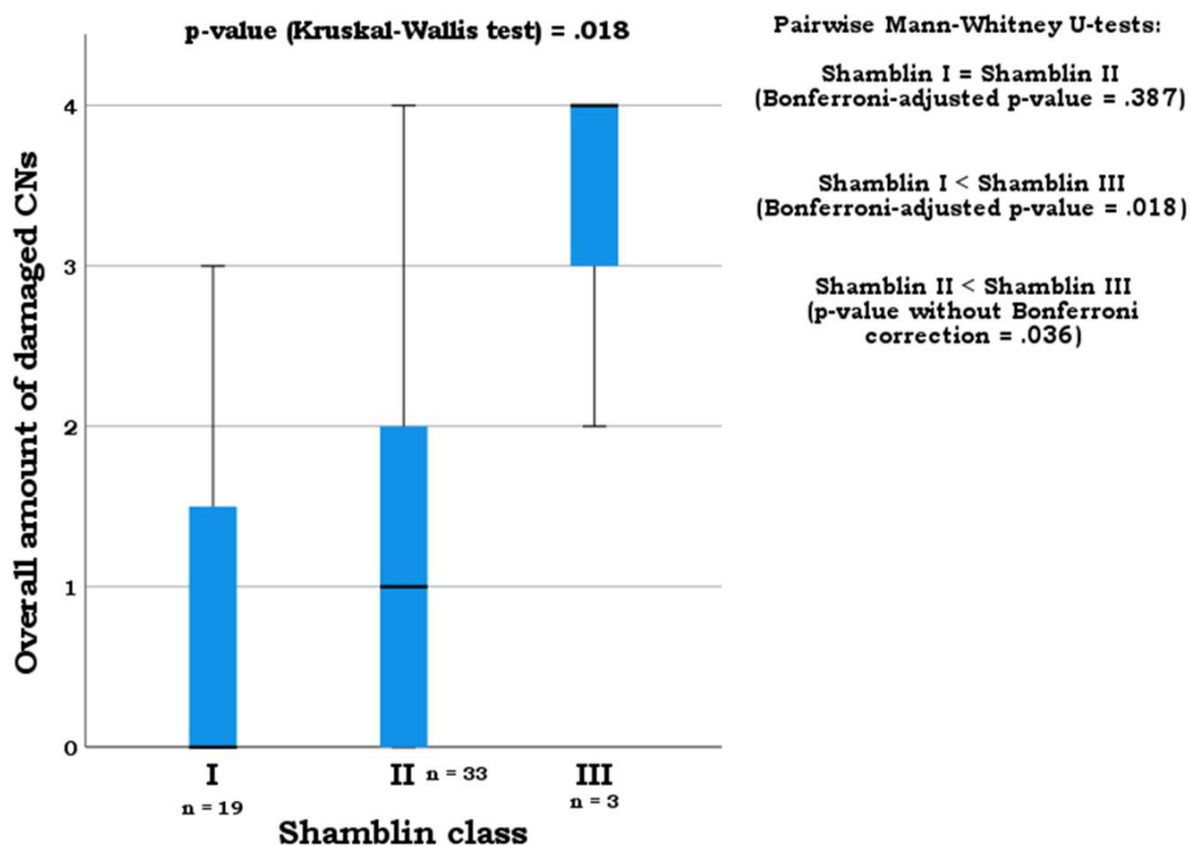


Рисунок 3.5 – Диаграммы размаха демонстрируют различия в количестве поврежденных черепных нервов вследствие хирургического вмешательства (overall amount of damaged CNs; CNs – cranial nerves) в зависимости от класса каротидной параганглиомы по Shamblin.

3.4 Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом

Предоперационная эмболизация ветвей НСА, кровоснабжающих каротидную параганглиому, у пациентов в настоящем диссертационном исследовании выполнялась на усмотрение оперирующего сосудистого хирурга и была осуществлена только в 9 случаях. Катетеризация ветвей НСА, кровоснабжающих каротидную параганглиому, выполнялась через трансфеморальный доступ с помощью катетеров 5F с конфигурацией кончика по типу Cobra или Simmons. В качестве эмболизирующего агента главным образом использовали частицы из поливинилового спирта Contour (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA). Промежуток времени между предоперационной эмболизацией каротидной параганглиомы и ее радикальным удалением в настоящем исследовании составлял 24 – 48 часов. Группа пациентов, у которых была выполнена предоперационная эмболизация, статистически значимо не отличалась по возрасту, полу, объемам опухолей и стратификации опухолей в соответствии с классификацией по Shamblin от группы пациентов, у которых предоперационная эмболизация не была выполнена (Таблица 3.4). Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе с эмболизацией составила 300 мл (МКР 40 – 350 мл), а в группе без эмболизации – 150 мл (МКР 50 – 400 мл). Однако эта разница оказалась статистически незначимой ($p = 0,954$; Рисунок 3.6).

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика пациентов, включенных в группу с предоперационной эмболизацией и в группу без предоперационной эмболизации

Переменная	Группа с эмболизацией n = 9	Группа без эмболизации n = 46	<i>p</i>
Возраст, лет медиана (МКР)	42 (36,5 – 51,5)	49,5 (34,75 – 57,25)	0,459
Пол (мужчины)	1	13	0,421
Объем опухоли, см ³ медиана (МКР)	24,5 (6,6 – 52,5)	14,1 (7,9 – 23,5)	0,158
Shamblin I	4	15	0,504
Shamblin II	4	29	
Shamblin III	1	2	

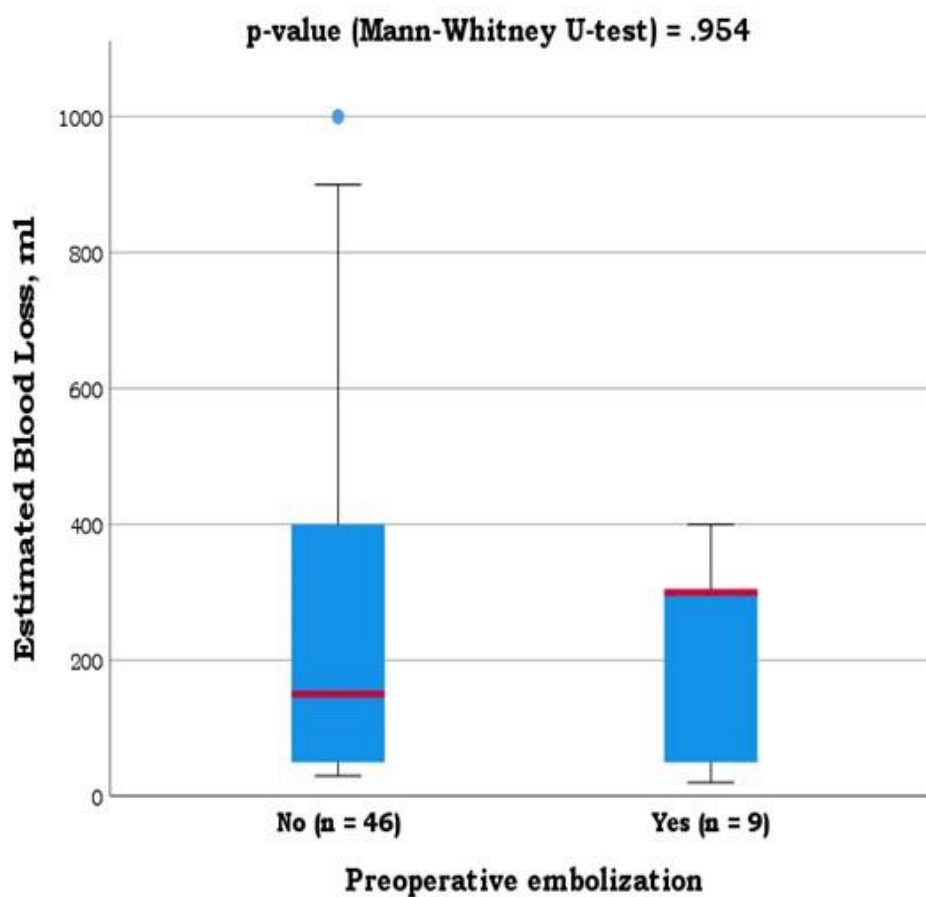


Рисунок 3.6 – Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от предоперационной эмболизации каротидных параганглиом. Preoperative embolization – предоперационная эмболизация, estimated blood loss – объем интраоперационной кровопотери, yes – да, no – нет.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Отдаленные результаты

Выживаемость была оценена у всех 53 пациентов, включенных в настоящую диссертационную работу. Частота общей выживаемости составила 100% при медиане времени наблюдения 68 месяцев (МКР 27–104,5 месяцев, размах 6 – 145 месяцев).

Обследование для установления рецидивирующего и/или метастатического течения заболевания в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ прошли 39 (74%) из 53 пациентов. Комбинированную первичную конечную точку исследования – метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы – достигли 8 (20,5%) из 39 обследованных пациентов. У одного мужчины с семейным вариантом болезни приблизительно через 7,5 лет после радикального удаления каротидной параганглиомы II типа по Shamblin и контралатеральной вагальной параганглиомы был установлен билатеральный рецидив параганглиом шеи. У другого мужчины с положительным семейным анамнезом, билатеральной каротидной параганглиомой II типа по Shamblin и параганглиомой аортального тельца приблизительно через 3 года после радикального удаления одной каротидной параганглиомы произошел рецидив параганглиомы шеи на ипсилатеральной стороне. У 3 пациентов был обнаружен только регионарный метастаз в шейный лимфатический узел. У одной женщины регионарный метастаз в шейный лимфатический узел был обнаружен при гистологическом исследовании операционного материала после радикального удаления каротидной параганглиомы III типа по Shamblin en bloc с резекцией каротидной бифуркации и протезирования ОСА и ВСА сосудистым протезом из ПТФЭ. У другой женщины с билатеральной каротидной параганглиомой I и II типов по Shamblin и билатеральной вагальной параганглиомой был обнаружен метакронный регионарный метастаз в шейный лимфатический узел через 2 года после радикального удаления ипсилатеральных каротидной параганглиомы II типа по Shamblin и вагальной параганглиомы. Еще у одной женщины регионарный

метастаз в шейный лимфатический узел (Рисунок 4.1) был обнаружен через 8 лет после радикального удаления каротидной параганглиомы II типа по Shamblin с хирургической реконструкцией каротидной бифуркации и устья ВСА.

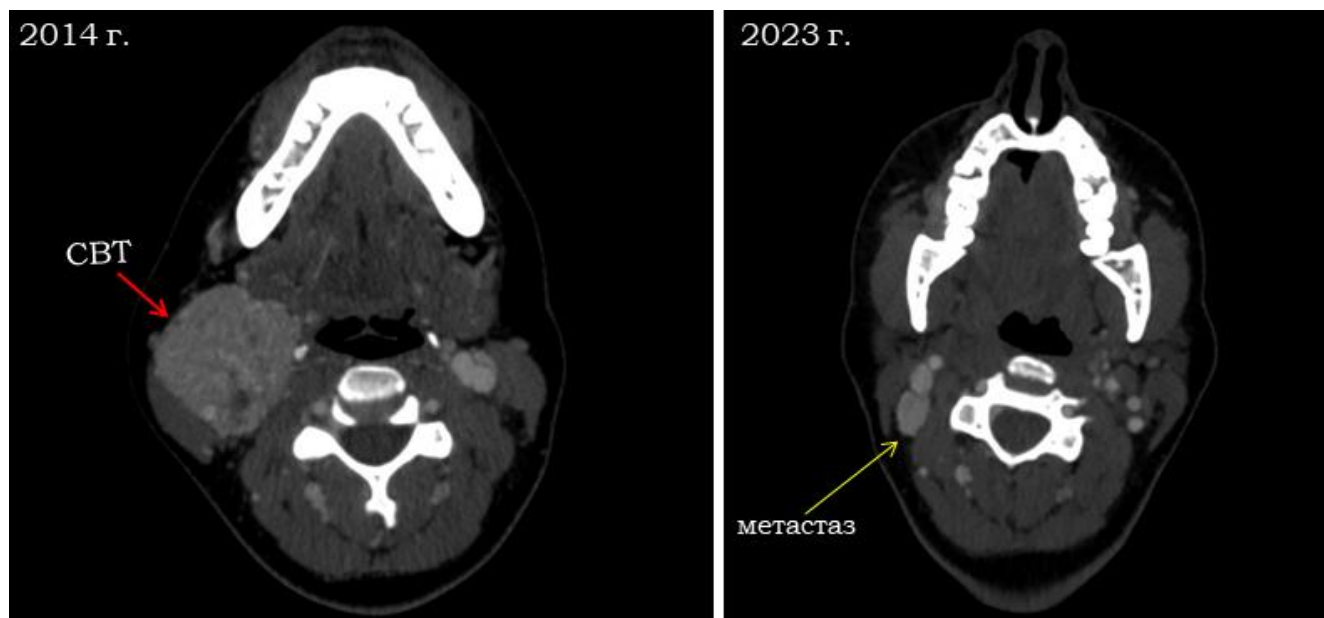


Рисунок 4.1 – Метакронный регионарный метастаз в шейный лимфатический узел через 8 лет после радикального удаления каротидной параганглиомы. Компьютерная томография в позднюю артериальную фазу контрастирования. СВТ – carotid body tumor (каротидная параганглиома).

Только у 3 пациентов были определены отдаленные метастазы каротидной параганглиомы. У одной женщины с билатеральной каротидной параганглиомой II и III типов по Shamblin после радикального удаления каротидной параганглиомы II типа с резекцией каротидной бифуркации и протезирования ОСА и ВСА протезом из ПТФЭ было установлено метакронное метастатическое поражение левого тазобедренного сустава с разрушением головки бедренной кости, грубой деформацией суставных поверхностей и анкилозом сустава. У этой женщины также были обнаружены параганглиома органа Цукеркандля с единичным метастазом в II-III сегментах печени и внутригрудная симпатическая параганглиома (Рисунок 4.2).

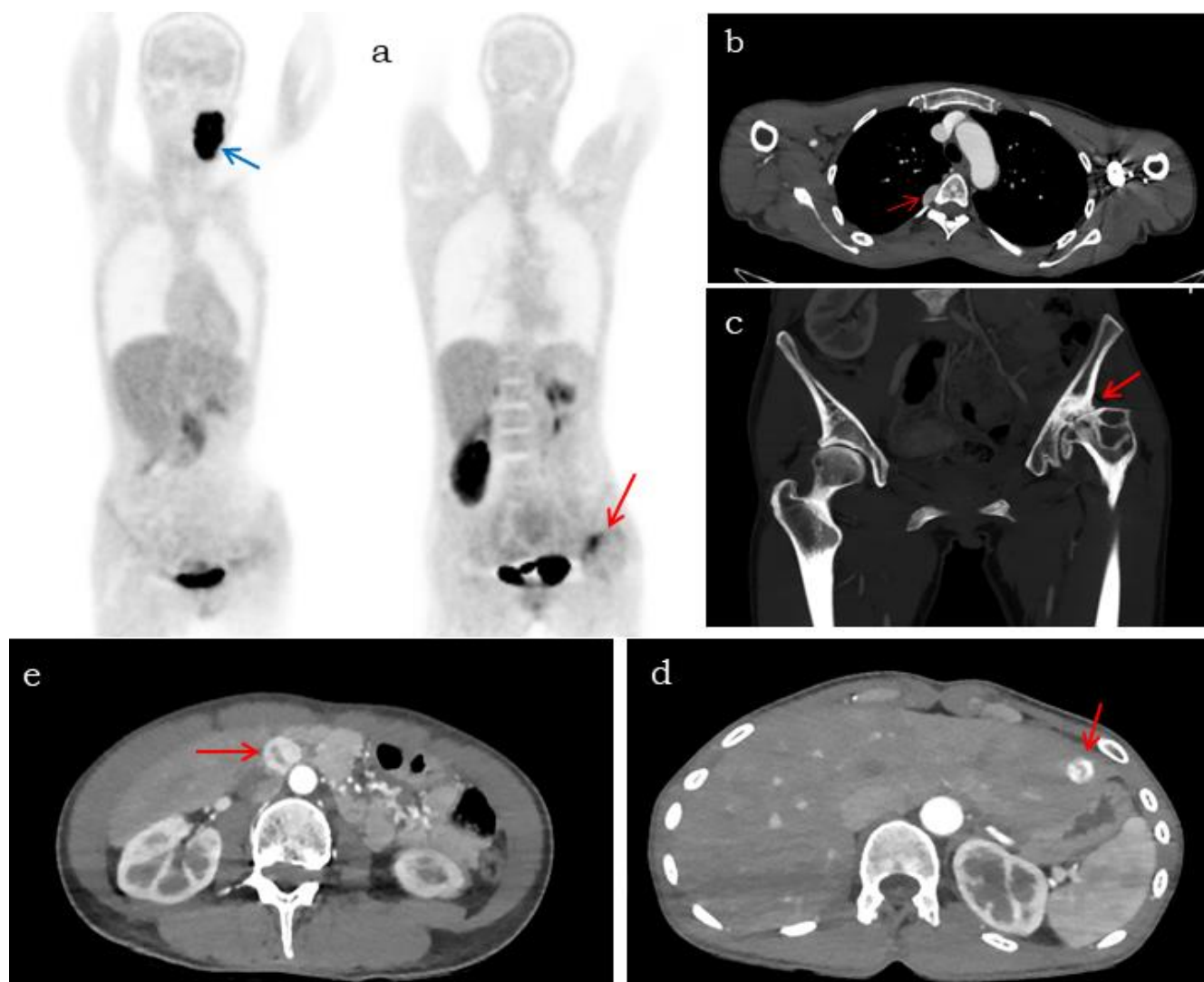


Рисунок 4.2 – а – ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -DOPA, синяя стрелка указывает на каротидную параганглиому, красная стрелка указывает на метастатическое поражение левого тазобедренного сустава. б – внутригрудная симпатическая параганглиома. в – деструктивные изменения в левом тазобедренном суставе с грубой деформацией суставных поверхностей. г – метастаз параганглиомы органа Цукеркандля в II-III сегментах печени. д – параганглиома органа Цукеркандля. б, в, г, д – КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования.

Еще у одной женщины после радикального удаления каротидной параганглиомы III типа по Shamblin с резекцией каротидной бифуркации и формированием анастомоза по типу «конец-в-конец» между ОСА и ВСА были определены метастазы в яремной лимфоузле, легких, печени, 4-ом шейном позвонке и метафизе правой бедренной кости (Рисунок 4.3).

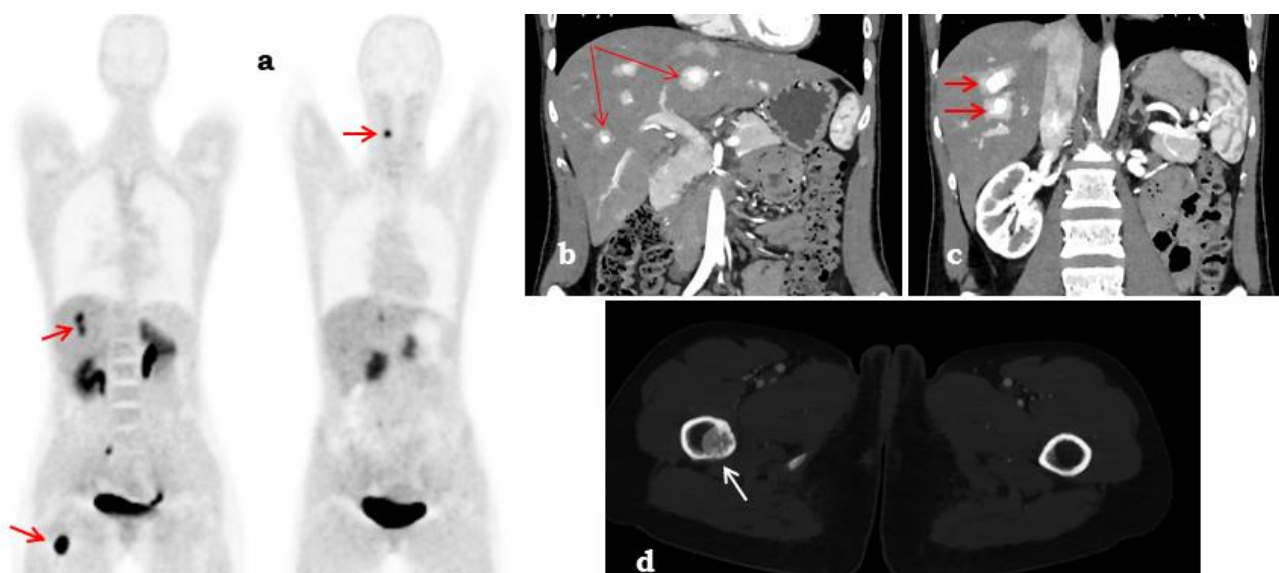


Рисунок 4.3 – а – ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -DOPA (стрелки указывают на метастазы каротидной параганглиомы в 4-ом шейном позвонке, печени и метафизе правой бедренной кости). b, c – метастазы каротидной параганглиомы в печени. d – метастаз каротидной параганглиомы в метафизе правой бедренной кости. b, c, d – КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования.

И у одного мужчины с неоперабельной каротидной параганглиомой III типа по Shamblin при первичном обследовании были обнаружены регионарный метастаз в шейном лимфоузле и диссеминированное метастатическое поражение легких и костей (Рисунок 4.4). При дальнейшем наблюдении за этим пациентом у него был установлен асимптомный тромбоз ипсилатеральной ВСА. Этот пациент без хирургического вмешательства был направлен в онкологический центр для проведения радионуклидной терапии.

Возрастно-половая и клинико-хирургическая характеристика пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы представлена в Таблице 4.1.

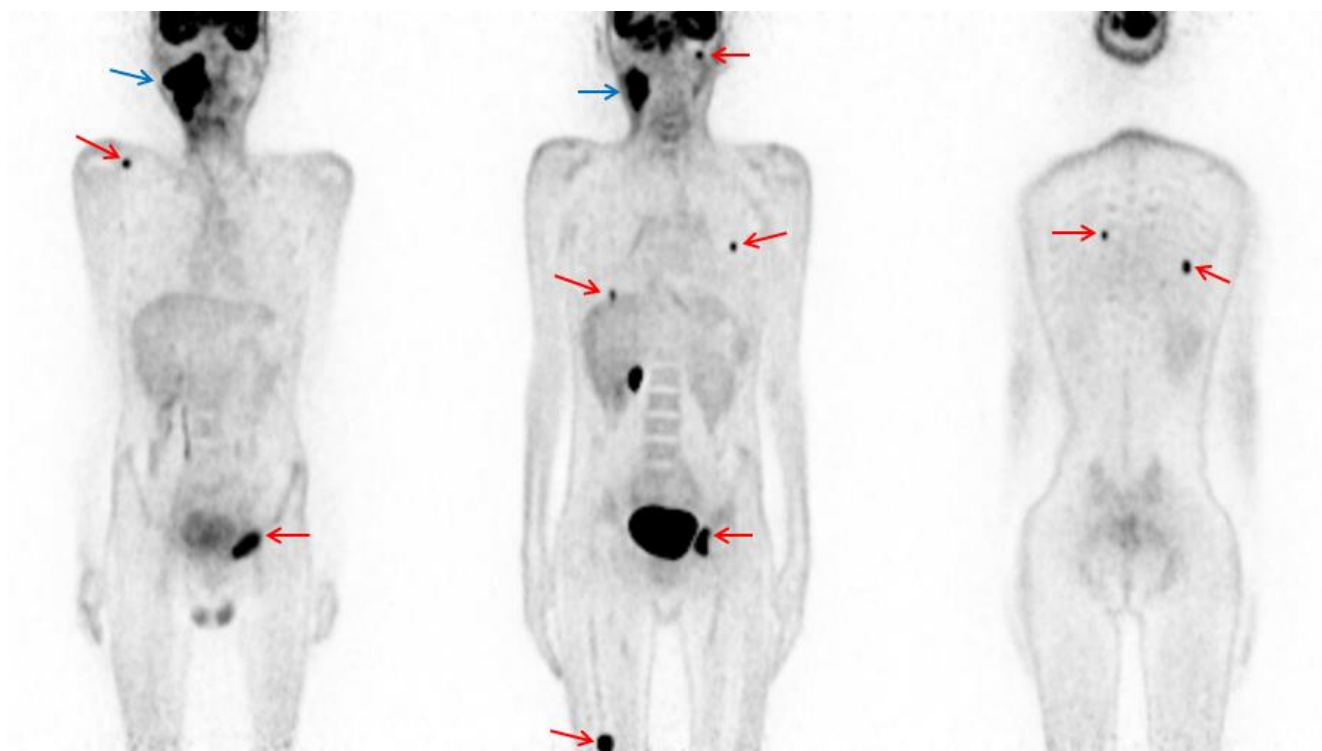


Рисунок 4.4 – ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -FDG. Синие стрелки указывают на каротидную параганглиому, красные стрелки указывают на метастазы каротидной параганглиомы.

Таблица 4.1 – Возрастно-половая и клиничко-хирургическая характеристика пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы

№	Пол	Возраст начала болезни, лет	Семейный анамнез	Мультифокальный характер болезни	Класс опухоли по Shamblin	Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА	Метастазы		Местный рецидив
							Рег.	Отд.	
1	М	32	Да	Да	II	Нет	Нет	Нет	Да
2	М	49	Да	Да	II и III	Нет	Нет	Нет	Да
3	Ж	48	Нет	Нет	III	Да	Да	Нет	Нет
4	Ж	39	Нет	Да	I и II	Нет	Да	Нет	Нет
5	Ж	34	Нет	Нет	II	Да	Да	Нет	Нет
6	Ж	32	Нет	Да	II и III	Да	Нет	Да	Нет
7	Ж	19	Нет	Нет	III	Да	Да	Да	Нет
8	М	21	Нет	Нет	III	–	Да	Да	–

4.2 Прогностическая аналитика

Сравнительная характеристика групп пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параангиомы и неагрессивной каротидной параангиомой (без метастазов/рецидива) представлена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика групп пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параангиомы и неагрессивной каротидной параангиомой (без метастазов/рецидива)

Переменная	Неагрессивная каротидная параангиома (n = 31)	Метастазирование/рецидив каротидной параангиомы (n = 8)	<i>p</i>
Возраст манифестации болезни, лет (медиана и МКР)	52 (36 – 58)	33 (23,75 – 45,75)	0,011
Пол (мужчины)	9	3	0,682
Положительный семейный анамнез, n (%)	2 (6,45%)	2 (25%)	0,180
Мультифокальный характер болезни, n (%)	6 (19%)	4 (50%)	0,167
Каротидная параангиома III типа по Shamblin n (%)	1 (3%)	4 (50%)	0,004
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА n (%)	5/31 (16%)	4/7 (57%)	0,041

Эти две группы пациентов достоверно не отличались друг от друга по половому составу ($p = 0,682$), а также по частоте встречаемости у пациентов положительного семейного анамнеза ($p = 0,180$) и мультифокального характера заболевания ($p = 0,167$). При этом по возрасту манифестации заболевания пациенты с метастазированием/рецидивом каротидной параангиомы были достоверно моложе, чем пациенты с неагрессивной каротидной параангиомой (медиана – 33 года [МКР 23,75 – 45,75] vs медиана – 52 года [МКР 36 – 58] соответственно; $p = 0,011$). Каротидная параангиома III типа по Shamblin достоверно чаще

встречалась у пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы, нежели у пациентов без метастазов/рецидива каротидной параганглиомы (4 [50%] vs 1 [3%] соответственно; $p = 0,004$). Кроме того, при радикальном удалении каротидных параганглиом у пациентов, у которых было установлено метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы, достоверно чаще возникала необходимость в хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА, чем у пациентов без метастазов/рецидива каротидной параганглиомы (4/7 [57%] vs 5/31 [16%] соответственно; $p = 0,041$). Вероятно, это обусловлено большей склонностью опухоли к инвазии в артериальную стенку при высоком метастатическом потенциале каротидной параганглиомы и ее агрессивном биологическом поведении.

Возраст манифестации болезни, положительный семейный анамнез, мультифокальный характер заболевания, наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin, хирургическая реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА при радикальном удалении каротидной параганглиомы по отдельности в качестве предиктора развития метастазов/рецидива каротидной параганглиомы были включены в простой бинарный логистический регрессионный анализ (Таблица 4.3). Статистически незначимым предиктором оказался положительный семейный анамнез ($p = 0,151$). Мультифокальный характер заболевания в роли предиктора метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы имел тенденцию к статистической значимости ($p = 0,09$). Статистически значимыми предикторами метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы при простом логистическом регрессионном анализе оказались возраст манифестации заболевания, наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin, хирургическая реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА при удалении опухоли. При увеличении возраста манифестации заболевания на 1 год шанс развития метастаза/рецидива каротидной параганглиомы уменьшался на 8,3% (ОШ 0,917; 95% ДИ: 0,851 – 0,988; $p = 0,022$). У пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin шанс развития метастазов/рецидива опухоли был в 30 раз больше, чем у пациентов с каротидной

параганглиомой I/II типов по Shamblin (ОШ 30; 95% ДИ: 2,649 – 339,739; $p = 0,006$). У пациентов, у которых при радикальном удалении каротидной параганглиомы возникала необходимость в реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА, шанс развития метастазов/рецидива опухоли был в 8,667 раз больше, чем у пациентов, у которых радикальное удаление каротидной параганглиомы не требовало реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА (ОШ 8,667; 95% ДИ: 1,549 – 48,490; $p = 0,014$).

Таблица 4.3 – Результаты простого бинарного логистического регрессионного анализа для определения значимых предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы

Независимая переменная		β коэффициент	p	ОШ (95% ДИ)	R^2 Nagelkerke
Возраст манифестации болезни, лет	предиктор β_1	- 0,087	0,022	0,917 (0,851 – 0,988)	0,256
	константа β_0	2,204	0,139	9,065	
Положительный семейный анамнез	предиктор β_1	1,576	0,151	4,833 (0,564 – 41,413)	0,077
	константа β_0	- 1,576	< 0,001	0,207	
Мультифокальный характер болезни	предиктор β_1	1,427	0,09	4,167 (0,802 – 21,644)	0,111
	константа β_0	- 1,833	< 0,001	0,160	
Каротидная параганглиома III типа по Shamblin	предиктор β_1	3,401	0,006	30 (2,649 – 339,739)	0,353
	константа β_0	- 2,015	< 0,001	0,133	
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА	предиктор β_1	2,159	0,014	8,667 (1,549 – 48,490)	0,238
	константа β_0	- 2,159	< 0,001	0,115	

Все предикторы с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ при простом логистическом регрессионном анализе, а именно: возраст манифестации заболевания, мультифокальный характер болезни, каротидная параганглиома III типа по Shamblin, необходимость реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при удалении каротидной параганглиомы – были включены в множественный бинарный логистический регрессионный анализ (Таблица 4.4) с целью создания

регрессионной модели с достаточной прогностической мощностью для прогнозирования метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы.

Таблица 4.4 – Результаты множественного бинарного логистического регрессионного анализа для прогнозирования метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы

Предиктор	β коэффициент	p	ОШ (95% ДИ)	R^2 Nagelkerke
Константа β_0	- 0,150	0,952	0,861	0,555
Возраст манифестации болезни, лет β_1	- 0,067	0,211	0,935 (0,841 – 1,039)	
Мультифокальный характер болезни β_2	2,292	0,072	9,898 (0,812 – 120,585)	
Каротидная параганглиома III типа по Shamblin β_3	4,323	0,046	75,409 (1,082 – 5254,557)	
Реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА β_4	- 0,574	0,734	0,563 (0,021 – 15,383)	

При множественном логистическом регрессионном анализе только наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin являлось статистически значимым предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы (ОШ 75,409; 95% ДИ: 1,082 – 5254,557; $p = 0,046$). При этом мультифокальный характер заболевания продолжал демонстрировать тенденцию к статистической значимости ($p = 0,072$). Такая устойчивая тенденция к статистической значимости указывает на вероятное наличие связи мультифокального характера болезни с развитием метастазов/рецидива каротидной параганглиомы, которое не удастся однозначно установить в силу небольшого объема выборки пациентов.

Возраст манифестации заболевания и реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА, будучи статистически значимыми предикторами метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы при простом бинарном логистическом регрессионном анализе ($p = 0,022$ и $p = 0,014$ соответственно), теряли свою статистическую значимость при включении в множественный бинарный логистический регрессионный анализ ($p = 0,211$ и $p = 0,734$

соответственно). Прогностическая мощность данной регрессионной модели оказалась вполне приемлемой (Nagelkerke $R^2 = 0,555$).

На основании полученных результатов предлагается новый алгоритм первичного обследования и дальнейшего послеоперационного наблюдения. У пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером заболевания при первичном обследовании и затем 1 раз в 3–5 лет после хирургического лечения рекомендуется выполнение одного из следующих методов сканирования всего тела: ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$, ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-DOPA}$, ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-FDG}$, КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования. Предпочтение следует отдавать ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ или ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F-DOPA}$. Наблюдение должно продолжаться неопределенно долго, так как параганглиомам шеи характерно микрометастазирование с очень медленным ростом метастатических очагов.

4.3 Пройодимость реконструированных сонных артерий

Пройодимость реконструированных сонных артерий при хирургическом удалении каротидных параганглиом была оценена у всех 9 пациентов. Кумулятивная первичная пройодимость реконструированных сонных артерий составила 88,9% (Рисунок 4.5) при медиане времени наблюдения 99 месяцев (МКР 15,5 – 116,5 месяцев; размах 0,7–124 месяцев).

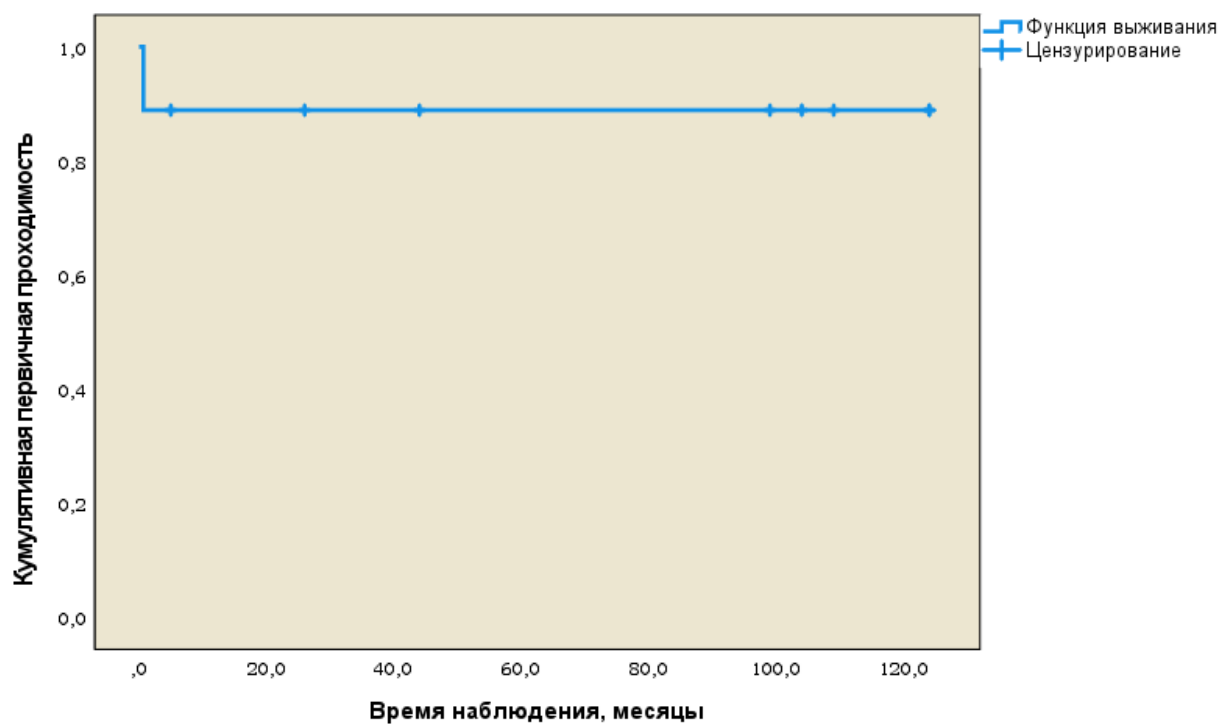


Рисунок 4.5 – Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий при радикальном удалении каротидных параганглиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каротидная параганглиома – это орфанное заболевание с распространенностью 1:30 000 – 1:100 000 [30, 59]. Малая распространенность этого заболевания является главным препятствием на пути к его широкому и всестороннему изучению. До сих пор сохраняется много незакрытых вопросов, связанных с хирургией каротидных параганглиом и онкологическими аспектами заболевания.

Радикальное хирургическое удаление опухоли в абластичных условиях – это золотой стандарт лечения каротидной параганглиомы при отсутствии диссеминированного метастатического поражения и приемлемом хирургическом риске [30, 37, 55, 102]. Однако хирургия каротидных параганглиом ассоциирована с высоким риском периоперационных невровакулярных и геморрагических осложнений. Выполненный в первой главе настоящей диссертационной работы простой мета-анализ (не по протоколу PRISMA) исследований с объемом выборки ≥ 30 хирургических операций, опубликованных на английском и русском языках в период времени 1998-2023 гг. и индексируемых в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU, показывает, что периоперационная летальность при радикальном удалении каротидных параганглиом составляет 0% – 3%. При этом периоперационная частота инсульта/ТИА колеблется в пределах 0% – 14,75% (среднее взвешенное значение – 2,05%). Послеоперационная частота дисфункции черепных нервов составляет 5,9% – 56% (среднее взвешенное значение – 26,8%). Необходимость в хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при радикальном удалении каротидной параганглиомы возникает в 2,1% – 55% случаев (среднее взвешенное значение – 14,4%). Vaux Robertson et al. [83] в систематическом обзоре и мета-анализе определили, что средние взвешенные значения 30-дневной летальности, 30-дневной частоты инсульта/ТИА и 30-дневной частоты дисфункции черепных нервов вследствие хирургического удаления каротидных параганглиом составляют 2,29%, 3,53% и 25,4% соответственно. Высокая частота периоперационных невровакулярных и геморрагических

осложнений указывает на то, что хирургическое вмешательство, направленное на радикальное удаление каротидной параганглиомы, относится к хирургии высокого уровня сложности, требующей от хирурга отточенного мастерства и рационального планирования операции. Для адекватной предоперационной подготовки пациента и рационального планирования операции и послеоперационного периода критически важным является точное прогнозирование хирургических исходов. Правильная оценка риска хирургических осложнений является основой для верного принятия решения при выборе между хирургическим методом лечения и радиологическими методами лечения. Знание вероятных хирургических осложнений очень важно для определения необходимости привлечения мультидисциплинарной команды к хирургическому лечению пациентов с каротидной параганглиомой и для предотвращения этих хирургических осложнений. Для конструкции стройной модели прогнозирования исходов хирургического лечения каротидных параганглиом необходимы твердые и достоверные знания о предикторах хирургических осложнений. Аналитический обзор мировой медицинской литературы показывает, что процесс выработки знаний о предикторах осложнений хирургического лечения каротидных параганглиом находится в зачаточном состоянии. Существующие сейчас редкие модели стратификации хирургического риска имеют небольшую прогностическую мощь. Лишь классификация каротидных параганглиом по W.R. Shamblyn et al. [90] является общепринятой в мировой хирургической практике для определения вероятности интраоперационной травмы сонных артерий и предоперационного прогнозирования необходимости хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА при удалении опухоли каротидного тельца [83]. Поэтому разработка и систематизация новых знаний о предикторах периоперационных невровазкулярных и геморрагических осложнений, связанных с хирургией каротидных параганглиом, были одной из главных задач этой диссертационной работы.

В настоящей диссертационной работе были проанализированы результаты 55 хирургических вмешательств, выполненных у 53 пациентов. 30-дневная

летальность вследствие хирургического удаления каротидных параганглиом составила 0%. 30-дневная частота инсульта/ТИА в результате хирургического лечения каротидных параганглиом составила 1,8%. А 30-дневная послеоперационная частота дисфункции черепных нервов равнялась 60%. Медиана объема интраоперационной кровопотери была равна 200 мл (МКР 50 – 400 мл). Радикальное удаление каротидной параганглиомы потребовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА в 16% ($n = 9$) случаев.

В целом эти результаты согласуются с периоперационными результатами исследований, опубликованных за последние 25 лет.

С помощью простого линейного регрессионного анализа в этой диссертационной работе была установлена достоверная положительная линейная связь между объемом каротидной параганглиомы и объемом интраоперационной кровопотери (объем интраоперационной кровопотери = $76,95 + 9,22 \times$ объем опухоли; $p < 0,001$). При этом только 37% изменений в объеме интраоперационной кровопотери были обусловлены изменениями в объеме опухоли ($R^2 = 0,368$). Простой линейный регрессионный анализ также обнаружил статистически значимую положительную линейную связь между объемом каротидной параганглиомы и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства (количество поврежденных черепных нервов = $0,71 + 0,03 \times$ объем опухоли; $p = 0,01$; $R^2 = 0,118$). С помощью простого линейного регрессионного анализа также была определена достоверная отрицательная линейная связь между РДОЧ и количеством поврежденных черепных нервов вследствие хирургического удаления каротидной параганглиомы (количество поврежденных черепных нервов = $3,11 - 0,45 \times$ РДОЧ; $p < 0,001$). Приблизительно 23% изменений в количестве поврежденных черепных нервов вследствие хирургического вмешательства были обусловлены изменениями в РДОЧ ($R^2 = 0,225$). Робастный метод линейного регрессионного анализа (оценочная функция Тейла-Сена) также подтвердил наличие статистически значимой отрицательной линейной связи между этими двумя переменными (количество поврежденных черепных нервов = $2,17 - 0,29 \times$ РДОЧ). Простой линейный регрессионный анализ

не обнаружил статистически значимой взаимосвязи между РДОЧ и объемом интраоперационной кровопотери ($p = 0,246$). В диссертационной работе также была показана статистически значимая тенденция к увеличению количества поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства и объема интраоперационной кровопотери при прогрессировании класса каротидной параганглиомы по Shamblin.

В настоящем диссертационном исследовании впервые в мире с помощью линейного регрессионного анализа было изучено влияние размерных параметров каротидной параганглиомы на развитие периоперационных осложнений. Gloria Y. Kim et al. [55] в своей пионерской научной работе для этой цели использовали логистический регрессионный анализ. Эти два исследования при всем различии подходов к решению одной задачи не вступают в противоречие, а скорее взаимодополняют друг друга. Эти результаты диссертационной работы указывают на необходимость использования объема каротидной параганглиомы и РДОЧ, наряду с классификацией Shamblin, для более точного прогнозирования хирургических исходов.

Таким образом, первая гипотеза диссертационной работы оказалась полностью верной.

Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом в этой диссертационной работе достоверно не снижала объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,954$). Необходимо отметить, что группа пациентов с предоперационной эмболизацией ($n = 9$) была почти в 5 раз меньше, чем группа пациентов без предоперационной эмболизации ($n = 46$), хотя эти две группы статистически значимо не отличались друг от друга по возрасту ($p = 0,459$), полу ($p = 0,421$), объему опухолей ($p = 0,158$) и классу каротидных параганглиом по Shamblin ($p = 0,504$). В сообществе интервенционных радиологов и в среде специалистов по хирургии каротидных параганглиом до сих пор продолжают научные дебаты вокруг эффективности процедуры предоперационной эмболизации каротидных параганглиом. Существующие мета-анализы ретроспективных исследований дают противоречивые результаты [17, 50, 95]. Видимо, только

рандомизированные клинические исследования смогут окончательно поставить точку в этих спорах.

О метастатическом и рецидивном потенциале каротидных параганглиом известно очень мало. В 2017 году произошла смена парадигмы относительно агрессивности параганглиом. Международное агентство по изучению рака ВОЗ присвоило параганглиомам статус злокачественных новообразований с переменным потенциалом метастазирования [71]. При этом нет общепринятых систем градации или оценочных и прогностических шкал, позволяющих четко дифференцировать параганглиомы шеи с высоким метастатическим/рецидивным потенциалом от неагрессивных параганглиом шеи [71]. Нет также и однозначных патогистологических или иммуногистохимических биомаркеров агрессивной каротидной параганглиомы [37, 67, 80]. Знания о частоте и клинико-хирургических предикторах метастазирования/рецидива каротидных параганглиом крайне ограничены. Тем не менее по имеющимся данным метастазирование каротидной параганглиомы встречается в около 6% случаев [60, 72, 88], а распространенность местного рецидива за 10-летний период наблюдения у пациентов после радикального удаления каротидной параганглиомы составляет приблизительно 9% [27]. При этом 5-летняя общая выживаемость при развитии отдаленных метастазов составляет 11,8% – 41,4% [60, 88]. Современные методы радионуклидной терапии радиофармпрепаратами ^{131}I -MIBG и ^{177}Lu -DOTATATE хотя и дают многообещающие результаты, но все же малодоступны, имеют высокую стоимость лечения и обладают множеством побочных эффектов [51, 85, 98]. Все это указывает на особую важность определения пациентов с каротидной параганглиомой, относящихся к группе высокого риска развития метастазирования/рецидива опухоли, для их адекватного наблюдения, ранней диагностики метастазов/рецидива опухоли и своевременного лечения. Поэтому изучение отдаленных результатов хирургического лечения каротидных параганглиом и определение ключевых клинико-хирургических предикторов метастатического и/или рецидивирующего течения заболевания были одним из краеугольных камней данной диссертационной работы.

Для решения этих задач в настоящей диссертационной работе было выполнено первое в мире амбиспективное наблюдательное исследование, в котором прицельно анализировались клинично-хирургические предикторы метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы, с систематическим подходом, оригинальным дизайном исследования и сложными методами прогностической аналитики. Выживаемость была оценена у всех 53 пациентов, включенных в настоящую диссертационную работу. Частота общей выживаемости составила 100% при медиане времени наблюдения 68 месяцев (МКР 27–104,5 месяцев, размах 6 – 145 месяцев). Обследование для установления рецидивирующего и/или метастатического течения заболевания в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ прошли 39 (74%) из 53 пациентов. Обследование включало КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования и УЗИ мягких тканей и магистральных сосудов шеи. Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий ($n = 9$) при радикальном удалении каротидных параганглиом составила 88,9% при медиане времени наблюдения 99 месяцев (МКР 15,5 – 116,5 месяцев; размах 0,7–124 месяцев). Комбинированную первичную конечную точку исследования – метастазирование/рецидив каротидной параганглиомы – достигли 8 (20,5%) из 39 обследованных пациентов.

Пациенты с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы по возрасту манифестации заболевания были достоверно моложе, чем пациенты с неагрессивной каротидной параганглиомой ($p = 0,011$). У пациентов с метастазированием/рецидивом каротидной параганглиомы достоверно чаще встречалась каротидная параганглиома III типа по Shamblin, чем у пациентов с неагрессивной каротидной параганглиомой ($p = 0,004$). Радикальное удаление каротидной параганглиомы у пациентов, у которых были выявлены метастазы/рецидив опухоли, достоверно чаще требовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА, чем у пациентов с неагрессивной каротидной параганглиомой ($p = 0,041$). При этом эти две группы пациентов статистически значимо не отличались друг от друга по половому составу

($p = 0,682$), по частоте встречаемости положительного семейного анамнеза ($p = 0,180$) и мультифокального характера болезни ($p = 0,167$).

Всего в трех исследованиях, помимо настоящего диссертационного исследования, прицельно анализировались клиничко-хирургические предикторы метастазирования каротидной параганглиомы. Только в исследовании Charman et al. [25] было показано, что пациенты с агрессивной каротидной параганглиомой достоверно моложе, чем пациенты с неагрессивной каротидной параганглиомой. Только в исследовании Guangchao Gu et al. [37] было показано, что у пациентов с метастазированием каротидной параганглиомы достоверно чаще встречается каротидная параганглиома III типа по Shamblin, нежели у пациентов с неагрессивной формой заболевания. И только в исследовании Wei Zhang et al. [107] было показано, что при радикальном удалении каротидных параганглиом с метастазированием достоверно чаще возникает необходимость в хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА, чем при удалении каротидных параганглиом без метастазирования. Все эти три исследования имеют ретроспективный характер и почти сопоставимый с настоящим диссертационным исследованием объем выборки пациентов с агрессивной каротидной параганглиомой.

При простом бинарном логистическом регрессионном анализе в настоящем диссертационном исследовании статистически значимыми предикторами метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы оказались возраст манифестации болезни (ОШ 0,917; 95% ДИ: 0,851 – 0,988; $p = 0,022$), наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin (ОШ 30; 95% ДИ: 2,649 – 339,739; $p = 0,006$) и реконструкция каротидной бифуркации и/или ВСА при радикальном удалении каротидной параганглиомы (ОШ 8,667; 95% ДИ: 1,549 – 48,490; $p = 0,014$). Статистически незначимым предиктором оказался положительный семейный анамнез ($p = 0,151$). Мультифокальный характер заболевания в качестве предиктора метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы имел тенденцию к статистической значимости ($p = 0,09$).

Все предикторы с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ при простом бинарном логистическом регрессионном анализе были включены в множественный бинарный логистический регрессионный анализ. При множественном бинарном логистическом регрессионном анализе только наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin являлось достоверным предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы (ОШ 75,409; 95% ДИ: 1,082 – 5254,557; $p = 0,046$). А мультифокальный характер заболевания продолжал демонстрировать устойчивую тенденцию к статистической значимости ($p = 0,072$). Такая устойчивая тенденция к статистической значимости указывает на вероятное наличие связи мультифокального характера болезни с развитием метастазов/рецидива каротидной параганглиомы, которое не удастся однозначно установить в силу небольшого объема выборки пациентов.

Помимо настоящего диссертационного исследования, множественный бинарный логистический регрессионный анализ для определения предикторов метастазирования каротидной параганглиомы применялся только в исследовании Wei Zhang et al. [107], опубликованной в 2021 году. Wei Zhang et al. [107] смогли установить достоверную связь мультифокального характера болезни с метастазированием каротидной параганглиомы, но не обнаружили статистически значимую связь класса каротидной параганглиомы по Shamblin с метастазированием опухоли. Вполне вероятно, что это было связано с неверной интерпретацией классификации каротидных параганглиом по Shamblin, когда за основу берется максимальный диаметр опухоли, а не степень вовлеченности сонных артерий в опухолевый процесс. При таком неверном применении классификации Shamblin каротидной параганглиоме присваивается III класс при максимальном диаметре опухоли > 5 см. В настоящем диссертационном исследовании каротидной параганглиоме присваивался III класс только при циркулярном обрастании опухолью каротидной бифуркации и/или ВСА, то есть в соответствии с оригинальной работой William R. Shamblin et al. [90].

Сложившаяся ситуация вокруг поиска предикторов метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы напоминает совместное

собираение из элементов пазла для того, чтобы взглянуть на полную картину, так как опыт одного центра не позволяет однозначно решить этот вопрос ввиду крайней редкости метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы. Однако участников в этом процессе пока немного. Полученные в настоящем диссертационном исследовании результаты позволяют встроить важный фрагмент недостающих знаний в общую картину понимания метастатического и рецидивного потенциала каротидных параганглиом.

На основании полученных результатов был предложен оптимальный алгоритм предоперационного обследования и дальнейшего послеоперационного наблюдения с применением различных методов сканирования всего тела для пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером болезни. Предложенный алгоритм должен решить вопрос максимально ранней диагностики метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы.

Таким образом, вторая гипотеза диссертационной работы оказалась верной частично. Все поставленные задачи в диссертационной работе были решены. Для решения поставленных задач в настоящей диссертационной работе был осуществлен всесторонний анализ одного из крупнейших в Европе и на территории всего постсоветского пространства одноцентровых опытов хирургического лечения пациентов с каротидной параганглиомой с позиции современных знаний об этом орфанном заболевании. Полученные в ходе диссертационной работы новые знания позволяют лучше прогнозировать периоперационные нейроваскулярные и геморрагические осложнения, а также биологическое поведение каротидных параганглиом.

ВЫВОДЫ

1. В исходе 30 дней после удаления каротидной параганглиомы летальность составила 0%, частота инсульта/ТИА — 1,8%, частота дисфункции черепных нервов — 60%. Радикальное удаление каротидной параганглиомы потребовало хирургической реконструкции каротидной бифуркации и/или ВСА в 16% ($n = 9$) случаев. Медиана объема интраоперационной кровопотери равнялась 200 мл (МКР 50 – 400 мл). Предоперационная эмболизация каротидных параганглиом статистически значимо не уменьшала объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,954$).
2. Объем каротидной параганглиомы имеет достоверную положительную взаимосвязь с объемом интраоперационной кровопотери ($p < 0,001$; $R^2 = 0,368$) и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства ($p = 0,01$; $R^2 = 0,118$). Между расстоянием от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа и количеством поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства выявлена достоверная отрицательная линейная связь ($p < 0,001$; $R^2 = 0,225$). При прогрессировании класса каротидной параганглиомы по Shamblin наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению объема интраоперационной кровопотери и количества поврежденных черепных нервов в результате хирургического вмешательства ($p < 0,05$).
3. Частота общей выживаемости составила 100% ($n = 53$) при медиане времени наблюдения 68 месяцев (МКР 27–104,5 месяцев, размах 6 – 145 месяцев). Кумулятивная первичная проходимость реконструированных сонных артерий ($n = 9$) при удалении каротидных параганглиом составила 88,9% при медиане времени наблюдения 99 месяцев (МКР 15,5 – 116,5 месяцев). Послеоперационная дисфункция черепных нервов носила постоянный характер только в случаях интраоперационного пересечения нерва.
4. Метастазирование/рецидивирование каротидной параганглиомы было установлено у 8 (20,5%) из 39 обследованных пациентов. Наличие у пациента каротидной параганглиомы III типа по Shamblin является достоверным

предиктором метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы по результатам простого и множественного бинарных логистических регрессионных анализов (ОШ 30; 95% ДИ: 2,649 – 339,739; $p = 0,006$ и ОШ 75,409; 95% ДИ: 1,082 – 5254,557; $p = 0,046$ соответственно). При этом мультифокальный характер болезни в качестве предиктора метастазирования/рецидива каротидной параганглиомы демонстрировал устойчивую тенденцию к статистической значимости ($p = 0,09$ и $p = 0,072$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предоперационную эмболизацию каротидной параганглиомы следует рассматривать у пациентов с каротидными параганглиомами II или III типов по Shamblin при минимальном диаметре опухоли ≥ 5 см или при объеме опухоли ≥ 65 см³.
2. Хирургическое лечение пациентов с расстоянием от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа < 2 см следует проводить с привлечением мультидисциплинарной команды, включающей в свой состав сосудистого хирурга, специалиста по хирургии опухолей головы и шеи, невролога и врача-реабилитолога.
3. У пациентов с каротидной параганглиомой III типа по Shamblin и/или мультифокальным характером заболевания при первичном обследовании и затем 1 раз в 3–5 лет после хирургического лечения рекомендуется выполнение одного из следующих методов сканирования всего тела: ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA, ПЭТ/КТ с ¹⁸F-FDG, КТ всего тела в позднюю артериальную фазу контрастирования. Предпочтение следует отдавать ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA. Наблюдение должно продолжаться неопределенно долго, так как параганглиомам шеи характерно микрометастазирование с очень медленным ростом метастатических очагов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТ – компьютерная томография

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКР – межквартильный размах

МНК – метод наименьших квадратов

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр

НСА – наружная сонная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОШ – отношение шансов

ПТФЭ - политетрафторэтилен

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РАМН – Российская академия медицинских наук

РДОЧ – расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа

СО – стандартное отклонение

США – Соединенные Штаты Америки

ТИА – транзиторная ишемическая атака

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СВТ – carotid body tumor = каротидная параганглиома

СТ – computed tomography = компьютерная томография

DOTANOC – ([Dodecane Tetraacetic Acid]¹-NaI³)-Octreotide = ([Тетраксетан]¹-NaI³)-Октреотид

DOTATOC – ([Dodecane Tetraacetic Acid]⁰-Phe¹-Tyr³)-Octreotide = Edotreotide = Эдотреотид

DTBOS – distance from the superior pole of carotid body tumor to the base of skull = расстояние от верхнего полюса каротидной параганглиомы до основания черепа

ECA – external carotid artery = наружная сонная артерия

FDA – Food and Drug Administration of the United States of America = Управление Соединенных Штатов Америки по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

¹⁸F-DOPA – ¹⁸F labelled Dihydroxyphenylalanine = Дигидроксифенилаланин, меченный ¹⁸F

¹⁸F-FDG – ¹⁸F-fluorodeoxyglucose = ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза = ¹⁸F-ФДГ

⁶⁸Ga-DOTATATE – ⁶⁸Ga labelled (Dodecane Tetraacetic Acid [Tetrahexan])-(Tyr³)-Octreotate = Тетрахексан-Октреотат, меченный ⁶⁸Ga

ICA – internal carotid artery = внутренняя сонная артерия

IJV – internal jugular vein = внутренняя яремная вена

USA – United States of America = Соединенные Штаты Америки

VP и VPGL – vagal paraganglioma = вагальная параганглиома

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян В. С. Диагностика и результаты хирургического лечения каротидных хемодектом / В.С. Аракелян, З.И. Газимагомедов, Р.А. Абдулгасанов // Креативная кардиология. – 2015. – Т. 2. – С. 72-80.
2. Бокерия Л. А. Современные методы диагностики и лечения параганглиом (феохромоцитом) / Л.А. Бокерия, Р.А. Абдулгасанов, М.А. Шогенов, М.Р. Абдулгасанова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61. – №. 6. – С. 475-484.
3. Газимагомедов З. И. Параганглиомы шеи / З.И. Газимагомедов // Креативная кардиология. – 2015. – №. 1. – С. 56-65.
4. Голанов А. В. Первый опыт применения установки КиберНож для стереотаксического облучения гломусных опухолей / А.В. Голанов, Д.Н. Капитанов, И.Н. Пронин, Е.В. Шелеско, С.В. Золотова, И.Н. Щурова, Д.Н. Зинкевич // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т. 76. – №. 1. – С. 30-36.
5. Громова Е. А. Доброкачественные и злокачественные параганглиомы: клиническая картина и результаты лечения 38 пациентов / Е.А. Громова, М. Орифи, П.А. Филимонова, А.О. Дубских, А.А. Тарханов // Уральский медицинский журнал. – 2020. – №. 2. – С. 70-75.
6. Гужин В. Э. Хирургическое лечение параганглиом шеи / В.Э. Гужин, А.В. Черепанов, В.М. Джафаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №. 3. – С. 70-75.
7. Каштанова Н. Ю. Параганглиомы головы и шеи: эпидемиология, лучевая диагностика, лечение / Н.Ю. Каштанова, И.И. Пяткова // Медицинская визуализация. – 2017. – №. 2. – С. 16-27.
8. Мельниченко Г. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, М.Ю. Юкина // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9. – №. 3. – С. 15-33.

9. Параганглиомы шеи (хемодектомы): монография / Е.Г. Матякин, В.Н. Дан, А.А. Шубин, Л.З. Вельшер, Т.К. Дудицкая. – М.: Вердана, 2005. – 240 с. – ISBN 5-901439-22-8.
10. Покровский А. В. Хемодектомы шеи: опыт хирургического лечения 105 пациентов / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.Л. Головюк, Н.И. Яшина, И.Е. Тимина // Высокотехнологическая медицина. – 2015. – Т. 2. – №. 4. – С. 32.
11. Покровский А. В. Эмболизация ветвей наружной сонной артерии в комплексном лечении пациентов с хемодектомами шеи 2 и 3 типа по Shamblin / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.Л. Головюк // Высокотехнологическая медицина. – 2017. – Т. 4. – №. 3. – С. 10-19.
12. Скуба Н. Д. Гистологические варианты парасимпатических параганглиом (хемодектом) шеи и морфологические критерии их злокачественности / Н.Д. Скуба, А.И. Щеголев, Г.Г. Зеленов, В.Н. Дан // Архив патологии. – 2004. – Т. 66. – №. 3. – С. 8-12.
13. Трошина Е. А. Лабораторная диагностика феохромоцитомы / Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, М.Ю. Юкина // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56. – №. 4. – С. 39-43.
14. Фокин А. А. Реконструктивные операции на сонных артериях при каротидных хемодектомах / А.А. Фокин, О.С. Терёшин, В.В. Владимирский, П.С. Машковцев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – №. 4. – С. 51-54.
15. Фокин А. А. Симультанное лечение каротидной параганглиомы и стеноза сонных артерий / А.А. Фокин, М.С. Дегтярев, Д.А. Борсук // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – №. 3. – С. 145-147.
16. Шубин А. А. Ангиохирургические аспекты лечения хемодектом шеи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.44 и 14.00.14 / А.А. Шубин; Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского и Рос. онкологический науч. центр им. Н.Н. Блохина. — М., 2003. — 53 с.
17. Abu-Ghanem S. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: a meta-analysis and review of the literature / S. Abu-Ghanem,

- M. Yehuda, N.N. Carmel, A. Abergel, D.M. Fliss // *Head & Neck*. – 2016. – Vol. 38. – №. S1. – P. E2386-E2394.
18. Amato B. Surgical resection of carotid body paragangliomas: 10 years of experience / B. Amato, T. Bianco, R. Compagna, M. Siano et al. // *The American Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 207. – №. 2. – P. 293-298.
19. Arslan H. Power Doppler scanning in the diagnosis of carotid body tumors / H. Arslan, O. Unal, A. Kutluhan, M.E. Sakarya // *Journal of ultrasound in medicine*. – 2000. – Vol. 19. – №. 6. – P. 367-370.
20. Astuti D. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma / D. Astuti, F. Latif, A. Dallol et al. // *The American Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 69. – №. 1. – P. 49-54.
21. Basel H. Cervical paragangliomas: experience of 114 cases in 14 years / H. Basel, N. Bozan // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2021. – Vol. 87. – №. 2. – P. 127-131.
22. Bell D. Ear: external, middle, and temporal bone // *Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck* / ed. by D.R. Gnepp, J.A. Bishop. – 3rd ed. – [Canada]: Elsevier, 2021. – P. 927-972. – ISBN 978-0-323-53114-6.
23. Bobadilla-Rosado L. O. Surgical management of bilateral carotid body tumors / L.O. Bobadilla-Rosado, R. Garcia-Alva, J.E. Anaya-Ayala et al. // *Annals of Vascular Surgery*. – 2019. – Vol. 57. – P. 187-193.
24. Boedeker C. C. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers / C.C. Boedeker, H.P.H. Neumann, W. Maier, B. Bausch, J. Schipper, G.J. Ridder // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. – 2007. – Vol. 137. – №. 1. – P. 126-129.
25. Chapman D. B. Clinical, histopathologic, and radiographic indicators of malignancy in head and neck paragangliomas / D.B. Chapman, D. Lippert, C.P. Geer, H.D. Edwards, G.B. Russell, C.J. Rees, J.D. Browne // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 143. – №. 4. – P. 531-537.

26. Cohen S. M. Surgical management of vagal paragangliomas / S.M. Cohen, J.L. Nettekville // *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2004. – Vol. 15. – №. 3. – P. 196-200.
27. Contrera K. J. Recurrence and progression of head and neck paragangliomas after treatment / K.J. Contrera, V. Yong, C.A. Reddy, S.W. Liu, R.R. Lorenz // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 162. – №. 4. – P. 504-511.
28. Cui Y. Local-regional recurrence of pheochromocytoma/paraganglioma: characteristics, risk factors and outcomes / Y. Cui, X. Ma, Y. Gao, X. Chang, S. Chen, L. Lu, A. Tong // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – P. 1340.
29. Darouassi Y. Carotid body tumors: a case series and review of the literature / Y. Darouassi, M. Alaoui, M.M. Touati [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 43. – P. 265-271.
30. Davila V. J. Current surgical management of carotid body tumors / V.J. Davila, J.M. Chang, W.M. Stone [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2016. – Vol. 64. – №. 6. – P. 1703-1710.
31. Ellis R. J. The presence of SDHB mutations should modify surgical indications for carotid body paragangliomas / R.J. Ellis, D. Patel, T. Prodanov [et al.] // *Annals of surgery*. – 2014. – Vol. 260. – №. 1. – P. 158–162.
32. Fatima N. Stereotactic radiosurgery for head and neck paragangliomas: a systematic review and meta-analysis / N. Fatima, E. Pollom, S. Soltys [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2021. – Vol. 44. – P. 741-752.
33. FDA approves iobenguane I 131 for rare adrenal gland tumors // U.S. Food and Drug Administration: [офиц. сайт]. – 2018. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-iobenguane-i-131-rare-adrenal-gland-tumors> (дата обращения: 07.05.2023).
34. FDA approves lutetium Lu 177 dotatate for treatment of GEP-NETS // U.S. Food and Drug Administration: [офиц. сайт]. – 2018. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lutetium-lu-177-dotatate-treatment-ger-nets> (дата обращения: 07.05.2023).

35. Fruhmann J. Paraganglioma of the carotid body: treatment strategy and SDH-gene mutations / J. Fruhmann, J.B. Geigl, P. Konstantiniuk [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 45. – №. 5. – P. 431-436.
36. Gordon-Taylor G. On carotid tumours / G. Gordon-Taylor // *British Journal of Surgery*. – 1940. – Vol. 28. – №. 110. – P. 163-172.
37. Gu G. Distinct features of malignant carotid body tumors and surgical techniques for challengeable lesions: a case series of 11 patients / G. Gu, Y. Wang, B. Liu [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2020. – Vol. 277. – P. 853-861.
38. Gu G. Proposed modification to the Shamblin's classification of carotid body tumors: A single-center retrospective experience of 116 tumors / G. Gu, X. Wu, L. Ji [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 47. – №. 8. – P. 1953-1960.
39. Guilmette J. A guide to pheochromocytomas and paragangliomas / J. Guilmette, P.M. Sadow // *Surgical pathology clinics*. – 2019. – Vol. 12. – №. 4. – P. 951-965.
40. Hallett Jr J. W. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paraganglionmas: A fifty-year experience with 153 tumors / J.W. Hallett Jr, J.D. Nora, L.H. Hollier [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 1988. – Vol. 7. – №. 2. – P. 284-291.
41. Han T. Outcome of surgical treatment for carotid body tumors in different Shambling type without preoperative embolization: a single-center retrospective study / T. Han, S. Wang, X. Wei [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2020. – Vol. 63. – P. 325-331.
42. Hao H. X. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma / H.X. Hao, O. Khalimonchuk, M. Schraders [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 325. – №. 5944. – P. 1139-1142.
43. Hensen E. F. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma / E.F. Hensen, J.P. Bayley // *Familial cancer*. – 2011. – Vol. 10. – P. 355-363.

44. Heutink P. A gene subject to genomic imprinting and responsible for hereditary paragangliomas maps to chromosome 11q23-qter / P. Heutink, A.G.L. Mey, L.A. Sandkuijl [et al.] // *Human molecular genetics*. – 1992. – Vol. 1. – №. 1. – P. 7-10.
45. Hirawake H. Cytochrome b in human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of the components in liver mitochondria and chromosome assignment of the genes for the large (SDHC) and small (SDHD) subunits to 1q21 and 11q23 / H. Hirawake, M. Taniwaki, A. Tamura [et al.] // *Cytogenetic and Genome Research*. – 1997. – Vol. 79. – №. 1-2. – P. 132-138.
46. Huang H. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients / H. Huang, J. Abraham, E. Hung [et al.] // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. – №. 8. – P. 2020-2028.
47. Ilanchezhian M. Emerging treatments for advanced/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma / M. Ilanchezhian, A. Jha, K. Pacak, J. Del Rivero // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-18.
48. Illuminati G. Results of resection of carotid body tumors with and without lymphnodes' dissection / G. Illuminati, R. Pasqua, P. Nardi [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 37. – P. 101555.
49. Ivanjko F. Effect of distance to the base of skull and tumor size characteristics on cranial nerve injuries in carotid body tumor resections / F. Ivanjko, P. Konstantiniuk, J. Muehlsteiner [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2023. – Vol. 77. – №. 2. – P. 523-528.
50. Jackson R. S. The effects of preoperative embolization on carotid body paraganglioma surgery: a systematic review and meta-analysis / R.S. Jackson, J.A. Myhill, T.A. Padhya [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 153. – №. 6. – P. 943-950.
51. Jha A. High-specific-activity-¹³¹I-MIBG versus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE targeted radionuclide therapy for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma / A. Jha, D. Taïeb, J.A. Carrasquillo [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2021. – Vol. 27. – №. 11. – P. 2989-2995.

52. Jiang X. Surgical management of carotid body tumor and risk factors of postoperative cranial nerve injury / X. Jiang, G. Fang, D. Guo [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 44. – P. 4254-4260.
53. Khan M. J. Surgical management of vagal paraganglioma / M.J. Khan, D. Goldenberg, D. Myssiorek // *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 27. – №. 1. – P. 25-29.
54. Kikuta S. Carotid sinus nerve: a comprehensive review of its anatomy, variations, pathology, and clinical applications / S. Kikuta, J. Iwanaga, J. Kusakawa, R.S. Tubbs // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 127. – P. 370-374.
55. Kim G. Y. New predictors of complications in carotid body tumor resection / G.Y. Kim, P.F. Lawrence, R.S. Moridzadeh [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2017. – Vol. 65. – №. 6. – P. 1673-1679.
56. Kim Y. Anatomy, physiology, and genetics of paragangliomas / Y. Kim, D. Goldenberg // *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 27. – №. 1. – P. 2-6.
57. Kruger A. J. Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience / A.J. Kruger, P.J. Walker, W.J. Foster [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2010. – Vol. 52. – №. 6. – P. 1518-1523.
58. La Perle K.M.D. Endocrine system / K.M.D. La Perle, S.M. Dintzis // *Comparative anatomy and histology: a mouse, rat, and human atlas* / ed. by P.M. Treuting, S.M. Dintzis, K.S. Montine. – 2nd ed. – London and New York: Academic Press (An imprint of Elsevier), 2018. – P. 251-273. – ISBN 978-0-12-802900-8.
59. Lamblin E. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection / E. Lamblin, I. Atallah, E. Reyt [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2016. – Vol. 133. – №. 5. – P. 319-324.
60. Lee J. H. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck / J.H. Lee, F. Barich, L.H. Karnell [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – №. 3. – P. 730-737.

61. Lian L. Efficacy of surgical therapy for carotid body tumors / L. Lian, C. Liu, H. Guan [et al.] // Chinese Medical Sciences Journal. – 2011. – Vol. 26. – №. 4. – P. 241-245.
62. Luna-Ortiz K. Carotid body tumors: review of a 20-year experience / K. Luna-Ortiz, M. Rascon-Ortiz, V. Villavicencio-Valencia [et al.] // Oral oncology. – 2005. – Vol. 41. – №. 1. – P. 56-61.
63. Ma D. A retrospective study in management of carotid body tumour / D. Ma, L. Liu, H. Yao [et al.] // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2009. – Vol. 47. – №. 6. – P. 461-465.
64. Makeieff M. Surgical management of carotid body tumors / M. Makeieff, I. Raingeard, P. Alric [et al.] // Annals of surgical oncology. – 2008. – Vol. 15. – P. 2180-2186.
65. Mannelli M. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas / M. Mannelli, M. Castellano, F. Schiavi [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94. – №. 5. – P. 1541-1547.
66. Mariman E. C. M. Fine mapping of a putatively imprinted gene for familial non-chromaffin paragangliomas to chromosome 11q13. 1: evidence for genetic heterogeneity / E.C.M. Mariman, S.E.C. Van Beersum, C. Cremers [et al.] // Human genetics. – 1995. – Vol. 95. – P. 56-62.
67. Mediouni A. Malignant head/neck paragangliomas. Comparative study / A. Mediouni, S. Ammari, M. Wassef [et al.] // European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. – 2014. – Vol. 131. – №. 3. – P. 159-166.
68. Melachuri S. Variations in surgical outcomes of carotid body tumors by surgical specialty / S. Melachuri, B. Valappil, C. Snyderman // The Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131. – №. 1. – P. E190-E195.
69. Mendenhall W. M. Radiotherapy for head and neck paragangliomas / W.M. Mendenhall, R.J. Amdur // Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2016. – Vol. 27. – №. 1. – P. 55-57.

70. Menegolo M. Improving outcomes in carotid body tumors treatment: the impact of a multidisciplinary team approach / M. Menegolo, A. Xodo, R. Bozza [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2021. – Vol. 75. – P. 315-323.
71. Mete O. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas / O. Mete, S.L. Asa, A.J. Gill, N. Kimura [et al.] // *Endocrine pathology*. – 2022. – Vol. 33. – №. 1. – P. 90-114.
72. Moskovic D. J. Malignant head and neck paragangliomas: is there an optimal treatment strategy? / D.J. Moskovic, J.R. Smolarz, D. Stanley [et al.] // *Head & neck oncology*. – 2010. – Vol. 2. – P. 1-8.
73. Mourad M. Evaluating the role of embolization and carotid artery sacrifice and reconstruction in the management of carotid body tumors / M. Mourad, M. Saman, D. Stroman, R. Brown, Y. Ducic // *The Laryngoscope*. – 2016. – Vol. 126. – №. 10. – P. 2282-2287.
74. Neumann H. P. H. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma / H.P.H. Neumann, B. Bausch, S.R. McWhinney [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – №. 19. – P. 1459-1466.
75. Niemann S. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3 / S. Niemann, U. Müller // *Nature genetics*. – 2000. – Vol. 26. – №. 3. – P. 268-270.
76. Niemeijer N. D. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis / N.D. Niemeijer, G. Alblas, L.T. Van Hulsteijn [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2014. – Vol. 81. – №. 5. – P. 642-651.
77. Pacheco-Ojeda L. A. Carotid body tumors: Surgical experience in 215 cases / L.A. Pacheco-Ojeda // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2017. – Vol. 45. – №. 9. – P. 1472-1477.
78. Paridaans M. P. M. Results from craniocaudal carotid body tumor resection: should it be the standard surgical approach? / M.P.M. Paridaans, K.E.A. Van Der Bogt, J.C. Jansen [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 46. – №. 6. – P. 624-629.

79. Patetsios P. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience / P. Patetsios, D.R. Gable, W.V. Garrett [et al.] // *Annals of vascular surgery*. – 2002. – Vol. 16. – №. 3. – P. 331-338.
80. Pellitteri P. K. Paragangliomas of the head and neck / P.K. Pellitteri, A. Rinaldo, D. Myssiorek [et al.] // *Oral oncology*. – 2004. – Vol. 40. – №. 6. – P. 563-575.
81. Persky M. Acquired vascular tumors of the head and neck / M. Persky, T. Tran // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 51. – №. 1. – P. 255-274.
82. Power A. H. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections / A.H. Power, T.C. Bower, J. Kasperbauer [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2012. – Vol. 56. – №. 4. – P. 979-989.
83. Robertson V. A systematic review and meta-analysis of the presentation and surgical management of patients with carotid body tumours / V. Robertson, F. Poli, B. Hobson [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 57. – №. 4. – P. 477-486.
84. Sajid M. S. A multicenter review of carotid body tumour management / M.S. Sajid, G. Hamilton, D.M. Baker // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2007. – Vol. 34. – №. 2. – P. 127-130.
85. Satapathy S. Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis / S. Satapathy, B.R. Mittal, A. Bhansali // *Clinical endocrinology*. – 2019. – Vol. 91. – №. 6. – P. 718-727.
86. Schulz S. A. Microsurgical anatomy of the human carotid body (glomus caroticum): features of its detailed topography, syntopy and morphology / S.A. Schulz, A. Woehler, D. Beutner, D.N. Angelov // *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. – 2016. – Vol. 204. – P. 106-113.
87. Sen I. Neurological complications in carotid body tumors: a 6-year single-center experience / I. Sen, E. Stephen, K. Malepathi [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2013. – Vol. 57. – №. 2. – P. 64S-68S.

- 88.Sethi R. V. Malignant head and neck paragangliomas: treatment efficacy and prognostic indicators / R.V. Sethi, R.K.V. Sethi, M.W. Herr, D.G. Deschler // American journal of otolaryngology. – 2013. – Vol. 34. – №. 5. – P. 431-438.
- 89.Sevil F. C. Carotid body tumor resection: long-term outcome of 67 cases without preoperative embolization / F.C. Sevil, M. Tort, M.A. Kaygin // Annals of Vascular Surgery. – 2020. – Vol. 67. – P. 200-207.
- 90.Shamblin W. R. Carotid body tumor (chemodectoma): clinicopathologic analysis of ninety cases / W.R. Shamblin, W.H. ReMine, S.G. Sheps, E.G. Harrison Jr // The American Journal of Surgery. – 1971. – Vol. 122. – №. 6. – P. 732-739.
- 91.Shibao S. Descending musculospinal branch of the ascending pharyngeal artery as a feeder of carotid body tumors: Angio-architecture and embryological consideration / S. Shibao, T. Akiyama, H. Ozawa [et al.] // Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol. 47. – №. 3. – P. 187-192.
- 92.Smith J. D. Re-evaluating the prevalence and factors characteristic of catecholamine secreting head and neck paragangliomas / J.D. Smith, S.E. Ellsperman, G.J. Basura, T. Else // Endocrinology, Diabetes & Metabolism. – 2021. – Vol. 4. – №. 3. – P. e00256.
- 93.Smith J. J. Carotid body tumor resection: does the need for vascular reconstruction worsen outcome? / J.J. Smith, M.A. Passman, J.B. Dattilo [et al.] // Annals of vascular surgery. – 2006. – Vol. 20. – №. 4. – P. 435-439.
- 94.Taïeb D. European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma / D. Taïeb, R.J. Hicks, E. Hindié [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – Vol. 46. – P. 2112-2137.
- 95.Texakalidis P. Role of preoperative embolization in carotid body tumor surgery: a systematic review and meta-analysis / P. Texakalidis, N. Charisis, S. Giannopoulos [et al.] // World Neurosurgery. – 2019. – Vol. 129. – P. 503-513. e2.

96. Torrealba J. I. Management of carotid bifurcation tumors: 30-year experience / J.I. Torrealba, F. Valdes, A.H. Krämer [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2016. – Vol. 34. – P. 200-205.
97. Van Duinen N. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas / N. Van Duinen, D. Steenvoorden, I.P. Kema [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95. – №. 1. – P. 209-214.
98. Van Hulsteijn L. T. 131I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis / L.T. Van Hulsteijn, N.D. Niemeijer, O.M. Dekkers, E.P.M. Corssmit // *Clinical endocrinology*. – 2014. – Vol. 80. – №. 4. – P. 487-501.
99. van Hulsteijn L. T. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis / L.T. van Hulsteijn, O.M. Dekkers, F.J. Hes, J.W.A. Smit, E.P.M. Corssmit // *Journal of medical genetics*. – 2012. – Vol. 49. – №. 12. – P. 768-776.
100. Wang S. J. Surgical management of carotid body tumors / S.J. Wang, M.B. Wang, T.M. Barauskas, T.C. Calcaterra // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2000. – Vol. 123. – №. 3. – P. 202-206.
101. Wang X. Parapharyngeal space paraganglioma: distinguishing vagal paragangliomas from carotid body tumours using standard MRI / X. Wang, Y. Chen, X. Chen, J. Xian // *Clinical Radiology*. – 2019. – Vol. 74. – №. 9. – P. 734. e1-734. e6.
102. Wernick B. D. Contemporary management of carotid body tumors in a Midwestern academic center / B.D. Wernick, C.L. Furlough, U. Patel [et al.] // *Surgery*. – 2021. – Vol. 169. – №. 3. – P. 700-704.
103. Westerband A. Current trends in the detection and management of carotid body tumors / A. Westerband, G.C. Hunter, I. Cintora [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 1998. – Vol. 28. – №. 1. – P. 84-93.

104. Zak F.G. The paraganglionic chemoreceptor system: physiology, pathology and clinical medicine / F.G. Zak, W. Lawson. – New York: Springer-Verlag, 1982. – 583 p.
105. Zeng G. Resection of carotid body tumors and the additional choice of intraoperative shunt in complicated tumors / G. Zeng, J. Zhao, Y. Ma, B. Huang // *Annals of Vascular Surgery*. – 2012. – Vol. 26. – №. 4. – P. 511-515.
106. Zhang T. Perioperative approach in the surgical management of carotid body tumors / T. Zhang, W. Jiang, Y. Li, B. Li, T. Yamakawa // *Annals of vascular surgery*. – 2012. – Vol. 26. – №. 6. – P. 775-782.
107. Zhang W. Surgical outcomes and factors associated with malignancy in carotid body tumors / W. Zhang, F. Liu, K. Hou [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2021. – Vol. 74. – №. 2. – P. 586-591.