

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.4\(60\).2017.118778](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118778)

ЄВРОПЕЙСЬКА ЕНДОКРИННА ХІРУРГІЯ: ЩО НОВОГО ПРИНІС ОСТАННІЙ СИМПОЗІУМ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИННИХ ХІРУРГІВ (ESES-2017)



С.М. Черенко

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

Черговий, 8-й симпозиум Європейського товариства ендокринних хірургів відбувся в квітні 2017 р. в Оксфордї, Велика Британія. Лейтмотивом конференції було хірургічне лікування субклінічних варіантів ендокринних захворювань – від мікрокарцином щитоподібної залози та нормокальцемічного первинного гіперпаратиреозу (ПГПТ) до прихованого синдрому Кушинга та первинного гіперальдостеронізму.

Не залишилися без уваги питання технічного забезпечення операцій на ендокринних органах, а також фундаментальні основи патогенезу, насамперед первинного гіперальдостеронізму.

Хотілося б зупинитися саме на новітніх оригінальних розробках в ендокринології та ендокринній хірургії, про які ще не чули на загал наші лікарі.

По-перше, здивувала швидкість, з якою винахід флуоресценції прищитоподібних залоз перейшов з лабораторних досліджень до практичного застосування та серійного виробництва обладнання. Мова йде про ефект спонтанної флуоресценції (випромінювання в інфрачервоному діапазоні хвиль), яка притаманна паратиреоїдній тканині після опромінення світловими хвилями ультрафіолетового спектру під час операцій на щитоподібній та прищитоподібних залозах. Перше повідомлення про це з'явилося лише кілька років тому, а вже сьогодні французька компанія пропонує серійне обладнання для операційних в ендокринній хірургії, яке дозволяє в реальному часі інтраопераційно візуалізувати прищитоподібні залози. Це може полегшити пошук атипично розташованих залоз, виявити додаткові залози,

що особливо актуально в хірургії первинного та вторинного гіперпаратиреозу, надто – у випадках повторних втручань. Обмеженнями даної технології є можливість хибного випромінювання (меншої інтенсивності) від бурого жиру та вікрилових хірургічних ниток. Цікаво, але навіть видалена прищитоподібна залоза (на препараті щитоподібної залози або окремо) зберігає здатність до індукованого ультрафіолетом випромінювання ще протягом 1 години, що дозволяє хірургу переконатися, що він не видалив випадково прищитоподібну залозу під час тиреоїдної операції або при дисекції лімфатичних вузлів ший. Іншим обмеженням є необхідність досить поверхневого розташування прищитоподібних залоз для сприймання ультрафіолетових хвиль – не глибше 3 мм від поверхні опромінення.

Найбільш «вузьким» місцем технології індукції автофлуоресценції прищитоподібних залоз ультрафіолетовим опроміненням є неможливість оцінити життєздатність цих маленьких ендокринних залоз в процесі маніпуляцій з ними під час операції. Адже причиною післяопераційного гіпопаратиреозу та стійкої гіпокальцемії стає найчастіше саме ішемія залоз, а не їх випадкове видалення.

Подолати цю проблему здатна інша технологія, пов'язана з флуоресценцією ендокринних залоз, а саме – індукція флуоресценції після внутрішньовенного введення препарату «Індоціанін зелений» (Indocyanine green), який дозволяє візуалізувати прищитоподібні залози, їх пухлини, а також інші ендокринні та не ендокринні органи за специфічним світінням в умовах ультрафіолетового опромінення, яке відбувається лише в добре васкуляризованих ділянках

Черенко Сергій Макарович, д. мед. н., професор, завідувач відділом ендокринної хірургії, Заслужений діяч науки і техніки України; національний делегат України в Європейському товаристві ендокринних хірургів (ESES); віце-президент Української асоціації ендокринних хірургів (УАЕХ); 01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А; E-mail: sergimakar5@gmail.com.

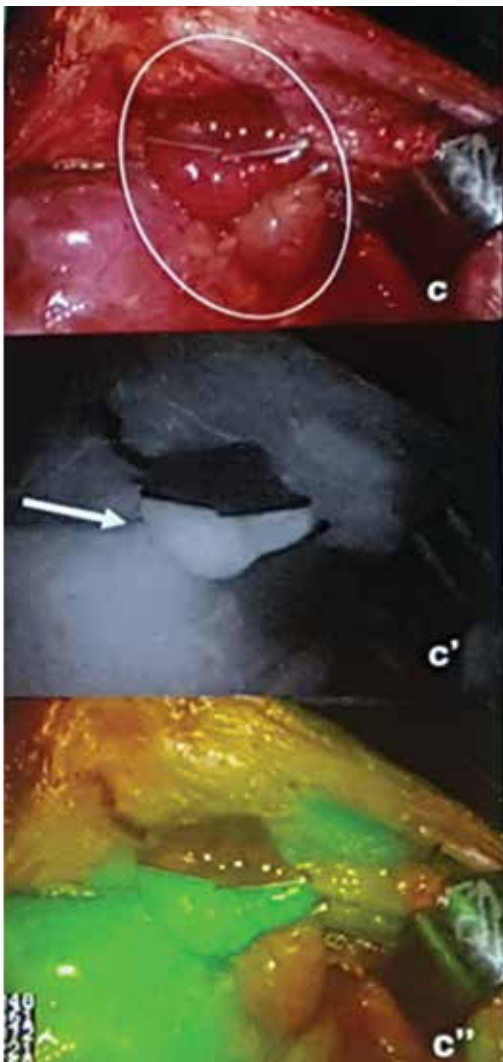


Рис. 1. Флуоресценція прищитоподібної залози, зафіксована інфрачервоною камерою після обробки індоцианіном зеленим та ультрафіолетового опромінення операційного поля. Життєздатна частина залози позначена стрілкою.

паренхіми. Тобто на екрані монітору, який сприймає сигнали з інфрачервоної камери, після введення флуоресцентної речовини та ультрафіолетового опромінення в межах операційної рани, буде видно лише життєздатний орган або його частину з чіткою межею між «живою» та «мертвою» тканиною (рис. 1, життєздатна частина прищитоподібної залози позначена стрілкою). Це відкриває широкі горизонти не тільки для оцінки життєздатності прищитоподібних залоз під час тиреоїдних та паратиреоїдних втручань, але й для візуалізації дрібних аденом в надниркових залозах, визначення достатності кровопостачання залишку кори надниркової залози за її резекції. Технологія також використовується в пластичній та онко-хірургії для оцінки життєздатності пересаженого шкірного

клаптя, в пластиці молочних залоз тощо. Цікаво, що фірма-виробник відповідного обладнання для операційних готова передавати його в лізинг.

Ще одним з перспективних напрямків медичної радіології, який практично не розвинутий в Україні, є розробка нових радіофармпрепаратів та ізотопів для функціональної сцинтиграфії та позитронно-емісійної томографії (PET). Нові сполуки на основі аналогів соматостатину, мічених радіоактивними ізотопами лютецію та галію, дозволяють не тільки візуалізувати з більшою ефективністю всі нейроендокринні пухлини та їх метастази, але й доносити до осередків пухлини аблятивну дозу радіоактивного випромінювання. Це дозволяє покращити прогноз виживання пацієнтів з гастриномами, феохромобластомами, медулярним раком щитоподібної залози та іншими злоякісними нейроендокринними пухлинами.

Докорінно обіцяє змінити підходи у діагностиці та лікуванні первинного гіперальдостеронізму технологія радіоізотопної PET-візуалізації функціонально-активних пухлин (вузлів) надниркових залоз за допомогою нової речовини ¹¹C-метомідату (¹¹C-metomidate).

Відомо, що в 60-70 % випадків причину гіперальдостеронізму становить не поодинокі пухлина однієї з надниркових залоз (відома, як синдром Кона або аденома Кона), а двобічна вузликова гіперплазія обох їх. При цьому у значній частині пацієнтів існує виражена асиметрія секреції альдостерону, яка дозволяє отримувати гарний лікувальний ефект після односторонньої адреналектомії (за умови видалення гіперсекреторної залози). Необхідно лише визначити, яка із залоз є джерелом виділення надлишку альдостерону. Це може бути навіть візуально незмінена залоза за наявності пухлини (гормонально неактивної) в протилежній (!), хоча зазвичай певна кореляція між структурними змінами в наднирковій залозі (НЗ) та її функціональною активністю притаманна для більшості пацієнтів.

Варіабельності патогенетичних форм первинного гіперальдостеронізму на основі аналізу одного з найбільших у світі масивів клінічних спостережень був присвячений виступ проф. С.М. Черенько на Оксфордському симпозіумі ендокринних хірургів, який ще раз наголосив на важливості передопераційної верифікації патологічно-гіперсекреторної НЗ та ретельної латералізації процесу шляхом роздільного відбору крові з надниркових вен.

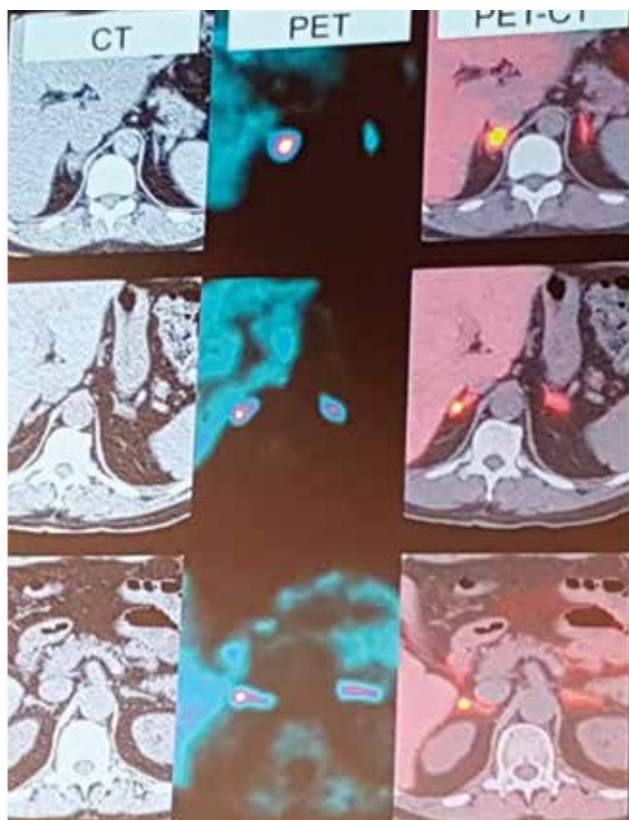


Рис. 2. Порівняння інформативності трьох методик візуалізації надниркових залоз (зліва направо): комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна томографія, позитронно-емісійна томографія з накладанням на комп'ютерно-томографічне зображення.

До сьогодні в арсеналі методів функціональної латералізації НЗ були відомі лише скінтіграфія з холестеролом, міченим ^{131}I , та методика роздільного відбору крові з надниркових вен для порівняльного визначення концентрації альдостерону і кортизолу з обох боків та з нижньої порожнистої вени. Обидва методи мають певні недоліки. Перший є не вельми чутливим та високовартісним, а другий (донедавна вважався «золотим стандартом» в латералізації НЗ за первинного гіперальдостеронізму) потребує дуже високої кваліфікації та досвіду лікаря-ангіографіста, низки технічних умов і сучасного обладнання. При цьому частка хибних результатів може сягати 55%. До того ж, методика є інвазивною, з певним ризиком судинних ускладнень та розриву НЗ.

Докорінно новою технологією візуалізації вузла (аденоми) НЗ, що надмірно секретує альдостерон, є позитронно-емісійна томографія з накладанням на комп'ютерно-томографічне зображення (PET-CT) із використанням ^{11}C -метомідату. Джерело надлишку альдостерону виявляється за інтенсивним

свіченням в межах збільшеної або навіть візуально нормальної НЗ. Порівняльні дослідження останніх років довели перевагу цього методу над роздільним відбором крові з надниркових вен, не кажучи вже про звичайну комп'ютерну томографію (рис. 2). Методика дозволяє навіть розрізнити біологічно активні та неактивні «вузлики» в межах однієї НЗ. Міжнародні клінічні випробування методики наразі тривають.

Доповідач – відомий британський вчений професор Моріс Браун, надав не тільки порівняльну характеристику функціональної візуалізації та імуногістохімічного забарвлення видалених препаратів НЗ у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом (з демонстрацією різної експресії ферментів CYP11B1 (11 β -гідроксилаза, необхідна для синтезу кортизолу) та CYP11B2 (альдостерон-синтаза) в клітинах альдостерон-продукувальних аденом та кортизол-продукувальних аденом), але й показав зв'язок між фенотипом альдостерон-продукувальних аденом та певними варіантами мутацій в генах, що кодують ферменти калієвих та кальцієвих каналів.

Це новий фундаментальний рівень розуміння природи первинного альдостеронізму. Лише через 60 років після відкриття Дж. Коном (J. Conn) нового ендокринного синдрому – первинного гіперальдостеронізму – стало зрозумілим, чому одні аденоми (так званий класичний синдром Кона) мають схильність до поєднаної секреції альдостерону та кортизолу, більший (2-3 см) розмір та відносно м'який перебіг, а інші – викликають важкий гіперальдостеронізм з тяжкою артеріальною гіпертензією та виразною гіпокаліємією за дуже малого діаметру аденом (0,5-1 см). Як було показано в попередніх роботах 2012-2016 років, для першого варіанту альдостером притаманним є походження з клітин пучкової зони (які в нормі виробляють глюкокортикоїди) кори надниркових залоз та специфічна мутація KCNJ5 гена, який кодує G-протеїн калієвих каналів. На відміну від цього, більш агресивні та менші за розміром альдостероми походять з клітин клубочкової зони (виробляють мінералокортикоїди) надниркової кори та несуть мутацію гена ATP1A1 (кодує альфа-одиницю натрій-калієвої АТФ-ази) або гена CACNA1D (кодує вольтаж-залежний протеїн кальцієвих каналів).

Клінічна оцінка патологічних варіантів первинного гіперальдостеронізму також зазнала суттєвого перегляду. За даними низки

клінік ендокринної хірургії, частка гіперплазії (дифузного або вузликового збільшення всієї кори НЗ) сягає 70-100% навіть у випадках наявної за КТ або МРТ поодинокі аденоми з доведеним однобічним гіперсекреторним процесом. В межах однієї НЗ можуть існувати вузлики (аденоми) з різними мутаціями та секреторним потенціалом. Тому для ефективної операції необхідно є не тільки процедура роздільного відбору крові з надниркових вен, але й функціональна візуалізація методом PET. Разом з цим, найавторитетніший в галузі адреналектомій професор-хірург з Німеччини Мартін Вальц пропонує взяти до уваги більш «прагматичний» підхід до хірургічного лікування первинного гіперальдостеронізму: видаляти НЗ з боку встановленої гіперсекреції, або з боку найбільших гіперпластичних змін, або доповнювати однобічну адреналектомію резекцією протилежної залози. Адже клінічний та біохімічний ефект після таких операцій присутній майже завжди, хоча повну нормалізацію артеріального тиску демонструє лише 30-50% хворих.

Цікавою була секція з питань субклінічного синдрому Кушинга та результатів його хірургічного лікування. Популяційні дослідження беззаперечно довели підвищений ризик передчасної смерті від серцево-судинних та інфекційних ускладнень у пацієнтів із тривалим надлишком (навіть помірним) кортизолу крові. Несприятливий прогноз перебігу прихованого синдрому Кушинга пов'язують зі ступенем пригнічення адренкортикотропного гормону (АКТГ), рівнем супресії кортизолу після дексаметазону, тривалістю захворювання, появою клінічних маркерів у вигляді зниження толерантності до глюкози, ожиріння, остеопорозу, гіпертензії.

На конгресі неодноразово піднімалась проблема патогенезу, розповсюдженості та лікування такої особливої причини АКТГ-незалежного синдрому Кушинга як двобічна гіперплазія НЗ. В питанні хірургічного лікування такого стану пропонується виконувати субтотальні резекції НЗ (починаючи переважно з однобічної адреналектомії). Стендова доповідь проф. С.М. Черенько зі співавторами Українського НПЦ ендокринної хірургії продемонструвала один з найбільших в світі масив пацієнтів (34 особи) із АКТГ-незалежною макронодулярною гіперплазією НЗ (так звана АІМАН хвороба), що були прооперовані з приводу синдрому Кушинга. Унікальною особливістю таких пацієнтів (повідомлено нашими авторами вперше

на симпозиумі в Оксфорді) було з'ясування високої частоти (44%) поєднаної гіперсекреції кортизолу та альдостерону гіперпластичними НЗ.

Взагалі, дискусія щодо субклінічного синдрому Кушинга на симпозиумі в Оксфорді була дуже жвавою та багатогранною. Багатьма доповідачами наголошувалось, що проблема прихованої, або помірної чи субклінічної гіперкортизолемії зазвичай недооцінюється не тільки в загальній медичній практиці, але й навіть в клінічній ендокринології. На відміну від явного (очевидного, яскравого, типового...) синдрому Кушинга, добре відомого за особливими фенотиповими проявами, який трапляється рідко – 2-3 на мільйон в популяції – та викликається переважно кортикотропіномами гіпофіза (аденоми НЗ є причиною тільки 0,6% випадків явного синдрому Кушинга), субклінічний синдром Кушинга тільки за рахунок інциденталом НЗ може виникати у 1-2% популяції. Обґрунтуванням цієї цифри є поширеність інциденталом НЗ (1-10% в залежності від віку) та частота виявлення прихованої гіперкортизолемії у випадках інциденталом НЗ – 10-55%. В одному з останніх шведських досліджень частота субклінічного синдрому Кушинга серед пацієнтів із інциденталомами НЗ дорівнювала 45%. Більш імовірним виявлення автономної гіперсекреції кортизолу є у випадках великих аденом (>2,5 см) та низької щільності на нативній КТ (<10 HU).

За такої великої поширеності цього гормонального порушення вчених продовжує цікавити глобальне питання: які наслідки для якості та тривалості життя пацієнта несе з собою помірною прихована гіперкортизолемія. Тим більше, що ризик переходу прихованого (субклінічного) синдрому Кушинга в явне яскраве захворювання є дуже малим.

На симпозиумі було оприлюднено дуже переконливі дані щодо наслідків тривалого існування помірної автономної гіперсекреції кортизолу аденомами НЗ. В так званому Шеффілдському дослідженні інциденталом НЗ, яке проводилося у Великій Британії, було показано, що навіть стабільна прихована гіперкортизолемія у порівнянні з нормальними суб'єктами призводить до суттєвого підвищення ризику кардіоваскулярних захворювань, а за прогресії хвороби – до різкого збільшення (до 30% у порівнянні з 7% за 7-10 років). Іншим вражаючим показником небезпечності існування субклінічного синдрому Кушинга було стрімке зростання кумулятивної смертності навіть

за невеликого перевищення порогу кортизолу після нічної дексаметазонової проби: на 20% в групі пацієнтів із показником кортизолу 50-82 нмоль/л, на 25% за рівня 83-138 нмоль/л, та більш ніж на 40% у групі з рівнем кортизолу після введення 1 мг дексаметазону на ніч більше 138 нмоль/л! Цікаво, що приріст смертності в групі пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга у порівнянні зі смертністю у загальній популяції Британії відбувався за рахунок циркуляторних причин та інфекційних хвороб. Дослідники схиляються до думки, що кардіоваскулярні захворювання можуть бути пов'язані з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну 6, що спостерігається за помірної гіперкортизолемії.

Іншими цікавими аспектами стану здоров'я у пацієнтів із субклінічним синдромом Кушинга є накопичення вісцерального жиру, зниження толерантності до глюкози та розвиток цукрового діабету. Всі ці патологічні відхилення, які у сукупності разом із гіпертонічною хворобою та дисліпідемією формують метаболічний синдром, зустрічаються достеменно частіше не тільки у пацієнтів із надпороговим значенням показника нічної дексаметазонової проби, але й навіть у підпорогових діапазонах значень (при порівнянні груп <22,2; 22,2-30,1; 30,1-38,4; 38,4-50,0 нмоль/л). Ризик розвитку цукрового діабету достовірно (майже вдвічі) вищий у групі 38,4-50,0 у порівнянні з групою 22,2-30,1 нмоль/л.

Важливим для формування патологічних компонентів субклінічного синдрому Кушинга є не тільки рівень перевищення нормальної межі секреції кортизолу, але й порушення циркадного ритму його секреції. Це порушення найбільш показовим виявилось для добових проміжків часу від 18.00 до 2.00 та від 6.00 до 10.00. Поява нових препаратів, які блокують стероїдогенез або глюкокортикоїдні рецептори, з коротким терміном дії дозволяє очікувати ефект від цілеспрямованої корекції циркадного ритму секреції кортизолу. Перші клінічні випробування таких медикаментів як метірапон та мепіпрестон показали можливість корекції циркадного ритму, а також нормалізації концентрації інтерлейкіну 6, що впродовж тривалого лікування позначилося на таких клінічних показниках як індекс маси тіла, толерантність до глюкози, важкість цукрового діабету тощо.

Відповідно до нових отриманих даних щодо поширеності, клінічних наслідків, прогнозу переходу субклінічного синдрому Кушинга у клінічний

та перспективи застосування медикаментозної терапії робочою групою Європейського товариства ендокринологів (ESE) було проведено аналіз літературних даних та корекцію клінічних рекомендацій щодо тактики лікування інциденталом НЗ з автономною секрецією кортизолу. Рекомендації були оприлюднені наприкінці 2016 року та містять низку нових визначень та підходів до спостереження та лікування.

По-перше, пропонується розділяти пацієнтів з інциденталоміями НЗ та підозрою на субклінічний синдром Кушинга на 3 групи в залежності від результатів нічного дексаметазонового теста: «нормальна секреція кортизолу» (кортизол нижче 50 нмоль/л або 1,8 мкг/дл, «можлива автономна гіперсекреція кортизолу» (1,8-5,0 мкг/дл) та «автономна секреція кортизолу» (більше 5,0 мкг/дл). Це допоможе конкретизувати дуже розмитий термін «субклінічний синдром Кушинга», який поєднує і малосимптомні випадки (але з певними клінічними проявами), і неповний маніфестний Кушинг-синдром, і безсимптомний (виключно лабораторний) варіант захворювання. По-друге, слід ретельно зібрати інформацію щодо можливих клінічних еквівалентів гіперкортизолемії: ожиріння, зниження толерантності до глюкози та цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, дисліпідемію, остеопороз, схильність до інфекцій, шкірні прояви тощо. Для випадків з очевидною автономною секрецією кортизолу та клінічними проявами рекомендується застосовувати хірургічне лікування. Для випадків можливої автономної секреції кортизолу з клінічними симптомами, які можуть викликати гіперкортизолемію, хірургія також може бути варіантом лікування, насамперед серед молодих пацієнтів. В інших випадках пропонується більш детальне обстеження з підтвердженням постійної супресії кортикотропіну, а також повторні серійні визначення рівня кортизолу після дексаметазонової проби, кортизолу добової сечі, базального кортикотропіну крові вранці. Періодичність обстежень варіює від 3-12 місяців за наявних клінічних симптомів до 2-4 років зі їх відсутності.

Таке зважене насторожене ставлення до хірургічного лікування пацієнтів із інциденталоміями НЗ та імовірним субклінічним синдромом Кушинга зустріло безліч опонентів, які показують у своїх клінічних серіях безпеку лапароскопічних адреналектомій та беззаперечний клінічний ефект, який стосується перебігу діабету, глікемії, ожиріння,

артеріальної гіпертензії, хоча й рідко буває повним. Прибічники більш стриманого підходу до хірургічного лікування аргументують свою позицію рідкісним переходом субклінічного синдрому Кушингавявний, повільним перебігом захворювання та частими хибно-позитивними результатами лабораторних тестів. Останні трапляються у випадках ожиріння, некомпенсованого діабету, алкоголізму, депресій, психічних захворювань, зумовлені порушенням метаболізму дексаметазону та іншими причинами. Тому індивідуалізований підхід до лікування субклінічного синдрому Кушинга залишається визначальним у тактиці лікарів.

Окремої уваги заслуговує дискусія з приводу маловідомої серед українських фахівців, але досить поширеної форми первинного гіперпаратиреозу – нормокальцемічного варіанту ПГПТ. Ця особлива сутність розповсюдженої ендокринної хвороби ПГПТ характеризується нормальними рівнями іонізованого та загального кальцію крові та стійко підвищеним рівнем паратгормону крові. Складність діагностики цієї форми ПГПТ полягає в необхідності першочергового ретельного відокремлення усіх можливих причин розвитку вторинного гіперпаратиреозу (насамперед дефіциту вітаміну D та ниркової недостатності) перед тим, як фіксувати такий нормокальцемічний варіант ПГПТ. Адже в останньому випадку пацієнт може отримати ефект та повне одужання після успішної операції з видалення аденоми або гіперплазії прищитоподібних залоз. В іншому разі хірургічне лікування буде недоречним, а пацієнту потрібна консервативна патогенетична терапія.

У цьому аспекті слід зупинитися на менш відомих для українських ендокринологів та ендокринних хірургів причинах виникнення стану, коли реєструється підвищений рівень паратгормону за нормальних значень кальцію в крові (крім згаданих вже вище ниркової недостатності та дефіциту вітаміну D). До таких відносять такі патологічні стани як хронічні захворювання печінки, кишкова

мальабсорбція, гіперкальційурія (більше 350 мг за добу), будь-які метаболічні хвороби кісток, ожиріння, а також недостатнє вживання кальцію з їжею. Відомими причинами розвитку вторинного гіперпаратиреозу є також тривале вживання таких медикаментів як тіазидові діуретики та препарати літію. Останні слід відмінити щонайменше на декілька тижнів для уникнення хибних висновків.

Діагностична проблема верифікації нормокальцемічного ПГПТ залишається складною та остаточно невирішеною. Для диференційної діагностики пропонується тест із навантаженням кальцієм. За 3 доби до його проведення пропонується перейти на низько-кальцієву дієту (менше 300 мг кальцію на добу). В день проведення тесту визначити вихідні показники кальцію та паратгормону крові. Призначити 1 г елементарного кальцію перорально, через 2 години після чого визначити рівень іонізованого кальцію крові. Якщо він не вищий за 1,42 ммоль/л, починається внутрішньовенне введення розчину кальцію із розрахунку 2 мг/кг маси тіла впродовж 20 хвилин. Через 10-40 хвилин після закінчення введення кальцію визначається рівень паратгормону та іонізованого кальцію крові. Позитивним для діагнозу ПГПТ вважається рівень паратгормону вищий за 20 пг/мл за умов, що концентрація кальцію більша за 1,4 ммоль/л.

Цей досить кропіткий тест водночас є доволі доступним у практиці та дозволяє розрізнити нормокальцемічний варіант ПГПТ та різновиди вторинного гіперпаратиреозу.

Багато інших питань дискутувались на симпозиумі ендокринних хірургів Європи в Оксфорді, але більшість з них вже висвітлювались у наших попередніх публікаціях. Тож очікуємо нових повідомлень з міжнародних наукових майданчиків та закликаємо вітчизняних фахівців долучатися до участі в провідних фахових форумах світу з аналізом власних клінічних спостережень.

Дата надходження до редакції 25.10.2017 р.