

Новости мировой эндокринной хирургии (выпуск 3, 2012 г.)

Перевод Е.А. Карселадзе

1. Функция щитовидной железы после субтотальной тиреоидэктомии у пациентов с болезнью Грейвса

Limonard E.J., Bisschop P.H., Fliers E. et al. Thyroid Function after Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' Hyperthyroidism. Sci. World J. 2012; 2012: 548796.

Субтотальная тиреоидэктомия – оперативное вмешательство, при котором хирург оставляет небольшое количество ткани щитовидной железы для того, чтобы сохранить ее функцию, таким образом предотвращается пожизненная заместительная медикаментозная терапия.

Цель исследования – оценить функцию щитовидной железы после субтотальной тиреоидэктомии у пациентов с тиреотоксикозом, вызванным болезнью Грейвса.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские материалы всех пациентов ($n = 62$), которым была выполнена субтотальная тиреоидэктомия по поводу рецидивирующей болезни Грейвса в период с 1992 по 2008 г. в нашем госпитале. Функция ЩЖ оценивалась исходя из показателей ТТГ и свободного T_4 сыворотки.

Результаты. Средняя продолжительность наблюдения после оперативного лечения составила 54,6 мес (от 2,1 до 204,2 мес). Только 6% пациентов находились в состоянии эутиреоза. У большинства пациентов (84%) развился гипотиреоз, в то время как у 10% пациентов не была достигнута ремиссия заболевания или возник рецидив тиреотоксикоза. Стойкий парез возвратного гортанного нерва и гипокальциемия были зафиксированы у 1,6 и 3,2% пациентов соответственно.

Заключение. Исследование показало, что субтотальная тиреоидэктомия, выполнен-

ная пациентам с болезнью Грейвса, была связана с высокой вероятностью развития послеоперационного гипотиреоза и с небольшим, но значительным риском персистенции тиреотоксикоза. Полученные данные указывают на то, что субтотальная тиреоидэктомия обладает незначительным преимуществом перед тотальной тиреоидэктомией в отношении послеоперационной функции щитовидной железы.

2. Радиойодтерапия при болезни Грейвса: достоинства и подводные камни

Nwatsock J.F., Taieb D., Tessonier L. et al. Radioiodine Thyroid Ablation in Graves' Hyperthyroidism: Merits and Pitfalls. World J. Nucl. Med. 2012 Jan-Jun; 11(1): 7–11.

Аблативная терапия с помощью радиоактивного йода все чаще используется для лечения болезни Грейвса (БГ), но мнения о ее влиянии на эндокринную офтальмопатию и аутоиммунный ответ остаются противоречивыми. Данные относительно клинических и биохимических исходов ограничены.

Цель исследования – оценить функцию щитовидной железы, уровень антител (АТ) к рецептору ТТГ и частоту возникновения эндокринной офтальмопатии после радиойодтерапии у пациентов с БГ.

Материал и методы. Проанализировали результаты лечения 162 пациентов, которым была выполнена терапия I^{131} в высокоспециализированных медицинских центрах в течение 6 лет в дозе от 370 до 740 мКи, рассчитанной исходя из захвата железой радиофармпрепарата и пола больного.

Результаты. Уровень успешного лечения составил 88,3% в течение первых 6 мес после проведенной процедуры. Уровень АТ к рецептору ТТГ снижался со временем

($r = -0,147$; $P = 0,042$), и у пациентов с положительными результатами уровень АТ к рецептору ТТГ был ниже ($6,5 \pm 16,4$ Ед/л) по сравнению с таковым при безуспешном лечении ($23,7 \pm 24,2$ Ед/л; $P < 0,001$). При окончательной оценке у 48,1% пациентов была отмечена нормализация уровня АТ к рецептору ТТГ. Эндокринная офтальмопатия, возникшая впервые после лечения, была диагностирована у 5 пациентов (3,7%), у которых радиойодтерапия была успешной, но отмечался высокий уровень АТ к рецептору ТТГ ($P = 0,012$).

Заключение. Радиойодтерапия эффективна для лечения тиреотоксикоза, связанного с БГ, но может сопровождаться возникновением эндокринной офтальмопатии, особенно у пациентов с ранним развитием гипотиреоза и высоким уровнем АТ к рецептору ТТГ, и/или непереносимостью тиреостатических препаратов. У таких пациентов мы рекомендуем раннее начало терапии тироксином для снижения продолжительности и степени радиойодиндуцированного гипотиреоза.

3. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в Японии: крупномасштабный анализ данных японской ассоциации МЭН

Uchino S. Multiple endocrine neoplasia type 2 in Japan: large-scale analysis of data from the menconsortium of Japan. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2012 Jul; 113 (4): 362–367.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН 2) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, включающее медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и первичный гиперпаратиреоз. МЭН 2 разделяют на тип 2А и тип 2Б. Семейный медуллярный рак щитовидной железы считается одним из подтипов МЭН 2. Клинические и генетические данные 505 японских пациентов из 275 семей с МЭН 2 и с семейным медуллярным раком щитовидной железы, зарегистрированные в 54 медицинских центрах, были проанализированы ассоциацией МЭН Японии. МЭН 2А был диагностирован у 343 пациентов (67,9%), МЭН 2Б – у 29 (5,7%) пациентов, се-

мейная форма медуллярного рака – у 103 (20,4%) больных и неклассифицируемые формы – в 30 (5,9%) случаях. Медуллярный рак щитовидной железы был выявлен у 91,2% пациентов (437/479), феохромоцитомы – у 45,6% (212/465) и первичный гиперпаратиреоз – у 8,1% (37/457). Исследование гена RET было выполнено 410 пациентам, герминальная мутация RET была выявлена в 98,8% наблюдений (397/402).

4. Могут ли отложения кальция в щитовидной железе быть предиктором злокачественности?

Gungor B., Polat A.K., Polat C. et al. Do the calcifications in the thyroid gland predict malignancy? Bratisl. Lek. Listy. 2012;113 (9): 552–555.

Цель исследования – определить взаимоотношение между наличием кальцификатов в щитовидной железе и злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. В период с июня 2005 г. по май 2006 г. были проанализированы результаты обследования и лечения 169 пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Демографические данные были проанализированы с учетом ультразвуковых и гистологических признаков кальцификатов. Отношение между кальцификацией и злокачественными или доброкачественными образованиями щитовидной железы были статистически рассчитаны с помощью SPSS 10.01 версии Z-test и Chi-square test.

Результаты. Микрокальцификаты были выявлены у 54 (31,95%) пациентов, макрокальцификаты – у 1 (0,59%), злокачественные образования – у 29 (17,16%) пациентов. Уровень злокачественности у пациентов с наличием кальцификатов составил 17/55 (30,91%). Диагноз “узловой коллоидный зоб” был установлен у 38 пациентов (38/55, 69,09%) с наличием кальцификатов. Уровень кальцификации среди пациентов со злокачественными образованиями составил 17/29 (58,62%). Уровень злокачественности у пациентов без отложения кальция был 12/114 (10,52%). Различия между уровнем злокачественности у пациентов с кальцификацией и уровнем злокачественности у пациентов

без нее были статистически значимы (Z-test, $p < 0,001$).

Заключение. Микрокальцификаты щитовидной железы могут быть признаком ее злокачественного поражения. Их тщательную оценку необходимо проводить с помощью всех существующих способов диагностики рака щитовидной железы.

5. Влияние ингибирования альдостеронсинтазы на альдостерон и кортизол у пациентов с гипертензией: II фаза рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования

Andersen K., Hartman D., Peppard T. et al. *The Effects of Aldosterone Synthase Inhibition on Aldosterone and Cortisol in Patients With Hypertension: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2012 Sep; 14 (9): 580–587.*

Блокада системы ренин–ангиотензин–альдостерон (РААС) является методом снижения артериального давления у пациентов с гипертензией. Альдостерон – конечный продукт РААС – выполняет свою функцию посредством увеличения реабсорбции соли в почках и высвобождения катехоламинов из коры надпочечников. Блокирование альдостеронсинтазы является новым достижением в подавлении РААС. Благодаря сходству энзимов, ответственных за синтез альдостерона (CYP11B2) и кортизола (CYP11B1), ингибирование синтеза альдостерона также может подавить высвобождение кортизола. Авторы оценили влияние нового ингибитора альдостеронсинтазы LC1699 на выброс кортизола в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ) у пациентов с гипертензией с целью определить максимально переносимые дозы препарата. Среди всех 63 пациентов имелся дозо- и время-зависимый эффект LC1699 в отношении как уровня альдостерона, так и уровня АКТГ-стимулированного кортизола. На основании анализа “экспозиция–ответ” установлена максимально переносимая доза препарата –

1,3 мг 1 раз в сутки (90% интервал прогнозирования: от 0,88 до 1,81 мг 1 раз в сутки). Ни одному пациенту не потребовалась коррекция надпочечниковой недостаточности. LC1699 хорошо переносился пациентами, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

6. Новые достижения в медикаментозной терапии синдрома Кушинга

Tritos N.A., Biller B.M. *Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med. 2012 Feb; 13 (69): 171–179.*

Синдром Кушинга (СК) – гетерогенное заболевание различной этиологии, приводящее к избытку кортизола. Эндогенный СК может быть вызван эутопической либо эктопической опухолью, секретирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол или, в очень редких случаях, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ). Радикальное лечение эндогенного СК в идеале включает в себя удаление опухоли. Показанием к медикаментозному лечению является тяжелое состояние пациента для подготовки к оперативному вмешательству, отказ от хирургического лечения (например, при неподтвержденной локализации опухоли или невозможности ее полного иссечения, а также в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями) или персистенция гиперкортизолизма после хирургического лечения. В данной статье была проанализирована вся доступная литература для обобщения всех данных относительно медикаментозной терапии СК. Медикаментозные препараты, подавляющие стероидогенез в надпочечниках и используемые в настоящий момент, включают в себя кетоконазол, метирапон, митотан или этomidат. К тому же исследуемый препарат LC1699 в настоящее время проходит клинические испытания. Группа препаратов с центральным механизмом действия, направленным на подавление секреции АКТГ, включает каберголин, октреотид, а также проходящие испытания – пасиреотид, бексаротин и лапатиниб. Мифепристон, антагонист глюкокортикоидных рецепторов 2-го типа, недавно был одобрен FDA в качестве нового средства

терапии СК. Несмотря на отсутствие радикального эффекта, медикаментозная терапия играет важную роль в лечении пациентов с СК. Предполагается, что объяснение патогенеза подобных опухолей на молекулярном уровне может привести к разработке рациональной, высокоэффективной медикаментозной терапии СК в будущем.

7. Атипичные клинические проявления болезни Грейвса: всесторонний анализ

Mohamed Osama Hegazi, Sherif Ahmed. Atypical Clinical Manifestations of Graves' Disease: An Analysis in Depth. J. Thyroid Res. 2012; 2012: 768019.

В последние несколько десятилетий увеличивается количество сообщений о заново выявленных (атипичных или необычных) проявлениях болезни Грейвса (БГ), относящихся к различным системам организма. Нередко один из этих признаков является основным проявлением БГ. Одни из атипичных симптомов характерны только для БГ, в то время как другие также могут наблюдаться у пациентов с другими формами тиреотоксикоза. Недостаток знаний относительно связи подобных находок и БГ может привести к поздней диагностике, ошибочному диагнозу или излишним исследованиям. К атипичным симптомам БГ относятся анемия, рвота, желтуха и правожелудочковая сердечная недостаточность. Существует один вид анемии с неясной этиологией и который хорошо отвечает на лечение тиреотоксикоза. Подобный тип анемии имеет сходство с анемией хронических заболеваний и может быть назван "анемия БГ". К другим формам анемии, связанной с БГ, относится пернициозная анемия, железодефицитная анемия при целиакии и аутоиммунная гемолитическая анемия. Тошнота и рвота, согласно имеющимся сообщениям, также являются симптомами БГ. В некоторых случаях тиреотоксикоз изначально диагностирован не был и рвота не проходила до тех пор, пока тиреотоксикоз не был выявлен и медикаментозно компенсирован. Тиреотоксикоз может проявляться желтухой, и, с другой стороны, тяжелая желтуха, связанная с развитием клинического

тиреотоксикоза, может возникнуть у ранее компенсированных пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно имеющимся данным, легочная гипертензия также может быть признаком БГ и регрессировать в ответ на лечение БГ. Легочная гипертензия бывает настолько тяжелой, что может вызвать изолированную правожелудочковую сердечную недостаточность, которая иногда является основным проявлением БГ.

8. Стабилизация p53 в клетках адренокортикального рака в ответ на радиотерапию приводит к угнетению их роста и влияет на каскад ИРФ-2

Sampaoli C., Cerquetti L., Gawhary R.E. et al. p53 Stabilization Induces Cell Growth Inhibition and Affects IGF2 Pathway in Response to Radiotherapy in Adrenocortical Cancer Cells. 11.PLoS One. 2012;7(9)

Адренокортикальный рак (АКР) – очень редкая эндокринная опухоль с переменным прогнозом в зависимости от стадии и времени постановки диагноза. Тем не менее, как правило, это смертельное заболевание с общей выживаемостью около 5 лет с момента выявления. Во многих исследованиях было показано, что утрата транскрипционного фактора p53 является значительным фактором риска возникновения злокачественных новообразований надпочечников. Было выявлено, что соматическая мутация гена TP53 возникает в 27–70% спорадического АКР у взрослых.

Цель исследования – оценить роль соматической мутации гена TP53 в ответ на ионизирующую радиацию (ИР). Изучали статус p53 в двух адренокортикальных клеточных линиях, H295R и SW-12, исключив нефункционирующие формы этого белка, вследствие дефекта экзона 8 и 9 и точечной мутации в экзоне 6 соответственно. Более того, в этих трех линиях уровни p-Akt и ИРФ-2 были высокие, особенно в H295R. Отмечено, что восстановление активности p53 приводило к ингибированию роста после временной трансфекции клеток с "диким" типом p53. Оценка их ответа с точки зрения клеточной пролиферации и жизнеспособности прово-

дилась с помощью подсчета клеток и метода TUNEL. Повышенная экспрессия *p53* также увеличивала клеточную смерть посредством апоптоза после облучения в обеих клеточных линиях. Кроме того, *RT-PCR* и *Western blotting анализ* некоторых таргетных генов *p53*, таких как *BCL2*, *IGF-2* и *Akt*, показал, что активация *p53* после ИР приводила к снижению экспрессии ИРФ-2. Это было связано со снижением активности *Akt*. Совокупные результаты исследования демонстрируют роль *p53* в ответ на облучение линий клеток АКР, предполагая их важность в качестве прогностических факторов лечения.

9. Причины противоречивых или отрицательных результатов УЗИ околощитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

Chandramohan A., Sathyakumar K., Irodi A. et al. Causes of discordant or negative ultrasound of parathyroid glands in treatment naive patients with primary hyperparathyroidism. Eur. J. Radiol. 2012 Sep 24.

Цель исследования – выявить причины противоречивых и отрицательных результатов ультразвукового исследования (УЗИ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов ($n = 60$: 32 отрицательных, 28 противоречивых заключений УЗИ), которым была выполнена паратиреоидэктомия с 2000 по 2012 г.

Результаты. У 50 (83,3%) пациентов выявлена аденома околощитовидной железы (ОЩЖ): в 10 наблюдениях (16,6%) опухоль была эктопирована, в 3 наблюдениях обнаружены 2 опухоли, в 8 (13,3%) наблюдениях – гиперплазия нескольких желез и у 2 больных диагностирован рак ОЩЖ. Причиной некорректных заключений УЗИ являлись сложности в локализации в 8 (13,3%) случаях; сложности в установлении различий между патологией ОЩЖ и щитовидной железой (ЩЖ) в 12 (20%) случаях; в большом и маленьком размере образований у 2 и 3 пациентов соответственно; гипердиагностика имела место у 5 (8,3%) больных и удовлетворительные результаты – у 7 (11,7%) пациентов. Была выявлена значительная корреляция между

наличием многоузлового зоба и ошибочными результатами УЗИ ($\chi^2 4,112, p = 0,04$). Повторные УЗИ выполнены более опытными специалистами. Опыт врачей ультразвуковой диагностики, проводивших первичное и повторное исследование, статистически достоверно различался ($p < 0,0001$). Результаты повторного УЗИ совпали с интраоперационными у 39 (65%) пациентов, в 21 (66%) наблюдениях с изначально отрицательными результатами УЗИ и в 4 из 5 наблюдений с эктопическими образованиями, расположенными в средостении. Данные скинтиграфии совпали с результатами УЗИ у 44 (73,3%) пациентов и у 9 пациентов была выявлена эктопированная аденома.

Заключение. Повторное УЗИ, выполненное опытным специалистом при отрицательных или противоречивых результатах первичного исследования, является целесообразной стратегией, которая улучшает точность топической диагностики. Способность отличать образования ЩЖ от поражений ОЩЖ является важным фактором, который повлияет на результативность УЗИ.

10. Пред- и постоперационные МРТ-изображения нормальной остаточной ткани гипофиза после удаления макроаденомы: клиническое значение

Di Maio S., Biswas A., Vézina J. L. et al. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging appearance of the normal residual pituitary gland following macroadenoma resection: Clinical implications. Surg. Neurol. Int. 2012; 3: 67.

Цель исследования – оценить связь между предоперационными МРТ-изображениями нормального гипофиза (НРГ) и отдаленными результатами его функциональной активности после трансфеноидального удаления макроаденомы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 100 пациентов с макроаденомами гипофиза, которым было выполнено трансфеноидальное оперативное вмешательство. Предоперационное положение смещенного НРГ было разделено на супра-

селлярное, супралатеральное и латеральное. Выделены 4 степени послеоперационного восстановления НРГ: 1-я – нормальный остаточный гипофиз или практически нормальной ткани, 2-я – более 50% нормальной остаточной ткани, 3-я – менее 50% нормальной остаточной железы и 4-я – едва видимая остаточная ткань или отсутствующая остаточная железа. Пред- и послеоперационные изображения НРГ были соотнесены с функциональным состоянием гипофиза.

Результаты. Перед оперативным вмешательством НРГ определялся у 79 пациентов, с экстраселлярным распространением – у 53%. Смещение кверху было выявлено у 8% пациентов, супралатерально – у 32% и латерально – у 58% пациентов. Если НРГ был

смещен латерально, то инвазии макроаденомы в ипсилатеральный кавернозный синус не отмечалось. Частичная или полная потеря функции гипофиза была диагностирована у 6 (26,1%) из 23 пациентов со смещением НРГ кверху или супралатерально, тогда как без смещения НРГ кверху – у 1 (2,8%) из 36 больных ($p = 0,025$). Прогрессивное послеоперационное восстановление НРГ было связано с сохранением гипофизарной оси (Pearson Chi-Square $p < 0,001$).

Заключение. Прогрессивное смещение НРГ до оперативного вмешательства и недостаточное его восстановление на послеоперационных МРТ-снимках, как оказалось, связаны с послеоперационной утратой его функции.