

45. Rosenfield R. L., Rich B. H., Lucky A. W. // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101, N 6. — P. 1005–1009.
46. Rosenfield R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 878–880.
47. Sakkal-Alkaddour H., Zhang L., Yang X. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 11. — P. 3961–3965.
48. Sklar C. A., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 548–556.
49. Siegel S. F., Finegold D. N., Urban M. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 239–247.
50. Sigurjonsdottir T. J., Hayles A. B. // Clin. Pediatr. — 1968. — Vol. 7, N 1. — P. 29–33.
51. Silverman S. H., Migeon C. J., Rosenberg E., Wilkins L. // Pediatrics. — 1952. — Vol. 10. — P. 426–432.
52. Smith R. G., Pong S. S., Hickey G. et al. // Recent Prog. Horm. Res. — 1996. — Vol. 51. — P. 261–285.
53. Talbot N. B., Butler A. M., Rodriguez P. M., MacLachan E. A. // Am. J. Dis. Child. — 1943. — Vol. 65. — P. 364–375.
54. Temneck J. W., Pang S. Y., Nelson C., New M. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 3. — P. 609–617.
55. Thamdrup E. // Nord. Med. — 1965. — Vol. 74, N 14. — P. 1013–1018.
56. Toscano V., Bianchi P., Balducci R. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1992. — Vol. 36, N 2. — P. 197–202.
57. Urbanek M., Legro R. S., Driscoll D. A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96, N 15. — P. 8573–8578.
58. Weber A., Clark A. J., Perry L. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 431–437.
59. White P. C., Curnow K. M., Pascoe L. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 4. — P. 421–438.
60. Willis D., Franks S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 788–790.
61. Yamaji T., Ishibashi M., Takaku F. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1989. — Vol. 120. — P. 655–660.
62. Zogopoulos G., Albrecht S., Pielsch T. et al. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2949–2953.

Поступила 16.07.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.6-055.5/7-07-08

У. В. Румянцева, А. А. Ильин, П. О. Румянцев

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — достаточно редкое заболевание, составляет 5–7% от всех случаев рака щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Спорадическая форма МРЩЖ наблюдается в 70–80% случаев, семейная (наследственная — аутосомно-доминантный тип наследования) — в 20–30% [72]. Клиническая картина наследственной формы МРЩЖ в отличие от спорадической характеризуется более ранней манифестацией заболевания, мультицентричностью опухолевого роста и поражением обеих долей ЩЖ (табл. 1) [2, 47]. Наследственный МРЩЖ представлен тремя клиническими вариантами: семейным МРЩЖ (СМРЩЖ), а также МРЩЖ в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типов 2А и 2Б (см. табл. 1) [72, 79, 84]. Медуллярная карцинома наиболее благоприятно протекает при СМРЩЖ: заболевание манифестирует позднее, чем у больных с МЭН 2А и 2Б и в большинстве случаев протекает менее агрессивно. В настоящее время СМРЩЖ чаще рассматривают как возможный синдром МЭН 2А, так как наличие на момент постановки диагноза только медуллярной карциномы не исключает развития феохромоцитомы и гиперпаратиреоза в дальнейшем [10]. Наиболее агрессивным течением отличается МРЩЖ при синдроме МЭН 2Б: это проявляется возникновением заболевания в молодом, обычно до 10 лет, возрасте и ранними регионарными и отдаленными метастазами, которые на момент постановки диагноза выявляются в 80 и 20% случаев соответственно.

Герминальные мутации при наследственном МРЩЖ

Семейные формы МРЩЖ вызваны точковыми мутациями в RET-протоонкогене (от англ. Rearranged during Transfection). Этот ген, располагающийся в центромерном участке хромосомы 10 (10q11.2), впервые был клонирован и подробно изучен в 1985 г. [75, 81]. Наличие в нем мутаций при МРЩЖ впервые было описано в 1987 г. С. Mathew и соавт. [53], а в 1993 г. у членов семьи с МЭН 2А были выявлены однотипные мутации [17, 32, 55, 56]. RET-протоонкоген кодирует тирозинкиназу рецептора, последняя отвечает за пролиферацию клеток — производных нервного гребня (С-клеток ЩЖ, клеток парашитовидных желез, хромоаффиных клеток надпочечников и кишечных ганглиев). Ген состоит из 21 экзона, 10 из них кодируют экстрацеллюлярный лигандсвязывающий домен RET-рецептора, который имеет кадериноподобный и цистеин-богатый регионы, 1 экзон кодирует трансмембранный домен, а остальные экзоны — цитоплазматический (интрацеллюлярный) тирозинкиназный домен, который находится на С-терминальном участке молекулы [39]. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность тирозинкиназы [71], вызывая развитие С-клеточной гиперплазии (СКГ) и МРЩЖ (СМРЩЖ и МЭН 2А) [81], феохромоцитомы [37, 70] и гиперплазии или аденом парашитовидных желез.

К настоящему времени в мировой литературе описано около 25 герминальных (наследуемых) мутаций в 19 кодонах гена RET, которые находят у 97% пациентов с МЭН 2А, у 95% с МЭН 2Б и у 86%

Таблица 1

Клинические варианты наследственного МРЩЖ

Синдром	Компоненты синдрома	Выявляемость	Характерные особенности
МЭН 2А (синдром Сипла) (~60%)	МРЩЖ	100%	Манифестация в возрасте от 21 года до 38 лет Мультицентричность Билатеральность Верхняя треть доли ЩЖ
	Феохромоцитомы (феохромобластома)	10—60%	Развивается после МРЩЖ Чаше двусторонняя Чаше доброкачественная
	Гиперпаратиреоз	20—30%	Гиперкальциурия и мочекаменная болезнь часто бессимптомные
	Кожный лихеноидный амилоидоз	< 5%	Зудящие, пигментированные и болезненные папулезные элементы на коже верхней части спины
МЭН 2В (~12%)	МРЩЖ	100%	Манифестация в возрасте 12—23 лет Локализация, как при МЭН 2А Быстрое прогрессирование Раннее метастазирование
	Феохромоцитомы (феохромобластома)	50—60%	Рано манифестирует у 50% больных Чаше двусторонняя Чаше доброкачественная
	Ганглионейроматоз	100%	Невриномы слизистых
	Марфаноидный хабитус	100%	Характерный внешний вид
СМРЩЖ (~28%)	Патология скелета	Редко	Деформация грудной клетки
	Утолщение корневых нервов	Редко	Возможна болезненность
	МРЩЖ	100%	Манифестация, как при спорадическом МРЩЖ (в 41—43 года) Локализация, как при МЭН типа 2 Медленное прогрессирование Позднее метастазирование

больных СМРЩЖ [3, 5, 14, 15, 22, 27, 33, 64, 65, 82]. Перечень мутаций приведен в табл. 2. При сопоставлении варианта клинического течения с локализацией RET-мутации при семейных формах МРЩЖ обнаружена зависимость клинического варианта заболевания (фенотипа) от вида и локализации мутации (генотипа) [22, 57, 60].

Примерно 90% всех мутаций при СМРЩЖ расположены в 618, 620 и 634-м кодонах, причем во всех случаях речь идет о замене цистеина (TGC) на серин (TCC) [47, 58]. У 60% пациентов мутации локализованы в 618-м и 620-м кодонах экзона 10 и у 30% — в 634-м кодоне экзона 11, остальные (до

10%) расположены в экзонах 13 (768, 790, 791-й кодоны), 14 (кодона 804, 844) и 15 (кодон 891), кодирующих структуру внутриклеточного домена рецептора [5, 7—9, 33]. Кроме того, недавно появились сообщения о редких мутациях, таких как дупликация 9 пар оснований в экзоне 8 и замена глицина на цистеин в цистеин-богатом домене (533-й кодон, экзон 8) при СМРЩЖ [15, 64] (см. табл. 2). Следует обратить внимание на то, что в настоящий момент диагноз СМРЩЖ ставят только в случае, если в семье имеется более 10 носителей RET-мутации (больных и клинически здоровых), причем несколько носителей старше 50 лет и ни у кого из них нет, помимо МРЩЖ, иных компонентов синдрома МЭН [10].

Большинство мутаций, обуславливающих развитие МЭН 2А, локализованы в 634-м кодоне экзона 11 — 70—87% всех наблюдений [22, 47, 72]. В этих случаях имеет место замена в цистеин-богатом домене цистеина (TGC) на аргинин (CGC) или тирозин (TAG). Помимо этого, при МЭН 2А мутации могут наблюдаться в 609, 611, 618 и 620-м кодонах экзона 10. В единичных случаях при данном синдроме описаны мутации в 768, 790 и 791-м кодонах экзона 13 [5, 22, 33, 72], в 624-м кодоне экзона 10 [3], а также мутации одновременно в 2 кодонах — 634-м и 640-м [82] (см. табл. 2).

У 95% пациентов с МЭН 2В идентифицированы мутации с заменой метионина (ATG) на треонин (ACG) в 918-м кодоне экзона 16 [22]. Более редкие мутации при синдроме МЭН 2В, приводящие к из-

Таблица 2

Герминальные мутации RET-протоонкогена

Патология	Частота обнаружения мутаций, %	Экзон	Кодоны
СМРЩЖ	86	10	609, 611, 618, 620
		11	630, 634
		13	768, 790, 791
		14	804, 844
		15	891
МРЩЖ при МЭН 2А	97	8	533
		11	630, 634
		10	609, 611, 618, 620
		13	768, 790, 791
МРЩЖ при МЭН 2В	95	14	804
		16	912, 918, 922
		15	883
		14	804
		13	768
Болезнь Гиршпрунга при МЭН 2А и СМРЩЖ		10	609, 618, 620
		11	634
		10	609, 611, 618, 620
		13	790, 791
		11	634
Гиперпаратиреоз при МЭН 2А		10	609
		13	768
		14	804
		15	891
		11	634
Феохромоцитомы при МЭН 2А		10	609
		13	768
		14	804
		15	891
		11	634
Кожный лихеноидный амилоидоз при МЭН 2А		11	634

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее часто выявляемые мутации.

менению структуры внутриклеточного домена, локализованы в 883-м кодоне экзона 15 [27, 77], 912, 918 и 922-м кодонах экзона 16 [14], в 768-м кодоне экзона 13 и в 804 и 806-м кодонах экзона 14 [22, 54] (см. табл. 2).

Феохромоцитома (феохромобластома) при МЭН 2А встречается в 50—60% случаев при мутации в 634-м кодоне экзона 11 и лишь у 10% больных с мутацией в экзоне 10, а мутация в экзонах 13 и 14 очень редко приводит к развитию изменений в надпочечниках [22, 52, 57], хотя имеется одно сообщение о семье с феохромоцитомами, в которой мутация локализуется в экзоне 14 (804-й кодон) [62] (см. табл. 2). У лиц с мутацией в 918-м кодоне экзона 16 при МЭН 2Б патология надпочечников встречается примерно в 50% случаев.

Гиперпаратиреоз, обусловленный гиперплазией или опухолевой трансформацией паращитовидных желез (множественные аденомы), характерен только для синдрома МЭН 2А, поскольку в большинстве случаев обусловлен мутациями в 634-м кодоне гена RET [30, 74]. Реже данная патология встречается у лиц с мутацией в экзоне 10 (609, 611, 618, 620-й кодоны) и экзоне 13 (790-й и 791-й кодоны), а при мутациях в 768, val1804met и 891-м кодонах почти не встречается (см. табл. 2).

Кожный лихеноидный амилоидоз (зудящие, пигментированные и болезненные папулезные элементы на коже верхней части спины) встречается только у пациентов с мутацией в 634-м кодоне [30, 74] и диагностируется в 5% случаев (см. табл. 2). Однако U. Verga и соавт. [85] обнаружили амилоидоз у 36% больных — носителей этой мутации. Этот факт позволяет предположить, что патология в большинстве случаев не диагностируется.

Перестройки в 609, 618 или 620-м кодонах встречаются при сочетании синдрома МЭН 2А и СМРЩЖ с болезнью Гиршпрунга (аганглионарный мегаколон) [11, 13, 20, 22, 38, 68] (см. табл. 2).

Диагностика

В настоящее время в зарубежных клиниках для диагностики наследственных форм МРЩЖ обязательным является исследование на наличие герминальных мутаций RET-протоонкогена. Этому обследованию подлежат все больные МРЩЖ, так как у 4—10% пациентов, даже несмотря на отрицательный семейный анамнез, можно обнаружить RET-мутацию, и этот случай может оказаться первым заболеванием в семье [21, 89]. Скрининговое обследование предусматривает следующие этапы: сбор семейного анамнеза и генетический анализ RET-протоонкогена с помощью полимеразной цепной реакции или прямого секвенирования ДНК лимфоцитов крови у всех больных МРЩЖ. Если RET-мутация не выявлена, семейный анамнез отрицательный и отсутствуют фенотипические признаки, характерные для МЭН 2Б, обследование родственников пациента не проводится. Однако приблизительно в 3% случаев наследственного МРЩЖ при генетическом исследовании не удается обнаружить мутацию в гене RET [65]. В связи с этим в тех редких случаях, когда у больного не выявлено RET-мутаций, а в семье имеются 2 случая

МРЩЖ и более, прямые родственники подлежат тщательному клиническому обследованию с обязательным определением уровня кальцитонина (базального и стимулированного) в сыворотке крови в динамике [19, 72]. В случае обнаружения у больного мутации протоонкогена RET проводится поиск других составляющих синдромов МЭН 2А и 2Б и целенаправленное обследование родственников I степени родства для выявления носителей патологического гена. Проводить данное исследование рекомендуется как можно раньше, так как клиническое течение наследственных форм МРЩЖ в большинстве случаев характеризуется высокой степенью агрессивности с ранним развитием регионарных и отдаленных метастазов [31].

Лечение

К лечению носителей патологического гена существует два тактических подхода. Первый подход — выжидательный, подразумевает ежегодное определение стимулированного кальцитонина в сыворотке крови, хирургическое лечение проводят при появлении повышенных его значений. Однако следует учесть, что уже у 50% пациентов на момент первого обнаружения повышенного уровня кальцитонина имеются микро- или макроскопические очаги МРЩЖ [72]. Применение этой тактики обеспечивает излечение примерно у 90% больных, но ее существенным недостатком является вероятность опухолевого поражения ЩЖ к моменту операции, а следовательно, высокий риск развития регионарных метастазов, что увеличивает вероятность рецидива заболевания [72]. Другой, так называемый превентивный, подход к лечению пациентов с наследственным МРЩЖ заключается в выполнении тиреоидэктомии на основании положительного результата генетического анализа. Основным преимуществом превентивной тактики является наименьшая вероятность опухолевой трансформации С-клеток и развития метастазов до операции [45, 48, 76]. Сроки профилактического хирургического лечения до последнего времени определялись в зависимости от клинической формы заболевания. Так, у пациентов с МЭН 2Б рекомендуемый возраст для проведения превентивной тиреоидэктомии (ПТЭ) — первый год жизни ребенка [63] (желательно до 6 мес, а по данным M. Brandi и соавт. — в течение первого месяца жизни) или сразу же после установления диагноза [19, 84], что объясняется ранней манифестацией заболевания у большинства больных с данной формой патологии. У носителей мутации RET-протоонкогена из семьи с МЭН 2А ПТЭ выполняется до 5—6-летнего возраста, а при СМРЩЖ — до 10-летнего возраста [10, 16, 36, 63].

Анализ доступной литературы (табл. 3) выявил следующие тенденции: чем в более старшем возрасте произведена ПТЭ, тем чаще при гистологическом исследовании ткани ЩЖ обнаруживались очаги МРЩЖ или ССН и тем ниже была эффективность лечения [12, 49, 87]; при ПТЭ на фоне повышенного содержания кальцитонина выявляется большее число СКГ и МРЩЖ при гистологическом исследовании, агрессивность течения заболе-

Таблица 3

Международный опыт применения ПТЭ при наследственном МРЩЖ

Источник	Средний возраст больных, годы	Число ПТЭ	Результат гистологического исследования
T. Schmid и соавт. [73]	Неизвестен	3	3 СКГ
H. Roher и соавт. [67]	14	36	1 СКГ 25 МРЩЖ 10 МРЩЖ + регионарные метастазы
K. Frank-Raue и соавт. [26]	10,5	11	5 СКГ 6 микро-МРЩЖ
M. Lallier и соавт. [44]	9,1	6	5 СКГ 1 МРЩЖ
H. Dralle и соавт. [18]	20	75	29 СКГ 43 МРЩЖ 3 МРЩЖ + регионарные метастазы
H. Hotz и соавт. [35]	14	14	5 СКГ 8 МРЩЖ 1 МРЩЖ + регионарные метастазы
A. Murat и соавт. [59]	14,8	36	4 СКГ 2 микро-МРЩЖ + СКГ 30 микро-МРЩЖ
S. Wells и соавт. [88]	Неизвестен	18	4 норма 14 МРЩЖ
E. Kebebew и соавт. [43]	"	3	3 норма
C. Arts и соавт. [4]	9,1	14	13 микро-МРЩЖ
C. Arts [4]			1 МРЩЖ
L. van Heurn и соавт. [83]	3	5	5 МРЩЖ
J. Hoie и соавт. [34]	8,8	4	3 СКГ 1 МРЩЖ + регионарные метастазы
S. Hassett и соавт. [29]	Неизвестен	5	3 СКГ 2 МРЩЖ
G. Wallin и соавт. [86]	13,5	20	9 СКГ 11 МРЩЖ
G. Rodriguez и соавт. [66]	15,2	22	7 СКГ 15 МРЩЖ
A. Lecube и соавт. [46]	Неизвестен	3	1 норма 2 СКГ
K. Kaserer и соавт. [42]	"	15	2 СКГ 13 МРЩЖ и СКГ
G. Fitze и соавт. [25]	26	5	1 норма 2 СКГ 2 МРЩЖ
M. Colombo-Benkmann и соавт. [14]	27	3	3 СКГ
G. Sanso и соавт. [69]	11	18	3 СКГ 14 МРЩЖ + СКГ 1 МРЩЖ + СКГ + регионарные метастазы
C. Spinelli и соавт. [78]	17,4	7	7 МРЩЖ
F. Lombardo и соавт. [50]	Неизвестен	30	12 СКГ 18 МРЩЖ
B. Gonzalez-Yebra и соавт. [28]	"	15	3 СКГ 12 МРЩЖ
S. Belli и соавт. [6]	11	5	5 МРЩЖ + СКГ
T. Kahraman и соавт. [41]	7	16	8 МРЩЖ 3 микро-МРЩЖ 5 инвазивный рак
P. Niccoli-Sire и соавт. [61]	35,2	76	3 норма 9 СКГ 28 МРЩЖ 20 МРЩЖ + СКГ 19 МРЩЖ + регионарные метастазы
Всего ...		476	12 норма (2,5%)

вания связана не только с формой заболевания, но прежде всего — с локализацией и характером мутации в гене RET [13, 49]. Так, P. Niccoli-Sire и соавт. [61] проанализировали 76 случаев ПТЭ: только

у 4% больных обнаружена нормальная ткань ЩЖ, у 29% — СКГ и у 67% — МРЩЖ (из них у 19,6% пациентов уже имелись регионарные метастазы), что может объясняться проведением лечения в доста-

точно поздние сроки (средний возраст на момент операции составил 35,2 года). Следует отметить, что у большинства пациентов (88%) значения кальцитонина (базального и стимулированного) были повышены. В пользу ранних тиреоидэктомий говорят и данные G. Szinnai и соавт. [80], которые проанализировали 260 случаев ПТЭ у больных с синдромом МЭН 2А, из них доля ранних ПТЭ составила 16%. Оказалось, что в группе ранних ПТЭ (до 5-летнего возраста) меньше случаев медулярного рака, регионарного метастазирования и отсутствуют рецидивы заболевания. Кроме того, выявлено, что клиническое течение медулярной карциномы внутри каждой формы (МЭН 2А, СМРЩЖ) может быть разным в зависимости от локализации мутации [80]. Следует отметить, что МРЩЖ у лиц с мутациями в цистеиновых экзонах 10 или 11 манифестирует в более раннем возрасте и имеет более агрессивное течение по сравнению с МРЩЖ у больных, имеющих мутации в нецистеиновых экзонах 13 или 14 [8]. В то же время генетические мутации в цистеин-богатом домене экзона 11 (634-й кодон), чаще встречающиеся при синдроме МЭН 2А, провоцируют чрезвычайно сильную активацию RET-протоонкогена что приводит к ранней манифестации МРЩЖ. Перестройки в цистеиновых доменах экзона 10 (609, 611, 618, 620-й кодоны), имеющие место как при МЭН 2А, так и при СМРЩЖ, вызывают менее выраженную его активацию, и поэтому заболевание развивается немного позже. При мутациях в нецистеиновых доменах экзона 13 и 14 (768, 790, 804-й кодоны) происходит наиболее слабая онкогенная активация, а также наблюдаются слабая активность опухолевого роста и позднее проявление МРЩЖ только в качестве СМРЩЖ [8, 21, 40]. У 56% больных с мутацией в экзоне 13 заболевание манифестирует в 30—50 лет [8], при мутации в экзоне 14 средний возраст манифестации составляет 54,4 года [23].

В 2001 г. предложен консенсус [10] по ведению больных с синдромами МЭН типов 1 и 2, были сформированы группы риска по агрессивности наследственного МРЩЖ с учетом типа мутации (табл. 4) и предложены сроки проведения ПТЭ у носителей пораженных генов: 1) группа высочайшего риска — мутации в 883, 918 и 922-м кодонах; ПТЭ рекомендуется в течение первых 6 мес жизни ребенка; 2) группа высокого риска — мутации в 611, 618, 620 и 634-м кодонах; оперативное вмешательство оптимально до 5-летнего возраста; 3) группа менее высокого риска — мутации в 609, 768, 790, 804 и 891-м кодонах; операция в возрасте 5—10 лет [10]. Однако отдельные позиции данной клас-

сификации признаются не всеми исследователями. Так, некоторые авторы к группе высочайшего риска относят также мутации в 634-м и 618-м кодонах, а к группе высокого риска — мутации в нецистеиновых кодонах [24, 51].

Скрининг других компонентов МЭН типа 2

Следует обратить внимание на то, что ПТЭ предотвращает развитие медулярной карциномы у носителей мутантного гена RET, но выдвигает на первый план другие компоненты синдромов МЭН типа 2 — феохромоцитому (феохромобластому) и гиперпаратиреоз, поэтому были предложены алгоритмы ранней их диагностики [10]. Биохимический скрининг на наличие патологии надпочечников (определение катехоламинов, метанефрина, норметанефрина, ванилилминдальной кислоты) у лиц с мутациями из групп высочайшего и высокого риска проводится ежегодно. Исследования рекомендуют проводить с 5—7-летнего возраста, так как феохромоцитому крайне редко встречается у детей до 5 лет, или с момента выявления мутации. В семьях с мутациями из группы менее высокого риска, особенно в 609, 768, val804met и 891-м кодонах, скрининг можно начать в более поздние сроки и проводить реже. Некоторые авторы предлагают также дополнить скрининг выполнением КТ, начиная с 15 лет, один раз в 3—5 лет у всех больных и носителей из семей, где имели место случаи феохромоцитомы (бластомы) [10]. Для своевременного выявления гиперпаратиреоза выполняется ежегодное исследование уровня кальция (желательно ионизированного) и паратгормона у лиц с мутациями в 634-м кодоне, имеющих максимальный риск развития гиперпаратиреоза; у больных и носителей RET-мутаций в 609, 611, 618, 620, 790 и 791-м кодонах — каждые 2—3 года, а при наличии в семье случая гиперпаратиреоза — чаще. Поскольку мутации в 768, val804met и 891-м кодонах очень редко приводят к патологии паращитовидных желез, скрининг в этих случаях не проводится [10, 72].

Таким образом, очевидно, что молекулярно-генетические методы исследования позволяют значительно улучшить клиническую и доклиническую диагностику наследственных (семейных) случаев МРЩЖ. Генетический скрининг должен войти в рутинный алгоритм обследования при подозрении на наследуемый характер заболевания, а выявленная взаимосвязь генотипа (локализация мутации в гене RET) и фенотипа (клинический вариант, течение и прогноз заболевания) при данной патологии должна учитываться в выборе клинической тактики ведения пациентов.

Таблица 4

Группы риска по агрессивности наследственного МРЩЖ с учетом типа мутации и сроки проведения ПТЭ

Группа риска	Мутация в кодоне	Срок проведения ПТЭ
Высочайший риск	922, 918, 883	Первые 6 мес жизни ребенка
Высокий риск	634, 620, 618, 611	В возрасте до 5 лет
Менее высокий риск	891, 804, 790, 791, 768, 609	В возрасте 5—10 лет

ЛИТЕРАТУРА

- Бржезовский В. Ж., Шенталь В. В., Любаев В. Л. и др. // Современ. онкол. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 9—14.
- Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — СПб., 2001. — С. 261—281.
- Agulid F., Vazquez G., Cadilla C. L. et al. // Proceedings of the 81-st Annual Meeting of the Endocrine Society. — San Diego, 1999. — P. 531; Abstr. P3-435.
- Arts C. H., Bax N. M., Jansen M. et al. // Ned. T. Geneesk. — 1999. — Vol. 143, N 2. — P. 98—104.

5. Ball D. W., Baylin S. B., De Bustros A. C. Medullary Thyroid Carcinoma. Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. — Philadelphia, 2000. — P. 930–943.
6. Belli S., Storani M. E., Deurisboure R. J. et al. // *Medicina (B. Aires)*. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 41–45.
7. Berndt I., Reuter M., Saller B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 770–774.
8. Boccia L. M., Green J. S., Joyce C. et al. // *Clin. Genet.* — 1997. — Vol. 51, N 2. — P. 81–85.
9. Bolino A., Schuffenecker I., Luo Y. et al. // *Oncogene*. — 1995. — Vol. 10, N 12. — P. 2415–2419.
10. Borrego S., Eng C., Sanchez B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3361–3364.
11. Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5658–5671.
12. Carlson K. M., Bracamontes J., Jackson C. E. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — Vol. 55, N 6. — P. 1076–1082.
13. Caron P., Attie T., David D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2731–2733.
14. Colombo-Benkmann M., Bramswig J., Hoppner W. et al. // *Wld J. Surg.* — 2002. — Vol. 26, N 10. — P. 1286–1290.
15. Cushman P. Jr. // *Am. J. Med.* — 1962. — Vol. 32, N 3. — P. 352–360.
16. Da Silva A. M., Maciel R. M., Da Silva M. R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5438–5443.
17. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, N 7. — P. 851–856.
18. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744–750.
19. Dunn J. M., Farndon J. R. // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80, N 1. — P. 6–9.
20. Edery P., Lyonnet S., Mulligan L. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 378–380.
21. Eng C., Mulligan L. M., Smith D. P. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 123–127.
22. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // *J. A. M. A.* — 1996. — Vol. 276, N 19. — P. 1575–1579.
23. Fattoruso O., Quadro L., Libroa A. et al. // *Hum. Mut.* — 1998. — Suppl. 1. — P. S167–S171.
24. Feldman G. L., Edmonds M. W., Ainsworth P. J. et al. // *Surgery*. — 2000. — Vol. 128, N 1. — P. 93–98.
25. Fitze G., Schierz M., Bredew J. et al. // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, N 5. — P. 509–514.
26. Frank-Raue K., Hoppner W., Buhr H. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1997. — Vol. 105. — Suppl. 4. — P. 76–78.
27. Gimm O., Marsh D. J., Andrew S. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3902–3904.
28. Gonzalez-Yebra B., Medrano M. E., Mantilla A. et al. // *Endocr. Pathol.* — 2003. — Vol. 14, N 1. — P. 71–80.
29. Hassett S., Costigan C., McDermott M. et al. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 334–336.
30. Hazard J. B., Hawk W. A., Crile G. Jr. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1959. — Vol. 19, N 1. — P. 152–161.
31. Hidalgo M. A., Medrano M. E., Rodriguez S. et al. // *J. Exp. Clin. Res.* — 1998. — Vol. 17, N 2. — P. 149–152.
32. Hofstra R. M. W., Landsvater R. M., Ceccherini I. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 375–376.
33. Hofstra R. M. W., Fattoruso O., Quadro L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 4176–4178.
34. Hoie J., Heimdal K., Nesland J. M. et al. // *T. Norske Laegeforen.* — 2000. — Vol. 120, N 27. — P. 3249–3252.
35. Hotz H. G., Runkel N. S., Frank-Raue K. et al. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 170–173.
36. Huang S.-M., Kuo M.-S., Jin Y.-T. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 100, N 4. — P. 274–276.
37. Ikeda I., Ishizaka Y., Tahira T. et al. // *Oncogene*. — 1990. — Vol. 5, N 9. — P. 1291–1296.
38. Ito S., Iwashita T., Asai N. et al. // *Cancer Res.* — 1997. — Vol. 57, N 14. — P. 2870–2872.
39. Iwamoto T., Taniguchi M., Asai N. et al. // *Oncogene*. — 1993. — Vol. 8, N 4. — P. 1087–1091.
40. Iwashita T., Kato M., Murakami H. et al. // *Oncogene*. — 1999. — Vol. 18, N 26. — P. 3919–3922.
41. Kahrman T., de Groot J. W., Rouwe C. et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 29, N 4. — P. 331–335.
42. Kaserer K., Scheuba C., Neuhold N. et al. // *Wien. Klin. Wschr.* — 2002. — Bd 114, N 7. — S. 274–278.
43. Kebebew E., Tresler P. A., Siperstein A. E. et al. // *Thyroid*. — 1999. — Vol. 9, N 2. — P. 127–131.
44. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 6, N 3. — P. 134–140.
45. Learoyd D. L., Marsh D. J., Richardson A.-L. et al. // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132, N 9. — P. 1022–1025.
46. Lecube A., Hernandez C., Oriola J. et al. // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, N 5. — P. 509–514.
47. Lewinski A. // *Endocr. Regul.* — 2000. — Vol. 34. — P. 99–113.
48. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331, N 1. — P. 828–835.
49. Lips C. J. M., Hoppener J. W. M., Thijssen J. H. H. // *Ann. Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 38. — P. 168–179.
50. Lombardo F., Baudin E., Chieffari E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 1674–1680.
51. Machens A., Gimm O., Hinze R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1104–1109.
52. Marsh D. J., Mulligan L. M., Eng C. // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 168–178.
53. Mathew C. G. P., Chin K. S., Easton D. F. et al. // *Nature*. — 1987. — Vol. 328, N 6130. — P. 527–528.
54. Miyauchi A., Futami H., Yokozawa T. et al. // *Jpn. J. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 90, N 1. — P. 1–5.
55. Mulligan L. M., Kwok J. B. J., Healey C. S. et al. // *Nature*. — 1993. — Vol. 363, N 6428. — P. 458–460.
56. Mulligan L. M., Eng C., Healey C. S. et al. // *Nature Genet.* — 1994. — Vol. 3, N 6. — P. 70–74.
57. Mulligan L. M., Marsh D. J., Robinson B. G. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 343–346.
58. Mulligan L. M., Ponder B. A. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, N 7. — P. 1989–1995.
59. Murat A., Modigliani E., Conte-Devolx B. et al. // *Ann. Chir.* — 1998. — Vol. 52, N 5. — P. 455–460.
60. Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3746–3753.
61. Niccoli-Sire P., Murat A., Rohmer V. et al. // *Surgery*. — 2003. — Vol. 134, N 6. — P. 1029–1036.
62. Nilsson O., Tisell L. E., Jansson S. et al. // *J. A. M. A.* — 1999. — Vol. 281, N 17. — P. 1587–1588.
63. O'Riordan D. S., O'Brein T., Weaver A. L. et al. // *Surgery*. — 1994. — Vol. 116, N 6. — P. 1017–1023.
64. Pigny P., Bauters C., Wemeau J. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1700–1704.
65. Randolph G. W. // *Cancer Control*. — 2000. — Vol. 7, N 3. — P. 253–261.
66. Rodriguez G. J., Balsalobre M. D., Pomares F. et al. // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 195, N 2. — P. 159–166.
67. Rohrer H. D., Simon D., Goretzki P. E. et al. // *Chirurg.* — 1995. — Bd 66, N 12. — S. 1196–1202.
68. Romeo G., Ronshetto P., Luo Y. et al. // *Nature*. — 1994. — Vol. 367, N 6461. — P. 377–378.
69. Sanso G. E., Domene H. M., Garcia R. et al. // *Cancer*. — 2002. — Vol. 94, N 2. — P. 323–330.
70. Santoro M., Rosati R., Grieco M. et al. // *Oncogene*. — 1990. — Vol. 5, N 10. — P. 1595–1598.
71. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // *Science*. — 1995. — Vol. 267, N 5196. — P. 381–383.
72. Schlumberger M. // *Thyroid Int.* — 2000. — N 4. — P. 3–8.
73. Schmid T., Muhlth H. P., Spelsberg F. // *Chirurg.* — 1994. — Bd 65, N 1. — S. 48–49.
74. Seri M., Celli I., Bersos N. et al. // *Clin. Genet.* — 1997. — Vol. 51, N 2. — P. 86–90.
75. Simpson N. E., Kidd K. K., Goodfellow P. J. et al. // *Nature*. — 1988. — Vol. 328, N 5892. — P. 528–530.
76. Skinner M. A., Wells S. A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 6, N 3. — P. 134–140.
77. Smith D. P., Houghton C., Ponder B. A. J. // *Oncogene*. — 1997. — Vol. 15, N 10. — P. 1213–1217.
78. Spinelli C., Puccini M., Bertocchini A. et al. // *Pediatr. Med. Chir.* — 2002. — Vol. 24, N 1. — P. 53–57.
79. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // *Medicine (Baltimore)*. — 1968. — Vol. 47, N 5. — P. 371–409.
80. Szinnai G., Meier C., Komminoth P. et al. // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111, N 2. — P. e132–e139.
81. Takahashi M., Ritz J., Cooper G. M. // *Cell*. — 1985. — Vol. 42, N 2. — P. 581–588.
82. Tessitore A., Sinisi A. A., Pasquali D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 10. — P. 3522–3527.
83. van Heurn L. W., Schaap C., Sie G. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 4. — P. 568–571.

84. Vasan H. F. A., Van Der Feltz M., Raue F. et al. // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152, N 6. — P. 1250—1252.
85. Verga U., Fugazzola L., Cambiaghi S. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2003. — Vol. 59, N 2. — P. 156—161.
86. Wallin G., Bondesson A. G., Farnebo L. O. et al. // Lakartidningen. — 2001. — Vol. 98, N 25. — P. 3024—3028.
87. Wells S. A. Jr., Chi D. D., Toshima K. et al. // Ann. Surg. — 1994. — Vol. 220, N 3. — P. 237—247.
88. Wells S. A. Jr., Skinner M. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1998. — Vol. 106, N 1. — P. 29—34.
89. Wohlk N., Cote G. J., Bugalho M. M. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 10. — P. 3740—3745.

Поступила 18.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616-008.923.2-02:616.453-006

П. С. Ветшев, В. И. Подзолков, А. В. Родионов, Г. В. Полунин

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ: К 50-ЛЕТИЮ ОПИСАНИЯ СИНДРОМА КОННА

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН Ю. Л. Шевченко),
Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова (дир. — проф. В. А. Сулимов) ММА
им. И. М. Сеченова

Реальное научное знание получают не из полета фантазии, которая лишь иногда дает иллюзию прогресса, а из мучительной методичной и рутинной работы, приводящей к научным конкретным фактам, из которых складывается ясное видение законов жизни

Камилло Гольджи

Из истории

В 2005 г. исполнилось 50 лет со времени описания Джеромом Конном (J. Conn) артериальной гипертензии (АГ), вызванной гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников [41].

Дж. Конн (24 сентября 1907 г.—11 июня 1981 г.) — американский эндокринолог, основные работы которого посвящены изучению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и регуляции экскреции электролитов, а также углеводного обмена (влияние питания на секрецию инсулина, исследование толерантности к глюкозе). Наибольшую известность ему принесли работы, посвященные диагностике первичного гиперальдостеронизма (ПГА).



Джером Конн (1907—1981).

После окончания медицинской школы Мичиганского университета Дж. Конн в течение года специализировался по хирургии, но затем, увлеченный изучением проблем обмена веществ, навсегда связал свою судьбу с эндокринологией.

С началом Второй мировой войны, во время которой армия США вела активные боевые действия в южной части Тихого океана, весьма актуальным стал вопрос об адаптации военнослужащих к условиям тропической жары. Поэтому в 1943 г. Дж. Конн занялся изучением потерь электролитов с биологическими жидкостями и проблемами гормональной регуляции водно-электролитного обмена. Полученные результаты позволяли сделать вывод о ведущем влиянии гормонов надпочечников на водно-электролитный обмен. Однако до окончательного подтверждения гипотезы прошло еще несколько лет. В 1954 г. в клинику, где работал Дж. Конн, поступила 34-летняя пациентка, у которой в течение 7 лет отмечались эпизоды мышечной слабости, вплоть до параличей ног, а также судороги в руках. При первичном обследовании обращали на себя внимание тяжелая гипокалиемия и алкалоз. У больной не было признаков гиперкортицизма, что приводило к мысли о селективном избытке минералокортикоидов. Более 7 мес группа исследователей под руководством Дж. Конна проводила скрупулезное обследование пациентки. При тепловой нагрузке в анализах пота неоднократно выявляли более низкую экскрецию натрия, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, отмечали постоянный отрицательный калиевый баланс при низком уровне калия в плазме. Проведение биологических проб с введением мочи больной крысам с удаленными надпочечниками приводило к улучшению физиологических функций у лабораторных животных, что позволяло исследователям предполагать избыточное содержание минералокортикоидов в