

для представителей обеих подгрупп превышают значение, равное 1). Особенно высоки значения КЗ в подгруппе детей, облученных частично внутриутробно и частично в первые недели после рождения, причем среди них заболеваемость значимо выше, чем в контроле, как у мальчиков, так и у девочек. Заболеваемость среди облученных только *in utero* (подгруппа 2) не столь высока, и значимость ее отличия от данных контроля проявляется при объединении показателей мальчиков и девочек.

На наш взгляд, эти факты можно связать с тем обстоятельством, что у облученных детей из подгруппы 1 инкорпорация йода- ^{131}I после рождения происходит непосредственно при грудном вскармливании содержащим этот радионуклид материнским молоком, тогда как у детей из подгруппы 2 радиойод мог поступать в их организм из тела матери только через плаценту в значительно меньшем количестве. Таким образом, можно полагать, что у детей подгруппы 1 в ЩЖ попадало большее количество ^{131}I , вызывая, соответственно, более существенные изменения в железе, что в дальнейшем и проявлялось более высокой заболеваемостью тиреопатиями. Это соображение подтверждается анализом этиологических фракций, который показывает, что при отсутствии облучения среди детей из подгруппы 1 патология ЩЖ не развилась бы в 74,5% случаев, тогда как среди детей из подгруппы 2 — только в 45,2% случаев, т. е. для первых фактор облучения играет существенно более важную роль, чем для вторых.

Еще одной особенностью представленных данных является то, что заболеваемость среди девочек (как облученных, так и у контрольной группы) выше, чем среди мальчиков. По-видимому, это проявление общих гендерных закономерностей, поскольку известно, что женщины вообще страдают тиреоидной патологией чаще, чем мужчины [3], и, как видно, при воздействии неблагоприятных экологических факторов это проявляется уже с детских лет.

Выводы

1. По данным многолетнего когортного исследования, облучение ЩЖ за счет инкорпорации техногенного ^{131}I на фоне умеренного йодного дефицита как внутриутробно, так и в первые недели после рождения (до 13 нед) способствует существенному росту заболеваемости тиреопатиями уже в первые 11–12 лет жизни облученных детей по сравнению с необлученными. При этом выше заболеваемость среди детей, облученных частично *in utero* и частично в неонатальном и раннем грудном периодах жизни во время вскармливания материнским молоком.

2. Патологии ЩЖ у девочек встречались чаще, чем у мальчиков, как облученных, так и необлученных, и это различие было более выражено среди детей, облученных частично *in utero* и частично в первые недели после рождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию: Пер. с англ. — Таллин, 1996.
2. Биглах Р., Бонита Р., Кзельстрем Т. Основы эпидемиологии: Пер. с англ. — Женева, 1994.
3. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — Изд. 4-е. — М., 1990.
5. Моршина Т. Н., Бобовникова Ц. И., Корпусова Ю. В. и др. // Гиг. и сан. — 1994. — № 3. — С. 45–47.
6. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991.
7. Орлов М. Ю., Сныков В. П., Хваленский Ю. А., Волокитин А. А. // Атомная энергия. — 1996. — Т. 80, вып. 6. — С. 466–471.
8. Париков Е. М., Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф. // Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных: Сборник научных трудов. — Обнинск; М., 1994. — Вып. 2. — С. 201–207.
9. Цыб А. Ф. // Мед. радиол. — 1998. — Т. 43, № 1. — С. 18–23.
10. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. — М., 2004.
11. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization: The Document WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994.

Поступила 09.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.6-055.5/.7-07-08

У. В. Румянцева¹, П. О. Румянцев¹, А. А. Ильин¹, Д. В. Залетаев², В. С. Медведев¹

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ СЕМЕЙНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

С целью улучшить диагностику и лечение семейного рака щитовидной железы проведен сравнительный анализ 32 случаев наследственного медуллярного рака щитовидной железы (НМРЩЖ) и 95 спорадических МРЩЖ (СпМРЩЖ), 44 семейных папиллярных РЩЖ (СПРЩЖ) и 172 спорадических. Изучен 101 образец ДНК больных МРЩЖ и их родственников. У 6 больных СПРЩЖ проведен поиск мутаций в генах *BRAF* и *RET/PTC*.

Частота семейного РЩЖ составила 6,6%, НМРЩЖ — 26,5%, СПРЩЖ — 4,3%. Средний возраст больных НМРЩЖ и СпМРЩЖ — $30,1 \pm 13,6$ и $46,3 \pm 13,1$ года ($p < 0,0001$), мультицентричность — 87,5 и 36,8% ($p < 0,0001$) и билатеральность — 87,5 и 0% ($p < 0,0001$) соответственно. Наследственные *RET*-мутации обнаружены в 16 семьях. Выявлено 8 бессимптомных носителей *RET*-мутации, у 3 из них выполнена превентивная тиреоидэктомия. Наиболее частая мутация — в 634-м кодоне (63,6% случаев), при которой выявлены наиболее ранняя манифестация и агрессивное течение заболевания. Скрининг синдрома МЭН 2 в 1,8 раза (с 31,2 до 51,2%) эффективнее. У матери и дочери с СПРЩЖ обнаружена "молчащая" мутация в 891-м кодоне 15-го экзона гена *RET*.

Генетическое обследование родственников больных НМРЩЖ позволило диагностировать заболевание на ранней стадии и провести превентивное хирургическое лечение. Агрессивность НМРЩЖ обуславливает необходимость выполнения тотальной тиреоидэктомии. Отсутствие различий в клиническом течении семейного и спорадического ПРЩЖ предопределяет единую лечебную тактику.

Ключевые слова: наследственный медуллярный рак щитовидной железы, синдром МЭН 2, RET-мутации, генетический скрининг, лечебная тактика, семейный папиллярный рак щитовидной железы.

Thirty-two cases of hereditary medullary thyroid carcinoma (HMTc) and 95 sporadic HMTc (SHMTc), 44 familial papillary TC (FPTC), and 172 sporadic cases were comparatively analyzed to improve the diagnosis and treatment of familial thyroid cancer. A hundred and one DNA samples from patients with MTC and their relatives were examined. BRAF and RET/PTC gene mutations were investigated in 6 patients with FPTC. The frequencies of familial TC, HNTc, and FPTC were 6.6, 26.5, and 4.3%, respectively. The mean age of patients with HMTc and SHMTc was 30.1 ± 13.6 and 46.3 ± 13.1 years, respectively ($p < 0.0001$); tumor multicentricity was 87.5 and 36.8% ($p < 0.0001$) and bilaterality was 87.5 and 0%, respectively ($p < 0.001$). Inheritable RET mutations were detected in 16 families. Eight asymptomatic carriers of RET mutations were revealed; 3 of them underwent preventive thyroidectomy. There was the commonest (63.6%) codon 634 mutation in which the earliest manifestation and aggressive course of the disease were observed. The efficiency of screening for type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome increased by 1.8 times (from 31.2 to 51.2%). In the mother and daughter with FPTC, silent mutation was found in codon 891 of RET gene exon 15. Genetic examination of the relatives of patients with HMTc made it possible to diagnose the disease at its early stage and to perform preventive surgical treatment. The aggressiveness of HMTc makes it necessary to make total thyroidectomy. The absence of differences in the clinical course of familial and sporadic PTC predetermines uniform treatment policy.

Key words: hereditary medullary thyroid carcinoma, type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome, RET mutations, genetic screening, treatment policy, familial papillary thyroid carcinoma.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — это злокачественная опухоль из С-клеток, которая в 25–30% случаев имеет наследственный характер [8]. За рубежом у больных наследственным МРЩЖ (НМРЩЖ) и их кровных родственников проводят генетический поиск герминальных мутаций RET-протоонкогена [12]. Их носителям рекомендуется превентивная тиреоидэктомия (ПТЭ) [7, 9, 10]. Данный генетический скрининг с целью ранней диагностики и лечения оправдан ввиду высокой клинической агрессивности заболевания [13]. В России он не входит в диагностический алгоритм МРЩЖ [1–6]. В зарубежной литературе имеются сообщения о случаях семейного дифференцированного РЩЖ (СДРЩЖ), который составляет 3–7% из всех случаев ДРЩЖ [14]. Генетических мутаций, приводящих к их развитию, до сих пор не обнаружено. Остаются неизученными особенности клинического течения СДРЩЖ, поэтому нет единой точки зрения в отношении лечебной тактики [11, 15, 16].

Материалы и методы

В 83 (6,6%) из 1254 случаев выявлен семейный РЩЖ. НМРЩЖ обнаружен у 35 (26,5%) из 132 больных. Из 16 семей с НМРЩЖ изолированный семейный МРЩЖ (СМРЩЖ) диагностирован в 6 (37,5%), синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а типа — в 9 (56,2%) семьях, МЭН 2б — в 1 (6,3%) семье. Случаи СДРЩЖ составили 48 (4,3%) из 118 и были представлены папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ). Для анализа заболевания НМРЩЖ и спорадическим МРЩЖ (СпМРЩЖ) сформированы 2 группы: 1-я — 32 случая НМРЩЖ, 2-я — 95 больных СпМРЩЖ. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,5 и 1:1,6 соответственно. Возраст больных НМРЩЖ и

СпМРЩЖ варьировал от 7 до 66 лет (в среднем $30,1 \pm 13,6$ года) и от 11 до 79 лет (в среднем $46,3 \pm 13,1$ года) соответственно. Период наблюдения за пациентами с НМРЩЖ — от 1,5 года до 18 лет, в среднем $6,5 \pm 4,5$ года, за пациентами с СпМРЩЖ — от 1 года до 9 лет, в среднем $4,3 \pm 2,7$ года. Для сравнительного анализа больные ДРЩЖ были также распределены на 2 группы: 1-я группа — 44 пациента с семейным ПРЩЖ (СПРЩЖ), 2-я — 172 больных спорадическим ПРЩЖ (СпПРЩЖ). Соотношение мужчин и женщин с СПРЩЖ составило 1:7, с СпПРЩЖ — 1:4. Возраст

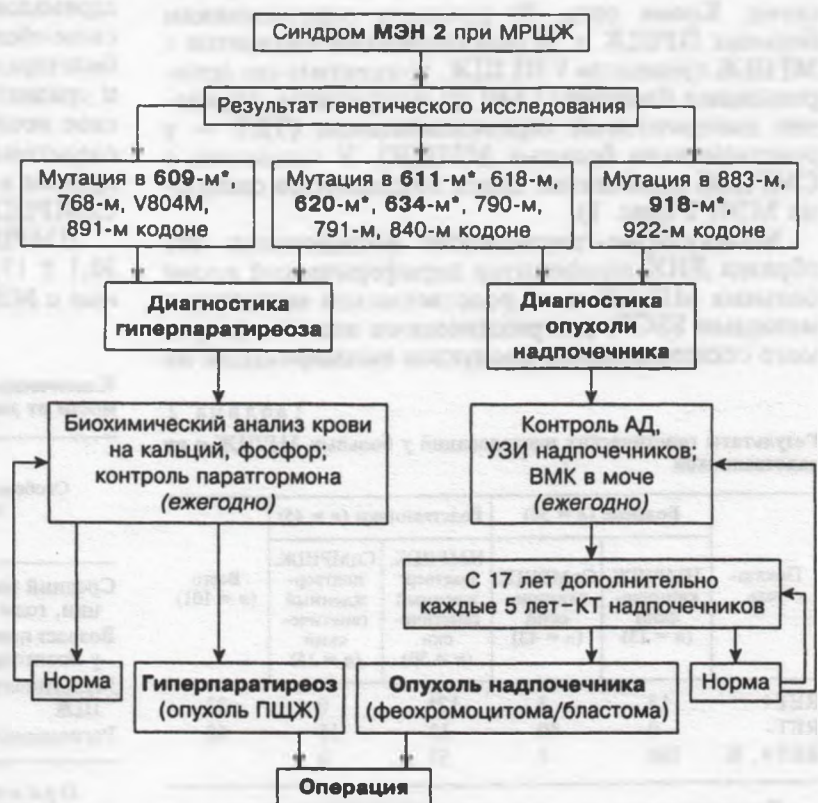


Рис. 1. Алгоритм клинко-генетической диагностики синдрома МЭН 2.

Таблица 1

Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика спорадического и наследственного МРЩЖ

Критерий	МРЩЖ (n = 95)	НМРЩЖ (n = 32)	Достоверность различий **
Соотношение по полу (м/ж)	1:1,6	1:2,5	p = 0,41
Средний возраст, годы	46,3	30,1	p < 0,0001
Мультицентричность опухоли в ЩЖ	35 (36,8)	28 (87,5)	p < 0,0001
Билатеральность (поражение обеих долей ЩЖ) опухоли	0 (0)	28 (87,5)	p < 0,0001
Собственная капсула опухоли	21 (22,1)	7 (23,1)	p = 1,0
Прорастание капсулы ЩЖ	29 (30,9)	1 (3,8)	p = 0,0041
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	53 (55,8)	15 (46,9)	p = 0,42
Отдаленные метастазы	12 (12,6)	2 (6,3)	p = 0,52
Рецидивы (спустя 5 лет)	30 (32,0)	8 (25)	p = 0,66
Выживаемость (через 5 лет)	92 (97)	30 (94)	p = 0,61
Сопутствующий узловый зоб	7 (7,2)	0 (0)	p = 0,34
Сопутствующий ХАИТ	7 (7,2)	10 (30,8)	p = 0,0038
Сопутствующая ФА	6 (6,2)	0 (0)	p = 0,34
Сопутствующий РЩЖ*	2 (2,1)	2 (6,3)	p = 0,2

Примечание. Здесь и в табл. 4: ФА — функциональная автономия. * — другой гистологический тип; ** — тест Фишера. Здесь и в табл. 3—5 — в скобках процент.

больных спорадическим и семейным ПРЩЖ варьировал от 12 до 76 лет (в среднем $35,9 \pm 16,1$ года) и от 10 до 65 лет (в среднем $35,3 \pm 15,3$ года) соответственно. Период наблюдения за пациентами с СПРЩЖ — от 6 мес до 9 лет (в среднем $4,6 \pm 3,7$ года), за больными СпПРЩЖ — от 1 года до 9 лет (в среднем $5,1 \pm 3,9$ года).

Всех пациентов обследовали по стандартной схеме. Кроме того, 70 кровным родственникам больных ПРЩЖ и 74 родственникам пациентов с МРЩЖ проведено УЗИ ЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) по показаниям, определен сывороточный тиреоглобулин (ТКТ — у родственников больных МРЩЖ). У пациентов с СМРЩЖ проводился поиск компонентов синдрома МЭН 2 (рис. 1).

Молекулярно-генетические исследования 101 образца ДНК лимфоцитов периферической крови больных МРЩЖ и их родственников выполнены методами SSCP, рестрикционного анализа и прямого секвенирования продуктов амплификации на

Таблица 2

Результаты генетических исследований у больных МРЩЖ и их родственников

Показатель	Больные (n = 56)		Родственники (n = 45)		Всего (n = 101)
	НМРЩЖ клинический (n = 13)	СпМРЩЖ клинический (n = 43)	НМРЩЖ подтвержденный генетический (n = 30)	СпМРЩЖ подтвержденный генетический (n = 15)	
RET+	13	3	17*	0	33
RET-	0	40	13	15	68
RET+, %	100	7	57	0	

Примечание. * — 9 больных и 8 носителей RET-мутации без клиничко-лабораторных проявлений заболевания.

предмет герминальных точковых мутаций в 10, 11, 13, 14, 15, 16-м экзонах гена RET центромерного участка 10-й хромосомы. У 6 пациентов СПРЩЖ проведен поиск герминальных нарушений в генах BRAF и RET/PTC.

Объем хирургического вмешательства известен у 33 из 35 больных НМРЩЖ (у 30 человек с НМРЩЖ и 3 носителей RET-мутации). Тотальная тиреоидэктомия (ТТЭ) выполнена у 28 (85%) пациентов, остальным проведены органосохраняющие операции. В 21 (64%) случае выполнена регионарная лимфодиссекция. У 57 (60%) из 95 больных СпМРЩЖ была проведена ТТЭ, у остальных — органосохраняющие операции. Вмешательство на лимфоколлекторе шеи выполнено у 57 (60%) пациентов.

При СПРЩЖ и СпПРЩЖ лечебная тактика была сопоставима. ТТЭ выполнена у 17 (38%) и 74 (43%) больных, гемитиреоидэктомия — у 18 (41%) и 80 (47%) соответственно, субтотальная тиреоидэктомия — в 6 (14%) и 18 (10%) случаях соответственно, резекция доли ЩЖ — у 3 (7%) больных СПРЩЖ. Лимфодиссекция проведена в 24 (55%) и 98 (57%) случаях соответственно.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью MS Excel 2000. Достоверность различий оценивали с использованием точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Наследственный медулярный рак щитовидной железы. В 13 семьях НМРЩЖ заподозрен при сборе семейного анамнеза (МРЩЖ и/или симпатoadреналовые кризы у родственников) и клиническом обследовании больных (мультицентричность, билатеральность очагов и их локализация в верхней и средней трети долей ЩЖ при УЗИ). Генетическое исследование позволило верифицировать наследственный характер заболевания в 16 семьях, причем в 3 из них ранее был установлен диагноз СпМРЩЖ.

НМРЩЖ клинически проявлялся в возрасте $30,1 \pm 13,6$ года. Наиболее молодыми были больные с МЭН 2а и МЭН 2б: $29,7 \pm 14,4$ года и 20 лет

Таблица 3

Клиническая характеристика наследственных случаев в зависимости от локализации мутаций

Особенность клинических проявлений	Кодон (n = 28***)		
	634-й (n = 18)	611-й, 620-й**, 791-й, 808-й (n = 9)	918-й (n = 1)
Средний возраст манифестации, годы	23,4	48,1	20
Возраст повышения уровня ТКТ у носителей мутации	8,8*	23**	-
Мультицентричность опухоли в ЩЖ	17 (94,4%)	6 (66,7%)	+
Регионарное метастазирование	8 (44,4%)	2 (22,2%)	+

Примечание. * — 4 случая; ** — 1 случай; *** — 5 носителей RET-мутации не оперированы. Здесь и в табл. 4, 5 подчерк — отсутствие данных.

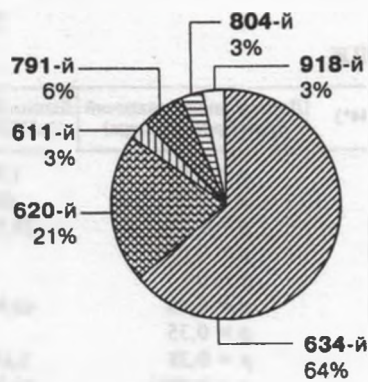


Рис. 2. Распределение мутаций гена RET при наследственных формах МРЩЖ.

(1 случай) соответственно. Средний возраст пациентов с СМРЩЖ — $31,7 \pm 12,9$ года. У 28 (87,5%) из 32 больных НМРЩЖ при гистологическом исследовании обнаружены мультицентричный и билатеральный характер роста опухоли. У 4 пациентов с одиночными фокусами МРЩЖ в противоположной доле ЩЖ выявлены очаги С-клеточной гиперплазии. Регионарные метастазы обнаружены у 15 (47%) больных, отдаленные — у 2 (6%). Рецидивы выявлены у 25% обследованных.

Результаты сравнительного анализа наследственного и спорадического МРЩЖ представлены в табл. 1. При НМРЩЖ заболевание развивалось в более молодом возрасте, отличалось мультицентричным и билатеральным поражением ЩЖ, а также сочетанием с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ). При СМРЩЖ отмечено достоверно большее число случаев прорастания капсулы ЩЖ (стадия pT₄).

При генетическом анализе 101 образца ДНК обнаружены RET-мутации у 30 человек: 13 больных и 17 родственников. Результаты данного анализа приведены в табл. 2. Спектр и частота встречаемости мутаций отражены на рис. 2.

Выявлена зависимость клинико-морфологических особенностей МРЩЖ от локализации RET-мутаций (табл. 3). Средний возраст больных был наименьшим при мутации в 634-м кодоне (23,4 года). Регионарные метастазы также чаще выявлялись у пациентов с данной мутацией (в 44,4% случаев). Мультицентричность опухоли чаще наблюдалась при мутациях в 10-м и 11-м цистеиновых экзонах (620-й кодон

— 100% больных, 634-й кодон — 94,4%). В 7 из 9 семей с МЭН 2а имелась мутация в 634-м кодоне, в 2 — в 611-м и 804-м кодонах. В 6 семьях с СМРЩЖ обнаружены мутации в 634, 620 и 791-м кодонах (по 2 случая на каждую мутацию). У единственного больного с синдромом МЭН 2б выявлена типичная мутация в 918-м кодоне.

На момент обнаружения заболевания диагноз МЭН 2а имели 5 (31,2%) семей из 16. В результате проведенного скрининга гиперпаратиреоза и опухолей надпочечников (рис. 3) еще в 4 семьях с СМРЩЖ выявлен синдром МЭН 2а (всего 9 семей — 56,2%).

Сравнительный анализ лечебной тактики при наследственном и спорадическом МРЩЖ обнаружил большое число органосохраняющих операций, выполненных при СМРЩЖ (энуклеация узла, гемитиреоидэктомия (ГТЭ), субтотальная тиреоидэктомия (СТТЭ) — 38 (40%) из всех прооперированных больных). ТТЭ проведено у 57 (60%) пациентов с СМРЩЖ, 28 (85%) больным НМРЩЖ выполнена ТТЭ, 4 (12%) — СТТЭ и 1 (3%) — ГТЭ. При СМРЩЖ рецидив рака в ткани ЩЖ возник

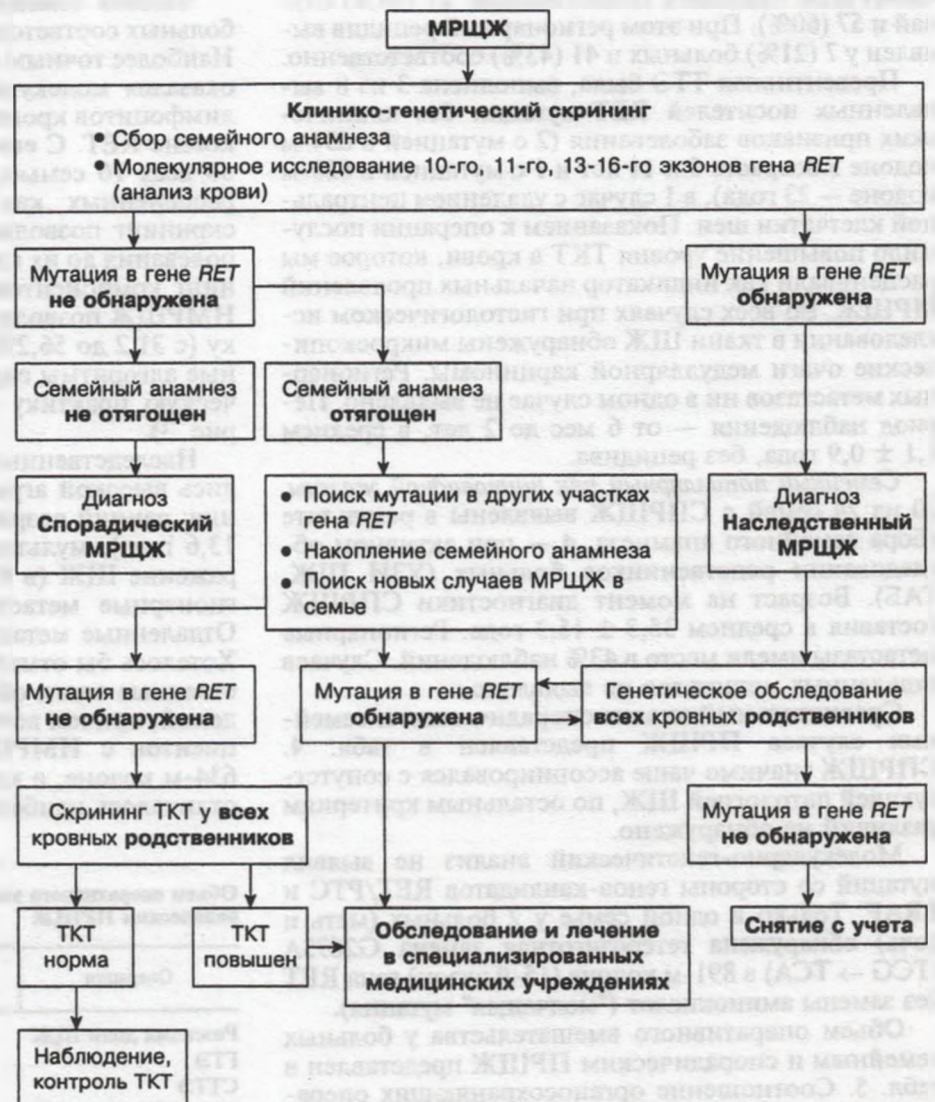


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных форм МРЩЖ.

Таблица 4

Клинико-морфологическая характеристика спорадических и семейных случаев ПРЩЖ

Критерий	СПРЩЖ (n = 172)	ПРЩЖ (n = 44*)	Достоверность различий (критерий Фишера)	Данные Uchino S., 2002 СпПРЩЖ/СПРЩЖ
Соотношение по полу (м/ж)	1:4	1:7	p = 0,078	1:9,8/1:7,3
Средний возраст, годы	35,9	35,3	p = 0,98	48,5/49,1
Мультицентричность	49 (28,5)	14 (31,8)	p = 0,71	28,5%/40,7%
Наличие вокруг опухоли собственной капсулы	47 (27,3)	19 (43,2)	p = 0,075	-
Прорастание капсулы ЩЖ	21 (12,2)	6 (14,6)	p = 0,8	-
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	74 (43,0)	16 (36,4)	p = 0,49	40,9%/44,6%
Отдаленные метастазы	6 (3,5)	0	p = 0,35	-
Рецидив заболевания (за 4,5 года)	17 (9,9)	2 (4,5)	p = 0,38	9,6%/16,3%
Сопутствующий узловый зоб	2 (1,2)	9 (20,5)	p < 0,0001	42,3%/57,4%
Сопутствующий ХАИТ	23 (13,4)	18 (40,9)	p < 0,0001	14,7%/17,1%
Сопутствующая ФА	3 (1,7)	5 (13,6)	p < 0,0027	-

Примечание. * — 4 больным точные подробные гистологические исследования не проводили.

лишь в 1 случае — после энуклеации узла, причем в той же доле ЩЖ. При НМРЩЖ рецидив опухоли в оставленной ткани железы выявлен у 2 (40%) из 5 больных, которым были выполнены ГТЭ и СТТЭ. Доля лимфодиссекций при НМРЩЖ и СпМРЩЖ оказалась сопоставимой: 21 (64%) случай и 57 (60%). При этом регионарный рецидив выявлен у 7 (21%) больных и 41 (43%) соответственно.

Превентивная ТТЭ была, выполнена 3 из 8 выявленных носителей RET-мутации без клинических признаков заболевания (2 с мутацией в 634-м кодоне в возрасте 8 и 11 лет и 1 с мутацией в 620-м кодоне — 23 года), в 1 случае с удалением центральной клетчатки шеи. Показанием к операции послужило повышение уровня ТКТ в крови, которое мы расценивали как индикатор начальных проявлений МРЩЖ. Во всех случаях при гистологическом исследовании в ткани ЩЖ обнаружены микроскопические очаги медуллярной карциномы. Регионарных метастазов ни в одном случае не выявлено. Период наблюдения — от 6 мес до 2 лет, в среднем $1,1 \pm 0,9$ года, без рецидива.

Семейный папиллярный рак щитовидной железы. 20 из 24 семей с СПРЩЖ выявлены в результате сбора семейного анамнеза, 4 — при активном обследовании родственников больных (УЗИ ЩЖ, ТАБ). Возраст на момент диагностики СПРЩЖ составил в среднем $35,3 \pm 15,3$ года. Регионарные метастазы имели место в 43% наблюдений. случаев отдаленных метастазов не выявлено.

Сравнительный анализ спорадических и семейных случаев ПРЩЖ представлен в табл. 4. СПРЩЖ значимо чаще ассоциировался с сопутствующей патологией ЩЖ, по остальным критериям различий не обнаружено.

Молекулярно-генетический анализ не выявил мутаций со стороны генов-кандидатов RET/PTC и BRAF. Только в одной семье у 2 больных (мать и дочь) обнаружена гетерозиготная замена G2673A (TCG → TCA) в 891-м кодоне (15-й экзон) гена RET без замены аминокислот ("молчащая" мутация).

Объем оперативного вмешательства у больных семейным и спорадическим ПРЩЖ представлен в табл. 5. Соотношение органосохраняющих операций (ГТЭ, СТТЭ) и ТТЭ, а также частота лимфодиссекций в обеих группах были сопоставимы. За

5-летний период наблюдения за прооперированными больными выживаемость составила 100% в обеих группах, а частота рецидивов оказалась одинаковой: 3 (7%) и 11 (6,4%) обследованных соответственно.

Частота семейных случаев РЩЖ среди наших больных соответствует данным зарубежных коллег. Наиболее точным методом верификации НМРЩЖ оказался молекулярно-генетический анализ ДНК лимфоцитов крови на наличие мутации в протоонкогене RET. С его помощью обнаружены мутации во всех 16 семьях, включая 3 случая клинически расцененных как спорадические. Генетический скрининг позволяет выявлять наследственные заболевания до их клинического проявления, а скрининг компонентов МЭН 2 (см. рис. 3) у больных НМРЩЖ позволил в 1,8 раза улучшить диагностику (с 31,2 до 56,2%). Поэтому, на наш взгляд, данные алгоритмы скрининга должны войти в клиническую практику при всех случаях МРЩЖ (см. рис. 3).

Наследственные формы МРЩЖ характеризовались высокой агрессивностью клинического течения: ранний возраст развития заболевания ($30,1 \pm 13,6$ года), мультицентричное и двустороннее поражение ЩЖ (в 87,5% наблюдений) и частые регионарные метастазирования (в 46,9% случаев). Отдаленные метастазы выявлены у 6,3% больных. Хотелось бы отметить, что при СпМРЩЖ множественные очаги обнаружены лишь в 36,8% наблюдений, причем всегда в одной доле ЩЖ. У 64% пациентов с НМРЩЖ мутация локализовалась в 634-м кодоне, а клиническое течение заболевания отличалось наибольшей агрессивностью.

Таблица 5

Объем оперативного вмешательства у больных семейным и спорадическим ПРЩЖ

Операция	ПРЩЖ (n = 47)	Сп. ПРЩЖ (n = 172)
Резекция доли ЩЖ	3 (7)	-
ГТЭ	18 (41)	80 (46,5)
СТТЭ	6 (13,5)	18 (10,5)
ТТЭ	17 (38,5)	74 (43)
Лимфодиссекция	24 (54,5)	98 (57)

Учитывая высокую частоту (87,5%) двустороннего поражения ЩЖ, частое и раннее регионарное метастазирование (46,9%) при ПМРЩЖ, минимальным объемом оперативного вмешательства должна быть тиреоидэктомия, дополненная различными вариантами лимфодиссекции шеи. Результаты лечения напрямую зависят от стадии заболевания. Благодаря генетическому исследованию стала возможной ранняя, даже доклиническая диагностика НМРЩЖ. Так, мы выявили 8 носителей RET-мутации на доклиническом этапе и у 3 из них выполнили ТТЭ. Во всех 3 случаях были обнаружены микроочаги медуллярной карциномы без регионарных метастазов.

Учитывая редкость семейных случаев ПРЩЖ (4,3%), низкую выявляемость при клиническом скрининге (4 из 24 семей) и отсутствие данных в пользу большей агрессивности семейных случаев, проводить клиническое обследование кровных родственников больных СПРЩЖ нецелесообразно. Лечебная тактика при СПРЩЖ не должна отличаться от стандартной, так как сравнительный анализ семейного и спорадического ПРЩЖ свидетельствует об их сходном клиническом течении.

Выводы

1. Рак ЩЖ носил семейный характер в 6,6% случаев. МРЩЖ был наследственным у 26,5% больных, ПРЩЖ — у 4,3% обследованных.

2. Генетический скрининг среди кровных родственников больных МРЩЖ позволил диагностировать заболевание на доклинической стадии опухоли и провести превентивное хирургическое лечение. Скрининг компонентов синдрома МЭН 2 повысил его выявляемость в 1,8 раза.

3. RET-мутации у больных НМРЩЖ чаще локализовались в 634-м кодоне (в 63,6% случаев). При данной мутации отмечено наиболее агрессивное течение заболевания.

4. Мультицентричность и билатеральность опухолевых очагов (в 87,5% случаев), частое метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (в 46,9% наблюдений) при НМРЩЖ оправдывают выполнение ТТЭ с различными вариантами лимфодиссекций. Отсутствие различий в клиническом течении семейного и спорадического ПРЩЖ предопределяет для них единую лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф. А., Калинин В. Н., Козлова В. М. и др. // Вестн. ОНЦ им. Н. И. Блохина РАМН. — 2000. — № 1. — С. 20—26.
2. Бржезовский В. Ж., Гарькавцева Р. Ф., Шенталь В. В. и др. // Материалы X (XII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 70—71.
3. Гарькавцева Р. Ф., Лиснянский И. Е. // Вopr. онкол. — 1998. — № 6. — С. 63—68.
4. Ильин А. А., Румянцев П. О. // Пробл. эндокринол. — 2000. — № 4. — С. 19—23.
5. Ильин А. А., Румянцев П. О., Медведев В. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2003. — № 5. — С. 45—48.
6. Козлова В. М., Амосенко Ф. А., Шишков Р. В. и др. // Дет. онкол. — 2005. — № 1. — С. 11—16.
7. Arts C. H., Bax N. M., Jansen M. et al. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1999. — Vol. 143, N 2. — P. 98—104.
8. Ball D. W., Baylin S. B., De Bustras A. C. Medullary thyroid carcinoma. In: Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. — Philadelphia, 2000. — P. 930—943.
9. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744—750.
10. Hassett S., Costigan C., McDermott M. et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 334—336.
11. Hemminki K., Dong C. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 85, N 16. — P. 201—205.
12. Lips C. J. M., Hoppener J. W. M., Thijssen J. H. H. // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38. — P. 168—179.
13. Machens A., Gimm O., Hinze R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1104—1109.
14. Schlumberger M. // Thyroid Int. — 2000. — N 4.
15. Takami H., Ozaki O., Ito K. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 6. — P. 676.
16. Uchino S., Noguchi S., Kawamoto H. et al. // Wld J. Surg. — 2002. — Vol. 26. — P. 897—902.

Поступила 09.01.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616-007.61-02:616.831.41-06:616.4321-07-08

Н. Н. Молитвослова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И МОНИТОРИНГУ АКРОМЕГАЛИИ (проект)

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Акромегалия — тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, поражающее в основном людей трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется значительной инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, главными причинами которых являются осложнения, обусловленные длительной гиперсекрецией СТГ. К ним относятся в первую очередь поражение сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, метаболические нарушения, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В то же время своевре-

менная диагностика и адекватное лечение позволяют в несколько раз сократить смертность, значительно улучшить качество жизни пациентов.

До сих пор проблема оптимизации диагностики акромегалии, особенно так называемой "мягкой" формы, а также выбора максимально эффективно и безопасного метода лечения является актуальной во всем мире и в нашей стране в частности.

На V Всероссийском конгрессе по эндокринологии обсуждался проект консенсуса по ведению пациентов с акромегалией. С учетом положений международного соглашения и российского опыта предлагаются рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу данного заболевания для даль-