

29. Gladziwa U., Ittel T. H., Dakshinamurty K. V. et al. // Clin. Nephrol. — 1992. — Vol. 38, N 3. — P. 162–166.
30. Goodman W. G., Ramirez J. A., Belin T. R. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46, N 4. — P. 1160–1166.
31. Goodman W. G., Belin T. R., Salusky I. B. // Ibid. — 1996. — Vol. 50, N 6. — P. 1834–1844.
32. Hampl H., Steinmeller T., Stabell U. // Miner Electrolyte Metab. — 1991. — Vol. 17, N 4. — P. 256–260.
33. Hasnain M., Haunicher C., Pegoraro A. A. et al. // J. ASAIO. — 1999. — Vol. 45, N 5. — P. 424–427.
34. Henry J. F., Denizot A., Audiffret J. et al. // Wld J. Surg. — 1990. — Vol. 14, N 3. — P. 303–306.
35. Higgins R. M., Richardson A. J., Ratcliffe P. J. et al. // Q. G. med. — 1991. — Vol. 79, N 288. — P. 323–332.
36. Hines O. J., Gordon H. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 7. — P. 2384–2386.
37. James L. R., Lajoie G., Prajapati D. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 932–936.
38. Juergensen P. H., Finkelstein F. O., Cooper K. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9. — P. 257–259.
39. Katoh Y., Umekawa T., Ishikawa Y. et al. // Hinyokika Kyo. — 1991. — Vol. 41, N 10. — P. 1197–1201.
40. Kawabe M., Schreiber M. J., Cosentino F. A. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 264–270.
41. Kawaguchi K., Braga I. S., Takahashi A. // Jpn. J. Vet. Res. — 1993. — Vol. 41, N 2–4. — P. 89–96.
42. Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gervy C. et al. // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 135, N 2. — P. 186–190.
43. Kobayashi T., Baba M., Tanaka N. et al. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 1993. — Vol. 94, N 10. — P. 1125–1130.
44. Kosowicz J., Baszko-Blaszyk D., Horst-Sikorska W. et al. // Pol. Arch. Med. Wewnet. — 1998. — Vol. 99, N 4. — P. 287–297.
45. Kostakis A., Vaiopoulos G., Kostantopoulos K. et al. // Int. Surg. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 85–86.
46. Lin S. H., Lin Y. F., Lu K. C. et al. // Clin. Sci. — 1994. — Vol. 87, N 5. — P. 533–538.
47. Martinez J., Olmos J. M., de Francisco A. L. et al. // Bone Miner. — 1994. — Vol. 27, N 1. — P. 25–32.
48. McDermott V. G., Fernandez R. J. M., Meakem T. J. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1996. — Vol. 166, N 3. — P. 705–710.
49. McHenry C. R., Rosen I. B., Walfish P. G. et al. // Surgery. — 1990. — Vol. 108, N 6. — P. 1026–1031. — Discussion P. 1032.
50. McMurtry C. T., Young S. E., Downs R. W. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40, N 4. — P. 343–347.
51. Morio K., Koide K. // Nippon Rinsho. — 1995. — Vol. 53, N 4. — P. 958–964.
52. Neonakis E., Wheeler M. H. A., Krishnan H. et al. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130, N 6. — P. 643–648.
53. Neumann D. R. A., Esselstyn C. B. Jr., Madera A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3867–3871.
54. Nicolosi A., Mallocci A., Addis E. et al. // Minerva Chir. — 1993. — Vol. 48, N 6. — P. 265–271.
55. Nieto J. A., Ruiz-Cuevas P., Escuder A. et al. // Pediatr. Nephrol. — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 65–68.
56. Nussbaum S. R., Potts J. T. // J. Bone Miner. Res. — 1991. — Vol. 6. — P. S43–S50.
57. Page B., Zingraff J., Souberbielle J. C. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 4. — P. 378–381.
58. Piga M., Bolasco P., Satta L. et al. // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37, N 4. — P. 565–569.
59. Ritz E., Matthias S., Seidel A. et al. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 38. — Suppl. — P. 37–42.
60. Ronen N., van Heerden J., van Amstel S. R. et al. // S. Afr. Vet. Assoc. — 1992. — Vol. 63, N 3. — P. 34–36.
61. Salusky I. B., Goodman W. G. // Adv. Nephrol. Necker Hosp. — 1996. — Vol. 25. — P. 289–302.
62. Schiaffino E., Zogno C., Schmid C. et al. // Pathologica. — 1992. — Vol. 84, N 10. — P. 445–458.
63. Shan L., Nakamura M., Nakamura Y. et al. // Virchows Arch. — 1997. — Vol. 430, N 3. — P. 247–251.
64. Shigematsu T., Kawaguchi Y., Unemura S. et al. // Intern. Med. — 1993. — Vol. 32, N 9. — P. 695–701.
65. Skinner K. A., Zuckerbraun L. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 7. — P. 724–727.
66. Sprague S. M., Moe S. M. // Am. J. Kidney Dis. — 1992. — Vol. 19, N 6. — P. 532–539.
67. Stein M. S., Scherer S. C., Walton S. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44, N 4. — P. 375–383.
68. Sugimura T., Yamagami S. // Hinyokika Kyo. — 1991. — Vol. 37, N 10. — P. 1203–1208.
69. Takebayashi S., Matsui K., Onohara Y., Hida H. // Am. J. Roentgenol. — 1987. — Vol. 148. — P. 911–918.
70. Takita K., Goda Y., Kemmotsu O. et al. // Can. J. Anaesth. — 1995. — Vol. 42, N 5, Pt 1. — P. 395–398.
71. Tarquini A., Nicolosi A., Massidda B. et al. // Minerva Chir. — 1991. — Vol. 46, N 10. — P. 501–506.
72. Teruel J. L., Tenorio M. T., Rodriguez J. R. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 428–432.
73. Tominaga Y., Johansson H., Johansson H. et al. // Surg. Today. — 1997. — Vol. 27, N 9. — P. 787–792.
74. Tominaga Y., Numano M., Tanaka Y. et al. // J. Semin. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, N 2. — P. 87–96.
75. Vedere V., Goupille P., Valat J. P., Lecomte P. // J. Ann. Endocrinol. — 1996. — Vol. 57, N 3. — P. 215–218.
76. Wadhwa N. K., Suh H., Howell N. et al. // Adv. Perit. Dial. — 1993. — Vol. 9, N 2. — P. 260–263.
77. Walgenbach S., Hommel G., Bernhard G. et al. // Chirurg. — 1997. — Bd 68, N 2. — S. 147–153.
78. Zaraca F., Mazzaferro S., Catarci M. et al. // Arch. Surg. — 1999. — Vol. 134, N 1. — P. 68–72.
79. Ziegler R. // Chirurg. — 1999. — Bd 70, N 10. — S. 1077–1081.

Поступила 04.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.43-006-031.14-008.6-092-07-08.(048.8)

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, В. А. Петеркова, Е. Ю. Полякова, В. Н. Сморок,
Д. В. Залетаев**СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2**

Эндокринологический научный центр, Молекулярно-генетический научный центр РАМН, Москва

Под термином "синдром множественных эндокринных опухолей (или неоплазий)" объединяются заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и (или) гиперплазии (диффузные, узелковые) в 2 эндокринных органах и более [1, 13, 19, 26, 30, 34, 45]. Сочетание медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к типу 2а множественной эндокринной неоплазии (МЭН-2а), или к так называемому синдрому Сиппла. По клиническим

симптомам с ним сходен, но отличается генетически МЭН-2б (синдром Горлина). Основным различием МЭН-2а и МЭН-2б является выявление при последнем множественных ганглионейром слизистых оболочек губ, полости рта. Патогномичным признаком является выявление ганглионейром на боковых поверхностях и кончике языка, где их диаметр достигает до 1 см. Ганглионейромы могут выявляться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта вплоть до ануса. У больных с МЭН-2б

отмечается марфаноподобная внешность [14, 36, 56, 62].

Симптоматика любой из опухолей, которой манифестирует МЭН-2а, может заставить пациента обратиться за врачебной помощью. Как правило, МРЩЖ является постоянным признаком при МЭН-2 и, по данным большинства авторов, встречается в 97—100% наблюдений [10, 23, 73]. МРЩЖ составляет от 5 до 10% всех онкологических поражений щитовидной железы [1, 23]. Статистический анализ достаточно больших групп пациентов с МРЩЖ свидетельствует о принадлежности 25% наблюдений к МЭН-2 [73]. Наличие феохромоцитомы и гиперплазии околощитовидных желез при МЭН-2а менее стабильно и составляет 60—80% для феохромоцитомы [2, 49, 53, 66, 77] и 20—25% для гиперпаратиреоза [7, 20, 32, 38, 49]. В отличие от синдрома МЭН-2а при МЭН-2б не описано опухолевых и гиперпластических проявлений со стороны околощитовидных желез.

МРЩЖ впервые описан J. Hazard и соавт. в 1959 г. [31]. В 1961 г. J. Sipple [72] описал высокую частоту выявления феохромоцитом, часто двусторонних, у больных со злокачественным поражением щитовидной железы. Впоследствии была выявлена значительная частота поражения околощитовидных желез, также выяснилась С-клеточная природа опухолей щитовидной железы.

Патогенез

В последние годы появились многочисленные сообщения об успехах в исследованиях генетической причины возникновения МЭН-2а. Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с необычайно высокой пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН-2а изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в ее участке, расположенном около центромеры, в области 10q11.2. Этот участок содержит RET-протоонкоген [15, 24, 40, 41, 43, 44, 52, 54, 55, 71, 75]. RET (Rearranged during transfection) был идентифицирован и клонирован в 1985 г. как химерный онкоген, который состоит из 20 экзонов, его длина 55 кБ. Он кодирует клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных (Takahashi и соавт., 1987, 1988). Молекулярный анализ гена показал, что МЭН-2а, МЭН-2б и семейные формы МРЩЖ являются результатами герминальных мутаций RET. Ген воспроизводится в тканях человека, являющихся производным нервного гребешка. A. Pears и соавт. [64] показали, что парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной нервной ткани. Медулярная часть надпочечников, симпатические ганглии, из которых развиваются феохромоцитомы у больных с МЭН-2, также происходят из первичной нервной ткани и имеют APUD-клеточную характеристику.

В то же время ген не экспрессируется в корковом слое надпочечников и фолликулярных клетках щитовидной железы. Точковые мутации установлены внутри специфических цистеиновых кодонов

во внеклеточном домене белкового продукта гена RET. Мутации затрагивают 5 цистеиновых кодонов в экзоне 10 (609, 611, 618, 620 и 634), а также 2 в экзоне 11 (768 и 804). Мутации в этих кодонах установлены в 97% наблюдений при МЭН-2а. Mulligan и соавт., проанализировав корреляции между различными типами мутаций гена RET у разных пациентов с МЭН-2а, показали, что при мутации в кодоне 634 (TGC → CGC) имеется наиболее высокий риск поражения околощитовидных желез. Доказано, что при МЭН-2б мутация происходит в кодоне 918 экзона 11 внутриклеточного домена RET [36, 56].

Одновременное развитие феохромоцитомы и МРЩЖ является результатом одиночного дефекта или комбинации дефектов в первичной нервной ткани, причина которых, как сказано выше, имеет генетическую природу. Патологические изменения в околощитовидных железах менее понятны, первичность или вторичность этих изменений при МЭН-2 до настоящего времени дискутируется в литературе. Одни авторы [48] заявляют о том, что клетки околощитовидных желез не имеют отношения к первичной нервной ткани, а гиперплазия околощитовидных желез возникает в результате их хронической стимуляции гипокальциемическим эффектом кальцитонина, продуцируемого МРЩЖ. Другие авторы [7, 38] отмечают, что гиперпаратиреоз возникает у больных с МЭН-2 не только при гиперкальцитонинемии, но и при нормокальцитонинемии. При спорадическом же МРЩЖ гиперпаратиреоз практически не встречается. Дополнительным аргументом против непосредственного генетического влияния является крайняя редкость изолированных аденом без гиперплазии околощитовидных желез у этой категории больных [7].

Морфология МЭН-2а

Гистологически МРЩЖ при МЭН-2 не отличается от таковых при спорадических наблюдениях. У подавляющего большинства больных с МЭН-2 опухоли обычно мультицентрические и билатеральные. Гистологически опухоль состоит из скоплений круглых или веретенообразных клеток, разделенных различным количеством аморфного стромального вещества [73]. При окраске конго красным или тиофлавином Т под поляризованным светом отмечается характерное для амилоида окрашивание. Наличие этого вещества не обязательно для установления гистологического диагноза. Возможно, амилоидоподобное вещество соединяет агрегаты прогормона кальцитонина, которые синтезируются опухолевыми клетками.

Феохромоцитомы при синдромах МЭН-2 обычно развиваются ко 2-й или 3-й декаде жизни и имеют очень высокую частоту билатеральных поражений — от 51 до 80% [8, 66, 68]. В литературе высказываются мнения о том, что частота билатерального поражения достигала бы у этой категории больных 100%, если бы эти пациенты не умирали от фатального развития МРЩЖ, который в танатогенезе этого заболевания имеет больший удельный вес чем феохромоцитомы [12, 47].

Феохромоцитомы при МЭН располагаются в медуллярном слое надпочечника с большей частотой, чем при спорадических формах. Отмечается мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника [11, 25, 53, 57, 68]. Частота вненадпочечникового поражения крайне мала. Злокачественность феохромоцитом при синдромах МЭН-2 оценивается авторами крайне противоречиво: если в основу положены критерии метастазирования (выявленного в момент операции или в отдаленные сроки наблюдения), то злокачественное поражение составляет 3—5% наблюдений [2, 57, 68]. При использовании общих патоморфологических критериев (клеточная и тканевая атипия, капсулярная и сосудистая инвазия и др.) частота феохромобластом составляет 55—60% [65]. Однако, несмотря на различные морфологические подходы к данному заболеванию, авторы сходятся в том, что частота злокачественного поражения мозгового слоя надпочечников при семейных формах реже, чем при спорадических [2, 11, 25, 68]. Гистологическое строение феохромоцитом одинаково при спорадическом заболевании и при МЭН-2.

Изменения околощитовидных желез при МЭН-2а проявляются в первую очередь генерализованной гиперплазией, как правило, с вовлечением всех желез. С меньшей частотой выявляются диффузно-узловая гиперплазия, первично-множественные аденомы на фоне диффузной гиперплазии, третичные аденомы [7, 19, 38, 61].

Клиническая картина МЭН-2а

Как отмечалось, патологические изменения любого органа, вовлеченного в процесс при МЭН-2а, могут давать первичную симптоматику, но наиболее часто клиническая картина у больных, не попадавших в зону генетического или биохимического скрининга, начинается с проявлений МРЩЖ. Обычно в этих наблюдениях у больных выявляется многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Плотные увеличенные лимфатические узлы свидетельствуют о метастазах. Клетки МРЩЖ обладают очень высокой биосинтетической активностью. Описано, что они могут секретировать, кроме кальцитонина, кортикотропин, меланоцитстимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, вазоактивный интестинальный пептид, фактор роста нервов, субстанцию Р, катехоламины, серотонин, простагландины, амилоид, меланин, хромогранин А [3, 59]. Естественно, что дополнительные симптомы, связанные с продукцией этих гормонов, могут выявляться, однако подобная симптоматика наблюдается достаточно редко и возникает при запущенных формах МРЩЖ. В связи с этим их роль в ранней диагностике несущественна. Примерно у 25—30% больных с МРЩЖ отмечается выраженная диарея [73]. Гипермоторика желудочно-кишечного тракта может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами. При подозрении на эндокринно-зависимую диарею обязательно обследование на МРЩЖ.

Основным методом выявления опухоли в щитовидной железе и увеличенных шейных лимфатиче-

ских узлов является ультразвуковое исследование (УЗИ). МРЩЖ при УЗИ выявляется как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами. Узел размером более 0,5 см, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании кровотока. Высказать подозрение о метастатическом поражении лимфатических узлов можно на основании увеличения их размеров, количества, закругленной формы, неоднородности внутренней структуры [5, 27, 29, 46, 80]. Однако ультразвуковые критерии поражения лимфатических узлов не являются окончательными. Основным методом, позволяющим верифицировать диагноз, является тонкоигльная биопсия узла щитовидной железы и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ [5, 27, 39, 51].

Данные обзорной рентгенографии шеи и компьютерной томографии могут помочь заподозрить МРЩЖ. Как первичная, так и метастатическая опухоль имеет тенденцию к развитию кальцинатов [5]. К сожалению, выявление опухоли, в которой развиваются кальцинаты, не является прогностически благоприятным. При метастазировании в средостение на рентгенограммах и компьютерной томограмме грудной клетки можно определить дополнительные объемные образования в переднем средостении и расширение его.

Феохромоцитома при МЭН-2, как правило, имеет выраженную симптоматику в виде постоянной или пароксизмальной формы гипертензии. Из секретируемых катехоламиновых фракций, как правило, преобладает адреналин. В работах Т. Nakayama и соавт. [56] отмечается, что соотношение пароксизмальной и постоянной гипертензии при МЭН-2а составляет 6 : 1, хотя при спорадических формах оно равно 3 : 2, что свидетельствует о преобладании пароксизмальной гипертензии при синдромах МЭН-2. Физикальные данные, жалобы и анамнез, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах феохромоцитом. Очень важно определить скрытые опухоли мозгового слоя надпочечников по гормональным изменениям и удалить их в первую очередь во избежание осложнений, связанных с нестабильностью гемодинамики, во время операции на щитовидной железе [53].

Клиническое проявление гиперфункции околощитовидных желез зависит от выраженности гиперпаратиреоза. Часто выявляется асимптоматическая гиперкальциемия [7, 32]. Тотальная гиперплазия встречается значительно чаще, чем аденома. Наиболее частый признак при гиперпаратиреозе в рамках МЭН-2 — наличие бессимптомных или клинически проявляющихся камней мочевых путей [38]. Более тяжелые проявления гиперпаратиреоза, такие как фиброзно-кистозный остеоит, другие остеопатии, нефрокальциноз, кожный зуд, кальцифилаксия, довольно редки [7, 32, 38, 50]. Большинство авторов отмечают, что тяжесть гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-2а значительно уступает проявлениям этого заболевания при спорадических формах и даже при синдроме МЭН-1 [7, 19, 32].

Ряд авторов [4, 9] при обследовании семей с МЭН-2 обнаружили на коже верхней части спины амилоидный лichen, проявляющийся зудом, гиперпигментацией, ассоциацией неврологических симптомов, известных под названием "otalgia paresthetica" (пароксизмальные боли, тактильная гипестезия и болевая гиперестезия) той же локализации. Присутствие амилоида не является постоянным и необходимым признаком (как и присутствие амилоида в медуллярной карциноме), и данные изменения рассматривают как форму нейропатии дорсальных спинно-мозговых корешков (происходящих из того же нервного гребешка).

Диагностика синдрома МЭН-2

Установление диагноза МЭН-2 зависит от правильного понимания генетической природы заболевания и биохимической активности потенциальной области поражения. До последнего десятилетия считалось, что при МРЩЖ определение уровня кальцитонина является ключом к правильному диагнозу. С развитием радиоиммунного метода определения уровня кальцитонина сыворотки было показано, что практически у всех больных с клиническими проявлениями МРЩЖ он повышен [10, 22]. Повышенное содержание кальцитонина встречается и при других заболеваниях, таких как мелкоклеточный рак легких, карциноидные опухоли, рак молочной железы, но с практической точки зрения при определенных клинических проявлениях, наличии в семейном анамнезе больного с МЭН-2 этот признак патогномоничен для МРЩЖ. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что минимальное повышение уровня кальцитонина может указывать на МРЩЖ, не выявляемый при пальпации и УЗИ. При гистологическом исследовании у таких больных обнаруживались микрофокусы МРЩЖ или С-клеточная гиперплазия, которая является облигатным предраком [10, 70, 73, 80]. Обязательной процедурой является определение стимулированной секреции кальцитонина у лиц с подозрением на МРЩЖ. Так, у некоторых больных с нормальным уровнем базальной секреции отмечается патологическое повышение кальцитонина в ответ на стимуляцию путем внутривенного введения глюконата кальция (15 мг/кг в течение 20 мин) [10]. Пептид пентагастрин является более мощным стимулятором секреции кальцитонина клетками МРЩЖ. После однократного введения пентагастрина (0,8 мкг/кг) пик уровня кальцитонина отмечается уже через 1–3 мин. Более того, стимулированный уровень кальцитонина повышается в 2–3 раза. Более эффективным считается стимуляция выброса кальцитонина одновременной инфузией пентагастрина и кальция (0,5 мкг/кг и 2 мг/кг соответственно). Радикальность выполнения оперативного вмешательства контролируется повторным выполнением провокационного теста в раннем послеоперационном периоде. Положительный результат теста с высокой точностью указывает на наличие резидуальной опухолевой ткани или неудаленных метастазов МРЩЖ [10, 22, 73, 80].

За последнее десятилетие большое развитие получили методы исследования, позволяющие выявить принадлежность к синдромам МЭН-2 на генетическом уровне. Применяется определение генетических маркеров, ответственных за дефект развития первичной невралной ткани. Выявляются мутации в RET-протоонкогене, в экзоне 10 в кодонах 609, 611, 618, 620 и 768, в экзоне 11 в кодонах 634 и 804 при МЭН-2а и в экзоне 11 в кодоне 918 при МЭН-2б [28, 42]. Это исследование показано всем лицам с семейной предрасположенностью к МЭН-2а, всем больным МРЩЖ и феохромоцитомой даже при отсутствии данных о семейной форме заболевания, при отсутствии клинических и биохимических проявлений заболевания. Экономическая эффективность такого скрининга доказана L. Delbridge и соавт. [18].

R. Decker и M. Peacock [17] сообщили об ассоциации синдрома МЭН-2а с болезнью Гиршпрунга (оба связаны с мутациями в RET-протоонкогене). Генетически обследованы 36 семейств с МЭН-2а. Болезнь Гиршпрунга сосуществовала среди родственников у 15 пациентов из 6 семейств (17% из обследованных 36 семейств). Распространенность аганглиоза, свойственного болезни Гиршпрунга, от прямой кишки до двенадцатиперстной. У 10 из этих 15 пациентов выполнена тиреоидэктомия в возрасте от 2 до 47 лет (средний возраст 15,6 года), 5 пациентов умерли в детстве от осложнений, связанных с аганглиозом. Ретроспективно болезнь Гиршпрунга была выявлена при МЭН-2а в 5 из этих 6 семейств раньше, чем МРЩЖ или феохромоцитомы. Во всех 6 семьях с МЭН-2а с болезнью Гиршпрунга мутации произошли в экзоне 10 в кодонах 609 ($n = 2$), 618 ($n = 3$) или 620 ($n = 1$). Авторы делают заключение в том, что болезнь Гиршпрунга — фенотипический маркер для МЭН-2а, и рекомендуют, чтобы пациенты с МЭН-2а были обследованы на предмет потенциального риска болезни Гиршпрунга, дети с болезнью Гиршпрунга должны быть подвержены генетическому скринингу на предмет МЭН-2а.

До широкого развития генетических методов диагностики считалось, что при выявлении указанных маркеров необходим постоянный контроль уровня кальцитонина для раннего выявления опухолевых изменений [63]. Только после этого предлагалось производить оперативное лечение. Однако в последние годы появилось значительное количество исследований, в которых на достаточных для полноценного статистического анализа группах обследованных больных убедительно доказывалось, что уровень как базального, так и стимулированного кальцитонина не является достоверным показателем для установления своевременных показаний к тиреоидэктомии [16, 23, 28, 33, 42]. В качестве примера для иллюстрации высказанного тезиса можно сослаться на исследование M. Iler и соавт. [35]. В этом сообщении представлен опыт лечения 22 детей с синдромами МЭН-2. Несмотря на тот факт, что результаты генетического скрининга дали положительные результаты, у всех пациентов оперативное лечение выполнено при повышении в сыворотке уровня кальцитонина МРЩЖ выявлен у 17 (77%) детей, и только 5 имели С-клеточную ги-

перплазию; у 13 из 19 детей была макроскопическая опухоль, метастазы выявлены у 4 (24%) детей. На основании проведенного исследования авторы делают заключение о том, что базальный и стимулированный уровень кальцитонина надежно не дифференцирует стадию МРЩЖ и не должен использоваться как критерий выбора времени оперативного вмешательства у детей с МЭН-2а. Хирургическое лечение должно быть предпринято в раннем детстве на основе молекулярного генетического исследования.

Итак, несмотря на повышенный уровень как базального, так и стимулированного кальцитонина, он был выявлен лишь при развернутой стадии заболевания, что не может удовлетворять современной концепции профилактической направленности лечения.

Диагностика феохромоцитомы подразумевает исследование уровня свободных метанефринов и (или) катехоламинов и их производных в крови и моче. Особенно важно выявление асимптоматических феохромоцитом, так как возможны осложнения при операциях по поводу МРЩЖ. Обычно проводят исследование уровня адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты в суточной моче или в 3-часовой пробе мочи после приступа [66]. При установлении показаний к оперативному лечению очень важна точная топическая диагностика феохромоцитомы. С этой целью используют комплекс методов лучевой диагностики, куда входят УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия хромоаффинной ткани. Правильно поставленный топический диагноз дает возможность избежать широкого операционного доступа с целью ревизии обоих надпочечников и парааортальной области. Сцинтиграфия считается необходимой при подозрении на истинный рецидив феохромоцитомы, при опухолях небольших размеров. Чувствительность метода достигает 90%, авторы отмечают менее 5% ложноположительных результатов [2, 46].

Диагноз гиперпаратиреоза у больных с МЭН-2 ставят на основании результатов исследования уровня кальция крови (общего и ионизированного) и паратиреоидного гормона. Для проведения оперативного лечения крайне важны данные топической диагностики — УЗИ, сцинтиграфии (применяются изотопы технеций-99, таллий-201, йод-123). Дооперационная диагностика достаточно точна и составляет при применении комплекса методов около 90% [7, 19, 50]. Менее оптимистичные результаты получены при топической диагностике рецидивирующей послеоперационной гиперкальциемии — 32% [19]. Однако при проведении интраоперационной ревизии с применением интраоперационного УЗИ положительные результаты достигаются в 95% наблюдений.

Лечение МЭН-2

Проблема лечения синдромов МЭН-2 является чисто хирургической. В первую очередь необходимо решить вопрос о своевременной диагностике и оперативном лечении МРЩЖ, так как при прогнозе МЭН-2 этот фактор является основным. В лите-

ратуре мы не встретили сообщений об эффективном химиотерапевтическом лечении МРЩЖ. Кроме того, опухоль относительно радиорезистентна [59]. Методом выбора лечения МРЩЖ является тиреоидэктомия [6, 10, 16, 23, 24, 26—32, 35, 37, 46, 51, 63, 69, 70, 73, 74, 76, 78—80]. У больных с клинически выявленным МРЩЖ или при проведении профилактической тиреоидэктомии должны быть удалены лимфатические узлы в центральной зоне шеи (между яремными венами от яремной вырезки до щитовидного хряща). При подозрении на метастазы в области боковых треугольников шеи операция должна быть дополнена футлярно-фасциальным иссечением клетчаточных пространств этой зоны. Также боковая лимфаденэктомия должна быть выполнена при повышенном уровне базального или стимулированного кальцитонина после первичной операции [6, 22, 39, 51, 69, 74, 79]. Учитывая отсутствие четких лабораторно-морфологических корреляций между стадией МРЩЖ и уровнем кальцитонина, подавляющее большинство исследователей являются сторонниками проведения профилактической тиреоидэктомии несмотря на возраст, опираясь лишь на данные генетического анализа [24, 28, 33, 39, 41, 48, 69, 74, 76, 78, 79]. Уровень базального и стимулированного кальцитонина является качественным маркером рецидива или метастатического роста опухоли.

При сочетании МРЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать с удаления последней. Обсуждается возможность выполнения одновременных оперативных вмешательств на щитовидной железе и надпочечниках (если позволяет соматическое состояние больного) [53, 58, 65].

Объем оперативного вмешательства при феохромоцитоме, включающий в себя адреналэктомию с опухолью при одностороннем поражении и тотальную адреналэктомию при двустороннем поражении, считали длительное время "золотым стандартом". Тем не менее все чаще в последние 5 лет появляются работы, подвергающие этот тезис сомнению. Н. Neumann и соавт. [57] применили минимально агрессивную эндоскопическую субтотальную адреналэктомию у 4 больных с двусторонними феохромоцитомами при МЭН-2. От 2 до 24 мес наблюдения АД было стабильным. После операции у всех пациентов наблюдались нормальный уровень натрия, калия, глюкозы, альдостерона, ренина, кортизола сыворотки, суточная экскреция норадреналина и ВМК. Метод позволяет сохранить корковую функцию, и авторы делают вывод о том, что субтотальная адреналэктомия может быть успешна в случае двусторонней феохромоцитомы и может считаться методом выбора при лечении этого заболевания. Необходимо отметить, что настоящее время недостаточный срок послеоперационного наблюдения, тем не менее количество подобных исследований все увеличивается [11, 12, 21, 25, 34, 60].

Наиболее полным исследованием применения эндоскопической техники при феохромоцитомах является работа М. Gagner и соавт. [25], выполнивших 82 лапароскопические адреналэктомии, из них 23 у больных с феохромоцитомами, 6 — с двусторонними опухолями хромоаффинной ткани. Феохромоцитомы были значительно больше других

опухолей, требовали большего операционного времени и длительности пребывания в стационаре. В группе больных с феохромоцитомами произошло 87% всех интраоперационных осложнений и 67% — послеоперационных. Данных, указывающих на местный рецидив феохромоцитомы, не отмечено. Авторы делают заключение о необходимости жесткого отбора больных для эндоскопической адреналэктомии, основанного на размере опухоли и соматическом состоянии больного. Большинство осложнений связано с гормональной активностью опухолей, несмотря на адекватную фармакологическую блокаду. Метастатического рецидива после операции не выявлено, и поэтому злокачественное поражение, по мнению авторов, не может быть противопоказанием к применению метода.

Вопрос о пересадке корковой ткани после тотальной адреналэктомии решается на современном уровне отрицательно, так как эти больные все равно нуждаются в заместительной терапии кортикостероидами [11, 60]. Превентивное удаление обоих надпочечников при синдромах МЭН-2 недопустимо из-за возникновения хронической надпочечниковой недостаточности, требующей постоянной заместительной терапии кортикостероидами [16, 12, 25].

В настоящее время хирургическая тактика в отношении гиперпаратиреоза при МЭН-2 крайне противоречива. Одни авторы являются сторонниками тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией фрагмента ткани наименьшей железы в мышцу предплечья. К. Herfarth и соавт. [32] сообщают о 35 операциях по поводу гиперпаратиреоза у членов 14 семей с МЭН-2. При первичном вмешательстве у 21 (62%) пациента выполнена выборочная резекция, у 8 (24%) — субтотальная паратиреоидэктомия, у 5 (14%) — тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией и у 1 — паратиреоидэктомия. 27 (77%) пациентов выздоровели после первой операции. Персистирующий гиперпаратиреоз отмечен у 3 (8,6%) больных, которым была выполнена выборочная или субтотальная резекция. Постоянный послеоперационный гипопаратиреоз развился у 6 (21%) из 29 пациентов после субтотальной или выборочной резекции и у 1 с тотальной паратиреоидэктомией, у 1 из 5 (20%) с тотальной паратиреоидэктомией и аутотрансплантацией. На основании этого исследования авторы указывают на необходимость тотальной паратиреоидэктомии с гетеротопной аутотрансплантацией при МЭН-2а. В противоположность этому D. O'Riordan и соавт. [61] считают, что у пациентов с МЭН-2 возможна выборочная резекция увеличенных желез, а субтотальную паратиреоидэктомию можно не выполнять, так как лечебные результаты удовлетворительны и при меньших объемах, рецидивы же при этом редки. Этой же точки зрения придерживаются большинство авторов [19, 20, 38]. Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при выполнении тиреоидэктомии решается отрицательно на основании редкой встречаемости гиперпаратиреоза при МЭН-2.

Прогноз

Фактически прогноз при МЭН-2 зависит в основном от стадии МРЩЖ. По данным литературы, основным прогностическим фактором является стадия МРЩЖ [45, 59]. Исходя из вышесказанного, оптимальным моментом в улучшении результатов лечения заболевания является разъяснение больным с МЭН-2 и членам их семей необходимости профилактической тиреоидэктомии на основании данных генетического скрининга. Большинство авторов отмечают большую агрессивность опухолей щитовидной железы у больных с МЭН-26 [18, 62, 67].

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R. J., Lynch H. T. // *Curr. Opin. Oncol.* — 1993. — Vol. 5, N 1. — P. 75–84.
2. Beatty O. L., Russell C. F., Kennedy L. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1996. — Vol. 162, N 9. — P. 695–702.
3. Blind E., Schmidt-Gayk J. J., Sittl H. P. et al. // *Thyroid.* — 1992. — Vol. 2, N 1. — P. 5–10.
4. Bilgic M. J., Limbert E., Sobrinho L. G. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 70, N 11. — P. 2664–2667.
5. Borger T., Potratz D., Gabbert H. et al. // *Chirurg.* — 1993. — Bd 64, N 2. — S. 122–129.
6. Buhr H. J., Kallinowski F., Raue F., Herfarth C. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 268–270.
7. Burgess J. R., David R., Parameswaran V. et al. // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 2. — P. 126–129.
8. Calmettes C., Rosenberg-Gourgin M., Caron J., Feingold N. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 276–277.
9. Chabre O., Labat F., Pinel N. et al. // *Ibid.* — P. 245–248.
10. Chi D. D., Moley J. F. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 7, N 4. — P. 681–706.
11. de Graaf J. S., Dullaart R. P., Zwierstra R. P. // *Eur. J. Surg.* — 1999. — Vol. 165, N 9. — P. 843–846.
12. de Graaf J. S., Lips C. J., Rutter J. E., van Vroonhoven T. J. // *Ibid.* — N 6. — P. 535–538.
13. De Toma G., Lucandri G., Gabriele R. et al. // *G. Chir.* — 1995. — Vol. 16, N 6–7. — P. 297–301.
14. Decker R. A., Toyama W. M., O'Neal L. W. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1990. — Vol. 25, N 9. — P. 939–943.
15. Decker R. A., Peacock M. L., Borst M. J. et al. // *Surgery.* — 1995. — Vol. 118, N 2. — P. 257–263.
16. Decker R. A., Geiger J. D., Cox C. E. et al. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 814–820.
17. Decker R. A., Peacock M. L. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 2. — P. 207–214.
18. Delbridge L., Robinson B. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1212–1217.
19. Dotzenrath C., Goretzki P. E., Roher H. D. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1994. — Bd 379, N 4. — S. 218–223.
20. Dotzenrath C., Goretzki P. E., Farnebo F. A. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1996. — Vol. 104. — P. 105–107.
21. Edstrom E., Grondal S., Norstrom F. et al. // *Eur. J. Surg.* — 1999. — Vol. 165, N 5. — P. 431–435.
22. Ezabella M. C., Hayashida C. Y., Bisi H. et al. // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* — 1990. — Vol. 45, N 3. — P. 105–109.
23. Frilling A., Roher H. D., Ponder B. A. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 577–581.
24. Gagel R. F. // *Cancer Treat. Res.* — 1997. — Vol. 89. — P. 421–441.
25. Gagner M., Breton G., Pharand D., Pomp A. // *Surgery.* — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 1076–1079.
26. Gallegos-Martinez J., Herrera M. F., del Rincon J. P. et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 123, N 5. — P. 587–588.
27. Gavilan I., Astorga R., Sasian S. et al. // *Rev. Clin. Esp.* — 1996. — Vol. 196, N 2. — P. 92–98.
28. Gimm O., Dralle H. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1999. — Bd 384, N 1. — S. 16–23.
29. Girelli M. E., Nacamulli D., Pelizzo M. R. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8, N 6. — P. 517–523.
30. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R. et al. // *Clin. Ter.* — 2000. — Vol. 151, N 1. — P. 29–35.
31. Hazard J. // *Am. J. Pathol.* — 1977. — Vol. 88. — P. 213.

32. Herfarth K. K., Bartsch D., Doherty G. M. et al. // *Surgery*. — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 966–973.
33. Horz H. G., Bunkel N. S., Frank-Raue K. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 170–173.
34. Howe J. R., Norton J. A., Wells S. A. Jr. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1070–1077.
35. Iler M. A., King D. R., Ginn-Pease M. E. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 1. — P. 92–96.
36. Jackson C. E., Norum R. A. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 232–235.
37. Kaplan M. M., Stall G. M., Cummings T. et al. // *Ibid.* — 1998. — P. 227–231.
38. Kraimps J. L., Denizot A., Carnaille B. et al. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 808–812.
39. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 846–848.
40. Lamothe E. M., Narod S. A., Miller S. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 224–226.
41. Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 2. — P. 118–124.
42. Libroia A., Muratori F., Verga U. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 281–283.
43. Lichter J. B., Hackleman S. M., Ponder B. A. et al. // *Ibid.* — P. 205–209.
44. Lichter J. B., Wu J. S., Genel M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 368–373.
45. Lips C. J., Landsvater R. M., Hoppener J. W. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 347–356.
46. Lisa Caton V., Pena Somovilla J. L., Ochoa Gomez F. J. et al. // *An. Med. Interna.* — Vol. 11, N 9. — P. 452–454.
47. Lumachi F., Polistina F., Favia G., D'Amico D. F. // *Exp. Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 303–305.
48. McNally D., Campbell W. J., Sloan J. M. et al. // *Ulster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, N 2. — P. 134–135.
49. Maier W., Marangos N., Laszig R. // *J. Laryngol. Otol.* — 1999. — Vol. 113, N 11. — P. 978–982.
50. Mariette C., Pellissier L., Combemale F. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 174–179.
51. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59, N 3. — P. 162–168.
52. Matias-Guiu X. // *Adv. Anat. Pathol.* — 1998. — Vol. 5, N 3. — P. 196–201.
53. Modigliani E., Vasen H. M., Raue K. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 363–367.
54. Mole S. E., Mulligan L. M., Healey C. S. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, N 3. — P. 247–252.
55. Moley J. F. // *Annu. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 409–420.
56. Nakayama T., Soma M., Kageura H. et al. // *Nippon Naibum-pi Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 39–50.
57. Neumann H. P., Reincke M., Bender B. U. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2608–2610.
58. Obara T., Kanbe M., Okamoto T. et al. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1083–1089.
59. Oberg K. // *Curr. Opin. Oncol.* — 1998. — Vol. 10, N 1. — P. 58–65.
60. Okamoto T., Obara T., Ito Y. et al. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43, N 2. — P. 169–175.
61. O'Riordain D. S., O'Brien T., Grant C. S. et al. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1031–1037.
62. O'Riordain D. S., O'Brien T., Crotty T. B. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 936–942.
63. Padberg B. C., Holl K., Schroder S. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38, N 2. — P. 24–30.
64. Pears A. G. E. // *Proc. Roy. Soc.* — 1968. — Vol. 170. — P. 171.
65. Petrolo A., Borrelli A., Presenti L. et al. // *G. Chir.* — 1999. — Vol. 20, N 1–2. — P. 57–62.
66. Proye C. A., Vix M., Jansson S. et al. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 467–472.
67. Raue F. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 5. — S. 334–336.
68. Ritter M. M., Frilling A., Crossey P. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 1035–1037.
69. Schafer K., Senninger N., Roth H., Buhr H. J. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1996. — Bd 113. — Suppl. — S. 202–204.
70. Schifter S. // *Eur. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 28, N 2–3. — P. 341–345.
71. Shimotake T., Iwai N., Yanagihara J. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1992. — Vol. 27, N 4. — P. 444–446.
72. Sipple J. H. // *Am. J. Med.* — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
73. Skinner M. A., Wells S. A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 6, N 3. — P. 134–140.
74. Telander R. L., Moir C. R. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 3, N 3. — P. 88–93.
75. Tominaga Y., Takagi H. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1996. — Vol. 5, N 4. — P. 336–341.
76. Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al. // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29, N 9. — P. 862–827.
77. Van de Louw A., Plaud B., Debaene B. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 1998. — Vol. 17, N 4. — P. 301–305.
78. Van Heurn L. W., Schaap C., Sie G. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 4. — P. 568–571.
79. Wells S. A. Jr., Skinner M. A. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1998. — Vol. 106, N 1. — P. 29–34.
80. Wion-Barbot N., Schuffenecker I., Niccoli P. et al. // *Ann. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 58, N 4. — P. 302–308.

Поступила 04.01.01

© Ю. В. НАТОЧИН, 2003

УДК 616-092:577.175.343

Ю. В. Наточин

ВАЗОПРЕССИН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ¹

Лаборатория физиологии почки (руководитель — акад. Ю. В. Наточин) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Круг проблем физиологии, биохимии и клинической аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона — АДГ) многообразен, имеющиеся данные не могут быть в полном объеме представлены ни в большом обзоре, ни в достаточно объемной монографии. Сохранение термина АДГ наряду с вазопрессином оправдано, поскольку у ряда видов позвоночных функцию АДГ выполняют другие нанопептиды гипофиза, в том числе лизин-вазопрес-

син, аргинин-вазотоцин, гидрин 2 [17, 54, 65]. Вазопрессину посвящены оригинальные статьи, обзоры [4, 6, 63], монографии и сборники [54, 86]. Идентифицированы клинические синдромы, связанные с неадекватной секрецией АДГ (синдром Шварцца—Бартера), дефицитом секреции АДГ (несахарный диабет), нечувствительностью клеток канальцев к этому гормону (нефрогенный несахарный диабет) [3, 5]. Отсутствие реакции почки на АДГ может быть обусловлено дефектом многих элементов каскада, от которых зависит увеличение проницаемости для воды в ответ на прием гормона. Описаны формы диабета, обусловленные мутацией

¹Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 99-04-49198 и 00-15-97803) и Программой президиума РАН.