

О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом (руководитель — акад. РАМН В. В. Покровский), инфекционная клиническая больница № 2 (главный врач В. А. Мясников), Москва

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает одно из первых мест в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией. Многие вопросы морфологии ЦМВИ, взаимосвязь морфологических изменений в органах и клинических проявлений заболевания остаются малоизученными. Несмотря на тяжесть и высокую частоту цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией, клиничко-морфологические характеристики данной патологии в отечественной литературе рассмотрены крайне скупо. Цель настоящей работы состояла в определении морфологических особенностей цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-инфекцией и сопоставлении полученных данных с клинической картиной заболевания. С 1966 по 2000 г. проведено патологоанатомическое исследование 95 умерших взрослых больных ВИЧ-инфекцией, из которых 85 имели стадию ВИЧ-инфекции IIIB (СПИД). Цитомегаловирусная патология надпочечников выявлена у 42 пациентов. В статье дана морфологическая характеристика, указано на различную локализацию, характер и распространенность патологического процесса в надпочечниках. Полученные данные сопоставляются с клинической картиной заболевания. На основании проведенных клиничко-морфологических исследований подчеркивается стадийность патологического процесса в надпочечниках с полным разрушением ткани органа при отсутствии адекватного лечения. Соответственно указывается на необходимость при выявлении клинических и лабораторных признаков снижения гормональной функции коры надпочечников у больных манифестной ЦМВИ раннего проведения этиотропной и заместительной терапии, позволяющей остановить процесс на начальных стадиях своего развития.

Cytomegalovirus infection (CMVI) is high on the list of secondary diseases in patients with HIV infection. Many aspects of CMVI and a relationship of the morphological changes in the organs to the clinical manifestations of the disease remain to be less studied. Despite the severity and high rate of CMV-associated lesions in HIV-infected patients, data on the clinical and morphological characteristics of this pathology in the Russian literature are very scanty. The purpose of this study was to evaluate the morphological features of cytomegalovirus lesions of the adrenals in patients with HIV infection and to compare the findings with the clinical picture of the disease. In 1996 to 2000 an autopsic study was made of 95 deceased adult patients with HIV infection, 85 having its stage IIIB (AIDS). Adrenal CMV pathology was revealed in 42 patients. The paper presents morphological characteristics, points to the various sites, pattern, and extent of a pathological process in the adrenals. The findings are compared with the clinical picture of the disease. Based on their clinical and morphological studies, the authors emphasize the staging nature of a pathological process in the adrenals with a complete destruction of the organ's tissue if adequate treatment is absent. Accordingly, it is suggested that if the clinical and laboratory signs of lower hormonal function of the adrenal cortex are detected in patients with CMVI, it is necessary to perform early etiologic and replacement therapy that may arrest the process at early stages of its development.

Отличительной чертой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у ВИЧ-инфицированных больных является генерализованный характер патологического процесса, каждая из локализаций которого имеет свои особенности морфогенеза и клиники [1]. На сегодняшний день многие вопросы морфологии ЦМВИ, взаимосвязь морфологических изменений в органах и клинических проявлений заболевания остаются малоизученными. Несмотря на тяжесть и высокую частоту поражения надпочечников цитомегаловирусной природы у больных ВИЧ-инфекцией, характеристика данной патологии в отечественной литературе не представлена. Во многих зарубежных работах указывается на отсутствие четкой связи между патоморфологическими изменениями в надпочечниках и клиническими признаками надпочечниковой недостаточности [2—5]. Авторы, указывая процент деструкции ткани органа, не упоминают о динамике и характере патологического процесса, лежащего в основе выявленного поражения.

Цель настоящей работы состояла в определении морфологических особенностей цитомегаловирусного поражения надпочечников у больных ВИЧ-

инфекцией и сопоставлении полученных данных с клинической картиной заболевания.

Материалы и методы

С 1996 по 2000 г. нами проведено патологоанатомическое исследование 95 умерших взрослых больных ВИЧ-инфекцией, из которых 85 страдали различными вторичными заболеваниями и соответственно имели стадию ВИЧ-инфекции IIIB (СПИД), а у 10 больных — ВИЧ-инфекция была на стадии первичных проявлений (IB, IIB), и они погибли от причин, не связанных с основным заболеванием. Больные наблюдались в МГЦ СПИДа (руководитель А. И. Мазус) на базе инфекционной клинической больницы № 2 Москвы.

Цитомегаловирусная патология надпочечников была выявлена у 42 пациентов, из них 40 (95,2%) мужчин и 2 (4,8%) женщины. Возраст больных составил от 10 до 75 лет (в среднем $36,3 \pm 2,3$ года).

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни больных данной группы.

Морфологическим подтверждением цитомегаловирусного поражения органов считали обнаружение в тканях цитомегалической трансформации клеток (световая микроскопия; окраска гематоксилином и эозином, по Романовскому—Гимзе). Природу морфологических изменений подтверждали выявлением ДНК цитомегаловируса в исследуемых тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При жизни больного основанием для постановки диагноза манифестной ЦМВИ служило наличие высокого титра ДНК цитомегаловируса в клетках крови (1:1000 (4+) и выше в 10^5 лейкоцитов). Качественное и количественное определение ДНК ЦМВ в крови и тканях пораженных органов осуществляли с помощью метода ПЦР (руководитель группы ПЦР-диагностики СНИЛЭП СПИД ст. науч. сотр. Г. А. Шипулин).

Пациентов с манифестной ЦМВИ обследовали на наличие маркеров других оппортунистических заболеваний (пневмоцистоза, туберкулеза, герпес-вирусных и грибковых инфекций, токсоплазмоза).

Исследование иммунного статуса, в частности определение абсолютного и процентного содержания CD4+-лимфоцитов-хелперов, осуществляли с помощью моноклональных антител ("Becton Dickinson", США) методом непрямой проточной цитофлуорометрии (ст. науч. сотр. Л. В. Серебровская).

17 больных ЦМВИ получили этиотропное лечение цимевеном (ганцикловиром) по следующей схеме: терапевтический курс — 5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно в течение 21 дня с переходом на поддерживающий курс — 5 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно или 3 г/сут перорально.

Результаты и их обсуждение

У 42 пациентов поражение надпочечников было обусловлено ЦМВИ в качестве моно- или микстинфекции. Среди других вторичных заболеваний надпочечников в 9 случаях был диагностирован милиарный туберкулез, в 3 — токсоплазмоз, по 1 случаю — атипичный туберкулез, саркома Капоши и криптококкоз. Среди умерших пациентов с диагнозом СПИДа цитомегаловирусный аденопатит имел место у 49,4% больных. Напротив, ни у одного из пациентов, имевших ранние стадии ВИЧ-инфекции и погибших от "случайных причин", патологии надпочечников не обнаружено. Среди пациентов с манифестной ЦМВИ патология надпочечников выявлена в 62,9% случаев.

Исходя из различной локализации патологических изменений, обусловленных ЦМВИ, в надпочечниках, мы разделили полученный материал на 3 группы. В 1-ю группу были включены 7 пациентов, у которых имело место поражение мозгового слоя органа. Ко 2-й группе мы отнесли 23 случая, где патологический процесс затрагивал мозговой слой и глубокие отделы коры. В 3-ю группу включили 12 случаев с цитомегаловирусным поражением всех слоев коры и мозгового вещества надпочечников.

При гистологическом исследовании в мозговом слое надпочечников у больных 1-й группы определяли очаговую и диффузную лейколимфоцитарную инфильтрацию, сопровождающуюся мелкими или обширными некрозами (рис. 1). Ткань чаще выгля-

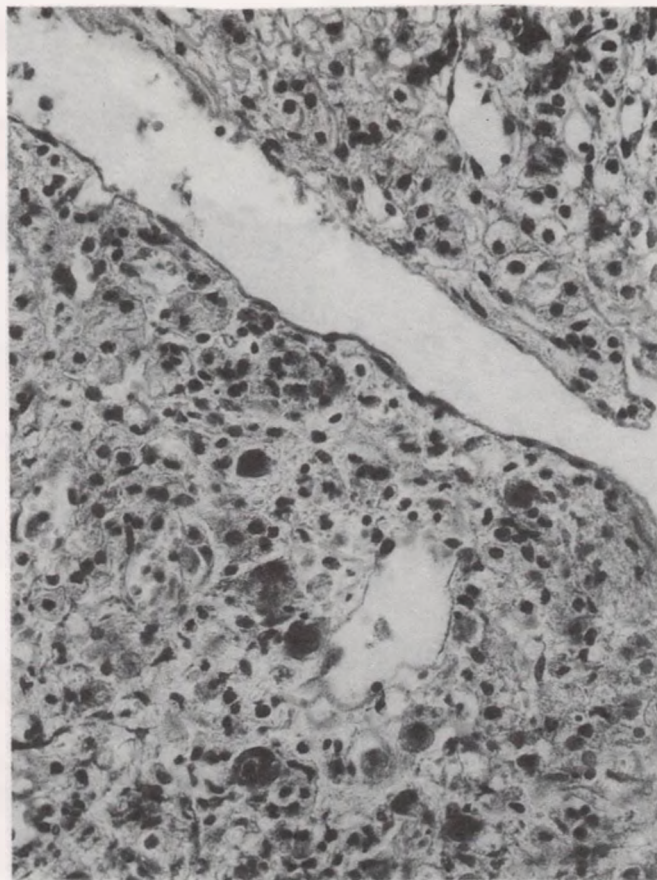


Рис. 1. Очаговая воспалительная инфильтрация, некрозы и типичные ЦМК в мозговом слое надпочечника.

Здесь и на рис. 2—5 окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

дела бесструктурной, иногда в виде контуров клеток в состоянии растворения и мелкозернистого распада. Среди некрозов и воспалительных инфильтратов выявляли отдельные или множественные цитомегалические клетки (ЦМК) с крупными внутриядерными включениями, разнообразных форм и размеров. Вены мозгового слоя из-за некрозов стенок были нечеткими и не всегда определялись; просветы и стенки сохранных сосудов содержали множественные ЦМК (рис. 2). В отдельных случаях мозговое вещество было деформировано тяжелой соединительной тканью, среди которой были островки сохранных клеток паренхимы и единичные "ареактивные" ЦМК. Только в 1 наблюдении типичные ЦМК располагались в мозговом слое рассеянно, без какой-либо воспалительной клеточной инфильтрации.

Изменения у больных 2-й группы имели схожий характер, проявляясь лейколимфоцитарной инфильтрацией мозгового слоя с полосчатым или сплошным распространением на сетчатую или даже пучковую зоны коры (рис. 3). Большая часть вещества мозгового слоя и глубоких отделов коркового была подвергнута деструктивным изменениям в виде цитолиза и мелкозернистого распада клеток. Среди клеточного детрита и воспалительных инфильтратов закономерно выявляли полиморфные ЦМК. В отдельных случаях инфильтрат

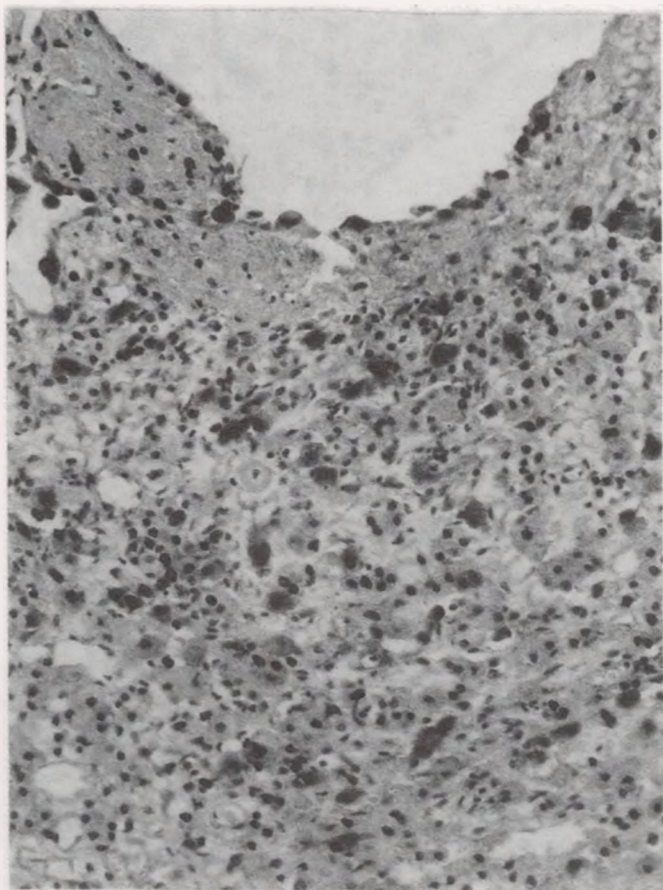


Рис. 2. Цитомегаловирусный венулит центральной вены, распространенные некрозы и цитомегаловирусная трансформация мозгового вещества надпочечника.

Ув. 250.

ция с некрозами, отском и ЦМК-метаморфозом носила очаговый характер в виде разбросанных очажков в мозговом слое и сетчатой зоне коры. В большинстве сохранных клеток отчетливо определяли различной степени выраженности дистрофические изменения, мелкие очаги цитолиза и крупные участки с дискомплексацией клеток в разных отделах коры и мозгового вещества. Было отмечено резкое расширение просветов вен мозгового слоя с деструктивными изменениями стенок, пристеночными тромбами и ЦМК в эндотелии и просветах сосудов. Нередко значительная часть мозгового слоя и сетчатой зоны коры выглядела бесструктурной, пропитанной фибрином и лейколимфоцитарными инфильтратами. При окраске по Ван-Гизону выявляли соединительную ткань в виде прослоек, дающую выросты в нижние отделы коркового вещества. Среди разрастаний соединительной ткани встречались ЦМК и островки сохранившихся клеток с резко выраженными дистрофическими изменениями.

Материал 3-й группы представлен случаями поражения надпочечников с обширной лейколимфоцитарной инфильтрацией мозгового слоя, распространяющейся в виде полос на сетчатую, пучковую и клубочковую зоны коры, с захватом местами и капсулы. В зонах инфильтрации присутствовали некротизированная ткань в состоя-

нии зернистого распада и отека, а также полиморфные ЦМК (рис. 4). Во всех случаях площадь поражения мозгового вещества преобладала. Из зон коркового вещества наиболее выраженные изменения отмечали в сетчатой и пучковой зонах. В них характер воспалительной инфильтрации с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов отличался от воспалительной реакции в мозговом веществе, представленной очаговыми лимфоплазмочитарными инфильтратами и ЦМК. Было зафиксировано 7 случаев массивной лейкоцитарной инфильтрации всех отделов мозгового и коркового вещества надпочечников с некрозами большей части коры при сохранении лишь мелких островков дистрофически измененных клеток в пучковой зоне (рис. 5). Здесь же имело место обилие ЦМК как среди некрозов паренхимы, так и в некротизированных стенках крупных вен, капсуле и сосудах клетчатки. Два случая характеризовались фиброзом мозгового слоя, распространяющимся в виде выростов на всю кору. Среди фиброзной ткани определяли ЦМК, рассеянную или густую лимфоплазмочитарную инфильтрацию, скопления фибробластов и гистиоцитов. Очажки лейкоцитарной инфильтрации с некрозами и ЦМК встречали лишь в сохранившихся группах клеток коры. Капсула надпочечников была утолщена, склерозирована и непосредственно переходила в

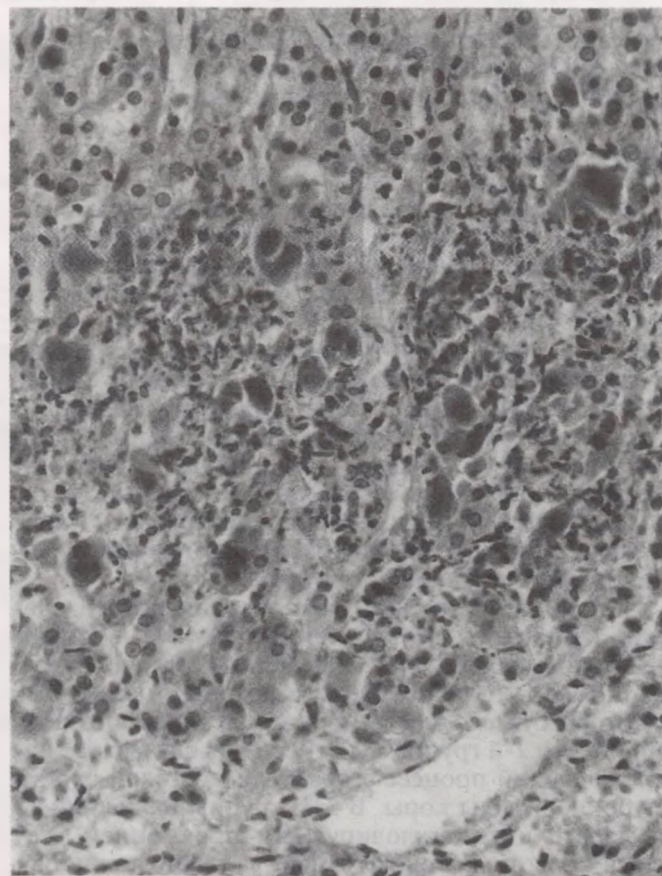


Рис. 3. Воспалительная инфильтрация, некрозы и цитомегаловирусная трансформация в мозговом слое и глубоких отделах коркового вещества надпочечника.

Ув. 400.

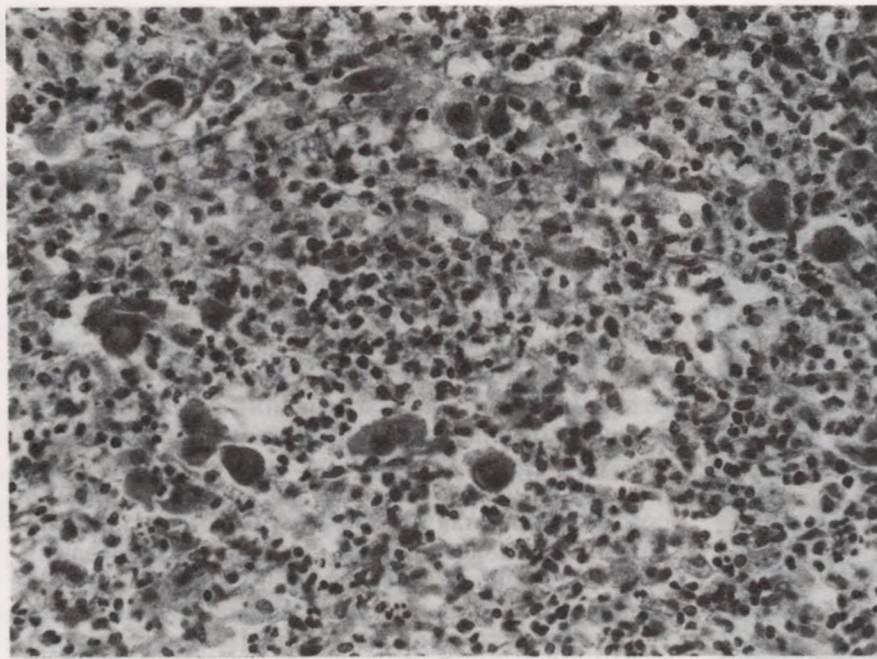


Рис. 4. Распространенная лимфолейкоцитарная инфильтрация и цитомегаловирусная трансформация коры надпочечника.

Ув. 400

фиброзно-измененную клетчатку, где обнаруживали воспалительные инфильтраты и ЦМК в просветах и стенках сосудов.

Ретроспективный анализ клинических проявлений заболевания у ВИЧ-инфицированных больных с патологией надпочечников показал следующее. Все пациенты имели заключительную стадию ВИЧ-инфекции — IIIВ (СПИД), глубокую иммуносупрессию со снижением в 92,9% случаев абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов — менее 50 кл/мм³, в среднем $24,0 \pm 0,2$ кл/мм³ (норма 600—1900 кл/мм³) и относительного содержания — менее 5% (норма 35—65%). У 88,1% пациентов ЦМВИ носила генерализованный характер с поражением нескольких органов и систем. Помимо патологии надпочечников, имели место некротический ретинит (11 случаев), эрозивно-язвенные колит или энтероколит (11), эзофагит (9), гастрит (3), панкреатит (5), гепатит (3), интерстициальная пневмония (6), миокардит (6), некротический энцефаловентрикулит (8), полирадикулопатия (5), а также менингит, миелит, нефрит. У 5 больных, причиной смерти которых были иные оппортунистические заболевания, ЦМВИ проявилась только поражением надпочечников, и диагноз данной патологии был поставлен посмертно. Отметим, что эти пациенты при жизни имели более низкий титр ДНК ЦМВ в крови (1:10 (2+)— 1:100 (3+)).

У пациентов всех 3 групп независимо от преимущественной локализации патологического процесса в надпочечниках еще до развития клинически выраженных органных поражений (ретинита, колита, пневмонии и др.) имел место длительный (в среднем $3,2 \pm 0,2$ мес) продромальный период, характерными проявлениями которого были "немотивированное" повышение температуры тела,

значительное снижение массы тела, существенное уменьшение аппетита, выраженная слабость, постоянная усталость. Лихорадочная реакция была ремиттирующего типа с повышением температуры тела не ниже 38°C (у 1/3 больных температура тела достигала 39°C). Потеря массы тела составляла не менее 10—15% от первоначальной массы пациентов. В ряде случаев масса тела снижалась на 15—20 кг.

На момент разгара заболевания цитомегаловирусной этиологии независимо от преимущественной клинической формы инфекции у пациентов отмечали следующие симптомы. Имела место ремиттирующего или неправильного типа лихорадка с повышением температуры тела в 90,5% случаев до 39—40°C. Снижение массы в 92,9% случаев достигало 20% и более массы тела, развивалась кахексия. Все больные обращали внимание на крайне выраженную общую слабость и мышечную слабость в нижних конечностях. В ряде случаев

больные с трудом могли себя обслуживать. Снижение аппетита достигало степени анорексии. Четверть пациентов предъявляли жалобы на тошноту, у части из них была рвота, более половины больных имели расстройство стула. Пациенты отмечали нарушение сна, снижение настроения, ухудшение памяти, появление раздражительности, вялости, адинамии. У части больных зафиксирована ортостатическая гипотензия при нормальных цифрах артериального давления в покое. В последние дни жизни больных давление снижалось и в 71,5% случаев находилось в пределах 90—80/50—40 мм рт. ст., а в последние часы жизни оно падало до 60—50/40—30 мм рт. ст. с увеличением ЧСС до 110—130 в минуту. Гиперпигментация кожи, носившая генерализованный характер, была выявлена лишь в 2 случаях.

При проведении этиотропной терапии, в частности больным с цитомегаловирусным ретинитом, по окончании лечебного курса была зафиксирована не только положительная динамика со стороны сетчатки глаза по данным офтальмоскопии, но и нормализация температуры тела, повышение массы тела, значительное уменьшение слабости, появление аппетита, восстановление работоспособности пациента.

Поражение надпочечников следует отнести к числу частых патологий у больных СПИДом. Во всех наблюдениях патологический процесс имел двусторонний характер, причем в 7 (16,7%) случаях было отмечено обширное поражение надпочечников с почти полным разрушением паренхимы.

Несмотря на тяжесть и высокую частоту поражения надпочечников цитомегаловирусной природы у больных ВИЧ-инфекцией, в исследуемой группе клинический диагноз надпочечниковой недостаточности не был поставлен ни в одном случае. В то же время ретроспективная оценка картины за-

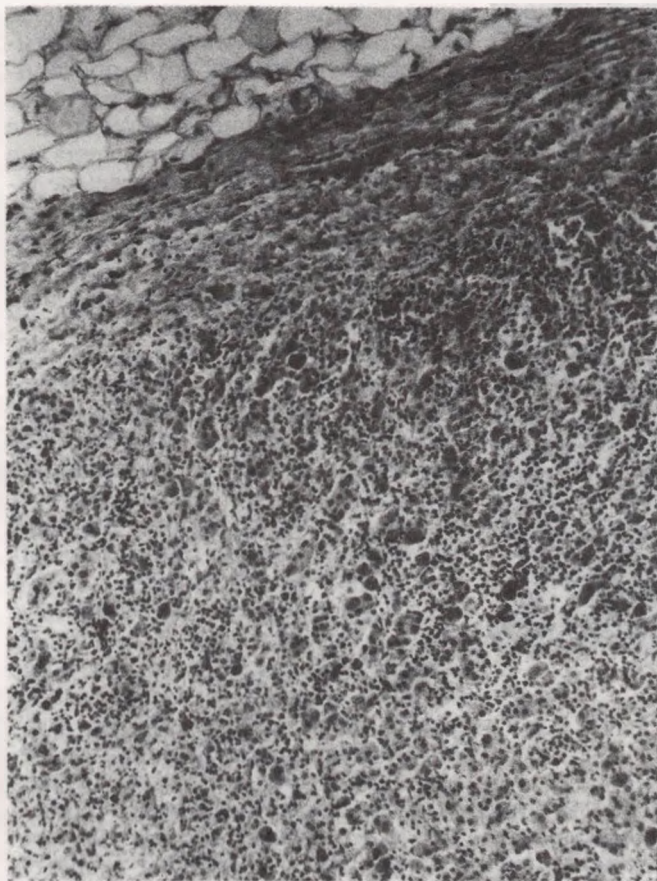


Рис. 5. Диффузная воспалительная инфильтрация, некрозы и цитомегаловирусная трансформация всех слоев надпочечника.
Ув. 160

болевания у наблюдавшихся нами пациентов позволяла выделить симптомокомплекс, указывающий на возможную патологию надпочечников: прогрессирующая общая и мышечная слабость, значительное похудание, анорексия, гипотония в сочетании с нарушением работы кишечника и рядом психических отклонений. Основная причина, по которой столь классический комплекс клинических проявлений хронической надпочечниковой недостаточности не связывался с возможным поражением железы, состояла в наличии у больных интоксикационного синдрома, тяжелой клинически явной патологии других внутренних органов и в непроведении соответствующих диагностических тестов.

Согласно представленному материалу посмертных исследований, первичные изменения в надпочечниках всегда развиваются в мозговом слое и глубоких отделах коры, распространяясь от центра к периферии органа. Это доказывают наблюдения почти полного разрушения мозгового вещества надпочечника при относительной сохранности коры. Обращало на себя внимание постоянное специфическое поражение сосудов надпочечников, причем нередко патология затрагивала сосуды всех калибров, включая сосуды капсулы и окружающей надпочечник клетчатки. По нашему мнению, патологический процесс, связанный с ЦМВИ, начи-

нался в мозговом слое и сетчатом слое коры органа распространенными некрозами стенок вен с тромбозом и цитомегаловирусной трансформацией эндотелия. В результате имело место очаговое или почти полное разрушение ткани, причем вены из-за массивных некрозов и воспалительной инфильтрации не контурировались, за исключением крупных и центральной, где изменения чаще всего проявлялись очаговыми некрозами стенок с наличием ЦМК в стенках или эндотелии. Наиболее характерным на ранних стадиях ЦМВИ является острое экссудативно-деструктивное воспаление, развивающееся под действием полиморфно-ядерных лейкоцитов. По мере разрушения паренхимы надпочечников и перехода процесса к фиброзным преобразованиям клеточный состав инфильтратов редет и принимает характер мононуклеарного. Вероятно, клеточная реакция не полностью идентична на различных стадиях основного заболевания, что может зависеть от реактивности клеток, определяющих инициацию, а также дальнейшее развитие воспалительного процесса. Наиболее сохранной является клубочковая зона, однако в 4 наблюдениях было отмечено значительное повреждение и этой части коры как следствие прогрессирования специфического процесса у больных, не получивших этиотропного лечения.

До настоящего времени остается неясным, в какой период заболевания цитомегаловирусной этиологии развивается поражение надпочечников. Является ли адреналит одним из заключительных этапов болезни или данная патология имеет место еще в ранние сроки ЦМВИ, в период "предвестников" при развитии "немотивированной" выраженной слабости, повышенной утомляемости, резкого похудания.

Заключение

Две трети пациентов с манифестной ЦМВИ страдали патологией надпочечников, а у 1 больного развитие надпочечниковой недостаточности явилось непосредственной причиной его гибели. Поэтому при наличии у больного высокой концентрации цитомегаловируса в крови, а также соответствующих вышеперечисленных жалоб необходимо обращать внимание на повышение уровня калия, снижение уровня натрия и хлоридов в крови, а также проводить гормональное исследование для прямого подтверждения снижения функциональной активности надпочечников.

Данные гистологических исследований в указанных 3 группах больных демонстрируют последовательные стадии патологического процесса в надпочечниках с полным разрушением ткани органа при отсутствии адекватного лечения. Поэтому выявление клинических и лабораторных признаков снижения гормональной функции коры надпочечников у больных манифестной ЦМВИ требует как можно более раннего проведения этиотропной и заместительной терапии, которая позволит остановить процесс на начальных стадиях своего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахгильдян В. И. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
2. Donovan D. S., Dluhy R. G. // *Endocrinologist*. — 1993. — Vol. 1. — P. 227–232.
3. Dore G. J., Marriott D. J., Duflou J. A. // *Aust. N. Z. J. Med*. — 1995. — Vol. 25, N 5. — P. 503–506.
4. The Medical Management of AIDS / Eds M. A. Sande, P. A. Volberding. — 5-th Ed. — New York, 1997.
5. Pulakhandam U., Dincsoy H. P. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 93. — P. 651–656.

Поступила 15.08.01

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© И. В. КОТОВА, А. П. КАЛИНИН, 2003

УДК 616.447-008.61-021.3-092

И. В. Котова, А. П. Калинин

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ (Лекция)

МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу, при котором отмечается опухолевое поражение нескольких эндокринных желез.

В структуре МЭН выделяют три отличных друг от друга варианта: МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2В. При МЭН-1 (синдроме Вермера) отмечаются гиперплазия околощитовидных желез (ОШЖ) или аденома, островково-клеточные опухоли поджелудочной железы, аденома гипофиза.

При комбинированном изучении опухолевых карт и связей установлено, что генетический дефект при синдроме Вермера расположен в перичентрической области длинного плеча 11-й хромосомы (11q13). Когда происходит утрата 11-й хромосомой части генетического материала, селективно поражаются именно эндокринные клетки. Это приводит к их пролиферации, вследствие чего развивается неоплазия эндокринных желез.

МЭН-2А (синдром Сиппла) включает гиперплазию или аденому ОШЖ, опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ) (медулярный рак ЩЖ (МРЩЖ)) и феохромоцитому.

Генетическая основа синдрома Сиппла изучена недостаточно. По данным одних исследователей, происходит частичная делеция 20-й хромосомы, но это обнаруживается не у всех родственников. Другие авторы указывают на связь с локусом 10-й хромосомы. При МЭН-2А у многих пациентов описаны точечные мутации в RET-протоонкогенном кодировании для трансмембранной тирозинкиназы, чем можно объяснить неопластическую активность.

Для МЭН-2В характерны гиперплазия ОШЖ или паратиреоаденома МРЩЖ, гиперплазия мозгового вещества надпочечников или феохромоцитомы, мукозная невринома. При МЭН-2В более чем у 95% родственников выявлена мутация RET-протоонкогена в кодоне 918 (экзон 16). Происходит кодирование замсны метионина на треонин, в результате чего активизируется внутренняя тирозинкиназная часть такого же рецептора, как и при МЭН-2А.

Причины поражения нескольких эндокринных желез при МЭН являются предметом спора, несмотря на достаточно глубокие исследования в этой области. Многие из этих желез состоят из клеток, способных декарбоксилировать различные аминокислоты, превращая молекулы в амины или пептиды, которые действуют как гормоны и нейромедиаторы. Эти клетки классифицируются как APUD-клетки и, по мнению ряда авторов, имеют нейроктодермальное происхождение (нервный гребешок). APUD-клетки содержат маркеры их общей нейроэндокринной природы, включая нейронспецифическую энolahу, синаптофизин и хромогранин А. Спустя длительное время после органогенеза неопластическое перерождение APUD-клеток завершается, возможно, из-за наследственной утраты опухолеподавляющего гена и (или) мутации протоонкогена до миграции эктодермальных клеток в соответствующие ткани. Такая генетическая перестройка в ранних стадиях эмбрионального раз-

вития может объяснить сочетанные изменения в различных тканях (парафолликулярные С-клетки ЩЖ, клетки мозгового вещества надпочечников и экстраадренальной хромаффинной ткани, клетки аденогипофиза, паратиреоциты). В последнее время APUD-теория находит все большее число сторонников.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) может быть трех типов: 1) спорадический; 2) семейный с МЭН-1 или МЭН-2; 3) семейный без МЭН (или семейный изолированный).

Семейный изолированный ПГПТ — редкое явление, поэтому таких больных часто включают в число пациентов с семейным ПГПТ в "рамках" МЭН или часто смешивают с доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемией. Семейный ПГПТ без МЭН связывается с повышенным риском развития рака ОШЖ. Семейный ПГПТ без МЭН практически всегда проявляется до 10-летнего возраста. Доказана связь между наличием ПГПТ и локусом на 11q13 (сходный или идентичный гену МЭН-1) у членов семей с семейным ПГПТ без МЭН. Однако эта клинически выраженная ассоциация не имеет связи с показателем ДНК на 11-й хромосоме, что свойственно для МЭН-1, и 10-й хромосоме, что характерно для МЭН-2.

ПГПТ является наиболее частым проявлением МЭН и наблюдается в 20–30% при МЭН-2А и реже при МЭН-2В. При МЭН-1 он отмечается более чем у 95% больных и является обычно первым проявлением. При МЭН-1, как правило, выявляется преимущественно диффузная гиперплазия ОШЖ, а при МЭН-2А чаще всего встречаются аденомы ОШЖ. Исследования 256 пациентов с ПГПТ в "рамках" МЭН-1 французско-бельгийской группой GENEM показали, что с 1985 по 2001 г. отмечается тенденция к увеличению числа гиперплазий ОШЖ относительно аденом ОШЖ. Больные с ПГПТ в "рамках" МЭН, как правило, моложе тех, у которых он наблюдается как самостоятельное заболевание. У больных с МЭН-1 к 40 годам заболеваемость ПГПТ достигает 100%.

Клинические проявления ПГПТ у пациентов с синдромом Вермера (МЭН-1) очень разнообразны и часто имеют сходство с таковыми при ПГПТ у пациентов без синдрома МЭН. У некоторых больных он протекает бессимптомно, в то время как у других наблюдаются усталость, нервозность, слабость, потеря аппетита, полиурия, полидипсия, камни в почках, нарушения костного метаболизма. Симптомы ПГПТ нередко маскируются симптомами, развивающимися при синдроме Золлингера—Эллисона, инсулиноме, акромегалии. С другой стороны, ПГПТ может спровоцировать ухудшение клинической картины различных заболеваний. Паратиреоидный гормон (ПТГ) стимулирует секрецию желудка и тем самым течение синдрома Золлингера—Эллисона становится более тяжелым. Уровни ПТГ, кальция плазмы крови и другие биохимические изменения у больных с наследственным ПГПТ такие же, как и у пациентов без МЭН.

Чувствительность лабораторных методов диагностики достигает 100%. С целью топической диагностики используют ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томогра-