

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 нейроклеточное 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-

фию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), талиево-технециевую скintiографию. Сочетание этих методов повышает точность диагностики до 90–95%.

При выявлении больных с ПГПТ всегда необходимо учитывать возможность его развития с "рамках" МЭН, данные о наследственном варианте ПГПТ и других эндокринных заболеваниях у их родственников. Сложность в том, что различные проявления МЭН могут появляться не одновременно, поэтому не у всех пациентов первоначально проявляются синдромы поражения всех эндокринных желез, вовлеченных в МЭН. Частота поражения эндокринных желез при МЭН-1: ОЩЖ — 90–100%, поджелудочной железы — 80%, гипофиза — 65%, надпочечников — 36%, ЩЖ — 24%.

Частота, выраженность симптоматики ПГПТ у больных с МЭН-2А меньше, чем у пациентов с МЭН-1. У них ПГПТ обычно развивается после 30 лет и настолько редко, что не диагностируется. Основным в диагностике является выявление незначительной гиперкальциемии. Как правило, причина выявляется лишь при операции на ЩЖ, во время которой случайно обнаруживаются одна или несколько увеличенных ОЩЖ.

Иногда ПГПТ развивается спустя годы после операции по поводу МРЩЖ. Клиника ПГПТ редко обнаруживается у пациентов, которые ранее подвергались тиреоидэктомии, поэтому некоторые исследователи утверждают, что имеет место фактор роста ОЩЖ, связанный с С-клетками ЩЖ, которые были удалены во время операции по поводу МРЩЖ.

Как и у больных со спорадическим ПГПТ, диагностика основывается на определении уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, ПТГ в сыворотке крови, активности щелочной фосфатазы.

Лечение ПГПТ в "рамках" синдрома МЭН представляет большую сложность для хирургов, так как частота рецидивов ПГПТ в этой группе пациентов выше, чем в группе больных с ПГПТ, не связанным с МЭН-1. Среди пациентов со спорадическим ПГПТ в 85% обнаруживается единичная аденома ОЩЖ, а рецидив наблюдается достаточно редко. Установлено, что в некоторых аденомах изменен нормальный порядок хромосом, который связывает циклический онкоген PRAD-1 и активизирует ген ОЩЖ. Частота же мутаций при МЭН-1, как уже указывалось, связана с наличием мутации 11-й хромосомы.

Как правило, у больных с ПГПТ, развивающегося в "рамках" МЭН, преобладает паратиреоидная гиперплазия. Следовательно, лечение должно быть направлено на удаление всех аномальных или потенциально аномальных ОЩЖ. У пациентов с МЭН-1 нередко имеют место дополнительные ОЩЖ.

Гиперкальциемия повышает секрецию желудка при синдроме Золлингера—Эллисона, развивающегося в "рамках" МЭН, поэтому паратиреоидэктомия должна предшествовать операции по поводу гастриномы.

Гиперплазированные ОЩЖ часто различаются между собой по размеру, поэтому хирург может принимать увеличенную ОЩЖ за аденому, а незначительно увеличенные гиперплазированные ОЩЖ за нормальные. Единственным методом дифференциальной диагностики в данном случае является гистологический анализ "нормальной" ОЩЖ у пациентов с "аденомой". Нераспознавание гиперплазии или дополнительных желез может привести к неадекватной операции и, как следствие, сохранению гиперкальциемии. Во время операции должны быть идентифицированы все четыре железы и проведен тщательный поиск добавочных желез, особенно в тимусе и околотимусной интима.

Одну из удаленных ОЩЖ многие хирурги-эндокринологи подвергают криопрезервации у пациентов, которые подвергались почти полной или полной паратиреоидэктомии с целью аутотрансплантации, в случае, если разовьется гипопаратиреоз. Некоторые авторы рекомендуют радикальный подход к пациентам с МЭН-1 из-за частых рецидивов ПГПТ. Они настаивают на полной паратиреоидэктомии и даже тимэктомии, а также одномоментной паратиреоидной аутотрансплантации в предплечье для больных с синдромом Вермера. Вместе с тем имеются указания на то, что у больных, подвергшихся тотальной паратиреоидэктомии, после паратиреоидной аутотрансплантации через некоторое время все равно развивается послеоперационный гипопаратиреоз. С другой стороны, установлено, что свежая ткань ОЩЖ при одномоментной аутотрансплантации оказывается жизнеспособной в 92% наблюдений.

При криоконсервации функциональная активность сохраняется только в 67%. Следует подчеркнуть, что для проведения одномоментной аутотрансплантации необходима морфологическая верификация отсутствия злокачественных ОЩЖ, что возможно не во всех лечебных учреждениях. Преимущество крио-

консервации также в том, что, так как никогда нельзя быть уверенным в удалении всех ОЩЖ, она позволяет производить аутотрансплантацию желез спустя то или иное время, если в этом все же возникает необходимость. Одномоментная аутотрансплантация и криопрезервация являются наиболее оптимальными методами в профилактике и лечении послеоперационного гипопаратиреоза. Диссонансом являются сообщения, свидетельствующие о том, что паратиреоидэктомия и паратиреоидная аутотрансплантация далеко не всегда улучшают результаты операций по поводу ПГПТ, если он обусловлен гиперплазией ОЩЖ из-за того, что остаются нераспознанными эктопированные железы. Поэтому во время операции необходимо делать особый акцент на выявлении всех ОЩЖ как в местах типичного, так и нетипичного их расположения.

По мнению некоторых авторов, при одиночной аденоме ОЩЖ необходимо всегда проводить биопсию имеющихся вид нормальных ОЩЖ противоположной стороны. Если после биопсии они не признаны патологическими и сохраняют жизнеспособность, удаляют только аденому и нормальную ОЩЖ на ее стороне. Считается, что этот подход, с одной стороны, уменьшает риск рецидива и, с другой, позволяет избежать гипопаратиреоза. Если же развивается рецидив, то, как правило, только с той стороны, на которой проводилась биопсия ОЩЖ.

Для проведения биопсии ОЩЖ необходима ювелирная хирургическая техника, так как при ее проведении трудно дозировать объем удаляемой ткани. Результатом травмы ОЩЖ при проведении биопсии могут быть кровоизлияние в ее ткань, повреждение сосудистой ножки, что впоследствии может привести к гипопаратиреозу. Даже если при биопсии удаляется лишь 1/10 ОЩЖ, нельзя исключить возможность развития ее гипофункции. И тем не менее при аденоме ОЩЖ операция должна заключаться в ее удалении и биопсии одной из других желез [2]. Превалирует точка зрения, согласно которой хирург должен оценить размер и цвет ОЩЖ и определить, какие ОЩЖ являются патологическими. Роль патологоанатома во время операции ограничивается идентификацией ткани ОЩЖ.

МРЩЖ в "рамках" этого МЭН-2А должен быть подтвержден или исключен на основании данных, полученных при определении уровня тирокальцитонина, а также по возможности данными, указывающими на наличие RET-мутации в 10-й хромосоме. Генетический скрининг проводят именно с целью выявления МРЩЖ. Это позволяет выполнить профилактическую тиреоидэктомию на стадиях, предшествующих опухолевому росту (диффузная С-клеточная гиперплазия). В случае выделения мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах периферической крови при генетическом анализе можно быть уверенным в том, что в данном конкретном случае МРЩЖ является проявлением МЭН-2А или имеет семейный характер. При отсутствии мутации RET-протоонкогена в лейкоцитах ее наличие в самой опухоли указывает на спорадическую МРЩЖ. Если мутация отсутствует как в лейкоцитах, так и в самой опухоли, какого-либо заключения сделать невозможно.

Тиреоидэктомия рекомендуется тем пациентам, у которых выявлен RET-протоонкоген еще в возрасте 5 лет. МРЩЖ при МЭН-2А встречается крайне редко у лиц старше 40 лет.

При МЭН-2А могут иметь место не только единичные или двойные аденомы ОЩЖ, но и гиперплазия ОЩЖ, поэтому тактика хирургического лечения ПГПТ такая же, как при МЭН-1. В случае гиперплазии ОЩЖ рекомендуют производить тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией ОЩЖ. Паратиреоидэктомия при МЭН-2А очень часто производится одномоментно с операцией по поводу МРЩЖ (тиреоидэктомия и лимфаденэктомия). В то же время существует точка зрения, согласно которой при МЭН-2А следует удалять только макроскопически увеличенные ОЩЖ, так как при этом варианте МЭН редко рецидивы ПГПТ, а органосохраняющая операция позволяет избежать послеоперационного гипопаратиреоза.

В том случае, если операция оказалась нерезультативной, обсуждается необходимость повторного хирургического вмешательства. Перед повторной операцией должно быть определено топографоанатомическое местоположение оставленных ОЩЖ по данным УЗИ, МРТ, КТ, скintiографии, тщательно ретроспективно изучены протокол операции и патоморфологическое заключение.

За пациентами с рецидивирующим и персистирующим ПГПТ необходимо длительное наблюдение не только в плане ПГПТ, но и возможного послеоперационного распознавания МЭН. Очень важным является обследование всей семьи тех пациентов, у которых выявлен наследственный ПГПТ, так как он, как правило, является первым проявлением МЭН-1. Так, во Франции создан национальный регистр пациентов с МЭН-1.

При МЭН-2А врачебное наблюдение должно продолжаться на протяжении всей жизни, особенно при наличии МРЩЖ и феохромоцитомы.

С открытием генетической природы МЭН стало возможным определять, какие члены семьи предрасположены к МЭН-1 или к МЭН-2А, а какие нет. Это позволяет избежать психологического напряжения и пожизненного врачебного наблюдения у отдельных индивидуумов. Пациентам, у которых имеется предрасположенность к данным заболеваниям, должно проводиться динамическое обследование.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.

Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: краткое руководство. — СПб, 2001.

Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н., Лукьянчиков В. С. Первичный гиперпаратиреоз. — Бишкек, 1992. — С. 47—50.

Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство для врачей. — М., 2001.

Секреты эндокринологии: Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Князева. — СПб, 2001.

Bale E. F. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 109—115.

Benson L., Ljunghall S., Akertrom G., Oberg R. // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82, N 7. — P. 731—737.

Bonjer J. H., Bruining H. A. // *Textbook of Endocrine Surgery* / Ed. O. H. Clark. — Philadelphia, 1996. — P. 347—356.

Doris-Keller H., Dou S., Chi D. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2. — P. 851—856.

Goudet P., Cougard P., Verges B. et al. // *Wold. J. Surg.* — 2001. — Vol. 25, N 7. — P. 886—890.

Faston D. F., Ponder B. A., Cummings T. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 44, N 2. — P. 208—214.

Huang S. M. // *Textbook of Endocrine Surgery* / Ed. O. H. Clark-Philadelphia, 1996. — P. 347—356.

Kraimps J. L., Duh Q. Y., Demeure M. et al. // *Surgery.* — 1992. — Vol. 112, N 3. — P. 1080—1087.

Kraimps J. L., Barbier J. // *Textbook of Endocrine Surgery* / Ed. O. H. Clark. — Philadelphia, 1996. — P. 381—384.

Minisola S., Scarnecchia L., Romgnoli E. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1992. — Vol. 15, N 3. — P. 483—489.

Prinz R. A., Gamvros O. L., Sellu D. et al. // *Ann. Surg.* — 1981. — Vol. 193, N 4. — P. 26—31.

Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // *Science.* — 1995. — Vol. 267, N 2. — P. 381—383.

Thompson N. W. Surgical considerations in the MEN I syndrome // *Endocrin Surgery Update* / Eds N. W. Thompson, A. I. Vinik. — New York, 1983. — P. 144—148.

Veldius J. D., Norton J. A., Wells S. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 357—364.

Wells S. A., Farndon J. K., Dale J. K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295, N 5. — P. 57—61.

Wells S. A., Farndon J. K., Dale J. K. et al. // *Ann. Surg.* — 1980. — Vol. 192. — P. 451—458.

Поступила 10.04.02

♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.453-008.1-053.1-036.1

Н. Ю. Калинин, А. Н. Тюльпаков, В. А. Петеркова, Т. В. Семичева, М. Петер, В. Зиппель

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА P450c11 (11 β -ГИДРОКСИЛАЗА): ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Детское отделение Эндокринологического научного центра РАМН, Москва; отделение детской эндокринологии детской клиники Университета Христиана-Альбрехтса, Киль, Германия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общим в патогенезе данных состояний является снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять 5 вариантов ВДКН: 1) дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников, синдром Прадера); 2) дефицит 3 β -стероиддегидрогеназы (3 β -HSD); 3) дефицит CYP17 [P450c17, 17 α -гидроксилаза/17, 20-лиаза] (синдром Беглиери); 4) дефицит CYP21 [P450c21, 21-гидроксилаза]; 5) дефицит CYP11B1 [P450c11, 11 β -гидроксилаза]. Помимо указанных выше, известны и другие наследственные дефекты стероидогенных ферментов, которые, однако, не сопровождаются нарушением синтеза кортизола и гиперплазией коры надпочечников (дефицит CYP11B2, дефицит 5 α -редуктазы и др.).

Дефицит P450c11 является наиболее распространенным после дефицита P450c21 наследственным дефектом стероидогенеза, составляя 5—8% всех случаев ВДКН [8]. Его встречаемость в популяции составляет приблизительно 1:100 000. Наиболее вы-

сокая распространенность отмечается в странах Средиземноморья [7].

У человека имеется две изоформы 11 β -гидроксилазы, CYP11B1 (P450c11, 11 β -гидроксилаза) и CYP11B2 (P450c18, P450aldo, или альдостеронсинтаза), отвечающих за биосинтез кортизола и альдостерона соответственно. P450c11 — это митохондриальный фермент, участвующий в превращении 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. P450aldo (альдостеронсинтаза) участвует в 18-гидроксилировании и последующем окислении кортикостерона и кортизола в альдостерон и 18-оксикортизол.

При дефиците P450c11 нарушается синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся выше данного этапа стероидогенеза. Избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет к задержке натрия, повышению артериального давления (АД) и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, при недостаточности P450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что является причиной развития ложного женского гермафродитизма у девочек и преждевременного полового развития надпочечникового генеза у мальчиков.

Ниже мы приводим два клинических случая данной формы ВДКН, при которых диагноз был подтвержден как по результа-