

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

**Избранные главы 39–43
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

**Издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 39–43)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	9
Авторы	10
Список сокращений и условных обозначений	17
Глава 1. Множественные эндокринные неоплазии	19
Основные положения	19
Введение	19
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа	21
Глава 2. Иммуноэндокринные нарушения	109
Основные положения	109
Основы аутоиммунных реакций	111
Естественное течение аутоиммунных заболеваний	113
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	119
Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа	124
Другие аутоиммунные синдромы с полигландулярной недостаточностью	128
Заключение	133
Глава 3. Эндокринология ВИЧ/СПИДа	139
Основные положения	139
Функции надпочечников	140
Функции половых желез	144
Функции щитовидной железы	146
Водно-солевой баланс	148
Гомеостаз кальция и изменения костей	149
Ось соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста 1	156
Гомеостаз глюкозы и функции поджелудочной железы	156
Изменения обмена веществ и композиционного состава тела у ВИЧ-инфицированных пациентов	157
Сердечно-сосудистые заболевания у ВИЧ-инфицированных	171
Глава 4. Отдаленные влияния комплексной терапии рака на эндокринную систему	187
Основные положения	187
Рост	189
Гипоталамо-гипофизарная ось	192
Функции половых желез	205
Первичное заболевание щитовидной железы	215
Гиперпаратиреоз	220
Костные нарушения	221
Метаболический синдром и сосудистый риск	228
Трансплантация костного мозга	229
Таргетная терапия	234
Глава 5. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких (карциноидные опухоли), карциноидный синдром и сходные расстройства	257
Основные положения	257
Филогенез и эмбриология	258

Молекулярная генетика	259
Классификация.....	259
Биохимические показатели	262
Клиническая картина	266
Диагностика.....	272
Лечение	278
Прогноз	286
Другие нарушения, сопровождающиеся «приливами».....	286
Предметный указатель.....	300

Глава 1

Множественные эндокринные неоплазии

СТЕФЕН ДЖ. МАРКС, СЭМЬЮЭЛ Э. УЭЛЛС-младший

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Каждый синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) проявляется характерными гормон-секретирующими опухолями в конкретном единичном случае или носит семейный характер. Синдромы развиваются редко. У каждого из них существуют негормональные проявления.
- Основные гормональные опухоли при синдроме МЭН 1-го типа (МЭН1) — опухоли паратиреоидных желез, панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли, опухоли передней доли гипофиза и карциноид производных передней кишки. При синдроме МЭН 2-го типа (МЭН2) чаще всего развиваются опухоли из С-клеток щитовидной железы, аденомедуллярные хромоафинные опухоли и опухоли паращитовидных желез.
- Ведение пациентов часто различается и представляет больше сложностей при МЭН-опухолях, чем при таких же спорадических новообразованиях.
- К отличиям МЭН от спорадических опухолей обычно относят более молодой возраст развития опухолей и их множественность.
- Специфический фенотип и семейная наследственность помогли идентифицировать основные гены (ген *MEN1* при МЭН1 или ген *RET* при МЭН2), мутировавшие в герминативной линии. Мутация любого из этих генов в соматических тканях приводит к высокой частоте развития основных эндокринных опухолей в этих тканях.
- Генетическое тестирование на мутации *MEN1* или *RET* — основной метод идентификации носителей. Альтернативным методом служит тестирование на характерные клинические признаки.
- Раннее выявление носителей позволит своевременно проводить тиреоидэктомию с целью профилактики или лечения медуллярного рака щитовидной железы (МТК — от англ. Medullary Thyroid Carcinoma) у пациентов с синдромом МЭН2А. Идентификация носителя гена МЭН1 не обеспечивает профилактику опухоли, но предоставляет ценные данные для самих пациентов и их опекунов.
- Ген *RET* отвечает за синтез протеина RET, ген *MEN1* несет информацию о протеине менине. Мы располагаем большим объемом информации о патологическом пути RET, что помогает разработке лекарственной терапии. О патологическом пути менина известно недостаточно для разработки медикаментозных средств.

ВВЕДЕНИЕ

МЭН-синдромы предоставляют особые возможности для открытия генов и понимания патогенеза всех эндокринных опухолей. Эта возможность обуславливает повышенный интерес к ним с самого момента их открытия. МЭН-синдромы были описаны

в начале 1990-х годов [1] и в дальнейшем были выделены две основных категории: МЭН1 и МЭН2. Они получили название «синдромы множественных эндокринных неоплазий, или множественных эндокринных аденоматозов», поскольку вызывали развитие опухолей в двух и более видах гормон-секретирующих органов и, следовательно, приводили к синдромам избытка множества гормонов.

С 1950-х по 1980-е годы успехи в области определения стероидных и пептидных гормонов, визуализирующих методик и гистопатологии, а также взаимосвязи генов с развитием рака привели к дальнейшему разграничению этих синдромов. Благодаря данным технологиям было обнаружено, что повторяющийся спектр эндокринных опухолей возникает в определенных спорадических случаях и в определенных семьях. Более того, уникальные наборы гормонов связаны со специфическими опухолями, типами клеток и клиническими синдромами. Определение гормонов использовалось для идентификации специфических новообразований в надежде на то, что раннее обнаружение и лечение позволят улучшить течение заболевания. Значимы среди этих гормонов следующие: паратиреоидный гормон (ПТГ) — для определения опухолей паращитовидных желез; пролактин — для идентификации аденом гипофиза; гастрин и инсулин — для выявления панкреатодуоденальных опухолей; катехоламины или их метаболиты — для обнаружения адреномедуллярных опухолей; кальцитонин — для идентификации С-клеточной гиперплазии или неоплазии.

За этот период было описано по крайней мере шесть МЭН-синдромов с несколькими подгруппами: МЭН1, МЭН2, болезнь Хиппеля–Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, комплекс Карнея и синдром Мак-Кьюна–Олбрайта [2–8]. Первые пять из них передаются в герминативной линии аутосомно-доминантным путем, шестой (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта) возникает в результате очень ранней эмбриональной соматической мутации, приводящей к развитию опухолей в многочисленных типах клеток, но без передачи потомкам. Каждый из этих синдромов отвечает определению МЭН и может сопровождаться образованием множества гормонов. Для ведения мультифокальных опухолей каждого органа были разработаны специальные методы [9]. На момент раннего описания этих синдромов отсутствовало полноценное описание возможности развития неэндокринных неоплазий, и в некоторых случаях именно неэндокринные опухоли обуславливают тяжесть заболевания. В данной главе не предусмотрен детальный обзор ведения неэндокринных проявлений МЭН. В настоящее время наше понимание данных синдромов сфокусировано на основном гене, мутации которого отмечены при каждом заболевании — с 1980-х годов по настоящее время. Для каждого из шести МЭН-синдромов был идентифицирован один основной ген, что дало ответ на несколько важных вопросов и привело к значимым изменениям в ведении пациентов. Выявление МЭН-связанного гена быстро привело к определению генной последовательности для обнаружения герминативных мутаций у больных и их родственников. Тестирование на наличие мутаций гена *RET* оказало большое влияние на ведение молодых пациентов в МЭН2-семьях. Такого эффекта не было получено при тестировании других МЭН-генов, потому что опухоли и клетки-предшественники, ассоциированные с другими генами, не так просто поддаются абляции и перемещению, а также по той причине, что преимущество абляции органов-мишеней до появления клинических нарушений не было доказано. Определение генной последовательности обеспечило молекулярное подтверждение того, что большинство клинических вариантов каждого синдрома в действительности инициировано мутациями одного гена. Исключение в настоящий момент составляют МЭН1 и комплекс Карнея, при которых два или даже более генов в определенном локусе хромосомы еще не идентифицированы. При двух других синдромах, болезни Хиппеля–Линдау и МЭН2, специфические мутации ответственных генов определяют уникальные клинические варианты, обеспечивая генетическую информацию, важную для прогнозирования фенотипа. Для большинства данных нарушений мутации одного и того же гена были обнаружены в спорадических опухолях одного и того же типа ткани, что отражает важность этих

генов, помимо их роли в развитии редких синдромов, также в отношении основных эндокринных и неэндокринных неоплазий. Примером может служить обнаружение соматических мутаций *MEN1* у значительной части пациентов с обычными опухолями из островковых клеток поджелудочной железы, мутаций *VHL* — в случаях спорадических карцином почек, соматических мутаций *RET* — при спорадическом МТС.

Генетические и молекулярные нарушения при этих опухолевых синдромах репрезентативны для изменений при всех других новообразованиях человека: МЭН1, болезнь Хиппеля–Линдау, комплекс Карнея и нейрофиброматоз 1-го типа вызваны инактивирующими мутациями гена супрессора роста (опухолевого супрессора), а синдром Мак-Кьюна–Олбрайта и МЭН2 — активирующими мутациями гена активатора роста (онкогена). По крайней мере, при одном из этих синдромов — МЭН2 — идентификация молекулярного дефекта помогла привести к разработке фармакологических средств, способных блокировать передачу сигнала с мутировавшего гена, и в клинических исследованиях было показано обратное развитие злокачественного опухолевого роста. Таким образом, в настоящее время цели в изучении данных нарушений основаны на предположении о том, что патогенез МЭН — отдельный случай патогенеза более частых неоплазий.

Прогресс в нынешнюю эру генных открытий идет очень быстро, и в ближайшее время ожидаются новые удивительные открытия. Тем не менее, остается ряд важных вопросов: Как молекулярные дефекты вызывают трансформацию, которая в некоторых случаях бывает доброкачественной, а в других — злокачественной? Каков механизм клеточной или тканевой специфичности? Всегда ли гиперплазия предшествует развитию опухоли? Существуют ли сигнальные пути, которые можно использовать в качестве терапевтических мишеней?

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

МЭН1 (онлайн-каталог генетических маркеров у человека — OMIM* 131100) — заболевание, представленное опухолями двух из следующих трех типов клеток: паратиреоидные, эндокринные панкреатодуоденальные и гипофизарные. Хотя это состояние было описано и раньше [10], оно было распознано как отдельный клинический и семейный синдром отдельно Молдауэром и соавт. [3], а также Вермером [4] в 1954 г. (отсюда эпоним — *синдром Вермера*). МЭН2 был открыт как отдельная от МЭН1 форма в 1968 г. [6]. В предыдущие годы у пациентов с МЭН1 выявляли выраженные проявления злокачественных новообразований параситовидных желез, островковых клеток поджелудочной железы и гипофиза (или некоторых их комбинаций) на третьем и четвертом десятках лет жизни. Однако усовершенствование методов выявления носителей и повышение выживаемости при опухолях в настоящее время привели к раннему установлению диагноза и лечению при их гормональных и негормональных проявлениях.

Наиболее частый способ выявления МЭН1 в настоящее время связан с обследованием родственников выявленного пациента. Реже пациент с впервые диагностированной запущенной стадией заболевания может стать пробандом для выявления семейных случаев или быть единственным больным в семье (спорадический случай). МЭН1 остается наиболее сложным для лечения заболеванием из всех МЭН-синдромов. Поражение значительного количества тканей приводит к тяжелому состоянию с нарастанием его тяжести, что сопряжено с затратами на диагностику и лечение. Для

* OMIM (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man — менделевское наследование у человека) — доступная в Интернете медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие.

клинициста важно распознать высокую вероятность потенциального рецидива или возникновения новой неоплазии во многих пораженных системах органов и взвесить существующий риск с учетом потенциального синдрома недостаточности при полном удалении органа. Более того, даже при удовлетворительном контроле симптомов при избытке гормонов у пациентов высока вероятность потенциального связанного с МЭН рака. Хотя продолжительность жизни может быть длительной, основной причиной смерти в 30–70% случаев становится МЭН1 [9, 11, 12].

В этой главе, посвященной МЭН1, в первую очередь будет освещена опухолевая экспрессия, затем лечение и в конце — молекулярная генетика. В настоящее время данных о молекулярном патологическом пути от прямых эффектов гена *MEN1* до клинических проявлений недостаточно для их применения в лечении пациентов. Однако ниже, в разделах по МЭН2, мы сразу будем представлять данные по молекулярной генетике, поскольку информация о гене *RET* и его молекулярном патологическом механизме играет центральную роль в ведении опухоли.

Проявление опухоли и ведение пациентов

ОПУХОЛИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ СИНДРОМЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — наиболее частое гормональное проявление МЭН1 (табл. 1.1) [5, 13–17]. Проспективное наблюдение за опухолями у членов семей с МЭН1 продемонстрировало, что у 95% носителей МЭН1 в возрасте от 8 лет [13–15, 18–22] до 40 лет развивался ГПТ [13, 23]. Тем не менее, так как МЭН1 — нечастое заболевание (частота в популяции около 1 на 30 000), он лежит в основе только 1–3% всех случаев первичного ГПТ [13].

Таблица 1.1. Особенности синдрома множественных эндокринных неоплазий у взрослых

Тип опухоли	Ожидаемая средняя пенетрантность, %
Проявление со стороны эндокринных желез	
<i>Парашитовидные железы</i>	
Аденома	95
<i>Опухоли панкреатодуоденальной области</i>	
Гастроиннома	40
Инсулинома	10
Гормонально-неактивные*, включая панкреатическую полипептидому†	20
Другое: глюкагонома, вилома** и т. д.	В каждом случае < 1
<i>Карциноидные опухоли передней кишки</i>	
Гормонально-неактивный карциноид вилочковой железы	2
Гормонально-неактивный карциноид бронхов	4
Гормонально-неактивная энтерохромаффиноподобная опухоль желудка	10
<i>Передняя доля гипофиза</i>	
Пролактинома	25
Другое	
Гормонально-неактивная	10
Гормон роста + пролактин, Гормон роста	5
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	2
Тиреотропный гормон (ТТГ)	5

Тип опухоли	Ожидаемая средняя пенетрантность, %
<i>Надпочечники</i>	
Кора	
Гормонально-неактивная	30
Гормонально-активная или рак	2
Мозговое вещество: феохромоцитома	<1
Неэндокринные проявления	
Ангиофиброма	85
Коллагенома	70
Липома	30
Лейомиома	5
Менингиома	5

Примечание. Курсивом обозначены типы опухоли с выраженным потенциалом малигнизации (>20% случаев).

* Многие гормонально-неактивные опухоли при синдроме МЭН1 синтезируют пептидные гормоны и другие факторы (такие, как малые амины), но их гиперсекреция недостаточна для того, чтобы вызвать клинические проявления.

† Не включая почти 100% распространенность гормонально-неактивных и бессимптомных опухолей. Иногда их выявляют случайно при оперативных вмешательствах в панкреатодуоденальной области при синдроме МЭН1.

** Випома — опухоль, развивающаяся из нейроэндокринной ткани поджелудочной железы (либо локализованной в нервной ткани), секретирующая вазоактивный интестинальный пептид.

Проявления опухолей паращитовидных желез. ГПТ при МЭН1 часто протекает бессимптомно, возможные проявления включают гиперкальциемию, уролитиаз, индуцированные ПТГ костные нарушения, жалобы со стороны мышечной и костной систем, слабость и нарушения психического статуса. Эти особенности сходны с характерными и для других форм первичного ГПТ.

ГПТ при МЭН1 имеет несколько отличий от ГПТ, вызванного спорадической аденомой. Во-первых — различная эпидемиология. ГПТ при МЭН1 характеризуется более молодым возрастом начала заболевания (обычно 25 против 55 лет при спорадической форме; рис. 1.1) [15, 16] и отсутствием гендерных различий (1:1 против 3:1 — отношение женщины/мужчины). Раннее начало означает, что заболевание может протекать дольше. В частности, костная масса у женщин с МЭН1-ассоциированным ГПТ часто снижена в возрасте 20 или 30 лет [24, 25]. Во-вторых, присутствует иная патология паращитовидных желез: в отличие от солитарной аденомы при исследовании паращитовидных желез при МЭН1 выявляют увеличение трех-четырех паращитовидных желез, в значительной степени асимметричное (рис. 1.2) [26, 27]. В-третьих, различаются исходы после паратиреоидэктомии. Наличие полигландулярной болезни и соответствующая необходимость обследовать каждую железу во время первичной операции приводят к более высокому постоперативному риску развития гипопаратиреоза и меньшей частоте эутиреоидного состояния [26]. Удачная субтотальная паратиреоидэктомия в половине случаев синдрома МЭН1 в течение 10 лет сопровождается рецидивом ГПТ [28, 29]. Истинный рецидив ГПТ после хирургического лечения при обычном ГПТ развивается редко, и возобновление ГПТ — возможный признак нераспознанного МЭН1. Истинный рецидив МЭН1, а также другие случаи рецидивов при МЭН1 теоретически могут возникать из небольших остатков ткани опухоли или нового клона опухоли, развившегося в остаточной нормальной ткани. В-четвертых, ГПТ при МЭН1 практически никогда не прогрессирует с развитием рака паращитовидных

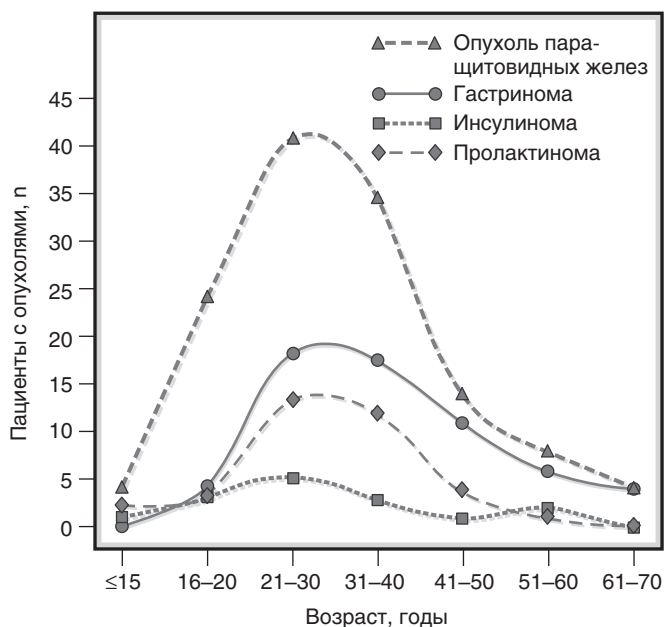


Рис. 1.1. Возраст начала проявления эндокринных опухолей при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1). Данные ретроспективного анализа проявлений множественных опухолей у 130 пациентов с МЭН1 в течение 15 лет. Возраст начала развития опухоли был определен как самый ранний возраст появления первых симптомов или первых патологических результатов тестов. [С изменениями из: Marx S., Spiegel A.M., Skarulis M.C. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics // Ann. Intern. Med. 1998. Vol. 129. P. 484-494]

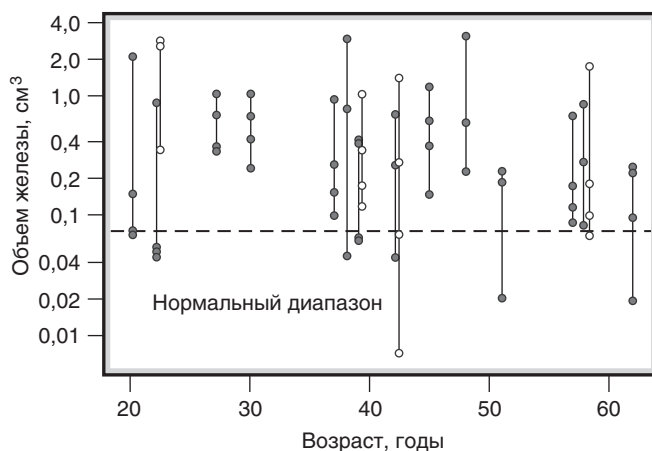


Рис. 1.2. Размеры паратиреоидных желез при первичной паратиреоидэктомии в 18 случаях семейного синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Среднее соотношение наибольшей и наименьшей опухолей при операции 9:1. Объемы всех желез при одной операции соединены вертикальной линией. Сопредельные символы выделены незакрашенными кружками. Пунктирная горизонтальная линия — верхний предел нормального объема железы (0,075 см³, что эквивалентно 75 мг массы). [С изменениями из: Marx S.J., Mencil J., Campbell G. et al. Heterogeneous size of the parathyroid glands in familial multiple endocrine neoplasia type 1 // Clin. Endocrinol. [Oxf.]. 1991. Vol. 35. P. 521-526]

желез, даже несмотря на то обстоятельство, что нелеченый ГПТ при МЭН1 длится дольше, чем в спорадических случаях [30].

Существует ряд особенностей гиперфункционирующих клеток паращитовидных желез при МЭН1, которые могут привести к механическим осложнениям. Во-первых, большинство паращитовидных желез или все они разрастаются при одном или нескольких неопластических клонах во время паратиреоидэктомии при МЭН1 (рис. 1.3) [31]. Во-вторых, циркулирующий фактор роста специфичен в отношении плазмы крови пациентов с МЭН1 и является митогенным по отношению к нормальным паратиреоидным клеткам *in vitro* (см. далее) [32].

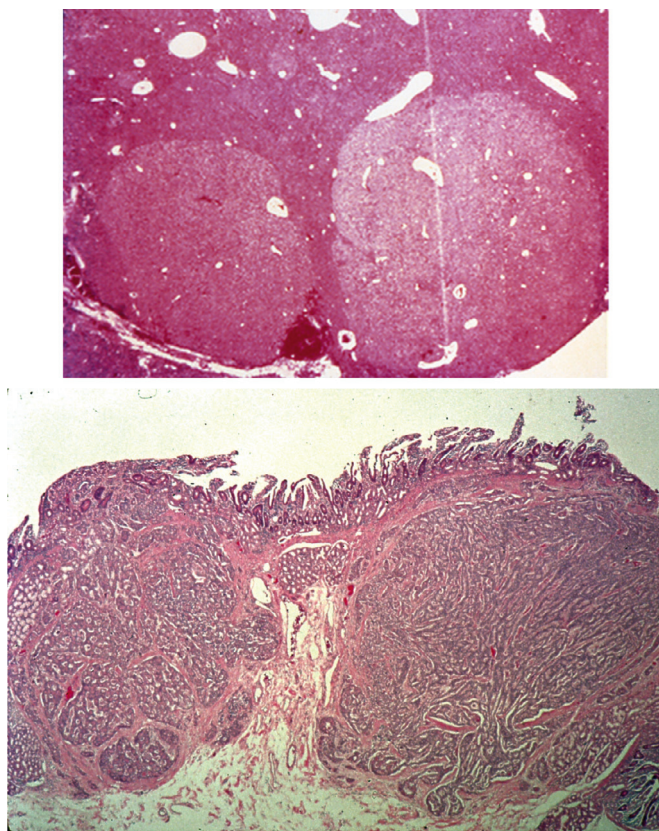


Рис. 1.3. Множественные варианты опухолей в ткани при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1). *Сверху:* гиперплазированная паращитовидная железа у пациента с МЭН1. Железа полностью замещена диффузными слоями главных клеток и двумя отдельными их узелками. Это предполагает три или более патологических клона паратиреоидных клеток. Этому изображению могут соответствовать три или более вторичных копий к нормальной копии генов *MEN1* трех различных клеток-предшественников и таким образом рост трех или более независимых клонов клеток. Альтернативным патогенезом может быть поэтапная эволюция одного клона клеток, что является третьей копией генов, отличных от *МЭН1*. *Внизу* представлена слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки второго пациента с МЭН1, демонстрирующая две большие микрогастроиномы в подслизистом слое. Обе опухоли имели положительный результат при иммунном окрашивании на гастрин и отрицательный — на другие пептидные гормоны. В развитии этих двух смежных опухолей, возможно, сыграли роль механизмы образования двух паратиреоидных узелков на верхнем рисунке. [Микрофотографии взяты из: I. Lubensky, National Institutes of Health, Bethesda, MD]

ВЕДЕНИЕ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПАРАЦИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Показания к хирургическому вмешательству. Оперативное вмешательство — средство выбора в ситуации ГПТ при МЭН1, хотя сроки и тип операции различаются. Паратиреоидэктомия определенно показана пациентам с МЭН1, умеренно повышенным содержанием ПТГ и другими умеренно выраженными признаками ГПТ, такими как показатели скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция выше 3,0 ммоль/л (12 мг/дл), камни в почках или ПТГ-индуцированные костные нарушения.

Проспективное изучение ГПТ в семьях с МЭН1 привело к систематической идентификации больных членов семей, включая детей в возрасте от 8 до 15 лет с минимальными повышениями концентрации сывороточного кальция и ПТГ. Оптимального подхода к ведению молодых пациентов с мягким ГПТ не выработано. Такое общее хирургическое показание, как возраст менее 50 лет, не может быть применимо ко всем пациентам с ГПТ при МЭН1 [33]. Многие специалисты поддерживают раннее оперативное вмешательство при МЭН1, поскольку считают, что ГПТ следует лечить в максимально ранние сроки и что нормализация концентрации сывороточного кальция может привести к снижению секреции гастрина и, возможно, к уменьшению роста островковых клеток поджелудочной железы и/или их трансформации [13]. Противоположный подход — отложить хирургическое вмешательство, таким образом обеспечивая более легкую паратиреоидэктомию и, возможно, снижение общего количества паратиреоидэктомий в течение жизни. Хотя паратиреоидэктомия при МЭН1 может снизить секрецию гастрина гастриномой (рис. 1.4), нет свидетельств того, что данное вмешательство предотвратит или замедлит трансформацию гастриновых кле-

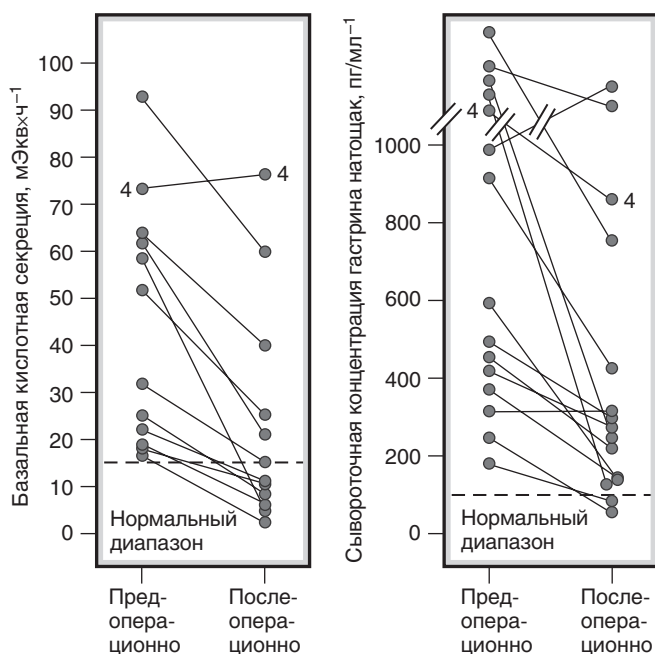


Рис. 1.4. Ремиссия при синдроме Золлингера–Эллисона после паратиреоидэктомии у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа и с синдромом Золлингера–Эллисона. Представлены базальная секреция кислоты и уровень сывороточного гастрина натощак. У всех пациентов была достигнута нормокальциемия, кроме одного (случай 4), у которого сохранилась гиперкальциемия. [Из: Jensen R.T. Management of the Zollinger–Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // J. Intern. Med. 1998. Vol. 243. P. 477–488]

ток [34]. По этой причине, а также потому, что обычно гиперсекреция желудочной кислоты хорошо контролируется лекарственной терапией, сопутствующую гастриному не считают достаточным показанием для паратиреоидэктомии при МЭН1, кроме редкого случая, когда проявления синдрома Золлингера–Эллисона чрезвычайно трудно контролировать медикаментозно.

Предоперационная и интраоперационная оценка опухолей паращитовидных желез. Все чаще перед оперативным вмешательством применяют неинвазивные визуализирующие методики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), скintiграфия с технецием [^{99m}Tc] сестамиби, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [35]. Хотя это дорогие исследования, они необходимы для выявления односторонних или очень небольших опухолей, что сокращает частоту осложнений при операции, время и стоимость лечения [36]. При МЭН1 вследствие вероятности наличия множественных опухолей паращитовидных желез при первичном хирургическом вмешательстве необходимо проводить обследование четырех или более опухолей, что сводит на нет одно главное преимущество предоперационных визуализирующих методик. Более того, при использовании визуализирующих методик редко выявляют все гиперактивные паращитовидные железы при МЭН1. Есть предположение, что если четыре железы гиперактивны при МЭН1, то вероятность того, что одна опухоль может иметь эктопическую локализацию, в 4 раза выше, чем при солитарной аденоме. Более точное заключение можно сделать при использовании неинвазивной и тщательно выбранных инвазивных процедур (рекомендованы тонкоигльная аспирационная биопсия для определения ПТГ, КТ, селективная артериография и селективный забор венозной крови на ПТГ) у пациентов с МЭН1 перед повторной операцией [37, 38].

Увеличить вероятность удачной паратиреоидэктомии могут некоторые интраоперационные мероприятия. Во время операции можно с интервалом 5 мин определить содержание ПТГ, тогда результат будет получен через 10 мин [39–41]. Значительное снижение уровня ПТГ по сравнению с исходным предполагает отсутствие остатков гиперфункционирующей ткани паращитовидных желез (рис. 1.5). Эти тесты даже более применимы при проведении повторных операций при МЭН1, поскольку количество и локализацию опухолей во время такой операции очень трудно предсказать. Иногда тест может оказаться ложноположительным, если «спящая паращитовидная железа» была подавлена, но «просыпается» непосредственно сразу после операции [42]. Интраоперационное определение концентрации ПТГ и УЗИ могут быть полезны в качестве вспомогательных мероприятий при первичной паратиреоидэктомии, в частности у любого пациента с подозрением на множественные опухоли паращитовидных желез (как при МЭН1). Чувствительные ультразвуковые датчики позволяют интраоперационно визуализировать опухоли паращитовидных желез при труднодоступных локализациях, например при расположении внутри щитовидной железы или в рубце, оставшемся после предыдущей операции [35].

Удаление опухолей паращитовидных желез. Стандартной хирургической процедурой при первичной паратиреоидэктомии при МЭН1 служат удаление трех с половиной желез и сохранение около 50 мг кажущейся наиболее близкой к норме железы, прикрепленной к сосудистой ножке на шее. Поскольку при МЭН1 вероятна повторная операция, ведение тщательных оперативных записей, составление диаграмм и маркировка оставшейся ткани нерассасывающимися материалами повышают вероятность успеха при последующем оперативном вмешательстве.

Альтернативная процедура — попытка полного удаления всей паратиреоидной ткани из области шеи и непосредственно после этого аутотрансплантация небольших фрагментов в «карманы» на недоминантную руку [43]. Эффективность этой стратегии зависит от вероятности достижения высокой частоты успешной трансплантации. Эта техника не предотвращает рецидива ПТГ, но может облегчить дальнейшее ведение пациента. К примеру, концентрация ПТГ в венозной крови, оттекающей от транс-

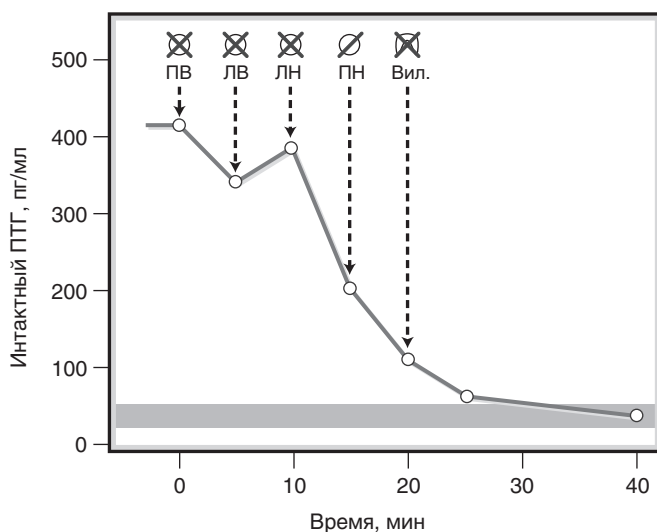


Рис. 1.5. Быстрое определение содержания интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) во время паратиреоидэктомии. Нормальный уровень отмечен широкой полосой. У пациента синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа и первичный гиперпаратиреоз, ранее оперативное лечение не проводили. Три с половиной одинаково увеличенных паращитовидных желез (0,8–1,6 г, норма <0,08 г) и часть вилочковой железы (Вил.) были удалены. Вилочковая железа не содержала паратиреоидной опухоли. Быстрое падение содержания ПТГ ниже порогового значения свидетельствует о том, что осталось небольшое количество гиперфункционирующих опухолей паращитовидных желез или они отсутствуют. Удаление первых двух паратиреоидных опухолей не привело к снижению уровня ПТГ. Результат каждой пробы на ПТГ был готов в течение нескольких минут, что позволяло установить тот момент, когда не останется гиперфункционирующих паратиреоидных опухолей, и принять решение о расширении или прекращении операции. Н — нижний, Л — левый, П — правый, В — верхний.

[Из: S.K. Libutti, H.R. Alexander, A. Remaley, National Institutes of Health, Bethesda, MD]

плантата, выше, чем в таком же месте на противоположной руке, свидетельствует о состоятельности трансплантата. Тем не менее это не подтверждает гиперфункцию трансплантата и не исключает наличия гиперфункции другой паратиреоидной ткани в области шеи или груди. Наконец, хирургическое удаление паратиреоидной ткани из ложа трансплантата в области предплечья при возможной второй или третьей операции технически легче осуществить, чем повторную ревизию области шеи. При этом полезной процедурой при МЭН1, с учетом высокой частоты послеоперационного гипопаратиреоза, служит криоконсервация жизнеспособных фрагментов опухоли паращитовидной железы. Криоконсервация обеспечивает позднюю аутотрансплантацию паратиреоидной ткани [43]. В США криоконсервация паратиреоидной ткани не рекомендована согласно нормативным документам.

Через шейный доступ можно выполнить частичную тимэктомию [44]. Эта операция не только приводит к субтотальному удалению расположенной внутри вилочковой железы паратиреоидной ткани, но и может обеспечить устранение карциноидной ткани тимуса (этот аспект будет освещен ниже). Лучше всего провести это вмешательство при первичной операции на шее, потому что рубцовая ткань способна помешать субтотальной трансцервикальной тимэктомии при повторной операции. Карциноид вилочковой железы можно случайно обнаружить после трансцервикальной тимэктомии либо потому, что он уже существовал ранее, либо потому, что удаление всего тимуса при этой процедуре невозможно.

Вмешательство на паращитовидных железах у пациентов с МЭН1 требует экспертной оценки, знания анатомии шейной области и опыта. Самых хороших результатов

достигают в тех случаях, когда первичную или повторную операцию проводит опытная команда хирургов-эндокринологов.

ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Неоплазия панкреатодуоденальных нейроэндокринных клеток — второе по частоте эндокринное проявление МЭН1, возникает приблизительно у 60% пациентов с МЭН1 (см. табл. 1.1). Также множественные клинически неактивные панкреатодуоденальные макроаденомы можно обнаружить практически у 100% пациентов старше 40 лет с МЭН1 во время хирургического вмешательства или при аутопсии [45, 46]. Карциноидные опухоли желудка описаны в отдельном разделе (см. «Опухоли производных передней кишки»). Панкреатодуоденальные опухоли носят множественный характер, могут избыточно секретировать различные гормоны и малигнизироваться. Примечательно, что в эру успешной фармакотерапии гиперацидности желудка около 1/6 пациентов с МЭН1 и гастриномами могут умирать от метастатической гастриномы, но лишь в редких случаях — от метаболических осложнений, индуцированных гипергастринемией [47].

Хотя у пациентов с МЭН1 возможны проявления, характерные для одного панкреатодуоденального гормона, часто встречается несколько ассоциированных бессимптомных опухолей, как гормонально-активных, так и неактивных [48, 49]. Частота обнаружения пептидных гормонов при иммунном окрашивании опухолей островковых клеток поджелудочной железы при МЭН1 составляет 35% для глюкагона, 25% — для инсулина, 25% — для панкреатического полипептида, в 10% случаев гормоны не секретируются, окрашивание на гастрин происходит редко [48–50]. Данных о сравнительной частоте дуоденальных гастрином нет.

Интерпретация гистологических особенностей островков поджелудочной железы за десятилетия поменялась. В ранних исследованиях делали акцент на гиперпластических процессах и прорастании островковых клеток из протоков (соответствующий термин — *незидиобластоз*) [51]. Эти особенности в настоящее время рассматривают как неспецифичные при МЭН1. Основное нарушение в островках поджелудочной железы при МЭН1 в настоящее время носит название *мультифокальной макроаденомы* и представляет собой моноклональный или олигоклональный процесс (см. рис. 1.3) [52, 53]. Накапливаются данные молекулярных исследований, подтверждающие стадию гиперплазии, предшествующую образованию опухоли при МЭН1. Участки гиперплазии гастриновых клеток видны в световом микроскопе в образцах гастриномы из двенадцатиперстной кишки при МЭН1, тогда как при спорадической гастриноме этого нет [54]. Более того, гетерозиготное отключение гена *MEN1* у мышей обеспечивает адекватную модель МЭН1 у человека. В этой модели обращают на себя внимание гигантские гиперплазированные островки, предшествующие развитию инсулиномы. Этот факт подтверждает, что небольшая гиперплазия островков — незаметный предшественник опухоли островков поджелудочной железы и при МЭН1 у человека [55]. Поскольку при МЭН1 часто встречаются множественные макроаденомы островков поджелудочной железы, обладающие различными гормональными свойствами, визуализировать их труднее, чем спорадические опухоли островков поджелудочной железы. Могут потребоваться чувствительные новые визуализирующие методики, такие как эндоскопическое УЗИ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратом, меченым галлием (^{68}Ga -DOTA-TATE), но этот аспект требует дальнейшего изучения [56].

Иногда панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли возникают у нескольких членов одной семьи без других проявлений МЭН1, описаны инсулиномы [57] и глюкагономы [57b]. Также как проявления болезни Хиппеля–Линдау в семье изредка могут возникать гормонально-неактивные опухоли островков поджелудочной железы и феохромоцитома [58].

ГАСТРИНОМА

Проявления гастриномы. Гастронома — вторая по частоте эндокринная опухоль и наиболее частая причина развития тяжелых проявлений при МЭН1. Эти проявления отражают два процесса: (1) малигнизацию и (2) индукцию гастрином избыточной секреции кислоты в желудке. Гастрономы выявляют у 40% взрослых людей с МЭН1 (см. табл. 1.1) [13, 15, 34]. Синдром Золлингера–Эллисона определяется как проявления гиперсекреции кислоты желудка, вызванной гастрин-секретирующей панкреатодуоденальной опухолью или опухолями. У пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона МЭН1 встречается часто: около 25% в больших группах [59]. МЭН1 у большинства таких пациентов без труда распознают по данным личного или семейного анамнеза. При спорадических случаях синдрома Золлингера–Эллисона без явного МЭН1 скрытый МЭН1 встречается реже — это заключение основано на семейном анамнезе, длительном наблюдении и анализе мутаций гена *MEN1* [60].

Симптомы синдрома Золлингера–Эллисона включают диарею, эзофагеальный рефлюкс и признаки пептического язвообразования. Симптоматика может предшествовать диагностированию заболевания по наличию гипергастринемии натощак. Иногда гипергастринемия может стать причиной перфорации язвы, даже при отсутствии симптоматики [61]. Лабораторная диагностика гастриномы основана на выявлении повышенного уровня гастрина в сыворотке крови. Другие причины повышения его содержания (ложноположительные результаты), которые нужно дифференцировать с гастриномой, включают гипохлоргидрию, возникающую вследствие аутоиммунных нарушений или действия лекарственных средств, ингибирующих секрецию кислоты [62, 63]. ГПТ при МЭН1 часто приводит к обострению гипергастринемии (см. выше; см. рис. 1.4).

После определения повышенного уровня гастрина или выявления симптомов, связанных с повышенной кислотностью (пептическая боль или диарея), следует оценить уровень секреции желудочной кислоты без приема лекарств, блокирующих кислотообразование; нормальный уровень составляет менее 15 мэкв/ч (или менее 5 мэкв/ч после операций, уменьшающих секрецию кислоты) [64]. Диагноз «гастронома» можно подтвердить при определении ответа сывороточного гастрина на внутривенное введение синтетического секретина. Увеличение содержания гастрина более 114 пмоль/л (200 пг/мл) — признак гастриномы. Этот тест позволяет дифференцировать гастриному от других гипергастринемических состояний, таких как нарушение эвакуации из антрального отдела желудка, последствие массивной резекции тонкой кишки, обструкция выходного отверстия желудка или инфекция, вызванная *H. pylori*. При начальном обследовании по поводу синдрома Золлингера–Эллисона при МЭН1 используют эндоскопию желудка и УЗИ для диагностики пептических язв, карциноида желудка, гастрином тонкой кишки и пищевода Барретта [64]. Также применяют и другой вид исследования для обнаружения карциноида желудка, который часто встречается при МЭН1 (см. ниже).

Как и паратиреоидные аденомы, гастриномы характеризуются двумя отличительными чертами, относительно специфичными для МЭН1. Одна из них — более молодой возраст возникновения опухолей при МЭН1, чем при спорадических опухолях. В среднем гастронома при МЭН1 развивается на 10 лет раньше, чем в спорадических случаях, что меньше по сравнению с разницей 30 лет при ГПТ [65]. Вторая отличительная черта — мультифокальность опухолей: гастриномы при МЭН1 часто маленькие, множественные и интрадуоденальные (см. рис. 1.3) [66]. По своему преимущественному расположению в двенадцатиперстной кишке опухоль немного отличается от спорадической гастриномы. Гастрономы при МЭН1 имеют склонность к метастазированию в местные лимфатические узлы. В 20% случаев обладают более агрессивным течением с метастазированием в печень, иногда в другие ткани. Диффузные метастазы угрожают жизни, 5-летняя выживаемость при них составляет 50% [63]. Прогноз при

гастриноме на фоне МЭН1 сходен с таковым при спорадических опухолях. Ранних признаков, помогающих выявить агрессивное течение гастриномы, нет [67].

Лечение гастриномы. По данным большинства центров, эффективность хирургического лечения гастриномы при МЭН1 близка к нулю, несмотря на то обстоятельство, что в 1/3 случаев гастрином у пациентов без МЭН1 успешно проводят оперативное лечение [68]. Уникальная черта гастриномы при МЭН1, с которой связана низкая частота успешных резекций, — множественность маленьких опухолей и большая частота локальных метастазов. В 405 случаях операций при МЭН1 наибольшая опухоль не была гастриномой. Были предложены более радикальные методики, в основном панкреатикодуоденэктомия [69], но долгосрочного преимущества она не обеспечила, а связанная с ней возможность хирургических осложнений оказалась неприемлемой. Несколько академических центров сообщили о частом хирургическом излечении гастриномы при МЭН1 с помощью панкреатикодуоденэктомии [70–74]. Другие исследователи не сообщают о подобном успехе. Различия в критериях для лечения и выбора пациентов (например, возраст) могут обуславливать различные исходы болезни.

Разработка антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидина и ранитидина) и ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы, или так называемых ингибиторов протонной помпы (таких, как омепразол и другие представители этого класса), дала возможность проводить «фармакологическую гастрэктомию» при синдроме Золлингера–Эллисона [75]. Причем ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы даже более эффективны, чем антагонисты H_2 -рецепторов. При достаточной приверженности к лечению необходимость в хирургической тотальной гастрэктомии отпадает [76, 77]. Отмечены небольшие побочные эффекты, например ахлоргидрия. У крыс, получавших большие дозы ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы, развивается карциноидная опухоль желудка [78]. Такая же опухоль встречается и при МЭН1 [79], однако данные препараты не влияют на ее прогрессирование при МЭН1. Остается неясным, усугубляют ли ингибиторы H^+, K^+ -АТФазы энтерохромаффинно-подобную клеточную гиперплазию при спорадических случаях синдрома Золлингера–Эллисона [80, 81]. Аналог соматостатина октреотид частично ингибирует секрецию как гастрина, так и желудочной кислоты [82], оценка его роли при злокачественной гастриноме находится на стадии изучения [83]. В дополнение, гастрин-снижающий эффект аналогов соматостатина может быть причиной их подавляющего действия на карциноидную массу в желудке при МЭН1 [84].

Хотя медикаментозная терапия синдрома Золлингера–Эллисона при МЭН ингибиторами H^+, K^+ -АТФазы эффективна и предпочтительна, необходимость пожизненной медикаментозной терапии, понимание того, что часто в основе заболевания лежат маленькие дуоденальные гастриномы и плохой прогноз у пациентов с метастазами в печень (5-летняя выживаемость 50%) — причины частого пересмотра терапевтических методов.

Инсулинома — вторая по частоте гормон-секретирующая панкреатодуоденальная нейроэндокринная опухоль при МЭН1, распространенность которой в течение всей жизни составляет 10% среди взрослых с МЭН1 (см. табл. 1.1) [15, 16]. Причем МЭН1 лежит в основе практически 10% всех случаев инсулином. МЭН1 и спорадические опухоли характеризуются одинаковыми клиническими особенностями и диагностическими критериями: симптомы гликопении и гипогликемии натошак при высоком уровне инсулина, С-пептида и проинсулина. Синдром инсулиномы при МЭН1 обычно вызван одиночной доминантной и доброкачественной опухолью островка поджелудочной железы, хотя при МЭН1 часто возникают синхронные негиперсекретирующие опухоли островков поджелудочной железы, окрашиваемые на инсулин или другие гормоны желудочно-кишечного тракта. Основная инсулинома обычно имеет диаметр 1–2 см и может быть расположена в любом месте поджелудочной железы. Удаление основной инсулиномы обычно обеспечивает излечение [16]. В редких случаях одно-

временное наличие или последовательное появление нескольких опухолей вызывает синдром инсулиномы при МЭН1. Частота послеоперационного рецидива при МЭН1 может быть выше, чем при спорадических случаях. Рецидив инсулиномы возникает в 10% случаев — с той же частотой, что и при неоперированных случаях МЭН1.

Предпочтительным лечением служит хирургическое удаление инсулиномы. Другие дополнительные макроаденомы из островков поджелудочной железы также следует удалять в основном из-за опасения в отношении их малигнизации. Соматостатин-рецепторная скintiграфия (SRS — от англ. Somatostatin-Receptor Scintigraphy) обеспечивает 30–60% истинно положительных снимков [86]. Меченные радиоизотопом аналоги эксендина-4 связываются с рецепторами на поверхности клеток для глюкагоноподобного пептида-1, они обнаруживаются при визуализации инсулиномы [87]. Если операцию проводят с использованием интраоперационного УЗИ [88, 89], она обеспечивает достаточно хорошие результаты, хотя это не подтверждено большим количеством случаев при МЭН1. В некоторых центрах проводят рутинную дистальную панкреатэктомию как вспомогательную при МЭН1 для предотвращения развития других опухолей.

Даже самые чувствительные современные визуализирующие методы не позволяют установить, что опухоль из островков поджелудочной железы — инсулинома, в основном из-за множественности таких образований. Некоторые методики, основанные на радиоиммунологическом определении инсулина, могут быть полезны для установления локализации инсулиномы у пациентов с МЭН1. Они включают инфузию препарата кальция в селективно катетеризированные артерии поджелудочной железы с определением концентрации инсулина в правой и левой печеночных выносящих венах [90]. Определение пика содержания инсулина после интраартериальной инфузии препарата кальция позволяет локализовать инсулиному в месте кровоснабжения артерией, в которую вводили препарат. К числу других тестов, которые можно использовать, относится быстрое интраоперационное определение концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови [91] или содержания инсулина в тонкоигольном аспирате опухоли поджелудочной железы [92].

При инсулиномах с метастазами, вызывающих гипогликемию, показано паллиативное хирургическое лечение, оперативные методы нельзя признать радикальными [93, 94]. Гипогликемию, вызванную нелокализованной инсулиномой или инсулиномой с метастазами, можно контролировать с помощью диазоксид [94], аналоги соматостатина менее эффективны [95].

ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ГЛЮКАГОН, ВАЗОАКТИВНЫЙ ИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ПЕПТИД ИЛИ ДРУГИЕ ГОРМОНЫ

Глюкагонома. Синдром глюкагономы включает гипергликемию, анорексию, глоссит, анемию, диарею, венозные тромбозы и характерную кожную сыпь, названную *некротической мигрирующей эритемой*. Синдром глюкагономы редко встречается при МЭН1 [96], хотя в 1/3 случаев панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолей при МЭН1 с помощью иммунного окрашивания выявляют глюкагон. Глюкагонома обычно имеет большие размеры и образует метастазы уже с начала формирования. Облегчение состояния часто возможно при использовании хирургического вмешательства или других аблативных процедур (см. ниже). Некоторые пациенты частично отвечают на аналог соматостатина октреотид, хотя начальный ответ не означает долгосрочного эффекта [97].

Випома. Хотя чаще всего причиной диареи при МЭН1 бывает гастринома, отдельный диарейный синдром вызывает гиперсекреция вазоактивного кишечного пептида (ВИП). В англоязычной литературе он получил название WDHA (от англ. Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria — водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия), или синдром випомы [98]. При МЭН1 развивается редко и возникает

вместе с панкреатодуоденальной нейроэндокринной опухолью. В половине случаев такие опухоли также приводят к гиперкальциемии, возможно, вследствие дополнительной секреции ПТГ-родственного пептида [99]. Конечно, также у пациентов с МЭН1 часто возникает ГПТ. Опухоль обычно злокачественная, большая, сопровождается метастазами уже на момент первого обследования. Лечение такое же, как при глюкагоме (см. ниже).

Гиперсекреция соматотропин-рилизинг-гормона (СТРГ) — редкое проявление панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолей, однако половина таких редких случаев ассоциируется с МЭН1 (см. ниже) [100]. Гиперсекреция СТРГ может возникать при карциноиде бронхов на фоне МЭН1 [101].

Другие эктопические гормоны. К числу других пептидов, которые иногда могут гиперсекретироваться панкреатодуоденальными нейроэндокринными опухолями, относятся АКТГ, ПТГ-родственный пептид [99], соматостатин [102] и кальцитонин [103]. Дифференцировка последнего с С-клеточным раком щитовидной железы может представлять затруднения, но при С-клеточном раке щитовидной железы концентрация кальцитонина намного выше, чем при раке при МЭН1.

Гормонально-неактивные опухоли. Треть панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолей при МЭН окрашивается при иммунном исследовании на панкреатический полипептид. Приблизительно с такой же частотой иммунное окрашивание происходит на инсулин или глюкагон [48, 49]. Панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли при МЭН1 также часто избыточно выделяют панкреатический полипептид [104, 105]. Гиперсекреция панкреатического полипептида не связана с каким-либо идентифицируемым гормональным синдромом. Как и другие нефункционирующие панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли, эти новообразования обычно большие, злокачественные и с самого начала склонны к метастазированию [96].

Гормонально-неактивные опухоли (в англоязычной литературе nonfunctional tumor) — не совсем верный, но удобный термин. В контексте МЭН1 он применим к панкреатодуоденальным нейроэндокринным опухолям, опухолям передней доли гипофиза или карциноиду верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которые не дают иммунного окрашивания на обычные для этой ткани гормоны или окрашиваются на один или несколько гормонов, но гиперсекреции этих гормонов нет. В большинстве случаев панкреатодуоденальные опухоли при МЭН1 удовлетворяют этому определению [48, 49]. Конечно, одной гиперсекретирующей опухоли достаточно для появления клинических симптомов. Если нефункционирующая опухоль становится злокачественной, отсутствие связанной с гиперсекрецией гормона симптоматики обуславливает формирование запущенных стадий до распознавания опухоли. Около 5% опухолей островков поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки дают иммунное окрашивание на соматостатин без клинических проявлений, эти опухоли редко метастазируют [102].

Ведение пациентов с панкреатодуоденальными нейроэндокринными опухолями или опухолями при МЭН1 сопряжено с рядом трудностей из-за мультицентричной природы опухолей и необходимости выбора между хирургическим и терапевтическим лечением. Панкреатодуоденальные опухоли, характеризующиеся избыточной секрецией гормонов, часто сопровождаются отдельными нефункционирующими опухолями. Опыт, необходимый при визуализации спорадических опухолей, не может быть полностью перенесен на пациентов с опухолями в рамках МЭН1. Для принятия решения перед проведением операции нужно знать четкую локализацию опухоли и идентифицировать метастазы. Мультицентричность и различные размеры этих опухолей усиливают ограничения радиологических методик, при применении которых сталкиваются с трудностями в выявлении опухолей диаметром менее 1 см. Их редкость препятствует проведению контролируемых исследований.

SRS (сканирование с ^{111}In -октреотидом или ^{68}Ga -DOTA-TATE), усиленная однофотонной эмиссионной КТ, — распространенный метод выявления панкреатодуоденальных эндокринных опухолей и опухолей-производных передней кишки [56, 106, 107]. Это исследование дает возможность обнаружить первичную опухоль и местные или отдаленные метастазы [108–112]. Метод, в частности, полезен для выявления множественных гастрином при МЭН1 [110, 111], он заменил большинство ангиографических процедур при МЭН1-ассоциированных гастриномах [56, 112, 113]. SRS не позволяет идентифицировать 1/3 поражений, определяемых при хирургическом вмешательстве, даже при спорадических гастриномах [112]. Ценность теста при спорадических инсулиномах несколько ниже, чем при других опухолях из островков поджелудочной железы, исследование обеспечивает 30–60% истинно положительных результатов [86]. Абдоминальная визуализация с помощью КТ, в частности спиральной КТ [114, 115] в комбинации с раннефазными снимками после введения контрастного агента, или МРТ обеспечивает более высокую чувствительность для выявления небольших поражений и дополняет SRS [56, 116]. ПЭТ с ^{11}C -5-гидрокситриптофаном — относительно новый метод, используемый для диагностики инсулиномы. ПЭТ с L-диоксифенилаланином, меченным радиоактивным фтором (^{18}F -ДОФА), обычно более чувствительна, чем SRS, но ее никогда не использовали при МЭН1 [117, 118].

Ни одна визуализирующая методика при панкреатодуоденальных опухолях в рамках МЭН1 не обеспечивает оптимального результата. Эндоскопическое УЗИ с игольной аспирацией панкреатической массы или без нее позволяет охарактеризовать панкреатодуоденальные нарушения, но требует специального оборудования, а также слишком дорогое [119, 120]. С его помощью можно увидеть много маленьких опухолей, не требующих никакого вмешательства. За исключением эндоскопического УЗИ, современные дооперационные визуализирующие методы не дают возможности идентифицировать опухоли, находящиеся в поджелудочной железе, диаметром меньше 1,5 см. Они также в 25% случаев не позволяют выявлять метастазы и определять количество опухолей в случае МЭН1 [107]. Однако УЗИ, выполняемое во время операции, — полезный инструмент для локализации маленьких опухолей, которые хирург не может увидеть или пропальпировать. Эта техника представляет собой основной подход к диагностике мелких инсулином в большинстве медицинских центров, хотя опыт использования ограничивается спорадическими опухолями [86, 121].

Функциональное тестирование (например, инсулин-специфическое) может оказаться полезным для оценки инсулиномы. В отличие от других панкреатодуоденальных опухолей при МЭН1 инсулинома может вызывать клинические симптомы, даже если она маленькая и одиночная (см. выше).

Сывороточные маркеры при МЭН1, в основном хромогранин А (CgA — от англ. Chromogranin A), служат полезными диагностическими инструментами при определении массы панкреатодуоденальной опухоли, но не степени опасности маленькой опухоли [122]. CgA неинформативен при инсулиномах, возможно, из-за маленькой массы опухоли [123]. CgA и гастрин также не подходят в качестве надежных маркеров степени и прогрессирования гастриномы [124].

Лечение при панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолях. Многие аспекты лечения, специфичные для гастрином и инсулином, уже были описаны ранее. Алгоритм лечения этих и других панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолей четко не определен и регламентируется отчасти подготовительными процедурами и местными предпочтениями. Основные противоречия указаны в соответствующих параграфах.

Важен ли размер опухоли? Метастазы ассоциированы с опухолями диаметром более 3 см. Эта взаимосвязь стала основой для рекомендации проводить резекцию панкреатодуоденальных опухолей диаметром >2,5 см [125]. Другой взгляд на этот

аспект предполагает невозможность предотвратить отдаленное метастазирование в печень [126]. Часть исследователей не находят взаимосвязи между размером опухоли и метастазами и не применяют критерий размера для определения показания к операции [127].

Нужно ли удалять все панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли при МЭН1? По этому вопросу нет единого мнения. При МЭН1 на каждую выявленную опухоль поджелудочной железы приходится несколько меньших неидентифицируемых опухолей, которые присутствуют на момент диагностики или появляются позднее. Улучшения в хирургической технике операций на поджелудочной железе позволяют, однако, удалить небольшие очаги, хотя преимущества этого не так ясны. Безусловно, нет убедительных свидетельств, доказывающих, что хирургические вмешательства на маленьких опухолях, которые не обладают гормональной активностью, улучшают общий прогноз. Некоторые исследователи призывают к удалению всех выявленных опухолей, если это вмешательство не представляет опасности [128]. Другие считают, что размер опухоли, подлежащей удалению, составляет не менее 2,5–3 см в диаметре. В нескольких академических центрах изучают применение тотальной дуоденэктомии с сохранением привратника желудка для лечения синдрома Золлингера–Эллисона при МЭН1. Преимущество состоит в удалении всех неметастатических дуоденальных гастрином, ограничение — в том, что это не касается опухолей поджелудочной железы и не изучена частота отдаленных последствий в плане метаболизма [74].

Следует ли проводить циторедуктивную терапию метастатического панкреатодуоденального рака? В большинстве случаев применяют тотальную панкреатэктомию с большой частотой осложнений [129]. Исследуют различные методы проведения резекции и паллиативных вмешательств по поводу панкреатодуоденального нейроэндокринного рака [130, 131]. Полученные результаты пока можно считать предварительными, и говорить о преимуществе того или иного метода рано.

Следует ли использовать медикаментозную терапию для контроля прогрессирующая опухоли? Панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли обычно хорошо дифференцированы и очень устойчивы к химиотерапии. Протестировано несколько режимов, включая стрептозоцин, доксорубин и интерфероны, но долгосрочная эффективность не доказана [132–135]. Октреотид показал свою активность в отношении ингибирования гормональной секреции доброкачественных и злокачественных панкреатодуоденальных нейроэндокринных опухолей [82, 136–138], однако сам по себе он не оказывал эффекта в отношении блокирования роста этих опухолей, за исключением небольшой части злокачественных гастрином [83, 139]. Ланреотид — другой аналог соматостатина — увеличивает время опухолевого прогрессирования метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, в частности при раке островков поджелудочной железы [140]. Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих или ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) оказывают положительный эффект при спорадическом далеко зашедшем новообразовании островков поджелудочной железы [141, 142]. Предыдущие исследователи изучали более часто встречаемые спорадические нейроэндокринные опухоли и обычно исключали МЭН1. Режимы с сочетанием лекарственных средств — предмет дальнейшего изучения.

Аналоги соматостатина, связанные с радиоизотопами. Вследствие селективности в отношении определенных опухолей аналоги соматостатина использовали для доставки токсичного радиоактивного изотопа к таким опухолям. Наилучшие результаты получены для лютеция (^{177}Lu), связанного с октреотидом [143]. Однако контролируемых исследований не было. В США эти препараты в настоящее время изучают.

ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Опухоли гипофиза развиваются у 1/3 пациентов с МЭН1 [13, 16, 143]. Частота МЭН1 в случаях с вероятно спорадическими опухолями гипофиза, по-видимому,

составляет менее 5%, хотя достигает 15% при пролактиномах [144, 145]. Распределение гиперсекреции гормонов сходно с таковым при не связанных с МЭН1 опухолями гипофиза: пролактин — 60%, гормон роста с пролактином и без него — 15%, несекретирующие опухоли — 25%, АКТГ — 5%; гиперсекреция ТТГ или гонадотропина происходит редко [13, 146]. Основную проблему могут представлять эффекты, связанные с массой гипофиза [147]. Опухоли гипофиза при МЭН1 больше по размеру и менее чувствительны к лечению, чем опухоли, не связанные с МЭН1 [146]. Опухоли гипофиза могут возникать на ранних стадиях МЭН1 и бывают первым его проявлением [146–148]. Иногда возможно наличие двух независимо расположенных опухолей гипофиза [149, 150].

Пролактинома — наиболее частая опухоль гипофиза при МЭН1 и третья по частоте эндокринная опухоль при МЭН1 после опухолей паращитовидных желез и гастриномы (см. табл. 1.1). По своим свойствам сходна со спорадической пролактиномой, при МЭН1 пролактиномы могут быть крупнее [146–151]. В лечении следует отдавать предпочтение антагонистам дофамина (например, каберголину, бромокriptину, хинаголиду) [152, 153]. Вследствие минимума побочных реакций и высокой эффективности каберголин служит современным препаратом выбора, причем с хорошей приверженностью пациентов к лечению. При отсутствии подавления роста на фоне терапии этими агонистами дофамина или недостаточной приверженности к лечению обычно эффективно транссфеноидальное хирургическое вмешательство в комбинации с лучевой терапией.

Опухоли, которые секретируют гормон роста или СТГРГ. Клинические особенности избыточного повышения уровня гормона роста сходны у пациентов с МЭН1 и без него [154]. Существует два различных этиологических механизма, которые приводят к разным терапевтическим осложнениям. В большинстве случаев опухоли гипофиза возникают в виде клонов после инактивации обоих аллелей гена *MEN1* в опухолевой клетке-предшественнике [155]. При отсутствии МЭН1 могут быть задействованы другие гены, такие как *AIP* или *GNAS* (кодирующие α -субъединицу стимуляторного G-протеина) [156]. Второй механизм образования опухоли гипофиза, секретирующей гормон роста, связан с вторичным ее развитием в результате гиперпродукции СТГРГ опухолью из островков поджелудочной железы или карциноидной опухолью [100, 157–159]. Возникшая в результате вторичная опухоль гипофиза — поликлональный или гиперпластический процесс, который плохо отвечает на терапию, направленную только на гипофиз: необходимо удаление первичной СТГРГ-продуцирующей опухоли. Хотя акромегалия, вторичная по отношению к СТГРГ, редко возникает при спорадических случаях и МЭН1 [157], при СТГРГ-опухолях преобладает МЭН1. Таким образом, по-видимому, целесообразно определение содержания СТГРГ у пациентов с акромегалией при МЭН1. Опухоли гипофиза, секретирующие гормон роста, также местно вырабатывают СТГРГ, но это не препятствует интерпретации сывороточного уровня СТГРГ [159, 160].

Лечение акромегалии у пациентов с МЭН1 не отличается от такового при отсутствии данного синдрома. Операция обычно служит методом выбора, но развитие других фармакологических подходов, включая длительно действующие антагонисты рецепторов к соматостатину или антагонисты рецепторов к гормону роста, может обеспечить эффективный, хотя и дорогостоящий контроль [161, 162]. У пациентов с большими опухолями, развитием осложнений из-за их массы или в тех случаях, когда эффекты гормона роста не удается взять под контроль хирургическим или фармакологическим путем, альтернативой становится облучение с использованием внешнего луча, γ -ножа или протонного луча.

Гиперсекреция кортикотропина. Гиперкортицизм при МЭН1 может быть вызван синтезом АКТГ опухолью гипофиза, реже — эктопическим образованием АКТГ карциноидом или опухолью островков поджелудочной железы, эктопической