

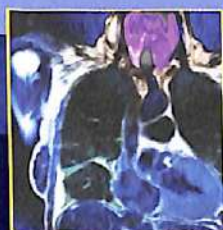
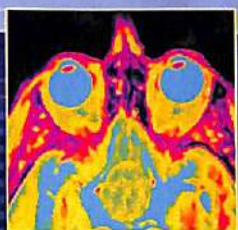
34603
Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

WILLIAMS TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY

13th EDITION

Selected chapters 39–43

Shlomo Melmed, MBChB, MACP

Professor of Medicine

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty

Cedars-Sinai Medical Center

Los Angeles, California

Kenneth S. Polonsky, MD

Richard T. Crane Distinguished Service Professor

Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine

Executive Vice President for Medical Affairs

The University of Chicago

Chicago, Illinois

P. Reed Larsen, MD, FRCP

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Senior Physician

Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Brigham and Women's Hospital

Boston, Massachusetts

Henry M. Kronenberg, MD

Professor of Medicine

Harvard Medical School

Chief, Endocrine Unit

Massachusetts General Hospital

Boston, Massachusetts

ELSEVIER

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)

УДК [612.6+613.888.15+616.69+618.1](035.3)
ББК 28.707.3я81+56.9я81+57.0я81+57.1я81
П50

03-МОН-1934

Научное редактирование перевода:

Дедов Иван Иванович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Мельниченко Галина Афанасьевна — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

П50 Полиэндокринопатии и паранеопластические синдромы / Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен, Г. М. Кроненберг ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 304 с. : ил. — (Серия «Эндокринология по Вильямсу»).
ISBN 978-5-9704-4952-3 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

В книге представлены главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные синдромам сочетанного аутоиммунного или опухолевого поражения нескольких желез внутренней секреции, эндокринным осложнениям синдрома приобретенного иммунодефицита и его лечения, нейроэндокринным опухолям, а также эндокринным последствиям лечения злокачественных опухолей у детей.

Том содержит новые сведения о ранее малоизученных вопросах эндокринологии и освещает как фундаментальные генетические механизмы формирования полиэндокринопатий, так и современные принципы их лечения, при этом многие из публикуемых сведений в таком объеме вряд ли когда-либо попадали в поле зрения врача.

Руководство предназначено врачам-эндокринологам, терапевтам, онкологам, иммунологам, педиатрам, а также оно будет полезно студентам медицинских вузов, ординаторам, интернам и аспирантам, специализирующимся на лечении заболеваний эндокринной системы.

УДК [612.6+613.888.15+616.69+618.1](035.3)
ББК 28.707.3я81+56.9я81+57.0я81+57.1я81

This edition of Chapters 39–43 from *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th edition by Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, and Henry M. Kronenberg is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Данное издание содержит главы 39–43 оригинального издания *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th edition by Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, and Henry M. Kronenberg.
Опубликовано по согласованию с Elsevier, Inc. Все права защищены.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области эндокринологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям, помимо этой книги, обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, чтобы уточнить рекомендуемую дозу, способ и продолжительность применения, а также определить противопоказания. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, выбор дозировки и оптимальной схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате любого использования материала, содержащегося в этой книге, или в связи с ним.

ISBN 978-5-9704-4952-3 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

© 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2019

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

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемый читатель!

Эндокринная система, наряду с нервной и иммунной, входит в триаду глобальных регуляторных систем организма. Все ключевые жизненные процессы относят к компетенции гормонов: клеточная пролиферация, регенерация органов и тканей, рост, интеллектуальное и половое развитие, иммунитет, репродуктивная система, реализация генотипа в фенотип протекают под эгидой эндокринной системы.

Буквально каждый день приносит новые открытия в эндокринологии, и давно уже эндокринолог престал быть «специалистом по редким болезням», как в начале XX века, а стал, по сути, специалистом с по-настоящему холистическим, цельным взглядом на здорового и больного человека в различные периоды его жизни.

С помощью широчайшей палитры этих «красок»-гормонов сегодня можно «вылепить» практически любой образ; обеспечить гипофизарному карлику нормальный рост и развитие, управлять половым диморфизмом, сотворить ятрогенный синдром Кушинга или тиреотоксикоз и т.д.

Эндокринология — одна из самых точных медицинских дисциплин. Она удивительным образом сочетает как яркие клинические проявления заболевания (делающие диагноз нередко очевидным с первого взгляда на человека), так и необходимость убедительного подтверждения этого диагноза определением в тех или иных биологических жидкостях пациента обязательных гормональных и метаболических параметров, зачастую в нано- и микроколичествах.

Прошедшие годы изменили само представление о работе эндокринолога, включив в его поле зрения, например, костную систему не только как орган-мишень для гормонов, но и как полноправную железу внутренней секреции, и желудочно-кишечный тракт (по удивительному прозрению гения, впервые слово «гормон» Старлинг употребил, характеризуя продукт желудочно-кишечного тракта, предвидя практически за век появление новой группы гормонов — инкретинных и выяснение механизма регуляции продукции инсулина с помощью гастроинтестинальных гормонов). Гормоны эндотелия и жировой ткани становятся зоной пристального изучения в эндокринологии.

Все эти новейшие данные включены в 13-е издание «Эндокринологии по Вильямсу» на английском языке — настольной книги каждого эндокринолога мира. Для нас большая честь представить вашему вниманию русский перевод отдельных глав этого фундаментального труда. Многие поколения врачей всех специальностей обращаются к нему ежедневно как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременности, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения и со многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняются удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала

формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, делает чтение более удобным. Важным дополнением нового издания на русском языке является перевод глав, посвященных влиянию гормонов на спортивные результаты, а также влиянию спорта на здоровье.

Разумеется, перевод такого фундаментального труда не может не иметь технических погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдут на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф.



И.И. Дедов

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф.



Г.А. Мельниченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Редакторская коллегия рада предложить вашему вниманию 13-е издание руководства «Эндокринология по Вильямсу», выпущенное к 65-й годовщине с момента выхода первого издания этой книги. В этом новом издании мы стремимся решить ту исходную задачу, которая стояла перед Робертом Вильямсом в 1950 г.: выпустить «сжатое и авторитетное издание, посвященное ведению пациентов с клиническими эндокринопатиями, на основе фундаментальной информации, полученной в ходе химических и физиологических исследований». По прошествии десятилетий наши знания обогатились данными генетики, молекулярной биологии, клеточной биологии и демографии, благодаря которым мы лучше понимаем патогенез и особенности ведения пациентов с эндокринными заболеваниями. Данное руководство предназначено стать надежным компасом в море информации, которая непрерывно обновляется в результате новых медицинских достижений и прогрессирования медицинской науки в наше время. Перед нами стоит задача, сохраняя сжатую и дидактичную форму изложения, доступно и подробно обсудить все важные вопросы эндокринологии.

Поскольку перед нами стоит такая цель, мы снова собрали группу высококлассных специалистов в своих областях, каждый из которых привнес свой уникальный опыт для того, чтобы мы смогли синтезировать их знания по каждой области. В это издание мы добавили несколько новых глав по эндокринной генетике и здоровью населения, а также ряд новых авторов представили свежий взгляд на быстро развивающиеся области эндокринологии. Благодаря этому мы сможем отразить в книге те изменения, которые наблюдаются в эндокринологической практике сегодня. Каждый раздел был существенно пересмотрен и обновлен, в него добавлена наиболее актуальная информация для наших читателей.

Мы глубоко признательны сотрудникам наших подразделений, включая Линн Моултон (Lynn Moulton), Грейс Лабрадо (Grace Labrado) и Шерон Сейн (Sharon Sain), за их усилия в создании этой книги. Мы также благодарим наших коллег из Elsevier — Хелен Капрари (Helene Caprari), Маргарет Нелсон (Margaret Nelson), Дженнифер Элерс (Jennifer Ehlers) и Шерон Корелл (Sharon Corell) — за высокопрофессиональную организацию всего процесса выпуска руководства. Эта финальная версия увидела свет благодаря их знаниям и навыкам в мире издания медицинской литературы. Мы уверены, что благодаря нашим совместным усилиям мы сможем достигнуть тех высоких стандартов, которые были заданы предыдущими изданиями, из-за которых руководство «Эндокринология по Вильямсу» стало классикой для всех, кто интересуется этой наукой.

АВТОРЫ

Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann), MB, MD, PhD

Wellcome Trust Senior
Fellow in Clinical Science
UCL Institute of Child Health
Honorary Consultant in Pediatric
Endocrinology
Great Ormond Street Hospital
NHS Foundation Trust
London, Great Britain

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello), MD, PhD

Professor
Ophthalmology
Harvard Medical School
Director
Beetham Eye Institute
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts

Эрик К. Александер (Erik K. Alexander), MD

Physician and Associate Professor of Medicine
Brigham and Women's Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Ребекка Х. Аллен (Rebecca H. Allen), MD, MPH

Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
The Warren Alpert Medical School of Brown
University
Providence, Rhode Island

Дэвид Альтшулер (David Altshuler), MD, PhD

Deputy Director and Chief Academic Officer
Broad Institute of Harvard and MIT
Professor of Biology (Adjunct)
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts
Professor of Genetics and of Medicine
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Марк С. Андерсон (Mark S. Anderson), MD, PhD

Professor
Director
UCSF Medical Scientist Training Program

Robert B. Friend and Michelle M. Friend
Endowed Chair in Diabetes Research
University of California San Francisco
Diabetes Center
San Francisco, California

Марк Э. Аткинсон (Mark A. Atkinson), PhD

American Diabetes Association Eminent
Scholar for Diabetes Research
Pathology and Pediatrics
Jeffrey Keene Family Professor
Director
UF Diabetes Institute
The University of Florida
Gainesville, Florida

Ребекка С. Бан (Rebecca S. Bahn), MD

Professor of Medicine
Endocrinology, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Дженнифер М. Баркер (Jennifer M. Barker), MD

Associate Professor
Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado

Розмари Бессон (Rosemary Basson, MD, FRCP(UK))

Clinical Professor
Psychiatry
Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Сара Л. Берга (Sarah L. Berga), MD

Professor and Chair of OB/GYN
Vice President of Women's Health
Associate Dean of Women's Health Research
Obstetrics and Gynecology
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Шалендер Басин (Shalender Bhasin), MD

Research Program in Men's Health: Aging and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Морис Дж. Бирнбаум (Morris J. Birnbaum), MD, PhD

Senior Vice President and Chief Scientific
Officer
CVMED
Pfizer, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Деннис М. Блэк (Dennis M. Black), PhD

Professor
Epidemiology and Biostatistics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Анирбан Боуз (Anirban Bose), MD

Associate Professor of Medicine
Nephrology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Эндрю Дж. М. Боултон

(Andrew J. M. Boulton), MD, FACP, FRCP
Professor
Centre for Endocrinology and Diabetes
University of Manchester
Manchester, Great Britain
Visiting Professor
Endocrinology, Metabolism, and Diabetes
University of Miami
Miami, Florida

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein), MD

The James R. Klinenberg, MD, Professor of
Medicine
Vice President for Clinical Innovation
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Уильям Дж. Бремнер (William J. Bremner), MD, PhD

Professor and Chair
Robert G. Petersdorf Endowed Chair
Medicine
University of Washington School of Medicine
Chair
Medicine
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent), MD

Professor
Medicine and Physiology
David Geffen School of Medicine at UCLA

Chair

Medicine
VA Greater Los Angeles Healthcare System
Los Angeles, California

Ф. Ричард Брингхарст (F. Richard Bringhurst), MD

Physician
Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Майкл Браунли (Michael Brownlee), MD

Anita and Jack Saltz Chair in Diabetes
Research
Associate Director for Biomedical Sciences
Einstein Diabetes Research Center
Professor of Medicine and Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun), MD

John J. Sciarra Professor of Obstetrics and
Gynecology
Chair
Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant), MD, PhD

Professor
Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Дэвид А. Бушински (David A. Bushinsky), MD

Professor
Medicine, Pharmacology, and Physiology
University of Rochester
Rochester, New York

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone), PhD

Joe C. Davis Chair in Biomedical Science
Professor and Chairman
Molecular Physiology and Biophysics
Director
Vanderbilt Institute for Obesity and
Metabolism
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Дэвид У. Кук (David W. Cooke), MD
Associate Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Марк И. Купер (Mark E. Cooper), MB BS, PhD, FRACP
Deputy Director and Chief Scientific Officer
Baker IDI Heart and Diabetes Institute
Melbourne, Victoria, Australia

Филип И. Краер (Philip E. Cryer), MD
Irene E. and Michael M. Karl
Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Меул Т. Даттани (Mehul T. Dattani), MBBS, DCH, FRCPCH, FRCP, MD
Professor
Developmental Endocrinology Research Group
UCL Institute of Child Health
London, Great Britain

Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies), MD, FRCP
Baumritter Professor of Medicine
Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Director
Section of Endocrinology and Metabolism
James J. Peters VA Medical Center
Bronx, NY

Франциско Дж. А. Де Паула (Francisco J. A. de Paula), MD, PhD
Associate Professor
Internal Medicine
Ribeirão Preto Medical School
University of São Paulo
Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay), MD
Professor of Medicine
Endocrine Unit
Harvard Medical School
Physician
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Сара А. ДиВалл (Sara A. DiVall), MD
Assistant Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Джозел К. Элмквист (Joel K. Elmquist), DVM, PhD
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Internal Medicine and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
Dallas, Texas

Себастьяно Филетти (Sebastiano Filetti), MD
Professor of Internal Medicine
Internal Medicine
Sapienza Università di Roma
Chief
Internal Medicine
Policlinico Umberto I
Rome, Italy

Эвелин Ф. Джеверс (Evelien F. Gevers), MD, PhD
Barts Health NHS Trust
Royal London Hospital
Queen Mary University
William Harvey Research Institute
London, Great Britain

Эцио Гиго (Ezio Ghigo), MD
Professor
Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

Энн К. Голдберг (Anne C. Goldberg), MD
Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Айра Дж. Голдберг (Ira J. Goldberg), MD
Director
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
New York University Langone Medical Center
New York, New York

Питер А. Готтлиб (Peter A. Gottlieb), MD
Departments of Pediatrics and Medicine
Barbara Davis Center
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Program in Nutritional Metabolism
Massachusetts General Hospital
Co-Director
Nutrition Obesity Research Center at Harvard University
Boston, Massachusetts

Мелвин М. Грумбач (Melvin M. Grumbach), MD, DM Hon causa (Geneva), D Hon causa (Rene Descartes, Paris 5), D Hon causa (Athens)
Edward B. Shaw Distinguished Professor of Pediatrics and Emeritus Chairman
Pediatrics
University of California San Francisco
Attending Physician
Pediatrics
University of San Francisco Medical Center
University of California
San Francisco Children's Hospital
San Francisco, California

Йен Д. Хей (Ian D. Hay), MD, PhD
Professor of Medicine
Internal Medicine
The Dr. R.F. Emslander Professor of Endocrine Research
Endocrinology
Consultant in Endocrinology
Internal Medicine
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Френсис Дж. Хейес (Frances J. Hayes), MB, BCh, BAO
Clinical Director
Reproductive Endocrine Associates
Co-Director
Turner Syndrome Clinic
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Марта Хики (Martha Hickey), BA (Hons), MSc, MBChB, FRCOG, FRANZCOG, MD
Professor of Obstetrics and Gynaecology
University of Melbourne
Head of Menopause Unit
Gynaecology
The Royal Women's Hospital
Melbourne, Victoria, Australia

Джозел Н. Хиршхорн (Joel N. Hirschhorn), MD, PhD
Concordia Professor
Department of Pediatrics
Professor
Department of Genetics
Boston Children's Hospital/Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Senior Associate Member
Broad Institute
Cambridge, Massachusetts

Кен К. И. Хо (Ken K. Y. Ho), FRACP, FRCP (UK), MD
Professor of Medicine
University of Queensland
Chair
Centres for Health Research
Princess Alexandra Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

Юэн А. Хьюз (Euan A. Hughes), MA, MD, FRCP, FRCP(C), FRCPCH F Med Sci
Emeritus Professor of Paediatrics
University of Cambridge
Honorary Consultant Paediatrician
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
Cambridge, Great Britain

Урсула Кайзер (Ursula Kaiser), MD
Chief
Division of Endocrinology
Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Эндрю М. Кауниц (Andrew M. Kaunitz), MD
Professor and Associate Chairman
Obstetrics and Gynecology
University of Florida
College of Medicine, Jacksonville
Jacksonville, Florida

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein), MD, MS
William H. Danforth Professor of Medicine
and Nutritional Science
Internal Medicine
Director
Center for Human Nutrition
Director
Center for Applied Research Sciences
Chief
Division of Geriatrics and Nutritional Science
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg), MD
Chief of Endocrinology
Veterans Administration Medical Center
Department of Medicine
New York University
New York, New York

Генри М. Кроненберг (Henry M. Kronenberg), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Стивен В. Дж. Ламбертс (Steven W. J. Lamberts), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco), MD, PhD
Division of Endocrinology, Diabetology, and
Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen), MD, FRCP
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology, Diabetes, and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Питер Лорберг (Peter Laurberg), MD
Professor of Endocrinology and Internal
Medicine
Endocrinology Clinical Medicine
Aalborg University Hospital
Aalborg, Denmark

Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar), MD, PhD
Sylvan Eisman Professor of Medicine
Institute for Diabetes, Obesity, and
Metabolism
Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Линн Лорио (Lynn Loriaux), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low), MD, PhD
Professor
Molecular and Integrative Physiology
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism, Endocrinology, and
Diabetes
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Эмит Р. Маджитиа (Amit R. Majithia), MD
Assistant Professor in Medicine
Endocrine Division
Massachusetts General Hospital
Instructor
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx), MD
Chief
Genetics and Endocrinology
National Institute of Diabetes, Digestive, and
Kidney Diseases
Bethesda, Maryland

Элвин М. Матсумото (Alvin M. Matsumoto), MD
Professor
Medicine
University of Washington School of Medicine
Associate Director
Geriatric Research

Education and Clinical Center
VA Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington

Шломо Мелмед (Shlomo Melmed), MBChB, MACP
Professor of Medicine
Senior Vice President and Dean of the
Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
Program Director
Nephrology Fellowship
University of Rochester
Rochester, New York

Роберт Д. Мюррей (Robert D. Murray), MD
Consultant Endocrinologist and Honorary
Clinical Associate Professor
Department of Endocrinology
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Leeds, Great Britain

Джон Д.К. Ньюэлл-Прайс (John D. C. Newell-Price), MA, PhD FRCP
Reader in Endocrinology
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Джошуа Ф. Нитсше (Joshua F. Nitsche), MD, PhD
Obstetrics and Gynecology
Maternal Fetal Medicine
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Кьелл Эберг (Kjell Öberg, MD, PhD)
Professor
Endocrine Oncology
University Hospital
Uppsala, Sweden
Adjunct Professor
Surgery
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Джордж Плацки (Jorge Plutzky), MD
Director
The Vascular Disease Prevention Program
Co-Director
Preventive Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Кеннет С. Полонски (Kenneth S. Polonsky), MD
Richard T. Crane Distinguished Service
Professor
Dean of the Division of the Biological
Sciences and the Pritzker School of Medicine
Executive Vice President for Medical Affairs
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Салли Радовик (Sally Radovick), MD
The Johns Hopkins University School of
Medicine
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson), MD
Associate Vice Chancellor
Senior Associate Dean
Distinguished Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Йоханнес А. Ромин (Johannes A. Romijn), MD, PhD
Professor of Medicine
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Клиффорд Дж. Розен (Clifford J. Rosen), MD
Center for Clinical and Translational Research
Maine Medical Center Research Institute
Scarborough, Maine

Доменико Сальваторе (Domenico Salvatore), MD, PhD
Clinical Medicine and Surgery
University of Naples "Federico II"
Naples, Italy

Мартин-Джин Шлумбергер
(**Martin-Jean Schlumberger**), MD
Professor of Oncology
Université Paris Sud
Chair
Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Клэй Ф. Семенович
(**Clay F. Semenkovich**), MD
Herbert S. Gasser Professor
Chief
Division of Endocrinology, Metabolism, and
Lipid Research
Washington University
St. Louis, Missouri

Патрик М. Сласс (Patrick M. Sluss), PhD
Associate Director
Clinical Pathology Core
Pathology Service
Massachusetts General Hospital
Associate Professor
Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Пол М. Стюарт (Paul M. Stewart), MD, FRCP, F Med Sci
Dean and Professor of Medicine
University of Leeds
Leeds, Great Britain

Кристиан Дж. Страсбургер
(**Christian J. Strasburger**), MD
Department of Medicine
Division of Clinical Endocrinology
Charité Campus Mitte
Berlin, Germany

Дэниел М. Стайн (Dennis M. Styne), MD
Yocha Dehe Chair of Pediatric Endocrinology
Professor
Pediatrics
University of California
Sacramento, California

Анневик В. Ван ден Бельд
(**Annewieke W. van den Beld**), MD, PhD
Internal Medicine
Groene Hart Hospital
Gouda, The Netherlands

Адриан Велла (Adrian Vella), MD
Professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Джозеф Г. Вербалис
(**Joseph G. Verbalis**), MD
Professor
Medicine
Georgetown University
Chief
Endocrinology and Metabolism
Georgetown University Hospital
Washington, DC

Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik), MD, PhD
Professor of Medicine, Pathology, and
Neurobiology
Director of Research and Neuroendocrine
Unit
Strelitz Diabetes Center
Internal Medicine
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Энтони П. Витман
(**Anthony P. Weetman**), MD, DSc
Professor of Medicine
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Сэмьюэл Э. Уэллс-младший
(**Samuel A. Wells, Jr.**), MD
Senior Investigator
Cancer Genetics Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Вильям Ф. Янг-младший
(**William F. Young, Jr.**), MD, MSc
Professor of Medicine
Tyson Family Endocrinology Clinical
Professor
Division of Endocrinology, Diabetes,
Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

*	— торговое название лекарственного средства
"	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
5-ГИУК	— 5-гидроксииндолуксусная кислота
ААТ	— антиандрогенная терапия
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АРТ	— антиретровирусная терапия
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВИП	— вазоактивный интестинальный пептид
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГПТ	— гиперпаратиреоз
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭРА	— двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИА	— ингибиторы ароматазы
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ИП	— ингибиторы протеазы
ИТК	— ингибиторы тирозинкиназы
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ	— компьютерная томография
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
МПК	— минеральная плотность костной ткани
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МЭН	— синдром множественных эндокринных неоплазий
МЭН1	— синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа
МЭН2	— синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа
НИОТ	— нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ОЛЛ	— острый лимфобластный лейкоз
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита человека
СТГ	— соматотропный гормон
СТРГ	— соматотропин-рилизинг гормон
ТКМ	— трансплантация костного мозга
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТФР-β	— трансформирующий фактор роста β
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ	— цитомегаловирус
APS (от англ. Autoimmune Polyendocrine Syndrome)	— аутоиммунный полигландулярный синдром
ATA (от англ. American Thyroid Association)	— Американская ассоциация по заболеваниям щитовидной железы
CDKI (от англ. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor)	— ингибитор циклинзависимой киназы

CEA (от англ. Carcinoembryonic Antigen) — карциноэмбриональный антиген
 Cg (от англ. Chromogranin) — хромогранин
 CTLA4 (от англ. Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4
 DTPA (от англ. Diethylene Triamine Penta-acetic Acid) — диэтилентриаминпентауксусная кислота
 ECL (от англ. Enterochromaffin-Like) — энтерохромаффиноподобный
 FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств
 FMTC (от англ. Familial Medullary Thyroid Carcinoma) — семейный медуллярный рак щитовидной железы
 FRAX (от англ. Fracture Risk Assessment Tool — инструмент оценки риска переломов) — шкала, разработанная Всемирной организацией здравоохранения для прогнозирования вероятности патологических переломов
 GAD (от англ. Glutamic Acid Decarboxylase) — декарбоксилаза глутаминовой кислоты
 H (от англ. High-risk category) — категория высокого риска
 HD (от англ. Hirschsprung Disease) — болезнь Хиршспрунга
 HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens) — лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости человека
 HST (от англ. Highest Risk Category) — категория наивысшего риска
 IGFBP3 (от англ. IGF-binding protein 3) — белок 3, связывающий инсулиноподобный фактор роста
 IPEX (от англ. Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome) — синдром иммунной дисрегуляторной полиэндокринопатии и энтеропатии, связанной с X-хромосомой
 MIBG (от англ. Meta-Iodobenzylguanidine) — метайодбензилгуанидин
 MIM (от англ. Mendelian Inheritance in Man — менделевское наследование у человека) — медицинская база данных, в которой собирается информация об известных заболеваниях с генетическим компонентом и генах, ответственных за их развитие
 MOD (от англ. Moderate category) — категория умеренного риска
 MTC (от англ. Medullary Thyroid Carcinoma) — медуллярный рак щитовидной железы
 OMIM (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man) — интернет-вариант медицинской базы данных MIM
 PD1 (от англ. Programmed Death-1) — сигнальный путь запрограммированной смерти
 POEMS (от англ. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, and Skin changes) — плазмоклеточная дискразия с полиневропатией, органомегалией, эндокринопатией, моноклональным плазмоклеточным расстройством и изменениями кожи
 PPAR γ (от англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ) — γ -рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
 RANKL (от англ. Receptor Activator for Nuclear factor κ B Ligand) — лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B
 SEER (от англ. Surveillance, Epidemiology, and End Results — течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) — программа Национального института рака
 SREBP1 (от англ. Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1) — белок 1, связывающий стерол-регулирующие элементы
 SRS (от англ. Somatostatin-Receptor Scintigraphy) — соматостатин-рецепторная скинтиграфия

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 (МТЦ — 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 использовали 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 паращитовидных 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 опухольная 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>Паращитовидные железы</i>	
Аденома	95
<i>Опухоли панкреатодуоденальной области</i>	
Гастриннома	40
Инсулинома	10
Гормонально-неактивные*, включая панкреатическую полипептидому†	20
Другое: глюкагонома, випома** 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

Окончание табл. 1.1

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, уrolитиаз, 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

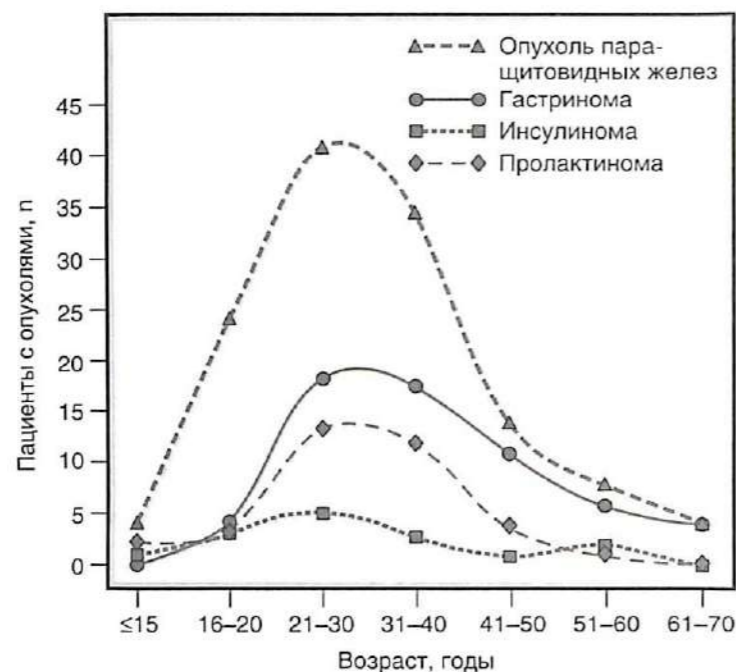


Рис. 1.1. Возраст начала проявления эндокринных опухолей при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1). Данные ретроспективного анализа проявлений множественных опухолей у 130 пациентов с МЭН1 в течение 15 лет. Возраст начала развития опухоли был определен как самый ранний возраст 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]

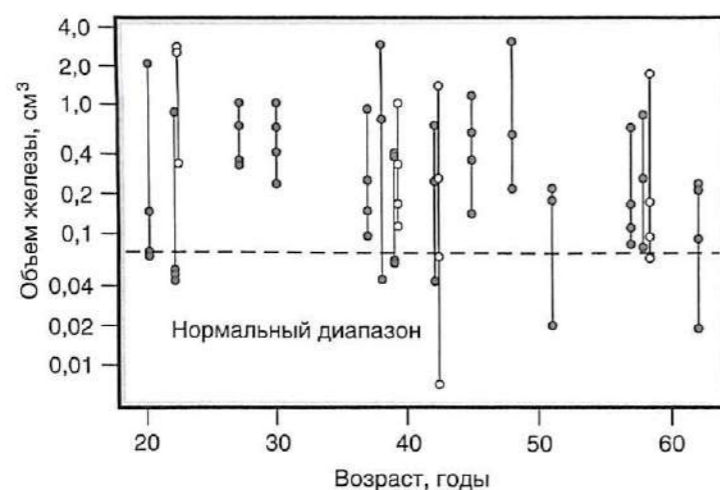


Рис. 1.2. Размеры паратиреоидных желез при первичной паратиреоидэктомии в 18 случаях семейного синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Среднее соотношение наибольшей и наименьшей опухолей при операции 9:1. Объемы всех желез при одной операции соединены вертикальной линией. Сопредельные 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., Menczel 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].

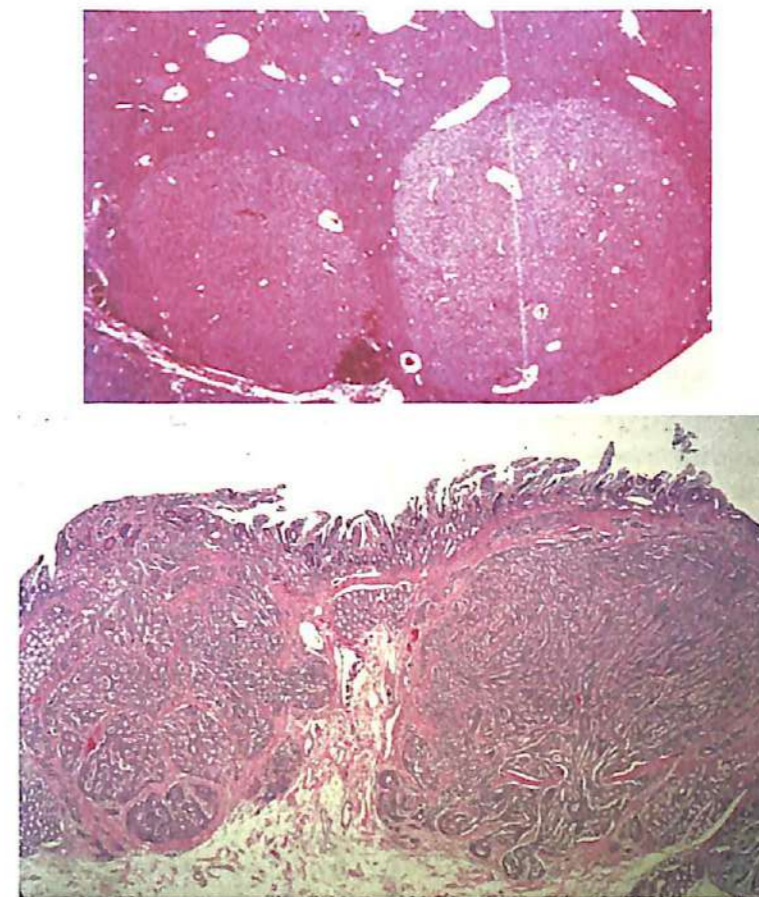


Рис. 1.3. Множественные варианты опухолей в ткани при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1). *Сверху:* гиперплазированная паращитовидная железа у пациента с МЭН1. Железа полностью замещена диффузными слоями главных клеток и двумя отдельными их узелками. Это предполагает три или более патологических клона паратиреоидных клеток. Этому изображению могут соответствовать три или более вторичных копии 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 *MEN1*. *Внизу* представлена слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки второго пациента с МЭН1, демонстрирующая две большие микрогастроинномы 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 ПАРАЩИТОВИДНЫХ 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-

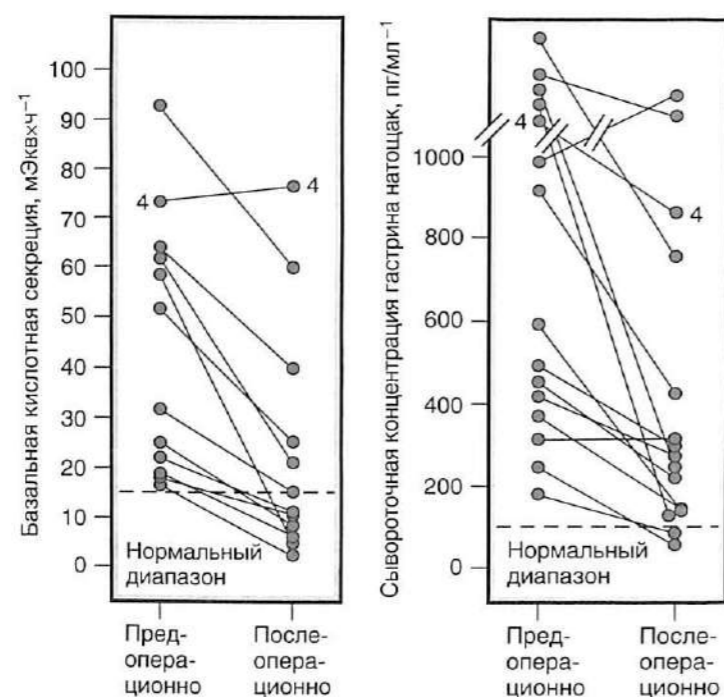


Рис. 1.4. Ремиссия при синдроме Золлингера-Эллисона после паратиреоидэктомии у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа и с синдромом Золлингера-Эллисона. Представлены базальная секреция кислоты и уровень сывороточного гастрина натощак. У всех пациентов была достигнута нормокальциемия, 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 аутоотрансплантация небольших фрагментов в «карманы» на недоминантную руку [43]. Эффективность этой стратегии зависит от вероятности достижения высокой частоты успешной трансплантации. Эта техника не предотвращает рецидива ГПТ, но может облегчить дальнейшее ведение пациента. К примеру, концентрация ПТГ в венозной крови, оттекающей от транс-

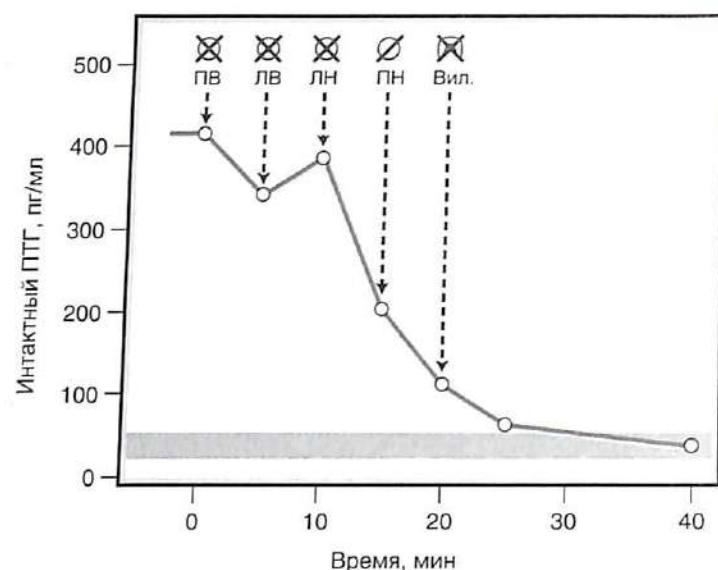


Рис. 1.5. Быстрое определение содержания интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) во время паратиреоидэктомии. Нормальный уровень отмечен широкой полосой. У пациента синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа и первичный гиперпаратиреоз, ранее оперативное лечение не проводили. Три с половиной 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 аутопересадку 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, карциноидов желудка, гастрином тонкой кишки и пищевода Барретта [64]. Также применяют и другой вид исследования для обнаружения карциноидов 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 гастринома 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 опухоли: 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

гастрономе 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]. При этом 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 МЭН1 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 гипогликемии и гипогликемии натощак 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 тонкоигльном 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 интестинального 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 глюкагономе (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.

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 глюкагономе (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 дорого [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 прогрессирующей опухоли? Панкреатодуоденальные нейроэндокринные опухоли обычно хорошо дифференцированы и очень устойчивы к химиотерапии. Протестировано несколько режимов, включая стрептозоцин, доксорубицин 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, бромокриптину, 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 сыровоточного 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

секрецией кортикотропин-рилизинг-гормона (КРТГ) или опухолью надпочечника. Терапия сначала должна быть направлена непосредственно на АКТГ или кортикотропин-секретирующую опухоль гипофиза. Если этиологическая терапия неэффективна, синтез кортикостероидов можно взять под контроль с помощью двусторонней адреналэктомии или медикаментозно.

Первичная гиперфункция кортикального слоя надпочечников. Частота увеличения одного или обоих надпочечников у пациентов с МЭН1 составляет 40% [163, 164]. Это увеличение, обычно обнаруживаемое при визуализации поджелудочной железы, как правило, клинически не проявляется и редко требует лечения. Бессимптомное увеличение представляет собой преимущественно поликлональный или гиперпластический процесс, причина которого неизвестна, и при этом заболевание редко «ведет себя» как новообразование. Случаи МЭН1 выявляют случайно при первичном гиперкортицизме, гиперальдостеронизме или адренокортикальном раке [165]. Опухоли кортикального слоя надпочечников при МЭН1, по-видимому, малигнизуются чаще, чем при спорадических случаях [166, 167].

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРЕДНЕЙ КИШКИ

Карциноидные опухоли распознают у 5–15% пациентов с МЭН1 [13]. Хотя спорадические карциноидные опухоли происходят главным образом из производных средней или задней кишки, карциноиды при МЭН1 первично обнаруживают в производных передней кишки (вилочковой железе, бронхах, желудке и т.д.). Определенные карциноидные опухоли, в отличие от других проявлений МЭН1, характеризуются строгим распределением по полу. При МЭН1 карциноиды вилочковой железы встречаются в основном у мужчин, при этом в некоторых семьях распространенность этих опухолей повышена, карциноиды бронхов чаще встречаются у женщин и характеризуются меньшей зависимостью частоты развития от пола [168–172]. Средний возраст обнаружения карциноидов при МЭН1 составляет 45 лет [170] — позже, чем при других опухолях МЭН1. Более поздний возраст выявления может отражать отсутствие симптомов сдавления, и недостаток синдромов гормональной гиперсекреции при большинстве карциноидов на фоне МЭН1.

Карциноид вилочковой железы при МЭН1 обычно диагностируют уже в запущенной стадии в виде большой инвазивной массы. Намного реже опухоль распознают во время визуализирующего исследования грудной клетки или тимэктомии, проводимой одновременно с паратиреоидэктомией. Карциноиды вилочковой железы при МЭН1 малигнизуются чаще (70%), чем карциноиды бронхов (около 20%) [173, 174]. Карциноиды бронхов развиваются медленнее [171]. При МЭН1 редко происходит гиперсекреция АКТГ, кальцитонина или СТГРГ карциноидами тимуса и бронхов, также они редко приводят к избыточному образованию серотонина или гистамина и развитию карциноидного синдрома. Таким образом, в большинстве случаев опухоли можно рассматривать клинически как гормонально-неактивные. Медиастинальные и бронхиальные карциноиды лучше визуализируются при КТ, однако применение аналогов стоматостатина и новых ПЭТ-лигандов иногда дает положительные результаты [175].

Карциноидные опухоли желудка были открыты позже, и не так подробно описаны при МЭН1. Это опухоль из хромоффинноподобных клеток. Крупные карциноиды желудка при МЭН1 могут вызвать гормональный синдром благодаря секреции серотонина и гистамина [176]. До 15% случаев у пациентов с МЭН1 выявляют случайно при эндоскопии. Общий показатель малигнизации, по-видимому, невысок [177]. На ранних стадиях опухоли могут регрессировать при лечении аналогами соматостатина [137].

Карциноиды возникают случайно у нескольких членов небольшой семьи без других манифестаций МЭН1 [178, 179]. Причины развития изолированных семейных карциноидов изучают [180–182b].

ПРОЧИЕ ОПУХОЛИ ПРИ СИНДРОМЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Прочие эндокринные опухоли при МЭН1. Феохромоцитома — редкое проявление МЭН1, есть сведения лишь о 10 случаях [164–183]. Чаще заболевание протекало с односторонним поражением и характеризовалось химической инертностью, в одном случае развивалась злокачественная опухоль. У двух опухолей была зафиксирована потеря гетерозиготности 11q13 [184], таким образом высока вероятность того, что все или большинство этих редких феохромоцитом при МЭН1 — результат истинной клональной экспрессии вследствие биаллельной инактивации гена *MEN1*. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что феохромоцитома чаще возникает при МЭН1 у мышей, чем у человека [55].

Фолликулярная неоплазия щитовидной железы. Взаимосвязь фолликулярной неоплазии щитовидной железы и МЭН1 была продемонстрирована в самых ранних обзорах. Эта взаимосвязь, вероятно, ассоциирована с высокой частотой фолликулярной неоплазии щитовидной железы в общей популяции (независимо от МЭН1) и ее частым обнаружением при обязательном обследовании шеи при заболевании паращитовидных желез при МЭН1. Следующее подтверждение взаимосвязи — редкое обнаружение мутаций *MEN1* в спорадических фолликулярных опухолях щитовидной железы [185].

Прочие неэндокринные опухоли. При МЭН1 с разной частотой встречаются неэндокринные опухоли, которые могут способствовать выявлению носителей МЭН1.

Липома. Взаимосвязь липомы с МЭН1 была известна с 1960-х годов [5]. Липомы при МЭН1 чаще дермальные, маленькие, иногда множественные. Их частота при МЭН1 составляет 30% — против 5% у пациентов из группы контроля без МЭН1 [186]. Эта частота у людей без МЭН1 ограничивает использование липом для выявления носителей МЭН1.

Ангиофиброммы — угревидные папулы на лице, которые не регрессируют и могут распространяться по красной кайме губ (рис. 1.6). Их обнаруживают у 85% пациентов с МЭН1, тогда как у здоровых людей не выявляют [186, 187]. У половины пациентов с МЭН1 может присутствовать пять или более ангиофибром.

Коллагеномы — беловатые пятнистые поражения на туловище, редко имеющие ножку, за исключением области лица и шеи. Коллагеному диагностировали у 70% пациентов с МЭН1, но не отмечали в группе контроля [187]. Для липом, ангиофибром и коллагеном была показана потеря одной копии 11q13 [188]. Таким образом, вероят-



Рис. 1.6. Ангиофиброма на лице у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Представлены маленькое светло-розовое поражение кожи на красной кайме губ (слева) и большая красноватая ангиофиброма на носу (справа). Типичные поражения кожи — меньше этих и многочисленных, может понадобиться биопсия для подтверждения диагноза. [Из: Darling T. and Turner M., National Institutes of Health, Bethesda, MD]

но, они представляют собой клональные неоплазии и вызваны инактивацией первой, а затем второй копии гена *MEN1*.

Спинальная мозжечковая эпендимома была описана у четырех человек с МЭН1 [189]. Исследований по выявлению снижения гетерозиготности 11q12 или других патологических изменений гена *MEN1* не проведено.

Злокачественная меланома была выявлена у 7 пациентов с МЭН1, но прямое вовлечение гена *MEN1* не изучено [190].

Лейомиома (пищевода, легких, прямой кишки и матки). Лейомиома описана у нескольких человек с МЭН1 [191, 192]. Идентификация потери гетерозиготности 11q13 показала, что лейомиомы пищевода и матки специфичны для пациентов с МЭН1 [193]. И напротив, инактивация *MEN1* не вызывала развития спорадической лейомиомы матки.

Менингиома (краниальная). По данным больших проспективных исследований, частота развития менингиомы у пациентов с МЭН1 составляет 8%. Эти опухоли преимущественно маленького размера, выявляются случайно, их обнаружение без прицельной визуализации затруднительно [194]. Крупная менингиома с агрессивным локальным течением была диагностирована у одного пациента с МЭН1, который ранее подвергался облучению по поводу опухоли гипофиза (SJM, персональное наблюдение). Для этой опухоли была продемонстрирована биаллельная инактивация *MEN1*.

Пищевод Барретта. Частота этого предзлокачественного образования возрастала в 5 раз в случаях сочетания МЭН1 с синдромом Золлингера-Эллисона по сравнению с синдромом Золлингера-Эллисона без другой сопутствующей патологии [195]. Это может быть связано с длительным периодом бесконтрольной секреции избыточного количества соляной кислоты желудка.

МЭН1-подобные фенотипы

ФЕНОКОПИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Когда МЭН1 проявляется в своей типичной и полной форме, его легко диагностировать. Однако его развитие как отдельной, несомненно спорадической опухоли, например при семейном изолированном ГПТ или в рамках нетипичной комбинации проявлений, представляет для клинициста определенные трудности в отношении диагностики и понимания картины заболевания.

РАЗЛИЧНАЯ ПЕНЕТРАНТНОСТЬ ОПУХОЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОРАЖЕННЫХ ТКАНЕЙ ИЛИ ВОЗРАСТА

МЭН1 — наиболее гетерогенный из всех синдромов МЭН. Многие опухоли при МЭН1 обладают значительной пенетрантностью (см. табл. 1.1). Если орган парный, а пенетрантность высокая, опухоли обычно двусторонние (например, паратиреоидные аденомы). Если опухоль при МЭН1 встречается редко, она обычно носит односторонний характер даже в парных органах (например, феохромоцитома). Естественно, очевидная пенетрантность любого вида опухоли в значительной степени зависит от тщательного наблюдения за органом. Так, частые при МЭН1 ангиофиброммы лица не выявляли до 1997 г. [186]. Если основание для установления диагноза — только клинические проявления, первой клинической находкой при МЭН1 у подростков будет не ГПТ, а пролактинома или инсулинома [196].

При любом типе опухоли пенетрантность обязательно увеличивается с возрастом (см. рис. 1.1). В целом пенетрантность к возрасту 50 лет достигает 100% [15], но при случайных облигатных мутациях *MEN1* у носителей первые проявления опухоли возможны вплоть до 70 лет [189]. Самую раннюю пенетрантность и самую раннюю

заболеваемость следует принимать во внимание при начальном выявлении опухоли у известного носителя [189b]. Наиболее молодой возраст идентификации специфических проявлений опухоли при МЭН1 для пролактиномы составляет 5 лет [148], инсулиномы — 6 лет [197], ГПТ — 8 лет, гастриномы — 12 лет [198]. Информация о заболеваемости в большинстве случаев у молодых пациентов неполная, поэтому для формирования четких рекомендаций относительно возраста, в котором нужно начинать выявлять носителей, проводить обследования на наличие опухоли и возможные вмешательства, необходимы дополнительные исследования.

СЕМЕЙНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ФЕНОТИПОВ

Проведена оценка группы клинических вариантов МЭН1, сходных с МЭН2 (см. ниже). Предварительный анализ в небольших семьях с МЭН1 подтвердил формирование кластеров АКТГ-секретирующих опухолей, инсулином [199, 200], карциноидов тонкой кишки [176] и вилочковой железы или агрессивных гастрином [173]. Наибольшее значение имела бы идентификация специфической мутации *MEN1* или модифицированного локуса, которые в дальнейшем коррелируют со специфическим клиническим вариантом в нескольких поколениях. Последующий анализ не позволил идентифицировать такую взаимосвязь (см. ниже), тем самым увеличивая вероятность того, что в большинстве этих семей группировка характерных проявлений случайна.

ВАРИАНТ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА С РАЗВИТИЕМ ПРОЛАКТИНОМЫ

Вариант МЭН1 с развитием пролактиномы диагностируют в семьях с высокой пенетрантностью ГПТ и пролактиномы, но низкой пенетрантностью гастриномы (обычно 90, 50 и 5% соответственно среди взрослых). Есть сведения о трех таких семьях с заболеванием у восьми и более ее членов [202]. В самой большой семье было более 100 таких больных. Поскольку их предки колонизировали полуостров Бурин Ньюфаундленда в Канаде, их вариант был назван МЭН1_{Burin}. Несколько меньших по размерам семей напоминают эту семью, но не могут быть классифицированы из-за малой выборки. Карциноидные опухоли производных передней кишки, по-видимому, являются основными (10–15%) при МЭН1_{Burin}. У этих пациентов мутации гена *MEN1* носили стандартный характер.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНЫЙ ВАРИАНТ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

ГПТ — наиболее частое проявление МЭН1, способное дебютировать в относительно молодом возрасте. Изолированный ГПТ можно обнаружить в небольших семьях со скрытым МЭН1, особенно с очень большим количеством молодых членов семьи. В больших семьях (с поражением четырех и более родственников) были выявлены семейный изолированный ГПТ и идентифицируемая мутация *MEN1*, но возможна и нормальная экспрессия *MEN1* [203]. У большинства пациентов отмечены другие клинические особенности МЭН1 [85]. Описаны две особенно большие семьи с семейным изолированным ГПТ и мутацией гена *MEN1*, включавшие 11 и 14 родственников с ГПТ. Это подтверждает вероятность того, что в некоторых семьях возникает изолированный ГПТ как единственное проявление мутации *MEN1* [203, 204]. Хотя у этих пациентов такая мутация есть, среди всех семей с семейным изолированным ГПТ мутация *MEN1* встречается достаточно редко [205].

СПОРАДИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ИЛИ ОПУХОЛИ

МЭН1 может развиваться при отсутствии данных, даже предположительных, о наличии МЭН1 в семейном анамнезе. Когда у пациентов со спорадическими опухолями возникает две типичных опухоли или более, некоторые из них соответствуют

критериям МЭН1 [206], а в других случаях возникает подозрение на МЭН1. Частота мутации *MEN1* составляет от 7 до 70% в подгруппах со специфическими опухолями — в зависимости от вида этих опухолей (см. объяснение ниже). Если спорадический случай манифестирует развитием опухоли только одной ткани, подозрение на МЭН1 и истинная частота мутации *MEN1* низки. Частота скрытого МЭН1 среди спорадических опухолей следующая: ГПТ — 2% [208], гастринома — 5% [60], пролактинома — 5% [144, 145, 209]. Факторы, увеличивающие вероятность МЭН1 в этих случаях, — особенности семьи, раннее начало заболевания, множественные опухоли одной и той же ткани. Диффузная или мультифокальная гиперплазия островков поджелудочной железы и незидиобластоз редки и иногда бывают следствием операции шунтирования желудка [210]. Изолированное поражение α -клеток островков поджелудочной железы с гиперплазией клеток, синтезирующих глюкагон, с множественными глюкагономами — спорадическое и очень редкое [211], при нем нет документированной взаимосвязи с герминативной мутацией *MEN1*.

СЕМЕЙНЫЕ ИЗОЛИРОВАННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ, НЕ ЯВЛЯЮЩИЕСЯ СЛЕДСТВИЕМ МУТАЦИИ ГЕНА *MEN1*

Семейный изолированный ГПТ. Когда ГПТ носит семейный характер, выявлено только поражение ткани паращитовидных желез, следует думать о скрытом МЭН1 (см. выше), семейной гиперкальциурической гиперкальциемии (OMIM 145980 HNC1), ГПТ-челюстным опухолевым синдромом (OMIM 145002), МЭН2А или так называемом истинном семейном изолированном ГПТ [205] (OMIM 145000). Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, по частоте близкая к МЭН1, — аутосомно-доминантное нарушение, характеризующееся пожизненной гиперкальциемией с нормальной экскрецией кальция с мочой (таким образом, с относительной гипокальциурией) [212, 213]. Содержание ПТГ и масса паращитовидных желез находятся на нормальном уровне или минимально увеличены. После субтотальной паратиреоидэктомии остаточная паратиреоидная ткань опосредует персистирующую гиперкальциемию. Паратиреоидная дисфункция не моноклональная, а поликлональная [216]. Значительная частота персистирования после субтотальной паратиреоидэктомии и низкий риск осложнений без хирургического вмешательства оправдывают стремление избежать паратиреоидэктомии при семейной гипокальциурической гиперкальциемии. К числу полезных диагностических особенностей этого заболевания относятся низкое соотношение почечного клиренса кальция и клиренса креатинина (при наличии гиперкальциемии), нормальный уровень ПТГ, несмотря на гиперкальциемию, появление гиперкальциемии у юных родственников, даже в возрасте менее 1 года.

У 2/3 пациентов с семейной гипокальциурической гиперкальциемией идентифицируют мутацию гена кальций-чувствительного рецептора (*CASR*) [217]. В одной семье с миссенс-мутацией гена *CASR* присутствовали черты более типичного ГПТ [218]. В двух больших проспективных исследованиях по семейному изолированному ГПТ обнаружены неожиданные герминативные мутации *CASR* у 15% семей. Эти семьи были маленькими (в основном включали двух-трех человек с этой мутацией), ни в одной семье не было типичных клинических признаков семейной гипокальциурической гиперкальциемии [205, 219]. У меньшего количества родственников с семейной гиперкальциурической гиперкальциемией отмечена гетерозиготная мутация в гене *GNA11* (OMIM 145981 HNC2) или *AP2S1* (OMIM 600740 HNC3) [220, 221]. Эти два гена по фенотипическому проявлению не отличаются от *CASR*.

ГПТ-челюстно-опухолевый синдром характеризуется наличием ГПТ, опухолей челюсти и повреждения почек [222]. Наследование аутосомно-доминантное. Наиболее частым и иногда единственным проявлением бывает ГПТ [223]. При ГПТ обычно поражена одна паращитовидная железа, опухоль отличается неожиданно высокой злокачественностью, у 15% пациентов развивается рак паращитовидных желез [205,

224]. Герминативную мутацию *HRP2* также часто обнаруживают в большинстве кажущихся спорадическими случаев рака паращитовидных желез, что подтверждает скрытый семейный процесс [225]. Ассоциированные с этим состоянием опухоли челюсти (25% случаев) представляют собой оссифицирующиеся или цементирующиеся фибромы [226]. В отличие от опухолей челюсти при ГПТ, они не богаты остеокластами и не зависят от состояния паращитовидной железы. Ассоциированные поражения почек — множественные почечные кисты, гамартомы или опухоли Вильмса [227]. Часто развиваются опухоли матки, способные приводить к нарушениям фертильности [228]. Мутация *HRPT2* найдена у 5–10% родственников с семейным изолированным ГПТ [205, 219, 229]. Скрытый МЭН2А, являющийся теоретически другой причиной семейного изолированного ГПТ, не был выявлен в форме этой патологии [230, 231].

У многих родственников с двумя или тремя больными членами семьи устанавливают диагноз «семейный изолированный ГПТ» [85, 232, 233]. В течение многих лет этот термин не признавали синдромом из-за отсутствия выраженной симптоматики и убеждения в том, что в большинстве случаев у родственников присутствует скрытый МЭН1. Анализ собранных данных по потомкам больных семейным изолированным ГПТ показал наличие скрытого МЭН1, семейной гипокальциурической гиперкальциемии или ГПТ-челюстного опухолевого синдрома в меньшинстве случаев [85]. Вероятно, наиболее часто при этой семейной патологии развитие болезни обусловлено мутацией не открытых еще генов. Один из таких генов, по данным генетического анализа, может быть расположен на хромосоме 2 [219].

Семейная изолированная опухоль гипофиза. Семейная изолированная опухоль передней доли гипофиза (ОМ1М 102200) была обнаружена в нескольких небольших и некоторых крупных семьях [234, 235]. Опухоли обычно представлены соматотропиномами или пролактиномами. В некоторых семьях соматотропинома — основное проявление. Теоретически семейная изолированная опухоль передней доли гипофиза может быть проявлением скрытого МЭН1. В действительности, однако, ни в одной семье с семейной изолированной соматотропиномой не выявлено мутации *MEN1* (см. ниже). Около 15% членов этих семей имеют мутации гена *AIP*, который по случайному совпадению расположен очень близко к гену *MEN1* — в локусе 11q13 [236]. У меньшей части семей с развитием гигантизма в детстве обнаружена мутация *GRF101* [235].

ДРУГИЕ СЕМЕЙНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Изолированная хромоаффинная опухоль. Хромоаффинная опухоль относится к феохромоцитомам надпочечника и экстраадренальным параганглиомам. Изолированная хромоаффинная опухоль встречается в нескольких семьях. Большинство семейных кластеров имеют в своей основе более четырех генов, кодирующих протеины в митохондриальном сукцинатдегидрогеназном комплексе (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDH5*) [237].

Изолированная карциноидная опухоль. Образование кластеров карциноидных опухолей в семьях статистически значимо. Однако было описано всего несколько семей, и в большинстве из них выявлено менее пяти родственников с развитием заблевания. По-видимому, часть опухолей развивается из передней, а часть — из задней кишки. Ни одна из них не ассоциирована с мутацией *MEN1*. Не определено участие какого-либо конкретного гена или генного локуса.

Ген *MEN1* и белок менин в норме

Larsson и соавт. [238] продемонстрировали в 1988 г., что ген *MEN1* расположен на хромосомном сегменте 11q13 и, возможно, при потере функции стимулирует развитие опухоли (см. следующее) [239, 240]. Однако прошло более 10 лет, прежде чем ген *MEN1* был идентифицирован [241].

Размер гена *MEN1* составляет 10 тыс. пар нуклеотидов, он кодирует транскрипты размерами 2,7 и 3,1 тыс. пар нуклеотидов [242]. Транскрипты экспрессируются во всех или в большинстве тканей с коротким клеточным циклом [243]. Они кодируют протеин, состоящий из 610 аминокислот, носящий название «менин». Менины крысы, мыши, зебры, рыбы, улитки, *Drosophila* и человека высокоомологичны [244]. Менин отсутствует у дрожжевых грибов и круглых червей.

У менина есть два ядерных участка около карбоксильного конца, которые с высокой вероятностью отвечают за ядерную компартиментализацию [243].

Поскольку последовательность аминокислот у менина не имеет аналогов в геноме, сама по себе эта последовательность не несет информации о механизме действия. Основная гипотеза, применимая для объяснения его молекулярного механизма действия, опирается на взаимодействие менина с протеинами или хроматином. Для менина идентифицировано 25 белков-кооператоров, но лишь некоторые из них были репродуцированы в других лабораториях. Первым взаимодействующим белком-кооператором для менина был *junD*, но не другие члены семейства фактора транскрипции активатора протеина-1 (AP-1 — от англ. Activator Protein-1), такие как *fos*, *fra* и другие *Jun*-протеины [245, 246]. Взаимодействие менин-*junD* может происходить благодаря уникальным свойствам, которые отличают *junD* от других членов AP-1 транскрипционного семейства. К примеру, *junD* оказывает ряд эффектов, противоположных эффекту *c-jun* и при отсутствии связанного с ним менина, *junD* действует больше как *c-jun* [247]. Важность взаимодействия менин-*junD* для развития МЭН1 неясна. Гомозиготное выключение *junD* у мышей привело к неидентифицируемому поражению тканей, вовлеченных в МЭН1 [248]. Другие исследования выявили COMPASS [комплекс, содержащий белок смешанной линии лейкоза (MLL)], SMAD3, PEM, NM23, ядерный фактор-κВ и некоторые другие протеины, способные взаимодействовать с менином. Значение ни одного из взаимодействующих кооператоров не установлено [249]. Было определено несколько сотен хроматин-связывающих участков для менина, но специфический элемент, распознающий дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), найден не был. В настоящее время нет ни одного кооператора менина, который четко мог бы быть связан с опухолеобразованием при МЭН1. Наибольшее внимание уделяют *junD* и MLL, об этих исследованиях много информации в литературе. В кристаллической структуре менина выявлена большая неглубокая борозда, которая одновременно может содержать *junD* и MLL [250].

Ген *MEN1* при патологии: его роль в опухолеобразовании

Первые основанные на анализе ДНК открытия при МЭН1 подтвердили, что ген *MEN1* — опухолевый супрессор [238–240]. Эти наблюдения были дополнены данными дальнейших исследований (см. ниже).

ДВУХУРОВНЕВАЯ ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА *MEN1*

Для полной инактивации функции гена *MEN1*, помимо врожденного или соматически приобретенного первого повреждения (инактивирующей мутации), необходимо второе повреждение того же самого генетического локуса, которое завершает инактивацию обеих копий гена *MEN1*. Инактивация второго аллеля может быть обусловлена мутацией или другим (эпигенетическим) проявлением, например метилированием промотора [251]. Модель опухолеобразования с двумя повреждениями была разработана Альфредом Кнудсеном [239, 240] в 1971 г. при эпидемиологических наблюдениях за пациентами с ретинобластомой. В отличие от спорадических опухолей, некоторые наследственные опухоли возникают раньше и на многих участках. В настоящее время это можно обобщить следующим образом: в наследственной опухоли герминативная мутация обязательно присутствует в каждой клетке. Самый ранний уровень в клетке-

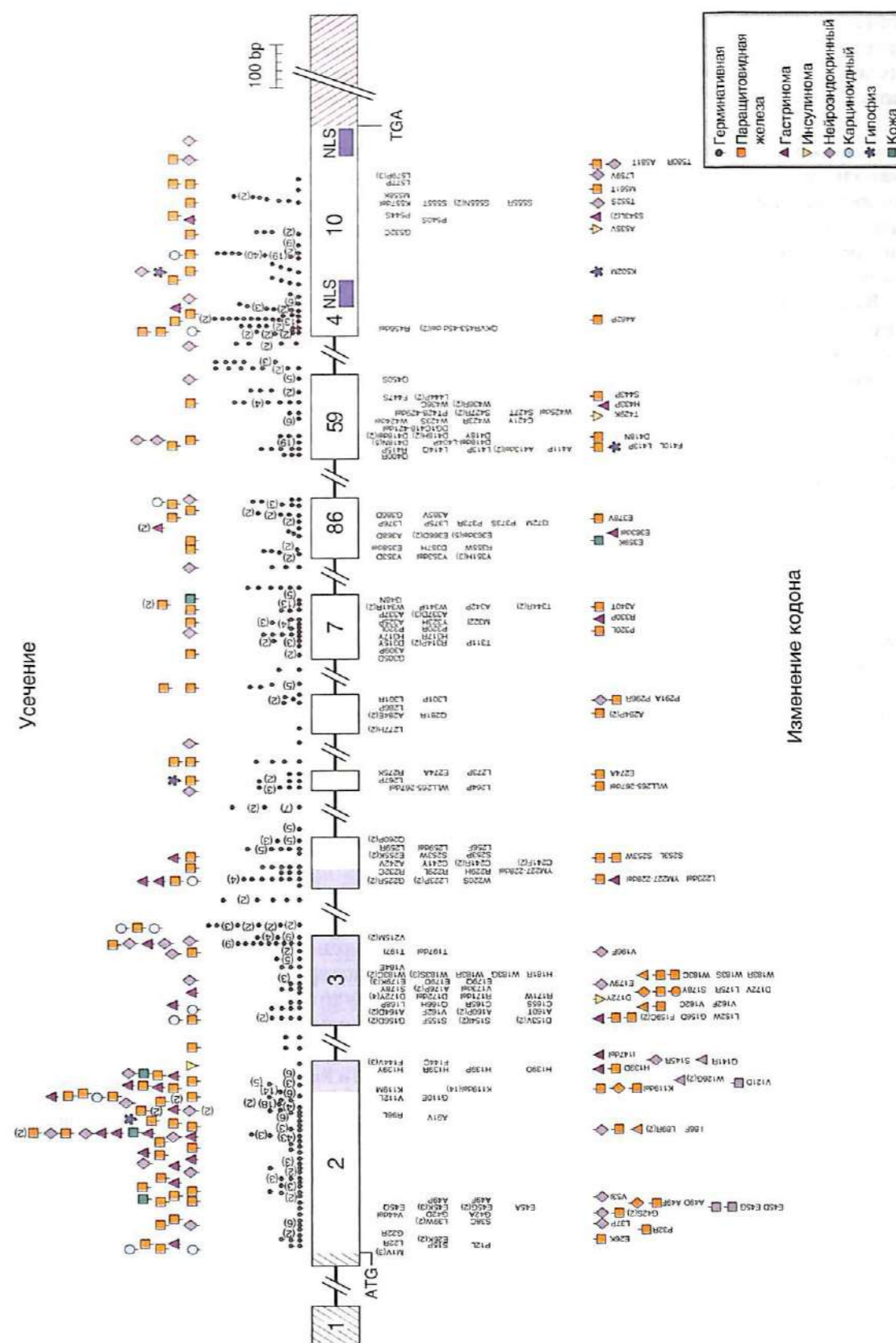
предшественнице для спорадического опухолеобразования, вызванного геном *MEN1*, относится к наследственной форме. Все клетки в чувствительных тканях подвергаются соматическим мутациям во второй или нормальной копии гена опухолегенеза, что приводит к развитию ранних и множественных опухолей. Интересно, что аспекты этой модели можно применить к ступенчатому опухолеобразованию с помощью онкогена, такого как *RET*, при котором во втором повреждении нет необходимости (см. ниже).

Соматические точечные мутации (первые повреждения) гена *MEN1* при спорадических опухолях. *MEN1* — один из наиболее часто мутирующих генов при спорадических эндокринных опухолях. Среди спорадических опухолей частота мутаций *MEN1* при аденомах паращитовидных желез составляет 10–30% [252–255]. Реже при спорадических паратиреоидных аденомах мутирует несколько других генов, включая гены *CDKI* [256–258], в частности ген *ZEX* мутирует в 6% случаев [259]. *MEN1* мутирует при гастриномах в 25% случаев [260–262], при инсулиномах — в 10–20% [263], при випомах — в 50% [264], при бронхиальных карциноидах — в 25–35% случаев [265]. Мутации *MEN1* находят в 20% случаев аденокортикального рака. Для некоторых других спорадических эндокринных опухолей показана меньшая частота соматических мутаций *MEN1*: 0–5% — при опухолях передней доли гипофиза [267–270], 0% — при не-С-клеточной опухоли щитовидной железы [185], 0% — при доброкачественной аденокортикальной неоплазии [264–271], 0% — при уремическом вторичном ГПТ [272], 0% — при раке паращитовидных желез [273]. Спорадические неэндокринные опухоли изучены недостаточно: частота мутаций *MEN1* при ангиофибромах составляет 2 из 19 [274], при липомах — 1 из 6 [274], 0% — при раке легкого, не являющемся карциноидом [275], 1% — при злокачественной меланоме [276], 0% — при лейкозе [277].

Первый уровень (первое повреждение) может произойти в герминативной или соматической ткани. Фактически все герминативные или соматические повреждения в гене *MEN1* представляют собой небольшие мутации, при которых вовлекается одно или несколько оснований [278, 279]. Мутации широко распределены вдоль открытой рамки считывания *MEN1* — настолько широко, что в половине вновь определяемых регистрируемых случаев обнаруживают новую мутацию. В то же самое время в другой половине выявляют повторные мутации. Они равномерно распределены в герминативной линии между общими предками (основополагающий эффект) [280–284] и очагами новых мутаций [278].

Накопленные образцы герминативных и соматических мутаций гена *MEN1* при первом повреждении поддерживают двухуровневую гипотезу инактивации гена для опухолеобразования при гене *MEN1* (рис. 1.7). Три четверти мутаций *MEN1* при пер-

Рис. 1.7. Герминативные и соматические мутации гена *MEN1*. Уникальные герминативные мутации *MEN1* в семьях, спорадические случаи и ненаследственные опухоли. На этом рисунке представлено 670 уникальных мутаций, идентифицированных до 2006 г. Повторяющиеся мутации герминативной или спорадической категории (у пациентов есть общие предки или «горячие участки» для мутаций) показаны только 1 раз, в скобках указан номер, соответствующий общей частоте. Герминативные мутации представлены как «черные леденцы» или в виде кода матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Соматические мутации *MEN1* в различных опухолях представлены по отдельности в виде флагов вдоль верхней и нижней границ, а также в виде кода. На диаграмме мРНК, содержащая *MEN1*, изображена с использованием нумерации экзонов; нетранслируемые участки заштрихованы. Усеченные мутации [сдвиг рамки, ошибки при сплайсинге и нонсенс-мутации (стоп-кодон)] представлены над мРНК; они составляют 75% общего числа мутаций. Мутации с изменениями кодона (миссенс-мутации или малые делеции внутри рамки) представлены ниже с использованием трехзначного аминокислотного кода. Серое окрашивание возле экзона 3 отражает основную зону взаимодействия менина с JunD. Ряд значительных делеций с вероятным вовлечением всего гена *MEN1* не показан [252]. MEN (от англ. Multiple Endocrine Neoplasia) — множественные эндокринные неоплазии; NLS (от англ. Nuclear Localization Sequence) — последовательность ядерной локализации



вом повреждении позволяют прогнозировать преждевременное укорочение протеина менина. Хотя биологические функции менина не установлены, такие укорачивающие мутации могут приводить к инактивации или даже исчезновению менина. К примеру, все укорачивающие мутации гена *MEN1* приводят к потере большинства карбоксильных концевых участков ядерной локализации (см. рис. 1.7) и таким образом могут нарушать ядерную локализацию менина [243]. Остальные мутации — предикторы миссенс-мутаций или замещения одной или трех аминокислот. Функциональные последовательности каждой миссенс-мутации неопределенны и даже трудно отличимы от редкого доброкачественного полиморфизма. Однако их частое возникновение, специфичное при МЭН1, и отсутствие у здоровых людей показали, что все или большинство мутаций являются повреждающими.

Второе повреждение во время туморогенеза при МЭН1. Второе повреждение — это обычно большая перестройка (мутация) хромосомы или ее части, вызывающая делецию, которая включает оставшийся нормальный ген *MEN1*. Другой потенциальный механизм образования мутантной второй копии, названный *генной конверсией*, — делеция ДНК, охватывающая всю или часть нормальной копии, а затем дупликация ДНК-мутантной хромосомы 11. В любом случае не остается ни одной нормальной копии гена *MEN1*. Потеря гетерозиготности или аллелей для этого процесса обычно носит врожденный характер и подтверждает, что инактивация гена произошла в хромосомном сегменте. Другие редкие механизмы второго повреждения включают мелкие мутации (от одного до трех оснований) или метилирование промотора [251]. Второе повреждение всегда происходит в соматических тканях и почти всегда возникает постнатально.

Потеря гетерозиготности локуса гена *MEN1*. Потеря гетерозиготности 11q13 обычно приводит к утрате нормальной копии гена *MEN1* (например, второе повреждение при образовании опухоли). При МЭН1 потерю гетерозиготности 11q13 обнаруживают почти в 100% случаев опухолей паращитовидных желез [31, 285], при гастриноме или других опухолях островков поджелудочной железы [51, 52], карциноиде желудка [286], опухолях передней доли гипофиза [155] и мезенхимальных опухолях (липоме, ангиофибром, коллагеноме и лейомиоме) [188, 191, 193]. Частота их обнаружения выше в этих же опухолях, если выявляются первые повреждения при малых мутациях. Интересно, что при карциноиде вилочковой железы и аденокортикальных опухолях потерю гетерозиготности 11q13 не выявляют [163, 287]. Этот факт привел к появлению гипотезы о том, что нормальная копия *MEN1* может инактивироваться с помощью других механизмов, например метилирования промотора, что не приводит к потере гетерозиготности.

При некоторых, но не всех спорадических эндокринных опухолях того вида, который обнаруживают при МЭН1, часто выявляют потерю гетерозиготности 11q13. Частота потери гетерозиготности 11q13 при этих опухолях следующая: спорадический первичный ГПТ — 30–40% [252, 253, 288, 289], уремиический ГПТ — 0–5% [288, 290–292], рак паращитовидных желез — 0% [273], гастринома — 25–70% [53, 260], инсулинома [53] — 30%, карциноид бронхов или другой карциноид, происходящий из передней кишки, — 40–70% [265], опухоль передней доли гипофиза — 5–10% [156, 267–270, 293]. При опухолях коры надпочечников потеря гетерозиготности 11q13 встречается реже при доброкачественных, чем при злокачественных, новообразованиях (20 и 80% соответственно) [264, 271]. Оценка потери гетерозиготности 11q13 не имеет значения для клинической практики, поскольку она неприменима при определении стадии или герминативной диагностике, однако ее используют в исследованиях как индикатор лежащего в основе первого повреждения в гене-супрессоре опухоли в этом локусе.

Потерю гетерозиготности 11q13 также используют как индикатор моноклональности или олигоклональности ткани. Поскольку потеря гетерозиготности 11q13

представляет собой перестройку ДНК, ее можно обнаружить только в тех случаях, когда ДНК присутствует в большинстве или значимом меньшинстве клеток в образце. Таким образом, очевидно, что ядра происходят из моноклональных или олигоклональных производных одной или нескольких клеток-предшественниц с такой перестройкой или мутацией. Ранние исследования паращитовидных желез при МЭН1 с помощью световой микроскопии позволяют предполагать, что в основе онкогенеза лежат процессы поликлональной гиперплазии, — и эти данные подтверждаются выявлением фактора митогенности клеток паращитовидных желез в плазме крови больных МЭН1 [32]. Выявление практически универсальной мутации 11q13 в паращитовидных железах больных МЭН1 [241, 242, 285] позволило выяснить, что здесь преобладал олигоклональный рост, а образование опухолей при МЭН1 связано с потерей функции гена *MEN1*.

Гиперплазия и восстановление ДНК. Помимо первого повреждения, наиболее ранние действия на ткани в рамках развития опухоли при МЭН1 четко не определены, так же как и ряд промежуточных этапов. В то время как при МЭН2 и многих наследственных неоплазиях отмечена значительная роль развития гиперплазии перед формированием неоплазии, это проявление было слабо выраженным или не отмечалось в тканях пациентов с синдромом МЭН1. Выявлено сравнительное прогрессирование от гиперплазии гастрин-секретирующих клеток с развитием микроопухоли как предшественника формирования гастриномы при синдроме МЭН1, но не в случаях спорадической гастриномы [54]. Кроме того, у мышей с выключенным геном *MEN1* обнаружены островки гигантской гиперплазии, которые были предшественниками инсулиномы [55], что указывает на возможность недостаточного распознавания менее выраженной гиперплазии у человека с синдромом МЭН1. Роль гиперплазии неясна — является это проявлением инактивации одного аллеля *MEN1*, проявлением только инактивации одного аллеля *MEN1* или дальнейших процессов. При МЭН1 в плазме крови содержится фактор роста, который стимулирует митогенез в нормальных клетках паращитовидной железы, что может способствовать гиперплазии [32, 294]. С учетом ключевой роли инактивации гена *MEN1* и клонального роста неясно, является фактор роста причиной или следствием онкогенеза у пациента с соответствующим синдромом.

Идентифицирована пролиферация клональных клеток в мезенхимальных периваскулярных тканях вокруг ангиофибром при синдроме МЭН1 [295], это может предшествовать развитию данной опухоли [296].

В эволюции опухоли МЭН1 могут участвовать и другие неизвестные патогены посредством утраты (ген супрессии опухоли) или приобретения (онкоген) функции [295–305]. По данным исследований лимфоцитов и фибробластов, при синдроме МЭН1 предполагают наличие нестабильности генома [302, 303]. Кроме того, в лейкоцитах при синдроме МЭН1 отмечают некоторые нарушения в плане восстановления ДНК [304]. Показано нарушение восстановления ДНК в клетках мышей, не экспрессирующих менин, при селективном повреждении ионизирующей радиацией [305].

Мутации гена *MEN1* и фенотипы опухоли

В отличие от ситуации с синдромом МЭН2 (см. далее) четкого соотношения между генотипом и фенотипом при МЭН1 не описано. Усеченные мутации МЭН1 вызывают столь же разнообразные типы опухолевой экспрессии, как и миссенс-мутации, при этом экспрессия не зависит от того, произошла мутация на аминоконце или карбокси-конце. Распределение соматических мутаций по открытой рамке считывания сходно с таковым при герминативных мутациях (см. рис. 1.7) и представляется практически

случайным. Создается впечатление о нехватке миссенс-мутаций возле карбоксильного конца и формировании кластера миссенс-мутаций между аминокислотами 100 и 200. Если же это не так, нельзя четко выделить кластеры миссенс-мутаций, которые указывали бы на зону белка менина, чувствительную к изменению функции.

Вариант пролактиномы — один из клинических вариантов, ранее описанный у трех неродственных пациентов, ассоциировался с тремя различными мутациями *MEN1*, которые были сходны с мутациями при типичном синдроме МЭН1 [306]. Мутации гена *MEN1* были выявлены у 20% или менее из исследованных семей с изолированным ГПТ [203, 204]. В двух из крупнейших семей с положительной по мутации *MEN1* с ГПТ зарегистрированы сходные по локализации миссенс-мутации (E255K и Q260P) [203, 307]. Однако мутации *MEN1* у 14 других родственников с изолированным ГПТ не характеризуются сходством [205].

Мутация *MEN1* не выявлена у пациентов с семейными опухолями передней доли гипофиза, хотя было обследовано более 100 таких семей [269, 270, 293, 308]. Таким образом, у большинства родственников с изолированными опухолями гипофиза, как и у большинства пациентов с изолированным ГПТ, встречаются фенокопии с синдромом МЭН1. Вероятно, они вызваны мутациями в генах (например, *AIP* или *GRP101*), отличных от *MEN1* [234, 235]. Взаимосвязи между специфической и соматической мутациями *MEN1* и типом опухоли не обнаружено. У пациентов со спорадическими гастриномами различной степени агрессивности исследование опухолей на наличие соматической мутации *MEN1* не показало значимости в отношении прогноза или определения степени заболевания [260].

Герминативная мутация гена-ингибитора циклинзависимой киназы или других генов как редкая причина синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

Инактивация других определенных генов-супрессоров опухоли (изолированная или комбинированная) может вызывать специфические эндокринные опухоли у мышей. Так, у мышей с гомозиготным отключением генов *p18INK4c* и *p27KIP1* развивается неоплазия по крайней мере восьми типов тканей, включая паращитовидные железы, гипофиз, островки поджелудочной железы и двенадцатиперстную кишку (как при синдроме МЭН1); кроме того, развиваются С-клеточный рак и феохромоцитомы (как при МЭН2) [309]. Отключенные гены кодируют членов двух семейств ингибиторов циклинзависимой киназы (CDKI — от англ. Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor), которые участвуют в клеточном цикле и включают ретинобластому и циклин D1 [306]. У крыс с гомозиготной инактивацией гена *p27* обнаружен сходный спектр опухолей, которые входят в состав МЭН1 и МЭН2 [309]. Описано менее 20 случаев развития такого состояния у людей, и в ряде ситуаций у их родственников диагностированы МЭН1-подобные опухоли, связанные с инактивацией одной копии *p27* [309, 310]. Эта форма заболевания получила название синдрома множественных эндокринных неоплазий 4-го типа — МЭН4 (OMIM 610755). Поскольку количество случаев ограничено, спектр поражений при МЭН4 неотличим от такового при МЭН1, и до настоящего времени не было выявлено случаев рака С-клеток и феохромоцитомы, как это было показано у грызунов. Также в отдельных случаях и у родственников этих пациентов были идентифицированы сходные мутации в трех других генах *CDKI* (*p15*, *p18* и *p21*) и сходные клинические изменения [306]. Похожие проявления мутаций *MEN1* и ряда генов *CDKI* позволяют предполагать, что у них есть общие элементы развития. К примеру, менин может активировать промоутер гена *CDKI* и таким образом действовать как супрессор роста [311].

Исследования для выявления носителей гена и риска развития опухолей при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

НОСИТЕЛИ ГЕНА СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Согласно нашему определению, носитель МЭН1 — человек, который характеризуется повышенным риском развития синдрома МЭН1. О возникновении заболевания у носителя можно говорить в том случае, если у него/нее присутствует хотя бы один компонент МЭН1. В то же время у носителя может не быть никаких признаков болезни. У носителя в некоторых случаях могут отсутствовать проявления вплоть до возраста 70 лет и более. Считают, что у такого пациента отсутствует синдром МЭН1, хотя вероятность его проявлений сохраняется бесконечно долго. Данное определение не зависит от носительства мутации генов *MEN1*. Человек может быть носителем синдрома МЭН1 в случае мутации других генов, например *CDKI*, и даже в случае других, неизвестных пока процессов. В то же время человек с патологической мутацией гена *MEN1*, безусловно, является носителем синдрома МЭН1.

СКРИНИНГ И КОНСУЛЬТАЦИЯ ПО ПОВОДУ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1-ГО ТИПА

Программа скрининга для пациентов с синдромом МЭН1 должна преследовать три основные цели: выявление носителей МЭН1, выявление опухолей МЭН1, особенно на стадии, когда возможно излечение, и благоприятное соотношение цены и эффективности (рис. 1.8) [312]. Термин *скрининг* относится к нескольким аспектам у пациентов с МЭН1. Следует различать выявление носительства и периодический поиск новых опухолей или оценку прогрессирования существующих опухолей у пациента с установленным ранее носительством. Когда исследование ДНК у носителя (гаплотипирование или тест на наличие мутации) невозможно, предпочтительным методом выявления носителей служит периодический контроль на предмет выявления опухоли.

Обследование носителей часто подразумевает проведение консультаций. При них следует учитывать два возможных варианта МЭН1: эндокринопатия с различными

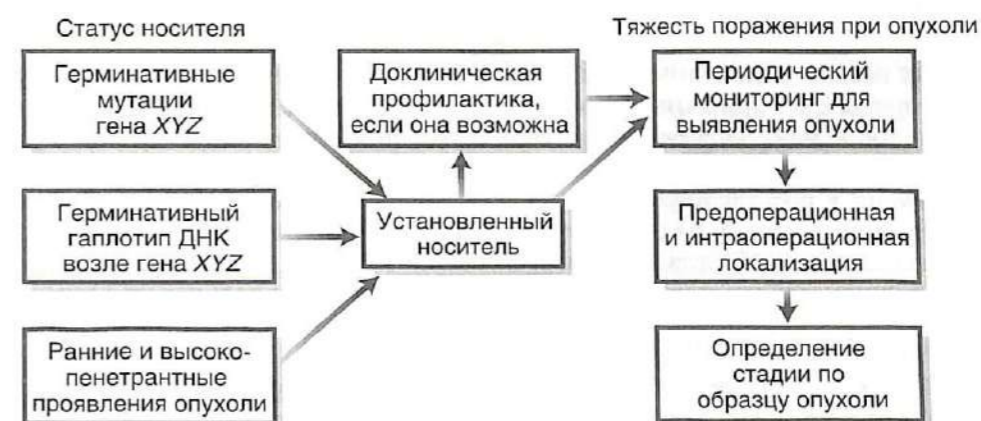


Рис. 1.8. Категория тестов и методы их проведения у пациентов с наследственным опухолевым синдромом. Обследования для выявления герминативных мутаций (слева) в значительной степени отличаются от исследований состояния опухолей (справа). В тех случаях, когда исследование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) неинформативно, у пациента со статусом носительства следует контролировать развитие опухолей (слева внизу)

методами комплексной терапии и рак с ограниченными вариантами лечения. Эта информация представлена на интернет-сайте, посвященном синдрому МЭН1 [313]. В целом при следовании простому и регулярному протоколу обследования для выявления опухолей приверженность пациента высока (табл. 1.2); сложные, дорогостоящие методы исследования и частые ошибки ассоциируются с низким уровнем приверженности.

Таблица 1.2. Репрезентативный протокол тестов и исследований для оценки риска выявления опухолей у носителей синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Опухоль	Возраст начала исследования, годы	Ежегодные биохимические исследования	Инструментальные исследования каждые 3–5 лет
Передняя доля гипофиза	5	Пролактин, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)	МРТ
Карциноид передней кишки	20	Не применяют*	КТ
Гастриннома	20	Гастрин	Нет
Инсулинома	5	Глюкоза натощак	Нет
Другие панкреатодуоденальные опухоли	15	¹¹¹ In-DTPA октреотид†, КТ или МРТ	Нет
Аденома паращитовидных желез	8	Кальций, ПТГ	Нет

Примечание. DTPA (от англ. Diethylenetriaminepentaacetic Acid) — диэтиленetriаминпентауксусная кислота.

* Надежных тестов на определение концентрации в сыворотке крови не разработано. Было показано, что CgA не подходит для скрининга при опухолях малых размеров.

† Наилучший метод исследования желудка при карциноидах (состоящих из энтерохромаффиноподобных клеток), случайно выявленных при гастроскопии. Частичное удаление вилочковой железы при паратиреоидэктомии у пациентов с синдромом МЭН1.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ВОЗМОЖНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НОСИТЕЛЕЙ

Проведение анализа такого типа характеризуется рядом преимуществ. Во-первых, он позволяет надежно подтвердить статус носителя МЭН1 у пациента с мутацией, а также, что не менее важно, исключить носительство МЭН1 при нормальных результатах анализов в тех случаях, когда человек — член семьи пациента с выявленной мутантной последовательностью гена *MEN1*. Получение такой информации помогает принять решение в отношении планирования семьи, учесть возможные будущие потребности в медицинских вмешательствах и т.д. Во-вторых, информация о выявлении такого случая может помочь родственникам, которые не знают о своем состоянии или не уверены в его природе. Так, при выявлении герминативной мутации *MEN1* можно сообщить информацию в лабораторию и родственникам пациента, использовать данные, полученные на основе исследования ДНК, для разработки точного теста на наличие именно этой мутации у родственников (см. далее). В-третьих, эта информация полезна для врача. Она помогает ему планировать дальнейшие консультации и контроль прогрессирования опухоли. Иногда она имеет большое значение для принятия решений об операции, например при гастриноме предположительно спорадического генеза.

Кроме того, важно понимать, с какой целью бессмысленно применять исследование на носительство МЭН1. В отличие от аналогичного исследования у пациентов с МЭН2, этот анализ не позволяет дать рекомендации относительно дальнейшего медицинского, в том числе и хирургического, вмешательства. В отличие от семейной модулярной карциномы, злокачественные опухоли при синдроме МЭН1 локализируются в тканях, удаление которых может представлять трудности. Поскольку методы лечения не определяются мутацией, исследование на предмет ее наличия у пациентов более молодого возраста с синдромом МЭН1 имеет меньшее значение, чем при синдроме МЭН2. Один из подходов состоит в том, чтобы рекомендовать исследование

ДНК у рожденных от носителей генов детей в возрасте 5 лет — именно в этом возрасте уже можно выявить тяжелые и потенциально излечимые МЭН1-ассоциированные опухоли (пролактиномы) [148]. С учетом того что клинический синдром МЭН1 редко проявляется до достижения 20-летнего возраста, в качестве альтернативы можно отложить проведение такого обследования до того момента, когда ребенок сможет принять зрелое решение относительно необходимости такого исследования, способного повлиять на доступность страховки или возможности устройства на работу.

У 10–30% родственников пациентов с типичным синдромом МЭН1 не идентифицируется мутация *MEN1* [207, 314–316], хотя считают, что у большинства присутствуют такие мутации, которые в настоящее время невозможно определить при проведении наиболее распространенных исследований с секвенированием ДНК. У таких родственников обнаружение носителя возможно при исследовании гаплотипа 1q13 или непосредственном наблюдении за опухолевым ростом (см. далее; см. рис. 1.8). В целом потенциальная польза от теста на мутацию *MEN1* пропорциональна вероятности выявления мутации. Таким образом, очевидна польза для первого случая выявления заболевания с семейным или спорадическим синдромом МЭН1 или в ситуации, которая напоминает синдром МЭН1, но не соответствует стандартным определениям. Так, например, герминативная мутация *MEN1* была выявлена у каждого четвертого пациента со спорадическим ГПТ и карциноидными опухолями [208]. Значение при атипичном синдроме МЭН1, как правило, существенно ниже и во многом зависит от того, какая конкретно опухоль (-и) была (-и) выявлена (-ы). К примеру, вероятность выявления герминативной мутации *MEN1* в случае спорадического ГПТ (если пациент не отличается необычно молодым возрастом или заболевание не носит полигландулярный характер), как правило, менее 5%.

ЗАРОДЫШЕВАЯ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА: ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ИЛИ АНАЛИЗ ГАПЛОТИПА

В дальнейших разделах освещены выявление носителя при проведении анализа мутаций, исследование гаплотипа и наблюдение за опухолями. Общие принципы альтернативных методов выявления с небольшими изменениями применимы по отношению к синдрому МЭН2 и многим наследственным синдромам (см. рис. 1.8).

Анализ мутации зародышевой ДНК позволяет идентифицировать или исключить наличие мутации *MEN1* в большинстве случаев с помощью теста, который проводят только 1 раз. Возможность осуществления этого теста есть у ряда коммерческих и научных лабораторий [312]. Обычно для исследования зародышевой ДНК берут лейкоциты крови, что применимо для МЭН1-ассоциированной опухоли, поскольку любая выявленная мутация могла произойти на уровне соматических клеток. Тест на мутацию *MEN1* основан на амплификации девяти экзонов, на которых происходит трансляция (открытая рамка считывания), и границ интронов и экзонов. В лабораториях используют незначительно различающиеся протоколы.

Герминативные мутации *MEN1* выявляют в 60–100% семей с подтвержденным синдромом МЭН1 [306, 312–315]. Значительная вариабельность в отношении частоты отчасти обусловлена выбором семей, но с большей вероятностью — различиями в лабораторных методах. Проведенный ранее анализ генетической связи позволил локализовать все изменения у родственников пациента с МЭН1 в 11q13, таким образом, вероятно, что мутация этого гена вызывает практически все случаи семейного синдрома МЭН1 [309, 316]. В трех случаях в семьях с атипичным синдромом МЭН1 не было отмечено связей с 11q13 [308, 317, 318]. Невозможность выявления мутаций *MEN1* может объясняться наличием мутаций с вовлечением 5'- или 3'-нетранслируемых или центральных интронных участков — эти последовательности обычно не проверяют, или делецией значительного объема нуклеотидов, приводящей к тому, что при полимеразной цепной реакции не выявляется отклонений от нормы [279]. Также

в некоторых случаях возможны мутации других генов, например членов семейства генов *CDKI*.

Частота выявления герминативных мутаций *MEN1* была ниже (10–80%) у пациентов со спорадическим синдромом МЭН1 по сравнению с семейным вариантом [191, 281], что, возможно, связано с различиями в выборке пациентов. Частота герминативных мутаций *MEN1* была высокой (около 75%) в спорадических случаях с ГПТ и синдромом Золлингера–Эллисона [306], но она значительно ниже (около 7%) в спорадических случаях с ГПТ и акромегалией [207, 319]. По той же причине частота выявления мутаций *MEN1* была низкой (0–30%) в спорадических случаях атипичного синдрома МЭН1 — широкого понятия, для которого нет однозначного определения [320]. В большинстве случаев мутации *MEN1* носят семейный характер, но приблизительно у 10% пациентов они возникают впервые.

При невозможности обнаружения мутации *MEN1* в зародышевой ДНК у пациента-носителя заболевания, выявление носителя среди родственников представляет большие трудности. Возможна идентификация носителя на основе периодического исследования выраженности опухоли у родственников (см. далее) или с помощью анализа гаплотипа (по аналогии с анализом генетической связи) у родственника (см. рис. 1.8). При развитии опухоли у трех или более родственников в некоторых случаях можно провести анализ гаплотипа или наличия генетической связи на предмет выявления проявлений МЭН1 с высокой степенью достоверности [321], однако такой анализ выполняют в немногих лабораториях.

ОБСЛЕДОВАНИЕ НОСИТЕЛЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1-ГО ТИПА ПУТЕМ ВЫЯВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ: АЛЬТЕРНАТИВА ИССЛЕДОВАНИЮ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

У родственников пациента при невозможности проведения анализа гаплотипа *Iq13* и отсутствии данных за мутацию *MEN1* определение статуса носителя основано на клиническом выявлении опухолей, часто встречаемых при этом заболевании (см. рис. 1.8). Потомкам идентифицированных носителей при отсутствии симптомов назначают биохимические тесты для выявления опухолей каждые 3–5 лет. Наиболее частым и, как правило, наиболее ранним проявлением синдрома МЭН1 бывает ГПТ, и его выявление представляет собой краеугольный камень данной стратегии выявления носителя. Следует отдавать предпочтение исследованию содержания ионов кальция для выявления опухоли паращитовидных желез, начиная с возраста 8 лет или старше. Одновременно необходимо контролировать уровень сывороточного ПТГ. При невозможности анализа содержания ионов кальция альтернативой служит подсчет концентрации кальция, скорректированной на уровень альбумина, этот тест также считают предпочтительным для определения общего содержания кальция в сыворотке крови.

Выявлять возможную пролактиному начинают в возрасте 5 лет, потому что описан случай диагностики макропролактиномы у ребенка этого возраста с синдромом МЭН1 [148]. Поскольку уровень пролактина сыворотки крови возрастает при стрессовых воздействиях, у ребенка нужно избегать стресса, связанного с флеботомией, поэтому может возникнуть необходимость установки венозного катетера и взятие трех анализов крови с интервалом 20 мин [322]. Тесты для диагностики гастриномы проводят начиная со взрослого возраста, что связано с относительно более поздним дебютом синдрома Золлингера–Эллисона у пациентов с МЭН1 (см. рис. 1.1). Лишь иногда гастринома становится первой клинически выраженной опухолью у пациентов с синдромом МЭН1 [64]. Представляется многообещающим наблюдение с целью выявления кожных проявлений синдрома МЭН1, коллагеном или ангиофибром лица, но такая методика еще не изучена у детей [186]. При обнаружении опухолей, связанных с синдромом МЭН1, часто получают ложноположительные результаты тестов, в частности при исследовании концентрации пролактина (что связано со

стрессом, беременностью или влиянием психотропных препаратов) или гастриномы (что обусловлено главным образом гипохлоргидрией, в том числе под воздействием ингибиторов секреции желудочного сока). В редких случаях к ошибочному результату может привести развитие спорадической, но распространенной опухоли эндокринных клеток (например, аденомы паращитовидной железы или опухоль гипофиза) у члена семьи, который не является носителем синдрома МЭН1 [323].

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ ПОСЛЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ СТАТУСА НОСИТЕЛЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1-ГО ТИПА

При выявлении носительства синдрома МЭН1 (вне зависимости от метода) целесообразно длительное наблюдение за состоянием носителя для диагностики и лечения при появлении новообразований на возможно более ранней стадии (см. табл. 1.2). При подтверждении носительства исследования для обнаружения опухолей паращитовидных желез, пролактиномы и инсулиномы проводят начиная с 5–8 лет; тесты, направленные на выявление гастриномы, других опухолей островковых клеток и карциноидных опухолей передней кишки можно отложить до 15–20 лет [324]. Эффективная и экономичная стратегия наблюдения подразумевает в данной ситуации тщательный сбор анамнеза, главным образом с изучением клинических проявлений, проведение гормональных и биохимических анализов в ограниченном диапазоне, а также селективных и не требующих частого проведения визуализирующих исследований (см. табл. 1.2) [206].

Некоторые специалисты рекомендуют более развернутое наблюдение, включающее определение уровня панкреатического полипептида [105, 108], СgА, проинсулина или кортизола. Был разработан тест с пищевой стимуляцией в надежде улучшить диагностику синдрома МЭН1 на основе данных о панкреатическом полипептиде и других маркерах [104, 123, 325]. Хотя есть доводы в пользу того, что проведение этих тестов позволяет диагностировать опухоль раньше, неясно, насколько оправдан такой подход и насколько благоприятным он будет для пациента [29].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа

В течение последних 50 лет была сделана серия независимых друг от друга клинических и фундаментальных открытий, которая обеспечила основу для описания синдромов МЭН типа 2: МЭН2А, МЭН2Б и семейный МТС (FMTС — от англ. Familial Medullary Thyroid Carcinoma). В 1959 г. Хазард, Хоук и Крил идентифицировали МТС как отдельную клинко-патологическую форму, но только через 7 лет Уильямс сообщил, что это заболевание развивается из С-клеток нервного валика в щитовидной железе [326, 327]. В 1962 г. Копп и Чини открыли полипептидный гормон кальцитонин, который снижает уровень кальция в крови [328]. Тогда они высказали гипотезу, что кальцитонин синтезируется клетками паращитовидных желез, но Hirsch и соавт. в дальнейшем показали, что этот гормон производит щитовидная железа [328]. Тайшин и Мельвин открыли, что кальцитонин синтезируется С-клетками щитовидной железы. Они, а затем и другие авторы показали, что внутривенное введение препарата кальция или пентагастрина, а также комбинация этих веществ вызывает мощную секрецию кальцитонина [330, 331]. Хотя в 75% случаев МТС развивается спорадически, у 25% пациентов заболевание носит семейный характер. В 1968 г. Штейнер и соавт. описали родственников, у которых были выявлены МТС, феохромоцитомы, ГПТ и синдром Кушинга [6]. Они назвали этот симптомокомплекс термином МЭН2, а нам он в настоящее время известен как МЭН2А (OMIM 171400, заболеваемость 1:1 973 500). С момента оригинального описания синдрома МЭН2А было обнару-

жено, что в его состав входят еще два заболевания: болезнь Хиршспрунга (HD — от англ. Hirschsprung Disease) и кожный узелковый амилоидоз кожи. В 1966 г. Уильямс описал синдром, включающий опухоли из эндокринных клеток в сочетании с множественными невромами слизистых оболочек по типу болезни фон Реклингхаузена, через 2 года Шимке и соавт. описали сходную нозологическую форму, включающую двусторонние феохромоцитомы, МТС и множественные невромы слизистых оболочек — это заболевание в настоящий момент известно как МЭН2Б (OMIM 162300, заболеваемость 1:38 750 000) [327, 332]. В 1986 г. Фарндон и соавт. сообщили о большой семье, у членов которой присутствовал МТС, но не было признаков других эндокринных опухолей. Данная эндокринопатия получила название FMTC (OMIM 155240), и создается впечатление, что она тесно связана с синдромом МЭН2А или является его составной частью [333].

В ходе 7-й международной встречи по лечению МЭН группа опытных клиницистов разработала первые рекомендации для пациентов с синдромами МЭН1 и МЭН2 [206]. Рекомендации по синдрому МЭН2 были основаны на фенотипах заболевания, ассоциированных со специфическими *RET*-мутациями, и в них был указан рекомендуемый возраст проведения тиреоидэктомии у пациентов с такими мутациями. В дальнейшем по мере выявления новых *RET*-мутаций стало очевидно, что оригинальные рекомендации нуждаются в усовершенствовании. Недавно профессиональные ассоциации опубликовали рекомендации по ведению пациентов со спорадическим и наследственным МТС [334–336].

В то время как синдромы МЭН2А и МЭН2В хорошо описаны, ситуация с FMTC иная. Изначально для диагностики FMTC использовали строгие критерии: более 10 членов семьи с МТС, множественные носители или заболевшие члены семьи в возрасте старше 50 лет и отсутствие феохромоцитом и ГПТ по данным тщательно собранного медицинского анамнеза [206]. В настоящее время только три семьи отвечают этим критериям; однако у многих других семей или отдельных пациентов встречаются герминативные мутации *RET* и только МТС, но в течение длительного времени развития феохромоцитом выявлено не было [337–339]. Сейчас большинство клинических исследователей рассматривают FMTC как составную часть синдрома МЭН2А, а не отдельную нозологическую форму.

Согласно недавно опубликованным рекомендациям Американской ассоциации по заболеваниям щитовидной железы (ATA — от англ. American Thyroid Association) по лечению МТС, целесообразно выделить два класса синдрома МЭН2: МЭН2А и МЭН2В. В рамках синдрома МЭН2А, который составляет 95% всех случаев синдрома МЭН2, существует четыре варианта: классический МЭН2А, МЭН2А с HD, МЭН2А с узелковым амилоидозом кожи и FMTC. Также рекомендована оценка агрессивности течения МТС на основе данных о специфических *RET*-мутациях и результатов клинического наблюдения за пациентами с этими мутациями. Так, пациенты с мутациями *RET M918T* относятся к категории наивысшего риска (HST — от англ. Highest Risk Category), пациенты с мутациями *RET C634* и *A883F* — к категории высокого риска (H — от англ. High-risk category), пациенты с другими мутациями *RET* — к категории умеренного риска (MOD — от англ. MODerate category).

Молекулярная основа развития медуллярного рака щитовидной железы

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОГО *RET*-ПРОТООНКОГЕНА

В 1985 г. Такахаша и соавт. объявили об открытии нового трансформирующего гибридного онкогена человека, который они назвали *RET* (REarranged during

Transfection — от англ. «перестраивается во время трансфекции») [340]. Онкоген *RET*, полученный при рекомбинации двух несвязанных последовательностей ДНК, которые были помещены в клетки культуры путем трансфекции, кодирует гибридный белок, который представляет собой тирозинкиназу с присоединенным аминоконцом. *RET* расположен в перичентромерном участке хромосомы 10q11.2 и включает 21 экзон, что составляет более 60 килобаз геномной ДНК [10, 341]. Ген *RET* является высококонсервативным, и его гомологи были выявлены у низших позвоночных и дрозофил [342].

Белок *RET* состоит из трех доменов: (1) внеклеточный лиганд-связывающий сегмент, содержащий четыре кадгерин-подобных повтора, кальций-связывающий участок и участок, богатый цистеином, который важен для образования димеров рецепторов; (2) гидрофобный трансмембранный домен; (3) внутренний каталитический центр, содержащий два субдомена тирозинкиназы (TK1 и TK2), которые участвуют в активации ряда внутриклеточных сигнальных путей трансдукции (рис. 1.9). При альтернативном 3'-сплайсинге *RET* возникают три изоформы, содержащие 9, 43 или 51 аминокислоту в карбокси-конце, которые получили названия соответственно *RET9*, *RET43* и *RET51*. Для двух основных изоформ *RET9* и *RET51* характерны принципиально разные взаимосвязи с сигнальными комплексами, что указывает на выполнение разных физиологических функций [343–345].

RET играет центральную роль в активации ряда внутриклеточных сигнальных каскадов реакций, которые определяют дифференцировку клеток, их пролиферацию, миграцию и выживание. Для активации этой сигнальной системы необходим состоящий из трех частей комплекс на поверхности клетки — один из четырех семейных лигандов нейротрофического фактора из глиальных клеток: GDNF, нейротурин, артемин или персифин связывает *RET* с одним из четырех корцепторов в гликозилфосфатидилинозитольной заякоренной форме. Ее обозначают как α -рецепторы семейства GDNF (*GFR α s*): *GFR α 1*, *GFR α 2*, *GFR α 3* и *GFR α 4* [346]. GDNF ассоциируется в первую очередь с *GFR α 1*, в то время как нейротурин, артемин и персифин предпочтительно связываются с *GFR α 2*, *GFR α 3* и *GFR α 4* соответственно. Все члены семейства GDNF активируют сходные сигнальные пути, поскольку все *GFR α* связываются с одной и той же тирозинкиназой, активируют ее и индуцируют фосфорилирование четырех одинаковых ключевых *RET*-рецепторов: Y905, Y1015, Y1062 и Y1096 [347–351].

Стимуляция лиганда ведет к активации *RET*-рецептора с формированием димеров и последующим аутофосфорилированием внутриклеточных остатков тирозина, которые служат местами прикрепления для различных адаптерных белков. Выявлено, по меньшей мере, 18 специфических участков фосфорилирования, большинство из которых представлены на рис. 1.9.

Нормальные внеклеточные остатки цистеина в составе *RET*-белка участвуют в формировании внутримолекулярных несulfидных связей, которые необходимы для поддержания третичной структуры внеклеточного домена. Мутантные остатки цистеина индуцируют конститутивную димеризацию *RET*-молекул на основе дисulfидных связей [352].

RET экспрессируется в клетках, происходящих из нервного гребня (включая С-клетки щитовидной железы, клетки мозгового вещества надпочечников, а также клетки нервной системы, в том числе парасимпатических и симпатических ганглиев), производных жаберных дуг (клетки парашитовидной железы) и мочеполовой системы. *RET* играет центральную роль в развитии почек и нервной системы кишечника, на что указывают сходные фенотипы нарушения этих органов у эмбрионов мышей или новорожденных мышат с дефицитом *RET* [10, 341, 353–357].

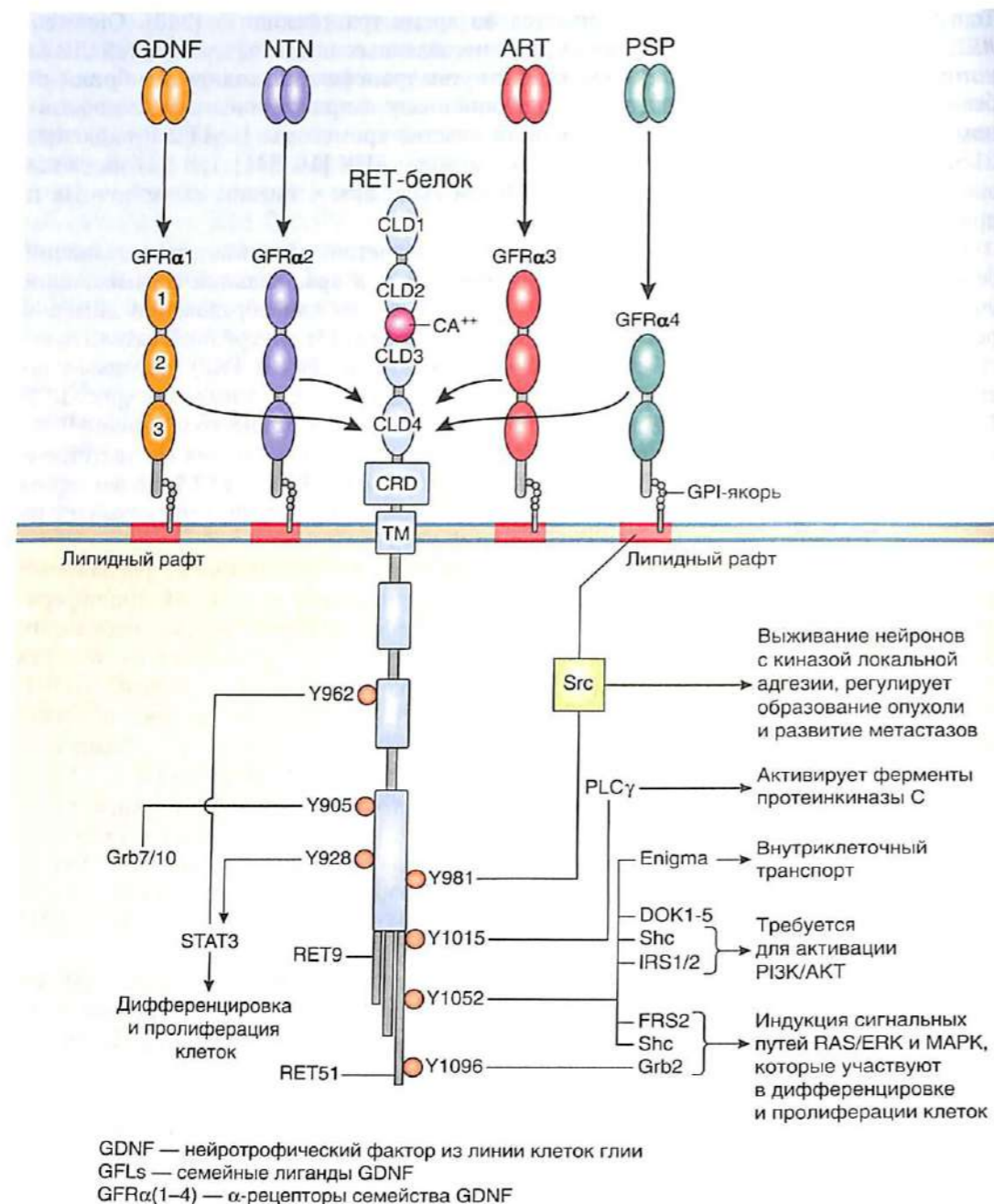


Рис. 1.9. Молекулярные пути, которые активируются RET-протоонкогеном. ART — артемин; CLD — повторы кадгерин-подобного домена; CRD — домен, богатый цистеином; DOK — связывающий белок; FRS2 — субстрат 2 рецептора фактора роста фибробластов; GPI — гликофосфатидилинозитол; Grb — грандин B; IRS1/2 — внутренние участки разрешения 1/2; NTN — нейротурин; PLCγ — фосфолипаза Cγ; PSP — персифин; Shc — sarc homology; Src — sarc; STAT — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции; TM — трансмембрана I пути; Y752, Y1096 — участки, связанные тирозином. [С изменениями из: Wells S.A., Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. P. 7119-7123]

КЛОНИРОВАНИЕ ПРОТООНКОГЕНА RET И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ СПОРАДИЧЕСКОГО И СЕМЕЙНОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первым этапом клонирования мутантного RET-протоонкогена была демонстрация того, что генетический маркер МЭН2А локализован на небольшом участке хромосомы 10q11.2, посредством выявления генетической связи [358, 359]. В дальнейшем было показано, что герминативные мутации RET на хромосоме 10 ассоциированы с заболеваниями МЭН2А, FMTC и МЭН2В [360-363]. Почти во всех случаях RET-мутации, вызывающие синдромы МЭН2А, представляют собой миссенс-мутации, которые происходят на ограниченном участке либо во внеклеточном домене RET (экзоны 10 и 11), либо в домене тирозинкиназы (экзоны 13-16). Приблизительно у половины пациентов со спорадическим МТС отмечают соматические мутации RET, чаще всего в кодоне M918T [364, 365]. Недавно у пациентов со спорадическим МТС было обнаружено, что в 20-80% случаев, когда нет мутации RET, присутствуют соматические мутации HRAS-, KRAS- или реже NRAS-онкогенов [366, 368].

Данные о том, что доминантные активирующие мутации RET-протоонкогенов вызывают синдром МЭН2, были неожиданными для исследователей, потому что большинство ранее описанных наследственных опухолевых синдромов ассоциировалось с генами супрессии опухолей или генами, ответственными за коррекцию неспаренных оснований. К настоящему времени описано более 100 мутаций, дупликаций, вставок или делеций RET у пациентов с наследственным МТС. Наиболее частые герминативные мутации RET, ассоциированные с синдромами МЭН2А и МЭН2В, представлены в табл. 1.3. Категории риска ATA (HST, H и MOD) для мутаций, ассоциированных с МЭН2А, также представлены в табл. 1.3. Полное представление всех указанных RET-мутаций, ассоциированных с синдромами МЭН2, можно найти в табл. 1.4 и в базе данных по мутациям гена человека в Институте медицинской генетики [369], на сайте онлайн-каталога фенотипических маркеров человека [370], школы Медицинского института Университета Джона Хопкинса и на обновляемом веб-сайте AURP [371, 372].

Таблица 1.3. Связь часто встречаемых RET-мутаций с риском развития агрессивного медуллярного рака щитовидной железы у пациентов с синдромами множественных эндокринных неоплазий МЭН2А и МЭН2В и частота развития феохромоцитомы, гиперпаратиреоза, узелкового амилоидоза кожи и болезни Хиршспрунга при синдроме МЭН2А

RET-мутация*	Экзон	Уровень риска МТС	Частота феохромоцитомы	Частота ГПТ	CLA	HD
G533C	8	MOD	+	Нет	Нет	Нет
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+/++	+	Нет	Да
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+/++	+	Нет	Да
C618F/R/S	10	MOD	+/++	+	Нет	Да
C620F/R/S	10	MOD	+/++	+	Нет	Да
C630R/Y	11	MOD	+/++	+	Нет	Нет
D631Y	11	MOD	+++	Нет	Нет	Нет
C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Да	Нет
K666E	11	MOD	+	Нет	Нет	Нет
E768D	13	MOD	Нет	Нет	Нет	Нет
L790F	13	MOD	+	Нет	Нет	Нет
V804L	14	MOD	+	+	Нет	Нет
V804M	14	MOD	+	+	Да	Нет
A883F	15	H	+++	Нет	Нет	Нет
S891A	15	MOD	+	+	Нет	Нет
R912P	16	MOD	Нет	Нет	Нет	Нет
M918T	16	HST	++	Нет	Нет	Нет

Примечание. Ссылки на каждую из представленных RET-мутаций находятся в табл. 1.4, в которой перечислены все возможные RET-мутации при МТС; CLA — узелковый амилоидоз кожи; H — категория высокого риска; HST — категория наивысшего риска; MOD — категория умеренного риска; + — ~10%; ++ — ~20-30%; +++ — ~50%.

Таблица 1.4. Дополнительная информация: герминативные мутации *RET*

Окончание табл. 1.4

Классический синдром МЭН2А
Семьи или отдельные случаи пациентов с герминативными <i>RET</i> -мутациями, МТС и/или феохромоцитомой или ГПТ. Включает семьи или пациентов с мутациями <i>RET</i> -кодона или хромосомными изменениями с активацией <i>RET</i> , включая делеции, вставки, дупликации, множественные мутации и гомозиготные мутации
Мутации кодона
Экзон 5: V292M [1]. Экзон 8: G533C [2–7]. Экзон 10: C609F [8, 9]/G [10]/R [9, 11]/S [12–16]/W [17] Y, [9, 18–22] C611R [23]/S [24]/W [25]/Y [19, 26, 27], C618F [23, 28, 29]/G [23, 30]/R [25, 29, 31–33]/S [29, 34–39]/W [23] k/Y [23] и C620F [23]/G [40]/R [23, 31]/S [39–42] W [22]/Y [43]. Экзон 11: C630R [44, 45] Y [46], D631Y [47–50], C634F [23, 29, 30, 51, 52]/G [23, 30, 52–55]/R [29, 43, 52, 54–59]/S [57]/W [51, 52, 55, 59, 60]/Y [51, 52, 54, 55, 57, 59, 61], S649L [62–64] и K666E [65, 66]. Экзон 13: L790F [67] и Y791F [68–70]. Экзон 14: V804L [71–73] и V804M [74–82]. Экзон 15: S891A [83, 84].
Делеции/вставки
Экзон 11: D631 делеция сегмента 3 пар нуклеотидов, GAC — аспарагиновая кислота [85]. Экзон 11/экзоны 4–16: C634R/и крупная внутригенная делеция нормального аллеля; соматическая мутация, которая происходит только в метастазах [86].
Дупликации
Экзон 11: дупликации 9-й пары оснований, кодоны 634, 635 и 636 повторяются перед продолжением нормальной последовательности, что приводит к появлению добавочного остатка цистеина [87]. Экзон 11: гетерозиготная мутация в экзоне 11 <i>RET</i> -протоонкогена представляет собой дупликацию 12-й пары оснований. После первого основания кодона 635 повторяются предыдущие 12 пар оснований, что приводит к вставке 4 аминокислот между кодонами 634 (Cys) и 635 (Arg). В результате появляется новый кодон гистидина (CAC) на участке 5'-разрыва и создается дополнительный цистеин на 3'-конце вставки. Сохраняются кодоны глутамина и лейцина в середине дублированного участка [88].
Двойные мутации
Экзон 10/экзон 13: C620F/Y791F [89]. Экзон 11/экзон 11: C634S/A641S [90]. Экзон 11/экзон 11: C634R/V648I [91]. Экзон 11/экзон 11: C634W/R635G [61]. Экзон 11/экзон 11: C634R/A640G [92]. Экзон 11/экзон 13: C634Y/Y791F [93]. Экзон 11/экзон 11: C634W/S649L [62].
Комбинация герминативных и соматических <i>RET</i> -мутаций
Экзон 11/экзон 16: C634S/M918T [94]. Экзон 11/экзон 16: C634R/M918T [94].
Тройные мутации
Экзон 11/экзон 14/экзон 14: D631Y/S819I/E843D [95]. Экзон 11/экзон 11/экзон 11: C634R/A640G/M700L [96].
Четверные мутации
Экзон 2/экзон 5/экзон 11/экзон 18: R67H/V292M/C634Y/R982C [97].
Гомозиготная мутация
Экзон 14: V804L [73].
МЭН2А
С болезнью Хиршспрунга
Экзон 10: C609G [10, 17, 22]/G11S [24]/C618/R [31]/S [39] и C620/R [31]/S [39]/W [22].
С узловым амилоидозом кожи
Экзон 11: C634/G [53] / R [98] / W [99] / Y [100, 101]. Экзон 14: V804M [102].
FMTC
1. Семьи, отвечающие исходным жестким критериям синдрома [103]
Мутации кодона Экзон 10: C611F [55, 104, 105]. Экзон 13: E768D [106–110]. Экзон 16: R912P [111].

2. Небольшие семьи (состоявшие, по крайней мере, из двух поколений, включающих не менее двух, но не более десяти носителей гена <i>RET</i>) с МТС, но без развития феохромоцитомы или ГПТ
Мутации кодона Экзон 5: G321R [112]. Экзон 8: C515S [113]. Экзон 10: K603Q [114], Y606C [65, 115] и C611G [116]. Экзон 11: K666M [117]. Экзон 13: R770Q [118], Q781R [119], Y791N [118], N777S [120]. Экзон 15: L881V [118], R886W [27] и S904F [121].
Дупликации, вставки и делеции
Экзон 8: после кодона 531 повторяется предыдущая последовательность из 9 пар оснований (AGGAGTGTG), а затем продолжается нормальная последовательность, что приводит к появлению нового кодона цистеина [122]. Экзон 11: R635-T636 вставка E, L, C и R аминокислот и миссенс-мутация T636P [65]. Экзон 11/Экзоны 4–16: C634R/и крупная внутригенная делеция нормального аллеля, что приводит к LOH, а позже — к соматической мутации, которая происходит только в клетках метастазов [86], и K666/N [123], также делеция GlnsTTCT, что приводит к замене Asp на Lys (K666N) и вставке серина в кодоне 667 [124].
Двойные мутации
Экзон 14/экзон 14: V804M/R844L [125]. Экзон 13/экзон 14: V778I/V804M [126]. Экзон 14/экзон 16: V804L/M918T [127]. Экзон 11/экзон 14: S649L/V804L [62].
Комбинация герминативных и M918 соматических мутаций
Экзон 10/экзон 16: C618R/M918T [94]. Экзон 10/экзон 16: R620R/M918T [94]. Экзон 14/экзон 16: V804L/M918T [127].
Тройные мутации
Экзон 2/экзон 5/экзон 16: R67H/V292M/R982C [97].
Гомозиготные мутации
Экзон 14: V804M [128]. Экзон 14: A833T [129].
3. Отдельные пациенты или небольшие семьи, в которых два или более представителей одного поколения страдают МТС без признаков феохромоцитомы или ГПТ
Мутации кодона Экзон 8: A510V [123], E511K [123], C531R [123]. Экзон 10: R600Q [130], C620G [40], C620W [131]. Экзон 11: C630F/R/S/Y [40, 132, 133], E632K [134]. Экзон 13: V778I [135]. Экзон 14: E819K [9], R833C [136], R844Q [9], M848T [121]. Экзон 15: S904F [121].
МЭН2В
Включает семьи с типичным фенотипом, у которых присутствуют либо герминативные <i>RET</i> -мутации, либо двойные мутации
Мутации кодона
Экзон 15: A883F [137, 138]. Экзон 16: M918T [139–141].
Двойные мутации
Экзон 14/экзон 14: V804M/Y806C [142, 143]. Экзон 14/экзон 14: V804M/E805K [144]. Экзон 14/экзон 15: V804M/S904C [145]. Экзон 13/экзон 14: V804M/Q781R [146]. Экзон 13/экзон 16: Y791F/M918T [57, 89]. Экзон 16/экзон 16: M918T/S922Y [147].

Примечание. Здесь перечислены описанные *RET*-мутации, ассоциированные с синдромами МЭН2. Не для всех этих мутаций изучена возможность трансформации, некоторые из них описаны у отдельных пациентов или в очень маленьких семьях, где возможны варианты, значение которых неясно. Кроме того, в таблицу включены две *RET*-мутации, значение которых противоречиво: S649L и L790F. Некоторые исследователи считают, что это истинные *RET*-мутации с очень низкой пенетрантностью, а другие расценивают их как полиморфизмы.

Мутации, ассоциированные с развитием МЭН2А, по большей части локализованы на внеклеточном, богатом цистеином регионе экзона 10 (включая кодоны 609, 611, 618 и 620) и экзона 11 (включая кодоны 630 и 634). Приблизительно 85% мутаций, ассоциированных с синдромом МЭН2А, включают *RET*-кодон 634, и около половины из них относится к *RET*-мутациям С634R. Причина преобладания мутации кодона 634 при МЭН2 неизвестна. У пациентов с синдромом МЭН2А описаны необычные вариации, включая дупликацию 12 пар нуклеотидов во внеклеточном, богатом цистеином домене *RET*, где в рамках считывания добавляется еще один цистеин, а также двойные мутации *de novo*, при которых происходят изменения Cys 634, а также Ala 640 в том же аллеле *RET* [373, 374].

В отличие от механизма развития синдрома МЭН2А, мутации в домене киназы при МЭН2В вызывают конститутивную активацию *RET* в мономерной форме, таким образом изменяя специфичность субстрата, предположительно в связи с изменением конформации связывающего кармана киназы. Приблизительно 95% мутаций, вызывающих МЭН2В, происходит в кодоне 918 (экзон 16), 5% — в кодоне 883 (экзон 15). Есть сообщения о четырех пациентах с атипичным синдромом МЭН2В, у которых были выявлены двойные *RET*-мутации в тандемах на одном и том же аллеле, включающие кодон V804M и один из следующих кодонов: Y806C, S904C, E805K или Q718R [375–378].

RET-протоонкоген имеет ключевое значение не только в отношении развития спорадического и наследственного МТС, но также и в формировании других злокачественных опухолей и других заболеваний. Хромосомные транслокации с активацией *RET* происходят у 20–30% пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, а также у пациентов с аденокарциномой легких и хроническим миеломоноцитарным лейкозом, но значительно реже [379–381]. Кроме того, инактивирующие мутации в гене *RET* возникают у пациентов со спорадической и наследственной HD [382, 383].

Патогистологические изменения при медуллярном раке щитовидной железы

В ходе эмбриогенеза ульtimoбранхиальные тельца мигрируют из нервного гребня и располагаются в среднем и верхнем полюсах долей щитовидной железы после закрытия бокового щитовидного комплекса. Там из них формируются С-клетки, которых больше у мужчин, чем у женщин [384]. Таким образом, МТС — нейроэндокринная опухоль, но ее чаще классифицируют как опухоль щитовидной железы в связи с анатомической локализацией.

При макроскопическом исследовании МТС имеет плотную структуру и цвет от красного до белесоватого. Спорадический вариант рака обычно развивается в одной доле и в виде одного узла, в то время как при наследственном медуллярном раке опухоль носит двусторонний и мультицентрический характер. При гистологическом исследовании клетки рака имеют круглую, многогранную или веретеновидную форму. При окраске конго красным и наблюдении с поляризованным светом практически всегда выявляется амилоидоподобное вещество, представляющее собой полноразмерный кальцитонин [385] (рис. 1.10). Клетки медуллярного рака экспрессируют цитокератины, главным образом СК7 и СК18, TTF-1 и CgA, но наиболее важными диагностическими маркерами служат кальцитонин и карциноэмбриональный антиген (CEA — от англ. CarcinoEmbryonic Antigen). При иммуногистохимическом окрашивании на кальцитонин результаты могут различаться по интенсивности и распространенности, но при отсутствии ответа следует усомниться в диагнозе медуллярного рака. Иммуногистохимическая реактивность кальцитонина часто снижается в низкодифференцированных опухолях, в то время как окраска на CEA практически всегда остается выражено положительной [386].

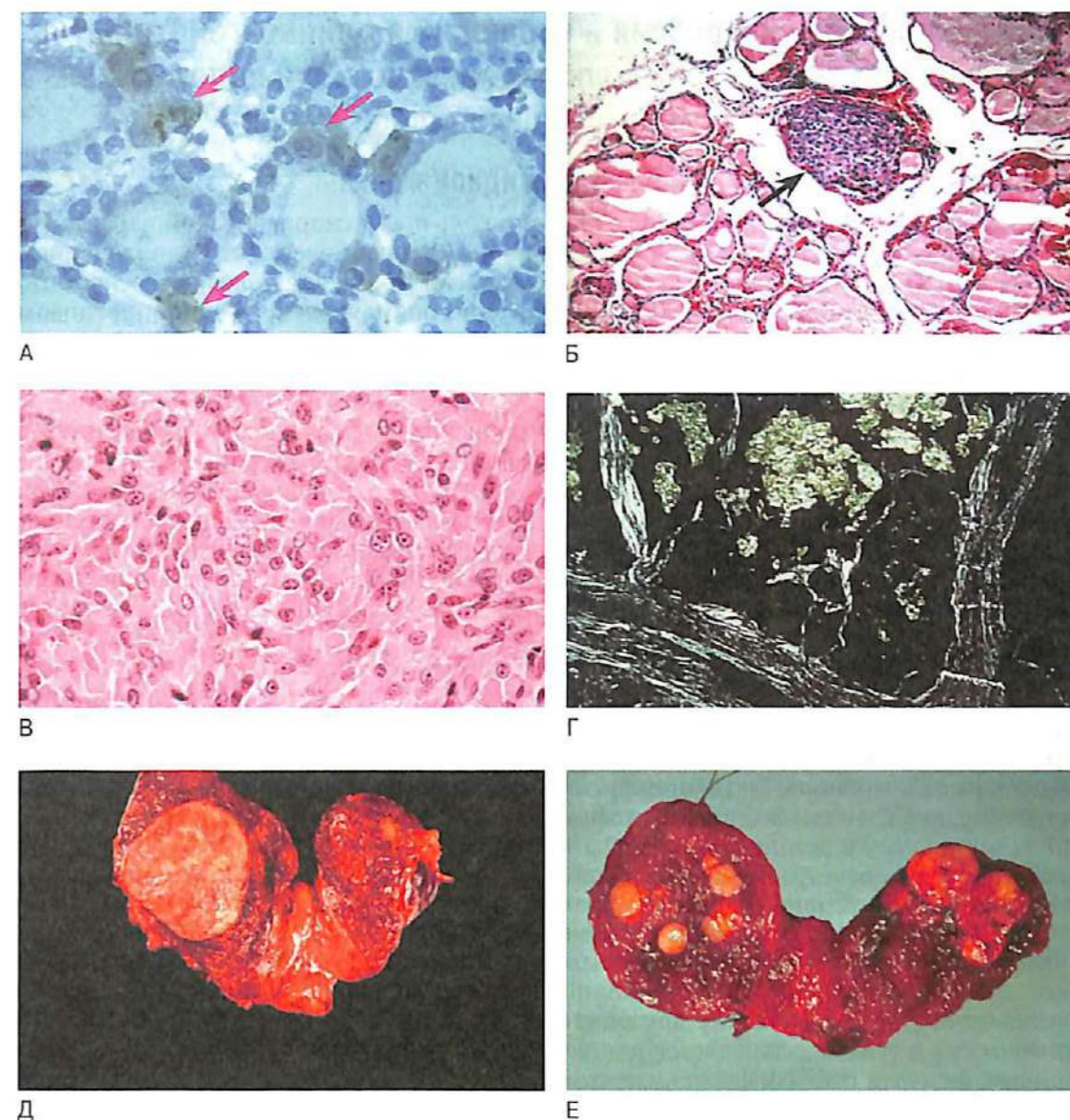


Рис. 1.10. Гистологическая характеристика поражения С-клеток: А — парафолликулярные С-клетки с окраской антителами к карциноэмбриональному антигену (анти-СЕА; стрелки; увеличение $\times 40$); Б — участок гиперплазии С-клеток (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20$); В — медуллярный рак щитовидной железы (МТС; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$); Г — медуллярный рак щитовидной железы с положительной окраской на амилоидоподобное вещество, которое фактически представляет собой фибриллы, содержащие кальцитонин (окраска конго красным, осмотр под поляризованным светом, увеличение $\times 20$); Д и Е — коронарные срезы щитовидной железы двух пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2А (МЭН2А); обратите внимание на локализацию множественных очагов рака (белесая ткань) в верхнем и среднем сегментах каждой доли щитовидной железы

Клиническая экспрессия и корреляция данных генотипа и фенотипа у пациентов со спорадическим и наследственным медуллярным раком щитовидной железы

СПОРАДИЧЕСКИЙ МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Приблизительно у 75% пациентов с МТС опухоль носит спорадический характер, а у 50% из них формируются соматические мутации *RET*, наиболее часто с вовлечением кодона М918Т. МТС с мутацией М918Т клинически протекает более агрессивно по сравнению с другими случаями *RET*-мутаций и ассоциируется с худшим прогнозом [387, 388]. Недавно было выявлено, что соматические мутации *KRAS*, *HRAS* и реже *NRAS* присутствуют у 20–80% пациентов со спорадическим МТС без соматических *RET*-мутаций [366–368].

Спорадический МТС проявляется в формировании узла в щитовидной железе в возрасте от 30 до 60 лет, и на момент установления диагноза у 70% пациентов выявляют метастазы в шейные лимфатические узлы, а у 10% — отдаленные метастазы [337]. При проведении многофакторного анализа значимыми независимыми прогностическими факторами считают только возраст и стадию болезни на момент установления диагноза [389]. 10-летняя выживаемость пациентов с МТС I, II, III и IV степеней приблизительно составляет соответственно 100, 93, 71 и 21% [390].

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Классический синдром МЭН2А встречается наиболее часто среди четырех вариантов МЭН2А. Фактически у всех пациентов развивается МТС, а у части — феохромоцитомы или ГПТ, частота возникновения которых зависит от специфического характера *RET*-мутации. Так, например, *RET*-мутации в кодоне 634 в экзоне 11 ассоциируются с проявлением феохромоцитомы у 50% пациентов, в то время как у пациентов с *RET*-мутациями в экзоне 10 в кодонах 609 (4–26%), 611 (10–25%), 618 (12–23%) и 620 (13–24%) пенетрантность гена значительно ниже [391, 392]. Феохромоцитома обычно носит мультицентрический характер и ассоциируется с диффузной узловой гиперплазией мозгового вещества надпочечников. Эти поражения практически всегда носят доброкачественный характер и ограничиваются тканью надпочечников.

У пациентов с синдромом МЭН2А и односторонней феохромоцитомой обычно развивается такая же опухоль с другой стороны в течение 10 лет. До разработки биохимических и генетических тестов для установления диагноза МТС наиболее частой причиной смерти считали феохромоцитому, а не МТС [393]. У пациентов с классическим МЭН2А обычно ГПТ носит легкий и бессимптомный характер. Паращитовидные железы могут быть как увеличенного, так и нормального размера. Мутация кодона 634 *RET* ассоциируется с умеренной пенетрантностью проявлений ГПТ (до 30%), а *RET*-мутации в кодонах 609, 611, 618 и 620 — с пенетрантностью от 2 до 12% [392, 394].

МЭН2А с узелковым амилоидозом кожи характеризуется наличием кожных очагов в области лопатки, соответствующих дерматомам Т2–Т6 [395]. Классическое проявление заболевания — кожный зуд, который уменьшается при воздействии солнечных лучей и нарастает в периоды стресса. Повторное расчесывание приводит к огрублению и гиперпигментации кожи. Очаг, вызывающий зуд, как оказалось, представляет собой *notalgia paresthetica* — сенсорную невропатию с вовлечением спинномозговых нервов [396]. Узелковый амилоидоз кожи может развиваться в молодом возрасте у пациентов без каких-либо других проявлений и, таким образом, быть предшественником МЭН2А [395, 396]. Узелковый амилоидоз кожи развивается практически исключительно у пациентов с мутацией кодона 634, хотя есть сообщения о его выявлении и у пациента с мутацией кодона 804 [397, 398]. По данным одного исследования, узелковый амилоидоз кожи или региональный зуд без признаков ами-

лоидоза развивались у 36% пациентов с мутацией кодона *RET* 634 [396]. Узелковый амилоидоз кожи может формироваться как изолированное спорадическое или семейное поражение, при котором происходит генерализация кожных очагов, а у пациента не обнаруживают ни *RET*-мутацию, ни МТС [399].

МЭН2А и болезнь Хиршспрунга. Инактивирующие мутации, связанные с протоонкогеном *RET*, отмечают у 50% пациентов с наследственной HD и 15–20% страдающих спорадической формой заболевания [382]. При HD описано более 100 *RET*-мутаций, включая микроделеции и вставки, точечные мутации типа нонсенс или миссенс, усеченные мутации и крупные делеции сегментов *RET*-генов [382, 400, 401]. HD также диагностируют у 7% пациентов с синдромом МЭН2А, у которых присутствуют точечные мутации *RET* в кодонах 609 (15%), 611 (5%), 618 (30%) или 620 (50%) экзона 10 [402]. У 2–5% больных HD имеется МЭН2А [403]. HD практически всегда манифестирует вскоре после рождения, но иногда он не проявляется до более позднего возраста. У пациентов с HD и *RET*-мутациями экзона 10 следует исключить синдром МЭН2А. Представляется парадоксальным, что МЭН2А и HD могут развиваться одновременно, поскольку *RET*-мутации, ассоциированные с HD, сопряжены с «потерей функции», в то время как *RET*-мутации при МЭН2А — с «приобретением функции». В целом это противоречие обусловлено тем, что конститутивной активации *RET* достаточно, чтобы вызвать неопластическую трансформацию С-клеток и хромоаффинных клеток надпочечников, но ее недостаточно для того, чтобы стимулировать трофический ответ предшественников нейронов в связи с недостаточной экспрессией *RET*-белка на поверхности клетки [404, 405].

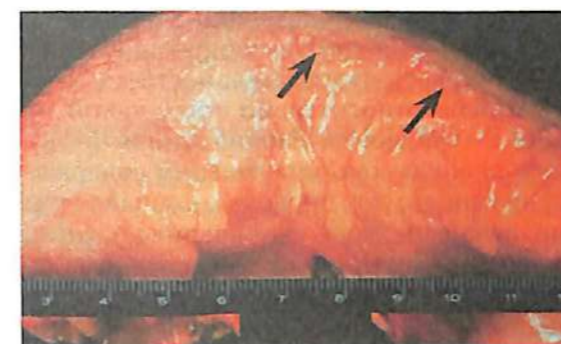
FMTC характеризуется наличием герминативных мутаций *RET* у пациентов с изолированным развитием МТС. Этот вариант описывает семьи, соответствующие изначально жестким критериям для данного состояния, небольшие семьи, включающие не менее двух поколений, в которых не менее чем у двух, но не более чем у десяти членов семьи развивались герминативные мутации *RET*, а также небольшие семьи, включающие менее двух человек с герминативными мутациями *RET*, и отдельных пациентов с герминативными мутациями *RET* [206].

Синдром МЭН2В. Случаи синдрома МЭН2В составляют 5% среди всех пациентов с синдромом МЭН2. МТС часто выявляется в грудном возрасте и протекает очень агрессивно. Приблизительно у 75% пациентов с синдромом МЭН2В заболевание носит спорадический характер и проявляется как *RET*-мутация *de novo*. У большинства таких больных идентифицируют мутации *RET* М918Т в экзоне 16, а у большинства из оставшихся — мутации *RET* А883F в экзоне 15 [364, 406]. По данным недавно опубликованных отчетов, у пациентов с мутацией А883F МТС протекает менее агрессивно по сравнению с пациентами с мутацией М918Т [407]. Помимо феохромоцитом, которые развиваются в 50% случаев, у пациентов характерный внешний вид с изменениями лица, патологией глаз (утолщение и выворот век, легкий птоз и утолщение нервов роговицы), а также нарушения строения скелета (марфаноидное телосложение, длинное узкое лицо, полая стопа, впалая грудная клетка, высокое небо, сколиоз и эпифизиолиз головки бедра; рис. 1.11). У больных также присутствует генерализованный ганглионевроматоз вдоль дыхательных и пищеварительных путей, почти всегда отмечают чередование диареи и запоров (рис. 1.12). Многим пациентам в связи с нарушениями функций желудочно-кишечного тракта необходимо хирургическое лечение в ранние сроки [408, 409]. Важно установить диагноз МЭН2А в раннем возрасте, когда есть возможность излечения с применением тиреоидэктомии.

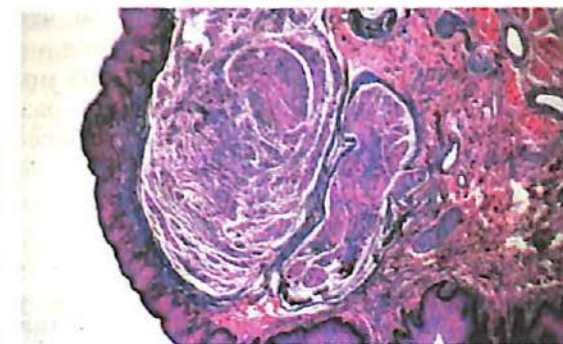
Считают, что у 10% пациентов с синдромом МЭН2А заболевание возникает *de novo*. Во всех первых случаях развития в семьях синдромов МЭН2А и МЭН2В, изученных до настоящего времени, мутация *de novo* возникает в аллеле, полученном от отца. Кроме того, из 43 исходных случаев синдрома МЭН2В в 28 болели женщины, в 15 — мужчины. Такое соотношение вряд ли случайно [40]. Причина данного соотношения неизвестна [410, 411].



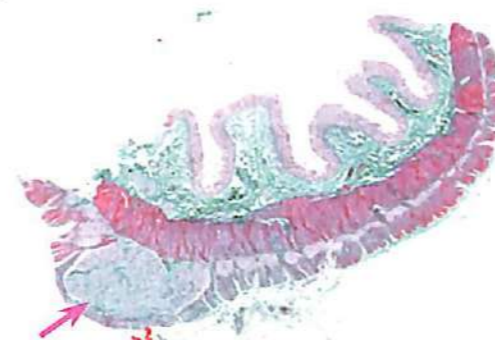
Рис. 1.11. Внешний вид: лица трех пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2В (МЭН2В; А, Б и Д). Обратите внимание на характерные невромы слизистых оболочек в области языка (В и Г) у матери и дочери, представленных на рис. А и Б соответственно



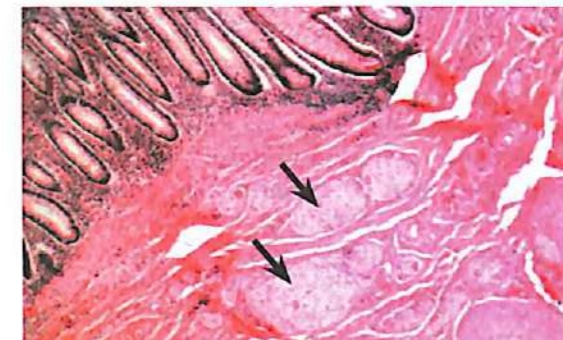
А



Б



В



Г

Рис. 1.12. Патологические изменения толстой кишки у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2В (МЭН2В). А — массы гипертрофированных клеток ганглия в стенке толстой кишки (стрелки). Б — неврома слизистой оболочки языка (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10$). В — поперечное вскрытие стенки толстой кишки, показанной на рис. А, с массами субсерозных ганглионарных клеток (стрелка; трихромная окраска по Массону, увеличение $\times 2$). Г — расщепление толстой кишки, демонстрирующее увеличение мезентериального сплетения (стрелки; окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 40$)

Продукты секреции при медуллярном раке щитовидной железы

С-клетки щитовидной железы секретируют различные гормоны или биогенные амины, наиболее значимые из которых — кальцитонин и кальциноэмбриональный антиген. Эти вещества служат маркерами опухоли, поскольку их сывороточная концентрация напрямую зависит от массы С-клеток. При внутривенном введении ионы кальция и пентагастрин, в том числе в виде комбинации, являются мощными стимуляторами секреции кальцитонина, но не СЕА.

КАЛЬЦИТОНИН

Кальцитонин — мономерный пептид, состоящий из 32 аминокислот, который образуется в результате расщепления и посттрансляционного процессинга прокальцитонина. В настоящее время в большинстве клинических лабораторий используют иммунохемилюминесцентный анализ, высокоспецифичный для мономерного кальцитонина. В норме уровень кальцитонина у мужчин выше, чем у женщин, что, скорее всего, связано с большей суммарной массой С-клеток у мужчин [384]. В одном исследовании 95-й перцентиль для сывороточного уровня кальцитонина составляет 5,2 и 121,7 пг/мл у мужчин и женщин соответственно. Сывороточные показатели кальцитонина были значительно выше у детей грудного возраста, референтное значение составило 40 пг/мл у детей младше 6 мес и менее 15 пг/мл у детей от 6 мес до 3 лет

[384]. Независимо от возраста важно, чтобы клиницисты использовали одинаковые методы для обследования пациентов в динамике. Применение стимулирующих агентов (ионов кальция и пентагастрина) может увеличивать чувствительность анализа на кальцитонин, однако существуют разные взгляды относительно того, какой из стимуляторов секреции действует более мощно в отношении кальцитонина [412]. После внедрения иммунохемилюминесцентного анализа для определения содержания кальцитонина многие клиницисты больше не используют провокационные тесты и ориентируются на его базальный сывороточный уровень для установления диагноза МТС и оценки состояния пациентов после тиреоидэктомии или во время лечения по поводу далеко зашедшего заболевания.

Определение уровня кальцитонина в сыворотке крови. В настоящее время почти все коммерческие фирмы используют иммунохемилюминесцентный анализ для оценки количества кальцитонина в сыворотке крови. Этот анализ высокоспецифичен в отношении монометрического кальцитонина, и проблемы, связанные с выявлением прокальцитонина и других кальцитонин-связанных пептидов по большей части устранены [413, 414]. Уровень кальцитонина в сыворотке крови также может повышаться у пациентов с хронической почечной недостаточностью, ГПТ, тиреоидитом и различными злокачественными новообразованиями [415–421]. Было показано, что гетерофильные антитела (антитела человека, обладающие широким спектром реактивности в отношении антител других видов животных) вызывают ложное повышение или снижение уровня кальцитонина в сыворотке крови [422]. Низкое содержание анализируемого вещества, по данным иммунного анализа, связано с так называемым «хук-эффектом», обусловленным очень высоким содержанием кальцитонина, который влияет на связывающую способность антител. Такая ситуация наиболее часто возникает у пациентов со значительной диссеминацией при МТС. Несмотря на то обстоятельство, что вероятность развития «хук-эффекта» снижается при использовании иммунохемилюминесцентного метода, это остается проблемой в тех ситуациях, в которых выявляют чрезвычайно низкое содержание кальцитонина в сыворотке крови у пациентов с далеко зашедшим МТС.

КАРЦИНОЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН

Определение уровня СЕА в сыворотке крови малоэффективно для ранней диагностики МТС. Это главным образом связано с тем, что данный показатель не может служить специфическим маркером МТС и обладает меньшей чувствительностью по сравнению с сывороточным уровнем кальцитонина. Возможно ложное повышение содержания СЕА в сыворотке крови в связи с курением табачных изделий, наличием хронических воспалительных заболеваний и различных злокачественных новообразований. Повышение содержания кальцитонина и СЕА в сыворотке крови указывает на прогрессирование заболевания. Однако в некоторых случаях у пациентов с прогрессирующим МТС выявляют повышение уровня СЕА в сыворотке, в то время как содержание кальцитонина находится на одном уровне или снижается, что указывает на наличие низкодифференцированного рака [386]. В редких случаях у пациентов с далеко зашедшим МТС возможно нормальное содержание кальцитонина и СЕА в сыворотке, что также указывает на низкую дифференцировку опухоли. У таких пациентов регистрируют среднюю или (чаще) высокую скорость прогрессирования заболевания, которое приводит к смерти в течение 1 или 2 лет после установления диагноза [423].

Клиническая диагностика медуллярного рака щитовидной железы

Практически всегда при МТС, как при sporadическом, так и при семейном характере опухоли, сами пациенты или их врачи при визуальном осмотре или физикальном обследовании выявляют пальпируемый узел в щитовидной железе. Реже в основе

диагностики лежит обнаружение мутировавшего *RET*-аллеля путем непосредственного исследования ДНК у родственника пациента с синдромом МЭН2А и МЭН2В, у которого повышен риск наследования этого аллеля.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

Обычно МТС развивается из плазмоцитонидных или эпителиоидных клеток, имеющих веретеновидную форму и разобщенных между собой. Диагноз МТС можно подтвердить иммунологическими методами локального выявления кальцитонина, Сг или СЕА. Возможна различная иммунохимическая реактивность кальцитонина, уровень которого часто снижается при недифференцированных опухолях, в то время как результаты окраски на СЕА остаются отчетливо положительными [386]. Тонкоигольная аспирационная биопсия остается точным методом для установления гистологического диагноза «рак щитовидной железы». По данным обзора результатов цитопатологического обследования 34 пациентов с МТС, у 28 диагноз был установлен верно, в то время как в 6 случаях возникли ошибки и было подозрение на МТС ($n=2$), фолликулярный рак ($n=3$) или десмоидную опухоль [424]. В другом исследовании с участием 91 пациента с МТС по данным тонкоигольной биопсии диагноз был установлен верно в 89% случаев [425].

При проведении открытой биопсии ткань медуллярного рака обычно плотная и имеет красный или бежевый цвет. Sporadические опухоли в большинстве случаев бывают одиночными, в то время как при наследственном характере опухоль носит двусторонний и мультицентрический характер. При наследственном раке его развитию предшествует гиперплазия С-клеток. Этот термин является неточным, более точным описанием было бы «С-клеточный рак *in situ*» или злокачественное образование из С-клеток. Гиперплазия С-клеток также развивается при таких состояниях, как ГПТ, лимфоцитарный тиреоидит, почечная недостаточность и при старении, но в этих случаях она не предшествует малигнизации. Важно отличать С-клеточную гиперплазию от микрокарцином (МТС диаметром менее 1 см без инвазии капсулы). Микрокарциномы развиваются у 30% пациентов с МТС, и по мере увеличения размеров опухоли (2–10 мм) возрастает их агрессивность (метастазы в лимфатические узлы и снижение частоты успешного излечения) [426].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО УРОВНЯ КАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Практика измерения базального уровня кальцитонина в сыворотке крови для выявления МТС у пациентов с узлами в щитовидной железе широко распространена в Европе. При использовании данного скринингового подхода (отклонением считают базальный уровень кальцитонина >20 пг/мл) МТС выявляли у 0,40% из 10 864 пациентов с узлами в щитовидной железе. Положительные результаты исследования содержания кальцитонина обладают большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с тонкоигольной биопсией узлов [427]. В другом исследовании, включавшем 5817 пациентов, базальный уровень кальцитонина в сыворотке крови составил >20 пг/мл у 66 пациентов. У 9 человек этот показатель был выше 100 пг/мл, и в каждом случае диагноз МТС был подтвержден позже гистологическим исследованием после тиреоидэктомии. Среди оставшихся 57 пациентов уровень кальцитонина стал выше 100 пг/мл после стимуляции пентагастрином у 4 из 8 человек с базальным уровнем кальцитонина в сыворотке крови 50–100 пг/мл и у 8 из 49 пациентов с базальным уровнем 20–50 пг/мл. После тиреоидэктомии у 12 пациентов с повышением стимулированного уровня кальцитонина >100 пг/мл у 6 была выявлена гиперплазия С-клеток, у 6 — МТС [428]. В настоящее время обсуждают возможное значение определения базального уровня кальцитонина в сыворотке крови у пациентов с узлами щитовидной железы в диагностическом поиске, но, как правило, этот метод не принят клиницистами в США, Канаде и в других странах, главным образом в связи

с недостаточной эффективностью с учетом стоимости [429, 430]. Всем пациентам с предполагаемым спорадическим МТС следует проводить анализ на наличие *RET*-мутаций, поскольку приблизительно в 7% случаев выявляют герминативные мутации *RET* [431, 432]. Полученный результат имеет большое значение не только для того, чтобы проводить скрининг этих пациентов на наличие феохромоцитомы, но также чтобы рекомендовать их родственникам первой степени родства пройти генетическое консультирование и обследование.

ПРЯМОЙ АНАЛИЗ ДНК ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ПРОТООНКОГЕНЕ *RET*

В настоящее время 63 лаборатории во всем мире проводят прямой анализ ДНК с целью выявления *RET*-мутаций путем прямого секвенирования, в том числе с использованием таргетного анализа мутации на отдельных подозрительных участках [433]. Перинатальную диагностику осуществляют в 18 лабораториях. Этот скрининг представляется относительно простым в семьях пациентов с наследственным МТС и подтвержденной герминативной мутацией, поскольку у них можно использовать таргетный подход для выявления специфического мутировавшего *RET*-аллеля. Что касается семей, для которых не определен тип специфической *RET*-мутации, обычно стратегия состоит в проведении секвенирования по наиболее часто мутирующим кодоном цистеина в экзонах 10 и 11 (С609, С611, С618, С620, 630 и С634), а также мутаций кодонов в экзонах 13–16. В некоторых лабораториях также включают экзон 8 [433].

В других лабораториях используют двухуровневый подход, который начинается с анализа наиболее часто встречаемых мутаций экзонов — «горячих точек». Вместе с тем многоуровневые подходы сопряжены с риском неуспеха в отношении выявления редких двойных или множественных мутаций *RET*, которые могут ассоциироваться с необычным клиническим фенотипом по сравнению с таковым при одиночных *RET*-мутациях. Такой случай был описан при обследовании нескольких родственников из Бразилии, у которых одновременно встречались мутации *RET* Y791F и С634Y [434, 435]. С учетом значительно более низкой стоимости секвенирования на первом этапе диагностики может оказаться эффективным проведение секвенирования всего кодирующего участка *RET*.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Консультанты по генетическим вопросам играют важную роль в ведении пациентов с наследственными злокачественными образованиями и членов их семей. В то время как раньше ответственность за рекомендации пациентам и их информирование о возможностях их лечения на основе полученных данных лежали исключительно на лечащем враче, современные скрининговые программы включают предварительное генетическое тестирование с использованием более широкого «объясняющего интерфейса» при взаимодействии персонала клиники и пациента. Эту роль на себя берут консультанты по генетическим вопросам, и обычно именно они в первую очередь общаются с членами семьи и объясняют им характер заболевания, включая механизм наследования, процессы и технические нюансы генетического тестирования, взаимосвязь между генотипом и фенотипом, возможные подходы к лечению.

Важно объяснить значение конкретного генетического теста для пациента и сказать ему, что у членов его семьи может быть повышен риск развития заболевания. В большинстве случаев пациент сам проинформирует членов своей семьи о существующем риске, однако есть ситуации, при которых он не может этого сделать, и они представляют проблему для врача. При этом долг врача — предупредить тех, у кого есть такой риск. Это комплексная проблема, иногда имеющая судебный уровень, что подчеркивает важность предоставления генетической информации пациентам в рамках консультирования по генетическим вопросам. В тех ситуациях, когда нет четкой ясности по выбору правильной последовательности действий, особенно когда речь

идет о детях, врач должен спросить совета у этического комитета их учреждения или обратиться к юристам. Эксперты в данной области рассматривали вопросы, связанные с информированным согласием в новую эпоху персонализированной генетической медицины [436, 437].

Что касается вопросов, связанных с репродукцией у женщин с синдромом МЭН2, возможно проведение перинатальной диагностики и предимплантационных обследований [438–440]. Пренатальное тестирование можно осуществить в I триместре путем исследования ворсин хориона или в II триместре с помощью амниоцентеза. Кроме того, недавно была использована методика генотипического анализа с высоким разрешением с применением плавления для выявления мутации С634Y *RET* у плода путем исследования сыворотки крови здоровой беременной, у мужа которой была выявлена мутация С634Y [441]. Предимплантационная генетическая диагностика включает анализ одной или двух клеток, извлеченных из бластоцисты, содержащей восемь клеток, путем полимеразной цепной реакции с целью выявления *RET*-мутаций. В дальнейшем эмбрионы без *RET*-мутации имплантировали обратно в организм женщины [442]. На практике чаще пациенты не пользуются этой технологией, что, возможно, связано с уверенностью в том, что для лечения МТС достаточно своевременного оперативного вмешательства. Кроме того, предимплантационная генетическая диагностика и оплодотворение *in vitro* — дорогостоящие процедуры, которые обычно не покрываются страховкой.

Предоперационное обследование с использованием визуализации показано пациентам с распространенным заболеванием или отдаленными метастазами, а также с проявлениями, которые указывают на наличие отдаленных метастазов. В исследовании 300 пациентов, которых обследовали до тиреоидэктомии по поводу МТС, отдаленные метастазы не выявляли при базальном уровне кальцитонина в сыворотке крови ниже 500 нг/мл [443]. Наиболее полезным предоперационным визуализирующим исследованием представляется УЗИ области шеи у пациентов с первичным МТС. Несмотря на то обстоятельство, что ни одно инструментальное исследование не обеспечивает оптимальной визуализации всего тела, для диагностики метастазов в легкие и органы средостения наиболее эффективна КТ с контрастированием, для выявления метастазов в печени наиболее чувствительный метод — КТ или МРТ с контрастированием, а для обнаружения метастазов в кости — аксиальная МРТ или скintiграфия костей [444].

Ведение пациентов с опухолями, ассоциированными с синдромами множественных эндокринных неоплазий типов 2А и 2В

МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение при МТС зависит от клинической картины. У пациентов с впервые выявленным узлом в щитовидной железе, подтвержденным диагнозом МТС по данным тонкоигольной биопсии и отсутствием признаков регионарных или отдаленных метастазов первым этапом будет физикальное обследование с УЗИ шеи. Наследственный МТС нужно исключить по результатам сбора семейного анамнеза, необходимо провести прямое исследование ДНК для выявления герминативных *RET*-мутаций. У пациентов с синдромами МЭН2А и МЭН2В следует исключить феохромоцитому до применения каких-либо инвазивных методов исследования.

Пациентам с МТС показана тотальная тиреоидэктомия. Большинство больных с метастазами в лимфатические узлы шеи выявляют до проведения операции на этапе физикального обследования, УЗИ шеи или после гистологического исследования

удаленной щитовидной железы и мягких тканей [445, 446]. Ряд хирургов обращают особое внимание на важность проведения этих исследований в дополнение к определению предоперационного уровня кальцитонина и СЕА в сыворотке крови, поскольку существует взаимосвязь между уровнем этих маркеров и распространенностью метастазов в лимфатические узлы. У пациентов с концентрацией сывороточного кальцитонина <20 пг/мл (нормальное референтное значение 10 пг/мл) метастазы в лимфатические узлы отмечают редко. Однако когда этот показатель превышает 20, 50, 200 и 500 пг/л, возникают метастазы на стороне поражения в центральных и боковых отделах шеи, латеральных лимфатических узлах шеи на противоположной стороне и верхнем средостении. У половины пациентов, которым проводят двустороннюю подфасциальную шейную диссекцию, будут нормализованы биохимические показатели (базальный уровень кальцитонина в сыворотке крови <10 пг/мл) при предоперационном содержании кальцитонина <1000 пг/мл. Однако у пациентов с показателями сывороточного кальцитонина от 1000 до 2000, от 2000 до 10 000 и выше 10 000 пг/мл эффективность такого лечения составляет 10, 6 и 0% соответственно [443]. Предоперационное определение концентрации СЕА также помогает прогнозировать вероятность метастазов в лимфатические узлы и потребность в хирургическом лечении, но в меньшей степени, чем определение содержания кальцитонина [447]. У пациентов, у которых после тиреоидэктомии нормализовались биохимические показатели, риск рецидива через 5–7 лет составляет 3–10%, а 10-летняя выживаемость — 98% [390, 448].

Иногда диагноз МТС устанавливают после гемитиреоидэктомии. У всех пациентов с наследственным МТС, а также у пациентов со спорадическим МТС и повышением уровня кальцитонина в сыворотке крови или данными о резидуальном МТС необходимо удалить противоположную долю железы [449].

Важно обратить внимание на то обстоятельство, что удаление лимфатических узлов и других структур шеи сопровождается выраженными осложнениями, включая лимфорею, гипопаратиреоз и повреждения добавочного спинального нерва с нарушением функций плеча [450, 451]. Паращитовидные железы часто повреждают или резецируют при выполнении тотальной тиреоидэктомии. Необходимо, чтобы вмешательство проводил хирург, который имеет опыт не только идентификации паращитовидных желез, но и проверки сохранности их функций. Если нельзя избежать их удаления при тиреоидэктомии или если их жизнеспособность находится под вопросом, железы необходимо трансплантировать в грудино-ключично-сосцевидную мышцу у пациентов со спорадическим МТС и синдромом МЭН2В. При синдроме МЭН2А паращитовидные железы следует пересаживать на гетеротопический участок, например на плечелучевую мышцу предплечья [452].

В послеоперационном периоде нужно провести обследование для выявления гипокальциемии. Пациентам с клинически выраженной гипокальциемией назначают внутрь препараты кальция и кальцитриола. Почти всем эти препараты можно отменить через несколько недель, однако в некоторых случаях нужна постоянная заместительная терапия. Также пациентам показана заместительная терапия левотироксином натрия для поддержания эутиреоидного уровня ТТГ в сыворотке крови.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТИРЕОИДЭКТОМИЯ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наследственный МТС сначала проявляется в виде гиперплазии С-клеток, затем развитием МТС, потом в течение нескольких месяцев или лет формируются регионарные и отдаленные метастазы — в зависимости от конкретной *RET*-мутации. При ведении пациентов с наследственным МТС существует возможность резекции органа, который, вероятно, подвергнется малигнизации, еще до формирования рака или пока он не распространился за пределы органа. В идеале необходимо проводить профилактическое хирургическое лечение пациентов с наследственными опухолевыми синдро-

мами в соответствии со следующими критериями: (1) генетическая мутация, вызывающая развитие злокачественного новообразования, характеризуется полной или почти полной пенетрантностью; (2) существует очень надежный тест для выявления мутантного аллеля; (3) функция органа, который подвергается риску, незначительна; а в тех случаях, когда она существенна, возможно проведение заместительной терапии для ее восстановления; (4) существует надежный тест для определения эффективности проведенного вмешательства. Многие наследственные опухолевые синдромы отвечают некоторым, но не всем из приведенных критериев, в то же время МЭН2А и МЭН2В отвечают всем этим критериям.

Цель операции на щитовидной железе состоит в том, чтобы удалить ее до развития МТС или пока его распространение ограничено пределами железы. Наиболее критичный фактор заключается в том, чтобы определить возраст, когда это необходимо сделать. Термин «профилактическая тиреоидэктомия» не совсем точный, поскольку у очень маленьких детей удаленная щитовидная железа уже содержит островки гиперплазии С-клеток или небольшие очаги МТС. Однако этот термин широко используют, и в данном контексте мы применяем его для описания удаления щитовидной железы, которая не изменена, по данным микроскопии, или в которой обнаружены начальные признаки нарушения со стороны С-клеток в пределах щитовидной железы.

Профилактическая тиреоидэктомия у детей с синдромом МЭН2А. До внедрения генетического тестирования для выявления *RET*-мутаций у детей с МЭН2А с целью определения наличия патологии С-клеток использовали определение уровня базального кальцитонина в сыворотке крови или содержания кальцитонина после провокационных тестов. В то время такая методика была очень эффективной, однако не существовало стандартных рекомендаций относительно времени проведения тиреоидэктомии на основе уровня кальцитонина в сыворотке крови. Таким образом, у некоторых детей удаленная щитовидная железа не была изменена, так же как и данные последующего генетического тестирования. В то же время у детей с отрицательными результатами теста необходимо повторять его проведение ежегодно, порой в течение нескольких лет, а с течением времени ряд пациентов отказываются от этого тестирования в связи с необходимостью повторных обследований и тревогой по поводу возможно положительных результатов. Такой расклад можно назвать неудачным, поскольку сохранялся существенный риск того, что дети вернутся в будущем с клинически выраженным МТС [453]. В связи с этим вместо того, чтобы проходить ежегодное обследование, возможно, в течение нескольких лет, некоторые родители и их дети предпочитают тиреоидэктомию, полагая, что она все равно будет показана в будущем.

С появлением прямого анализа ДНК для определения герминативных *RET*-мутаций фокус в диагностике сместился. Однако стало очевидным, что возраст дебюта МТС значительно варьирует не только при сравнении разных семей, но и в одной семье с одинаковой герминативной *RET*-мутацией (за исключением пациентов с мутацией кодонов 634 или 918, когда можно предсказать развитие МТС в молодом возрасте). Несмотря на то обстоятельство, что уже данные о *RET*-мутации дают общее представление о времени развития МТС, с помощью определения концентрации сывороточного кальцитонина можно более точно определить, когда нужно выполнять тиреоидэктомию. Трудно говорить о конкретном значении базального или стимулированного уровня кальцитонина в сыворотке крови, рекомендации в разных клиниках варьируют. В настоящее время своевременность проведения тиреоидэктомии определяют по результатам генетического тестирования и подсчета содержания кальцитонина в сыворотке крови.

Согласно данным недавно пересмотренных рекомендаций АТА по ведению пациентов с МТС, у детей с синдромом МЭН2А применяют классификацию в соответствии с возрастом начала МТС. У пациентов с герминативными мутациями *RET* в кодонах 634 и 883 отмечают высокий (Н) риск развития агрессивных форм МТС в раннем возрасте. Им показано ежегодное клиническое обследование с определением уровня каль-

цитонина в сыворотке крови, начиная с 3 лет. Большинству этих детей потребуется хирургическое вмешательство в 5 лет или раньше. Пациентам с синдромом МЭН2А и другими герминативными *RET*-мутациями необходимо ежегодное клиническое обследование и измерение уровня кальцитонина в сыворотке крови, начиная с 5 лет. Многим из них может понадобиться продолжение наблюдения при нормальных результатах таких ежегодных обследований. Важно ежегодно проводить встречи с участием самого ребенка и его родителей, педиатра и хирурга для обсуждения результатов и планирования лечения.

Профилактическая тиреоидэктомия у детей с синдромом МЭН2В. У пациентов с синдромом МЭН2В, вызванным *RET*-мутацией *M918T*, отмечают очень агрессивное течение МТС (категория HST по ATA). Следует выделить 25% пациентов, у которых семейный анамнез по МЭН2В отягощен, и 75%, у которых мутации *RET* проявляются *de novo*. У детей с отягощенным семейным анамнезом по МЭН2В необходимо провести прямой анализ ДНК при рождении или вскоре после него. Показана тиреоидэктомия на 1-м году жизни, возможно, даже в первые месяцы. При этом точное время ее проведения должны определять педиатр, хирург и родители ребенка. Существует ряд факторов, которые усложняют тиреоидэктомию у совсем маленьких детей. Сывороточные уровни кальцитонина очень высоки в первые месяцы жизни и малоприменимы для определения времени тиреоидэктомии. Что более важно, парашитовидные железы очень маленькие, их трудно идентифицировать, что существенно повышает риск развития постоянного ГПТ — серьезного осложнения у ребенка младшего возраста, которому потребуются заместительная терапия на протяжении всей жизни. При отсутствии подозрений на поражение лимфатических узлов в центральной области шеи не следует проводить их резекцию при тотальной тиреоидэктомии. Независимо от выполненного хирургического вмешательства, следует рассмотреть вопрос о пересадке резецированных или поврежденных парашитовидных желез в грудино-ключично-сосцевидную мышцу.

У детей с синдромом МЭН2В и *RET*-мутациями *de novo* редко устанавливают диагноз до выявления узла в щитовидной железе. Невнимательные клиницисты редко обнаруживают МЭН2В до того, как его клинические проявления станут очевидными, а лечение — уже неэффективным. Однако при установлении диагноза в связи с выявлением фенотипа, а не узла в щитовидной железе, болезнь диагностируют у детей более младшего возраста с более низким содержанием кальцитонина в сыворотке крови, меньшими размерами узлов в щитовидной железе и меньшим риском распространения МТС за пределы щитовидной железы с развитием региональных и отдаленных метастазов. Более того, у таких детей чаще нормализуются биохимические показатели после проведения тиреоидэктомии [454, 455]. Вне зависимости от возраста установления диагноза детям показаны тотальная тиреоидэктомия и посегментная лимфаденэктомия в зависимости от вовлеченных участков шеи.

У детей с синдромом МЭН2В и герминативными мутациями *A883F RET* отмечают менее агрессивное течение МТС. В таких случаях необходимо ежегодное наблюдение, включающее УЗИ шеи и исследование концентрации кальцитонина в сыворотке крови, начиная с 3 лет. У некоторых пациентов были описаны двойные *RET*-мутации с вовлечением кодона *V804M* и одного из следующих кодонов: *Y806C*, *S904C*, *E805K* или *Q781R*. Создается впечатление, что их можно лечить так же, как пациентов с синдромом МЭН2А в категории MOD.

ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Феохромоцитомы развиваются приблизительно в возрасте 40 лет, несколько раньше, чем в спорадических случаях [456]. В 30–70% случаев диагноз устанавливают одновременно с выявлением МТС. Реже феохромоцитома бывает первым проявлением синдрома МЭН2 [456]. У пациентов с синдромом МЭН2 и феохромоцитомами присутствует гиперплазия мозгового вещества надпочечников, которая часто проявля-

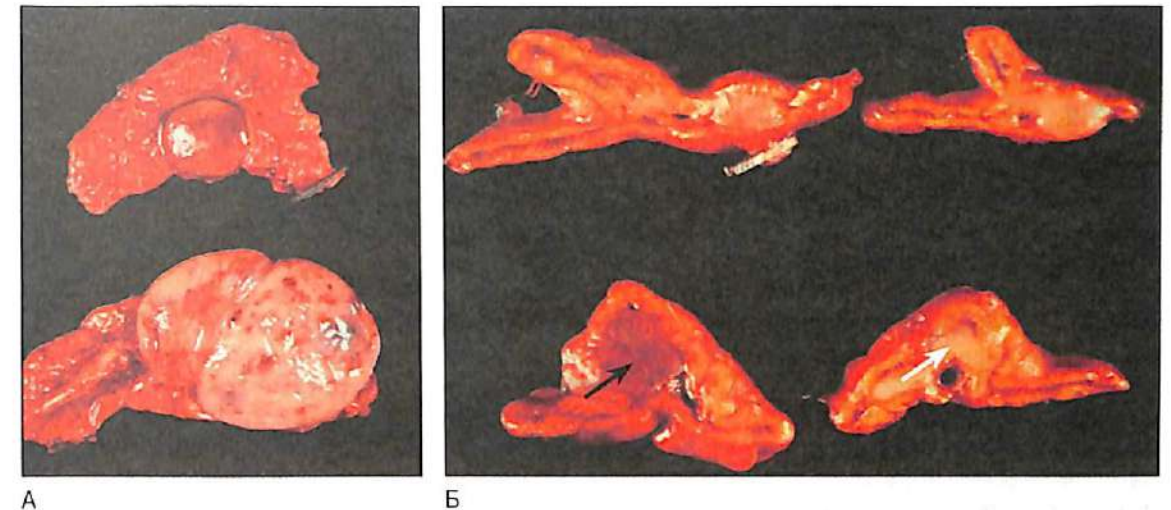


Рис. 1.13. Феохромоцитомы. А — двусторонние феохромоцитомы с поражением левого (сверху) и правого надпочечника (снизу). Обратите внимание на множественные феохромоцитомы на надпочечнике на рисунке внизу. Б — очаги гиперплазии мозгового вещества надпочечников (показаны черной стрелкой) и феохромоцитома (белая стрелка)

ется на рентгенографических исследованиях как утолщение этой железы (рис. 1.13). Гиперплазия мозгового вещества надпочечников сходна с гиперплазией С-клеток, но, в отличие от последней, не является предзлокачественным состоянием.

Проведение тиреоидэктомии, как и любого инвазивного вмешательства, у пациента с феохромоцитомой сопряжено с рядом осложнений. Кроме того, у беременных с феохромоцитомой существует значительный риск гипертонического криза во время родов. Стандартный диагностический тест на феохромоцитому — определение уровня свободных метанефринов или их фракций в моче, или сочетание двух этих методов. КТ или МРТ позволяет подтвердить наличие и уточнить анатомическую локализацию феохромоцитом(ы). У пациентов с МТС и феохромоцитомой практически всегда удаление последней должно предшествовать тиреоидэктомии.

До проведения хирургического вмешательства чрезвычайно важно подготовить пациента с помощью α -адреноблокатора феноксибензамина®, который обычно вводят в дозе 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 10–14 дней перед операцией. Для обеспечения контроля артериального давления может потребоваться применение больших доз, до 80 мг 2 раза в сутки. У пациентов с феохромоцитомами отмечают уменьшение объема жидкости в организме и необходимо контролировать состояние после проведения лечения феноксибензамином® в связи с риском развития постуральной артериальной гипотензии. У большинства пациентов возможна амбулаторная подготовка, однако при лабильности артериального давления может понадобиться госпитализация. В применении β -адреноблокаторов обычно нет необходимости, за исключением тех случаев, когда не удается контролировать артериальное давление или при развитии тахикардии у пациента. Если назначены β -адреноблокаторы, их следует применять только после α -адреноблокаторов, в противном случае у пациентов может развиться тяжелая артериальная гипертензия в связи с выраженной вазоконстрикцией. До введения пациента в наркоз необходимо установить катетер в лучевую артерию и мочевого катетер. Установка катетера в легочную артерию для проведения центрального мониторинга обычно не нужна, за исключением пациентов с заболеваниями сердца. Во время операционных манипуляций при феохромоцитоме возможны эпизоды артериальной гипертензии, для контроля которой используют нитропруссид натрия дигидрат или эсмолол. После

резекции феохромоцитомы может развиваться артериальная гипотензия, которая, однако, легко поддается лекарственной терапии. Во время и после операции показано применение глюкокортикоидов в подходящих дозах. После выписки пациентам с двусторонней адреналэктомией предоставляют информацию о том, что у них отсутствуют надпочечники, поэтому им необходима заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Выбор между односторонней и двусторонней резекцией надпочечника зависит от распространенности патологии на момент установления диагноза. Двусторонняя адреналэктомия показана пациентам с двусторонними феохромоцитомами, однако относительно лечения при односторонней феохромоцитоме существуют разные мнения. Большинство хирургов проводят одностороннюю адреналэктомию по поводу изолированной феохромоцитомы, поскольку опухоль с другой стороны может появиться через несколько лет или вообще не развиваться. Основную аргументацию в пользу двусторонней адреналэктомии у пациентов с односторонней феохромоцитомой обосновывают риском развития у таких пациентов второй опухоли в будущем и тем, что проведение одной операции сопряжено с меньшим риском. С другой стороны, двусторонняя адреналэктомия сопряжена с существенным риском развития болезни Аддисона [457]. Следует отдавать предпочтение адреналэктомии с использованием лапароскопического или ретроперитонеоскопического доступа. В последнее время некоторые хирурги выполняли субтотальную резекцию надпочечников с целью сохранения ткани их коры. Однако существует риск рецидива феохромоцитомы в оставшейся ткани надпочечников, который составляет 20% в течение 20 лет после субтотальной резекции [459].

У детей с синдромом МЭН2А, относящихся к категориям Н и НСТ по АТА, феохромоцитома развивается уже в возрасте 8 и 12 лет соответственно, а к категории MOD по АТА — в возрасте 19 лет [460–462]. Таким образом, у пациентов из категорий НСТ и Н по АТА необходимо начинать скрининг на наличие феохромоцитомы в возрасте 11 лет, а при категории MOD по АТА — в 19 лет.

Гиперпаратиреоз

ГПТ проявляется в возрасте около 40 лет, хотя заболевание может начаться раньше, но у большинства пациентов протекает бессимптомно [463]. Из практических соображений скрининг на наличие ГПТ (определение содержания кальция в сыворотке крови, в том числе в сочетании с определением уровня интактного ПТГ) необходимо проводить одновременно со скринингом на наличие феохромоцитомы. У пациентов с синдромом МЭН2А развивается более мягкая форма ГПТ по сравнению с пациентами с МЭН1 или спорадическим ГПТ, возможно увеличение от одной до четырех паращитовидных желез (рис. 1.14). Терапией выбора у пациентов с синдромом МЭН2А и ГПТ служит резекция только увеличенных паращитовидных желез с одновременным мониторингом уровня ПТГ для подтверждения удаления всей гиперфункциональной ткани. В качестве других вариантов лечения рассматривают удаление 3,5 железы или тотальную паратиреоидэктомию с эктопической пересадкой ткани желез. У пациентов с МЭН2А нередко развивается ГПТ после тиреоидэктомии по поводу медулярного рака.

Перед операцией необходимо провести сканирование с технецием [^{99m}Tc] сестамиби, УЗИ или КТ для определения локализации поражения. Повторная хирургическая ревизия шеи часто затруднена в связи с образованием рубцов и нарушением анатомии шеи после предыдущего вмешательства. При документальном подтверждении удаления трех паращитовидных желез следует провести резекцию оставшихся, и часть из них трансплантировать на гетеротопический участок. При выявлении единственной увеличенной паращитовидной железы и неясном количестве оставшихся возможна

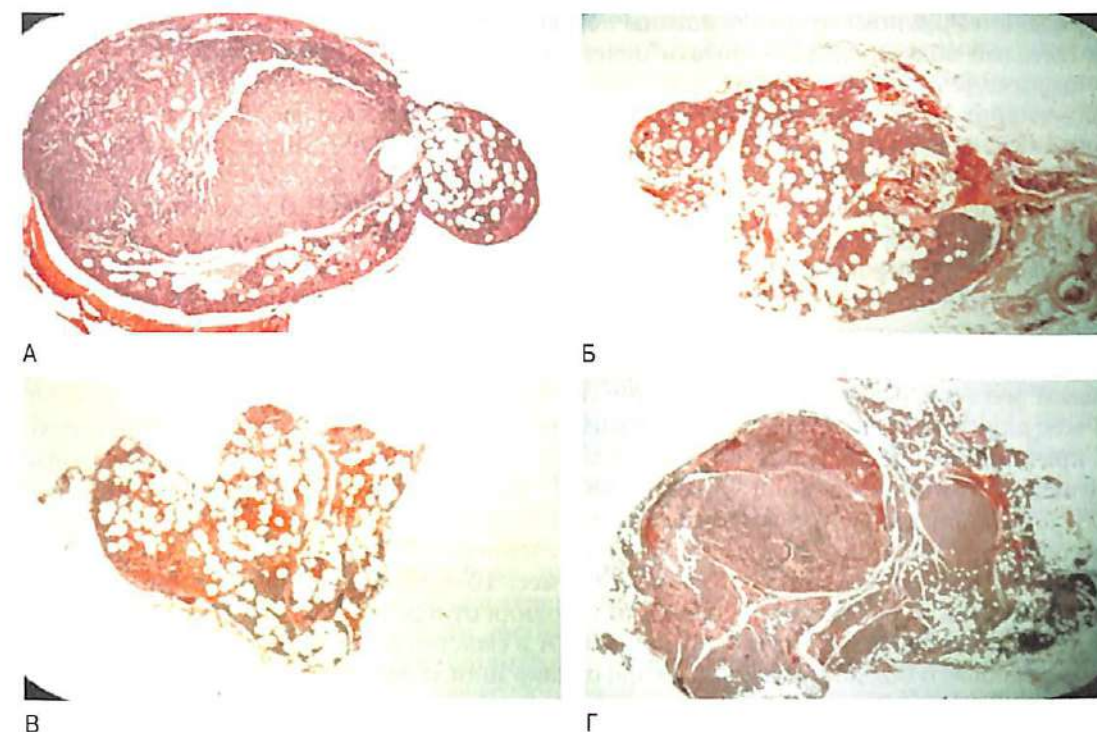


Рис. 1.14. Паращитовидные железы. А — верхняя правая; Б — нижняя правая; В — верхняя левая; Г — нижняя левая. Микроскопически в паращитовидных железах на рис. А и Г выявляются аденомы, в то время как на рис. Б и В показана нормальная гистологическая картина паращитовидной железы. Однако все паращитовидные железы значительно увеличены

криоконсервация доли увеличенной железы, хотя эту технику используют редко [464]. При невозможности излечения ГПТ или в том случае, если пациента не рассматривают как кандидата на хирургическую ревизию паращитовидных желез, следует оценить возможность лекарственной терапии кальцимиметиками [465].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТИРЕОИДЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для подтверждения излечения от МТС важны послеоперационные обследования пациентов. Практический подход к определению прогноза представлен Американским объединенным онкологическим комитетом в системе определения стадии «опухоль–узел–метастаз» [система TNM, от англ. *Tumor* — опухоль, *Node* — узел (лимфатический), *Metastasis* — метастазы], которая главным образом основана на анализе гистологической картины и предоперационных инструментальных исследованиях (см. табл. 1.2). Однако данная система не включает определение предоперационного и послеоперационного уровня кальцитонина и СЕА. Если хирург удаляет всю ткань щитовидной железы при тотальной тиреоидэктомии, содержание кальцитонина в сыворотке крови не поддается определению [466]. Уровень кальцитонина нормализуется с течением времени в зависимости от отсутствия или присутствия резидуальной ткани щитовидной железы или МТС. Ряд исследователей предполагают, что для определения базового послеоперационного содержания кальцитонина целесообразно его измерять через 3 мес после тиреоидэктомии [467]. Неопределяемая концентрация кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции с использованием препарата кальция или пентагастрина, а также с применением комбинации препаратов указывает на излечение при тиреоидэктомии. Однако чаще рекомендации для нормализации

биохимических показателей основаны на базальном уровне кальцитонина <10 пг/мл, хотя такой подход следует считать менее жестким [468]. Содержание кальцитонина в сыворотке крови у больных локальным персистирующим или рецидивирующим медуллярным раком и у пациентов с отдаленными метастазами может быть сходным, однако повышение уровня кальцитонина в сыворотке менее 150 пг/мл, как правило, ассоциируется с локальным и регионарным поражением [467]. Обследование пациентов с содержанием кальцитонина в сыворотке крови выше 150 пг/мл после тиреоидэктомии необходимо начать с физикального исследования и инструментальных методов, наиболее подходят УЗИ (шей), КТ (легких) и МРТ (печени). Сцинтиграфия костей служит вспомогательным методом при поражении осевого скелета, но превосходит МРТ в отношении выявления периферических очагов [444].

У пациентов с подтвержденным рецидивирующим заболеванием или отдаленными метастазами необходимо повторять инструментальное исследование каждые 3 мес для выявления существенных изменений структуры метастазов в соответствии с критериями оценки ответов при солидных опухолях (RECIST — от англ. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [469]. Кроме того, при послеоперационном обследовании пациентов особенно полезно определение скорости удвоения уровня кальцитонина и СЕА в сыворотке крови с течением времени [470]. Если время удвоения содержания кальцитонина меньше 6 мес, 10-летняя выживаемость составляет менее 10%, в то время как при времени удвоения от 6 до 24 мес — около 40%. Время удвоения концентрации кальцитонина и СЕА в сыворотке крови четко коррелирует у подавляющего большинства пациентов, однако иногда эти показатели расходятся и в меньшей степени применимы для оценки прогноза [471].

Лечение пациентов с локальными или региональными метастазами

У пациентов с устойчивым или рецидивирующим МТС необходимо рассмотреть возможность повторных операций, хотя у большинства из них не удастся достичь излечения. Приблизительно у 30% больных сывороточный уровень кальцитонина возвращается к норме, в этом случае прогноз в отношении профилактики рецидива со стороны области шеи и стойкого снижения уровня кальцитонина благоприятный [472]. По сравнению с первой повторные операции на шее бывают более сложными, поскольку сопряжены с выраженным рубцеванием и нарушением нормальной структуры. Перед тем как начинать длительную и сложную операцию, необходимо исключить наличие отдаленных метастазов. С учетом того что техники визуализации не всегда позволяют их выявить, особенно при малом размере, клиницисты исследуют другие подходы к локализации, например селективный забор крови из вен с определением уровня кальцитонина в венах шеи и печеночной вене по сравнению с аналогичным показателем в периферических венах, а также лапароскопическое исследование печени. Последняя процедура признана наиболее эффективной, поскольку приблизительно у 20% пациентов выявляют мелкие метастазы в печени, по данным лапароскопии, в то же время при визуализирующих исследованиях эти метастазы не обнаруживают [473].

Изначально считали, что применение радиоактивного йода за счет «эффекта свидетеля» приведет к разрушению остаточных клеток МТС в послеоперационном периоде при сохранении части железы с нормальными фолликулярными клетками. Однако, по данным исследования пациентов, которым проводили тотальную тиреоидэктомию по поводу МТС с последующим назначением радиоактивного йода, и пациентов, у которых радиоактивный йод не применяли, различий в отношении выживаемости, связанной с болезнью, не было [474].

До настоящего времени не проведено рандомизированных контролируемых исследований пациентов с резидуальным МТС после тотальной тиреоидэктомии, в которых сравнивали бы повторные операции на области шеи и другие варианты лечения. Это особенно справедливо для дистанционного облучения шеи, которое, как правило, назначают в данных клинических условиях, несмотря на ограниченную доказательную базу в пользу его эффективности. Так, например, анализ базы данных программы Национального института рака SEER (от англ. *Surveillance, Epidemiology, and End Results* — течение, распространенность и исходы злокачественных новообразований) не выявил эффективности дистанционной радиотерапии в отношении выживаемости пациентов с МТС и метастазами в лимфатические узлы [475]. Однако цель лечения состояла не в том, чтобы повысить выживаемость, а в том, чтобы снизить частоту локальных рецидивов. Таким образом, послеоперационная дистанционная лучевая терапия остается методом лечения пациентов преимущественно без отдаленных метастазов, у которых вероятно развитие локального рецидивирующего МТС после тиреоидэктомии. Степень эффективности локального контроля зависит от объема щитовидной железы, сохранившейся после тиреоидэктомии, и составляет практически 100% у пациентов без признаков резидуального поражения, 65% — у пациентов с микроскопическими признаками, 25% — у больных с выраженным резидуальным поражением [476]. Стандартная доза дистанционной радиотерапии (60–66 Гр на область ложа щитовидной железы в течение 6 нед с использованием пучка фотонов с энергией 4–6 МэВ) должна быть достаточной для эрадикации микроскопического поражения. Более высокие дозы применяют у пациентов с макроскопическим поражением. Лучевая терапия со скорректированной интенсивностью показана пациентам с рецидивом МТС, локализованным рядом со спинным мозгом или другими жизненно важными структурами. Применение дистанционной лучевой терапии ассоциируется с выраженной острой токсичностью, главным образом развитием эритемы кожи и ее десквамации, мукозита, эзофагита и отека гортани. Более поздние токсические эффекты могут включать фиброз шеи, дисфонию и стриктуры пищевода. Таким образом, перед проведением дистанционной лучевой терапии необходимо оценить пользу и риск в отношении потенциального острого и хронического токсических эффектов.

Ведение пациентов с отдаленными метастазами

После тиреоидэктомии по поводу МТС необходимо наблюдение за пациентами в течение первого года каждые 6 мес, в дальнейшем — каждый год. Первым признаком рецидива болезни, как правило, бывает повышение концентрации сывороточного кальцитонина. Метастатический МТС можно выявить с помощью визуализирующих исследований при уровне сывороточного кальцитонина 150–400 пг/мл, его обнаруживают у 50% пациентов с содержанием кальцитонина 5000 пг/мл и практически всегда — при уровне 20 000 пг/мл [477].

Специфическое лечение зависит от локализации метастазов. Они распространяются на мягкие ткани шеи, а также в первую очередь в печень и кости. Метастазы в печени идентифицируют у 45% пациентов с далеко зашедшим МТС, они способны сопровождаться болями и диареей. Иногда можно провести резекцию крупных изолированных метастазов печени, однако в большинстве случаев метастазы мелкие и диссеминированы по ткани печени. Тогда назначают чрескожную абляцию с этанолом, радиочастотную абляцию или системную терапию как более эффективное лечение.

Метастазы в кости можно выявить случайно с помощью анатомической и функциональной визуализации. У пациентов могут возникать боли и переломы, связанные с метастазами. Эффективной терапией при болях, связанных с метастазами в кости, служит внутривенное применение бисфосфонатов (золедроновая кислота либо памидроновая кислота), а также ингибиторов лиганда активатора рецептора ядерного

фактора-κВ (RANKL — от англ. Receptor Activator for Nuclear factor κB Ligand) — дено-сумаба. Однако их применение ассоциируется с развитием таких побочных эффектов, как гипокальциемия, реже остеонекроз нижней челюсти, а также атипичные под-вертельные переломы [478]. При переломах костей проводят их стабилизацию и термоабляцию (радиочастотную или криоабляцию), инъекционное введение костного цемента или дистанционную лучевую терапию [478]. Пациентам с острыми проявлениями компрессии спинного мозга необходима экстренная терапия: введение глюко-кортикоидов, хирургическая стабилизация и дистанционная лучевая терапия [479].

Реже встречаются метастазы МТС в легкие, головной мозг и кожу. При поражении легких метастазирование носит диссеминированный характер, и эти очаги не подлежат хирургической резекции, за исключением тех случаев, когда поражены верхние дыхательные пути или кровеносные сосуды. Для лечения при метастазах в трахею и главный бронх можно использовать лазерную или фотодинамическую терапию. При метастазах в головной мозг или кожу есть возможность использовать паллиативную хирургическую резекцию, но это обеспечивает лишь кратковременное уменьшение выраженности симптомов, и пациенты, как правило, погибают в короткие сроки после установления диагноза [480].

Паллиативная терапия имеет определенное значение у ряда пациентов с далеко зашедшим МТС. При агрессивном течении рака и его распространении за пределы капсулы в мягкие ткани с поражением трахеи, пищевода и возвратных нервов гортани (в том числе при наличии отдаленных метастазов) излечение маловероятно, и хирургическое вмешательство проводят с паллиативными целями для уменьшения возможных осложнений. Хирург должен определить объем вмешательства с учетом возможности послеоперационной реабилитации, качества жизни и ее ожидаемой продолжительности. Решение об объеме вмешательства должно включать обсуждение с другими специалистами и особенно с пациентом. Некоторые больные живут с далеко зашедшим раком в течение многих лет и при этом остаются в сравнительно нормальном функциональном состоянии. Иногда лучше ничего не делать.

ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫЕ МЕТАСТАЗЫ

У пациентов с выраженной опухолевой нагрузкой, связанной с МТС, и значительным повышением уровня кальцитонина в сыворотке крови часто развивается диарея, устойчивая к традиционному лечению. Причина диареи неясна, но она может существенно ухудшать качество жизни и питание пациента. В качестве стартовой терапии часто назначают препараты, уменьшающие моторику кишечника, такие как лоперамид и кодеин. Аналоги соматостатина обладают минимальной эффективностью. Некоторым пациентам может подойти циторедуктивная терапия или химиоэмболизация.

Клетки рака щитовидной железы способны секретировать АКТГ или КРГ, что приводит к развитию синдрома Кушинга. Приблизительно 3% всех случаев эктопического синдрома Кушинга связаны с МТС. У пациентов с этим синдромом часто ухудшается состояние в связи с гипокалиемией, развитием сахарного диабета, артериальной гипертензией и гастрита. Такие пациенты подлежат лечению, невзирая на плохой прогноз. У некоторых пациентов отмечен хороший результат на фоне кетоконазола, мифепристона, метирапона[®] и митотана. Если эти препараты не помогают, альтернативный вариант — двусторонняя адренэктомия. Также была показана эффективность ИТК, которые недавно вошли в практику лечения пациентов с метастатическим МТС, — для терапии сопутствующего синдрома Кушинга [481, 482].

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

До настоящего времени химиотерапия в виде монотерапии или комбинированного лечения была средством первого ряда у пациентов с метастатическим МТС, несмотря

на тот факт, что она характеризовалась низкой частотой ответа, который держался недолго и сопровождался выраженной токсичностью [483, 484].

За последние 20 лет для лечения пациентов с метастатическим МТС стали использовать ИТК, которые показали выраженный терапевтический эффект в клинических исследованиях 2-й и 3-й фаз. В стартовых клинических исследованиях с ИТК иматинибом (Иматиниба мезилатом[®]) была показана выраженная эффективность у пациентов с хроническим миелолейкозом. У 87% больных зарегистрирован полный цитологический ответ через 60 мес после начала лечения. Было высказано предположение, что ИТК, которые действовали на специфические онкогены, по расчетам специалистов будут также эффективны при других гемобластозах и солидных опухолях [485]. В случае с МТС ситуация оказалась иной. В исследованиях 2-й и 3-й фаз по различным ИТК, включая акситиниб, кабозантиниб[®], гефитиниб, иматиниб, мотезаниб[®], сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, в ряде случаев были зафиксированы впечатляющие ответы, в том числе стабилизация состояния на протяжении длительного времени. Однако по большей части результаты носили временный характер, развивалась резистентность к препарату, которая приводила к прогрессированию опухоли [488–496]. По результатам рандомизированных двойных слепых исследований 3-й фазы два ИТК (вандетаниб и кабозантиниб[®]) показали значительный уровень выживаемости без прогрессирования. Недавно они были зарегистрированы Федеральной службой США, контролирующей производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA — от англ. Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным препаратам для лечения пациентов с далеко зашедшим системным прогрессирующим МТС [488, 496].

В исследовании по вандетанибу (NCT00322452) участвовал 331 пациент с метастатическим МТС; участников рандомизировали в соотношении 2:1 в группы вандетаниба (300 мг/сут) и плацебо. У пациентов с прогрессированием заболевания на фоне плацебо было возможно переключение на вандетаниб в момент выявления прогрессирования опухоли. У 45% пациентов, рандомизированных в группу вандетаниба, описан частичный ответ, и у многие из них было обеспечено нормальное качество жизни. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе плацебо составила 19,3 мес, в группе вандетаниба — 30,5 мес (отношение рисков 0,46; $p < 0,0001$). На вандетаниб отвечали пациенты как с *RET*-мутациями, так и без них. Однако частота ответов была выше при наличии *RET*-мутации. Возникали такие нежелательные явления, как диарея, слабость, высыпания, артериальная гипертензия и удлинение интервала *QTc*. Только 12% пациентов прекратили лечение в связи с развитием токсичности, 35% больных потребовалось снижение дозы. FDA включила в инструкцию предупреждение относительно токсичности в отношении интервала *QTc*, а Европейское агентство по лекарственным препаратам условно одобрило препарат, сообщив о необходимости получения дополнительных данных относительно ответа у пациентов с *RET*-мутациями [496].

Во втором проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании 3-й фазы (NCT00704730) применяли кабозантиниб[®] (175 мг/сут) в группах в соотношении 2:1 с плацебо. В исследовании участвовали 330 пациентов с прогрессирующим метастатическим МТС [488]. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, не переходили на лечение кабозантинибом[®]. Выживаемость без прогрессирования составила 4,0 мес в группе плацебо и 11,2 мес в группе кабозантинибом[®] (отношение рисков 0,28, $p < 0,0001$). При использовании препарата зарегистрированы выраженные побочные эффекты, включая диарею, общую слабость, артериальную гипертензию и ладонно-подошвенную эритродизестезию. В связи с развитием этих побочных эффектов 16% пациентов прекратили лечение, у 79% больных потребовалось снижение дозы. При лечении кабозантинибом[®] возможно развитие желудочно-кишечного свища и кровотечения, угрожающего жизни, что указано в инструкции. Токсичность,

вероятнее всего, отчасти связана с дозой кабозантиниба[®], поскольку в дальнейших исследованиях препарат назначали в стартовой дозе 60 мг/сут.

Вандетаниб и кабозантиниб[®] в настоящее время используют как терапию 1-й линии у пациентов с далеко зашедшим прогрессирующим МТС. Несмотря на то обстоятельство, что оба препарата показали улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо, ни для одного из них не отмечено повышение общей выживаемости. Маловероятно, что это будет сделано когда-либо, потому что в группе вандетаниба осуществляют переход от плацебо к активному препарату, то есть вероятно, что пациенты в группах кабозантиниба[®] и вандетаниба будут при их неэффективности получать другие ИТК. Опыт, полученный при применении вандетаниба и кабозантиниба[®], соответствует таковому при использовании других ИТК для лечения других злокачественных новообразований и подтверждает общую проблему, которая состоит в том, что у большинства пациентов развивается резистентность к ИТК с прогрессированием заболевания. Маловероятно, что монотерапия ИТК позволит вылечить пациентов с метастатическим МТС, и в настоящее время основное внимание уделяют разработке эффективной комбинированной терапии, в основе которой будет лежать понимание механизмов развития резистентности опухоли и определение чувствительных к лечению молекулярных целей, помимо RET.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyreoidea, parathyreoidea und hypophysis // Beitr. Pathol. Anat. 1903. Vol. 33. P. 158–263.
2. Underdahl L.O., Woolner L.B., Black B.M. Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1953. Vol. 13. P. 20–47.
3. Moldawer M.P., Nardi G.L., Raker J.W. Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary: a syndrome with a familial incidence // Am. J. Med. Sci. 1954. Vol. 228. P. 190–206.
4. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // Am. J. Med. 1954. Vol. 16. P. 363–371.
5. Ballard H.S., Fame B., Hartsock R.J. Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex // Medicine (Baltimore). 1964. Vol. 43. P. 481–516.
6. Steiner A.L., Goodman A.D., Powers S.R. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2 // Medicine (Baltimore). 1968. Vol. 47. P. 371–409.
7. Melvin K.E., Tashjian A.H.Jr., Miller H.H. Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma // Recent Prog. Horm. Res. 1972. Vol. 28. P. 399–470.
8. Sippl J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. 1961. Vol. 31. P. 163–166.
9. Marx S.J. Multiplicity of hormone-secreting tumors: common themes about cause, expression, and management // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N 8. P. 3139–3148.
10. Zordan P., Tavella S., Brizzolara A. et al. The immediate upstream sequence of the mouse Ret gene controls tissue-specific expression in transgenic mice // Int. J. Mol. Med. 2006. Vol. 18. P. 601–608.
11. Dean P.G., van Heerden J.A., Farley D.R. et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? // World J. Surg. 2000. Vol. 24. P. 1437–1441.
12. Goudet P., Murat A., Binquet C. et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients // World J. Surg. 2010. Vol. 34, N 2. P. 249–255.
13. Marx S. Multiple endocrine neoplasia type 1 // Bilezikian J.P., Marcus R., Levine M.A. (eds). The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001. P. 535–584.
14. Marx S.J., Vinik A.I., Santen R.J. et al. Multiple endocrine neoplasia type I: assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred // Medicine (Baltimore). 1986. Vol. 65. P. 226–241.
15. Benson L., Ljunghall S., Akerstrom G., Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1 // Am. J. Med. 1987. Vol. 82. P. 731–737.

16. Trump D., Farren B., Wooding C. et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // QJM. 1996. Vol. 89, N 9. P. 653–669.
17. 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.
18. Jackson C.E., Boonstra C.E. The relationship of hereditary hyperparathyroidism to endocrine adenomatosis // Am. J. Med. 1967. Vol. 43. P. 727–734.
19. Johnson G.J., Summerskill W.H., Anderson V.E., Keating F.R. Jr. Clinical and genetic investigation of a large kindred with multiple endocrine adenomatosis // N. Engl. J. Med. 1967. Vol. 277. P. 1379–1385.
20. Craven D.E., Goodman D., Carter J.H. Familial multiple endocrine adenomatosis. Multiple endocrine neoplasia, type I // Arch. Intern. Med. 1972. Vol. 129. P. 567–569.
21. Snyder N. 3rd, Scurry M.T., Deiss W.P. Five families with multiple endocrine adenomatosis // Ann. Intern. Med. 1972. Vol. 76. P. 53–58.
22. Jung R.T., Grant A.M., Davie M. et al. Multiple endocrine adenomatosis (type I) and familial hyperparathyroidism // Postgrad. Med. J. 1978. Vol. 54. P. 92–94.
23. Eberle F., Grun R. Multiple endocrine neoplasia, type I (MEN I) // Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 1981. Vol. 46. P. 76–149.
24. Burgess J.R., David R., Greenaway T.M. et al. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy // Arch. Surg. 1999. Vol. 134. P. 1119–1123.
25. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C. et al. Spora dic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. P. 1404–1410.
26. Rizzoli R., Green J. 3rd, Marx S.J. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy // Am. J. Med. 1985. Vol. 78. P. 467–474.
27. Marx S.J., Menczel 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.
28. Hellman P., Skogseid B., Oberg K. et al. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1 // Surgery. 1998. Vol. 124. P. 993–999.
29. De Laat J.M., Pieterman C.R., Weijmans M. et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 4143–4151.
30. Agha A., Carpenter R., Bhattacharya S. et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome: two case reports of an unrecognised entity // J. Endocrinol. Invest. 2007. Vol. 30. P. 145–149.
31. Friedman E., Sakaguchi K., Bale A.E. et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1 // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 321. P. 213–218.
32. Brandi M.L., Aurbach G.D., Fitzpatrick L.A. et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type 1 // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 314. P. 1287–1293.
33. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R. et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. 3561–3569.
34. 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.
35. Shawker T. Ultrasound evaluation of primary hyperparathyroidism // Ultrasound Q. 2000. Vol. 16. P. 73–87.
36. Udelsman R., Lin Z., Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism // Ann. Surg. 2011. Vol. 253. P. 585–591.
37. Thompson G.B., Grant C.S., Perrier N.D. et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring // Arch. Surg. 1999. Vol. 134, N 7. P. 699–704, discussion 704–705.
38. Jaskowiak N., Norton J.A., Alexander H.R. et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma // Ann. Surg. 1996. Vol. 224, N 3. P. 308–320, discussion 320–321.

39. Irvin G.L. 3rd, Molinari A.S., Figueroa C., Carneiro D.M. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. N 6. P. 874–878, discussion 878–879.
40. Tonelli F., Spini S., Tommasi M. et al. Intraoperative parathormone measurement in patients with multiple endocrine neoplasia type I syndrome and hyperparathyroidism // *World J. Surg.* 2000. Vol. 24, N 5. P. 556–562, discussion 562–563.
41. Libutti S.K., Alexander H.R., Bartlett D.L. et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism // *Surgery.* 1999. Vol. 126, N 6. P. 1145–1150, discussion 1150–1151.
42. Yavuz S., Simonds W.F., Weinstein L.S. et al. Sleeping parathyroid tumor: rapid hyperfunction after removal of the dominant tumor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1834–1841.
43. Feldman A.L., Sharaf R.N., Skarulis M.C. et al. Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: a 13-year experience // *Surgery.* 1999. Vol. 126. P. 1042–1048.
44. Powell A.C., Alexander H.R., Pingpank J.F. et al. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism // *Surgery.* 2008. Vol. 144, N 6. P. 878–883, discussion 883–884.
45. Majewski J.T., Wilson S.D. The MEA-I syndrome: an all or none phenomenon? // *Surgery.* 1979. Vol. 86. P. 475–484.
46. Skogseid B., Oberg K., Eriksson B. et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20, N 7. P. 872–876, discussion 877.
47. Yu F., Venzon D.J., Serrano J. et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger–Ellison syndrome // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 615–630.
48. Kloppel G., Willemer S., Stamm B. et al. Pancreatic lesions and hormonal profile of pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type I. An immunocytochemical study of nine patients // *Cancer.* 1986. Vol. 57. P. 1824–1832.
49. Le Bodic M.F., Heymann M.F., Lecomte M. et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I // *Am. J. Surg. Pathol.* 1996. Vol. 20. P. 1378–1384.
50. Pipeleers-Marichal M., Somers G., Willems G. et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger–Ellison syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 723–727.
51. Ariel I., Kerem E., Schwartz-Arad D. et al. Nesidiodydysplasia – a histologic entity? // *Hum. Pathol.* 1988. Vol. 19. P. 1215–1218.
52. Lubensky I.A., Debelenko L.V., Zhuang Z. et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple tumors from individual MEN1 patients // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 5272–5278.
53. Debelenko L.V., Zhuang Z., Emmert-Buck M.R. et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 2238–2243.
54. Anlauf M., Perren A., Meyer C.L. et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. P. 1187–1198.
55. Crabtree J.S., Scacheri P.C., Ward J.M. et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 1118–1123.
56. Yang J., Kan Y., Ge B.H. et al. Diagnostic role of gallium-68 DOTATOC and gallium-68 DOTATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2014. Vol. 55. P. 389–398.
57. Maioli M., Ciccarese M., Pacifico A. et al. Familial insulinoma: description of two cases // *Acta Diabetol.* 1992. Vol. 29, N 1. P. 38–40.
- 57b. Sipos B., Sperveslage J., Anlauf M. et al. Glucagon cell hyperplasia and neoplasia with and without glucagon receptor mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 5. P. E783–E788.
58. Lubensky I.A., Pack S., Ault D. et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel–Lindau disease patients: histopathological and molecular genetic analysis // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 153. P. 223–231.
59. Farley D.R., van Heerden J.A., Grant C.S. et al. The Zollinger–Ellison syndrome. A collective surgical experience // *Ann. Surg.* 1992. Vol. 215. P. 561–569, discussion 569–570.
60. Serrano J. Occurrence of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations in Zollinger–Ellison syndrome (ZES) (abstract) // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 114. P. G2022.

61. Waxman I., Gardner J.D., Jensen R.T., Maton P.N. Peptic ulcer perforation as the presentation of Zollinger–Ellison syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 1991. Vol. 36. P. 19–24.
62. Metz D. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical features and management // Bilezikian J., Levine M.A., Marx S.J. (eds). *The Parathyroids.* New York, NY: Raven Press. 1994. P. 591–646.
63. Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger–Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore).* 2004. Vol. 83. P. 43–83.
64. Benya R.V., Metz D.C., Venzon D.J. et al. Zollinger–Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I // *Am. J. Med.* 1994. Vol. 97. P. 436–444.
65. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger–Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients // *Medicine (Baltimore).* 2000. Vol. 79. P. 379–411.
66. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger–Ellison syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 635–644.
67. Gibril F., Venzon D.J., Ojeaburu J.V. et al. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 5282–5293.
68. Ruzsniowski P., Podevin P., Cadiot G. et al. Clinical, anatomical, and evolutive features of patients with the Zollinger–Ellison syndrome combined with type I multiple endocrine neoplasia // *Pancreas.* 1993. Vol. 8, N 3. P. 295–304.
69. Stadil F., Bardram L., Gustafsen J., Efsen F. Surgical treatment of the Zollinger–Ellison syndrome // *World J. Surg.* 1993. Vol. 17. P. 463–467.
70. Thompson N.W. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger–Ellison syndrome, hypo-glycaemia or both // *J. Intern. Med.* 1998. Vol. 243. P. 495–500.
71. Tonelli F., Fratini G., Nesi G. et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244. P. 61–70.
72. Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P. et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 242. P. 757–764, discussion 764–766.
73. Lopez C.L., Falconi M., Waldmann J. et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257. P. 308–314.
74. Imamura M., Komoto I., Ota S. et al. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. P. 1343–1353.
75. Frucht H., Maton P.N., Jensen R.T. Use of omeprazole in patients with Zollinger–Ellison syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 1991. Vol. 36. P. 394–404.
76. Maton P.N. Review article: the management of Zollinger–Ellison syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1993. Vol. 7. P. 467–475.
77. Maton P.N. Omeprazole // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. P. 965–975.
78. Jensen R. Gastrinoma as a model for prolonged hypergastrinemia // Walsh J. (ed.). *Gastrin.* New York, NY: Raven Press. 1993. P. 373–393.
79. Solcia E., Capella C., Fiocca R. et al. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger–Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association // *Am. J. Surg. Pathol.* 1990. Vol. 14. P. 503–513.
80. Maton P.N., Lack E.E., Collen M.J. et al. The effect of Zollinger–Ellison syndrome and omeprazole therapy on gastric oxyntic endocrine cells // *Gastroenterology.* 1990. Vol. 99. P. 943–950.
81. Cadiot G., Lehy T., Ruzsniowski P. et al. Gastric endocrine cell evolution in patients with Zollinger–Ellison syndrome. Influence of gastrinoma growth and long-term omeprazole treatment // *Dig. Dis. Sci.* 1993. Vol. 38. P. 1307–1317.
82. Gyr K. Human pharmacological effects of SMS 201–995 on gastric secretion // *Scan. J. Gastroenterol. Suppl.* 1986. Vol. 119. P. 96–102.
83. Shojamanesh H., Gibril F., Louie A. et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // *Cancer.* 2002. Vol. 94. P. 331–343.
84. Tomassetti P., Migliori M., Caletti G.C. et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 551–554.

85. Marx S.J., Spiegel A.M., Levine M.A. et al. Familial hypocalcemic hypercalcemia: the relation to primary parathyroid hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 307. P. 416-426.
86. Proye C., Malvaux P., Pattou F. et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy // *Surgery*. 1998. Vol. 124. P. 1134-1143, discussion 1143-1144.
87. Xu Y., Pan D., Xu Q. et al. Insulinoma imaging with glucagon-like peptide-1 receptor targeting probe (18)F-FBEM-Cys (39)-exendin-4 // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. P. 1479-1488.
88. Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H. et al. Intraoperative ultrasono-graphic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation // *Ann. Surg.* 1988. Vol. 207. P. 160-168.
89. Boukhman M.P., Karam J.M., Shaver J. et al. Localization of insulinomas // *Arch. Surg.* 1999. Vol. 134. P. 818-822, discussion 822-823.
90. Doppman J.L., Chang R., Fraker D.L. et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 123. P. 269-273.
91. Proye C., Pattou F., Carnaille B. et al. Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 1218-1224.
92. Libutti S.K. et al. Unpublished observations. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
93. Stefanini P., Carboni M., Patrassi N., Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases // *Surgery*. 1974. Vol. 75. P. 597-609.
94. Goode P.N., Farndon J.R., Anderson J. et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma // *World J. Surg.* 1986. Vol. 10. P. 586-592.
95. Lamberts S.W., Pieters G.F., Metselaar H.J. et al. Development of resistance to a long-acting somatostatin analogue during treatment of two patients with metastatic endocrine pancreatic tumours // *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*. 1988. Vol. 119. P. 561-566.
96. Levy-Bohbot N., Merle C., Goudet P. et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004. Vol. 28. P. 1075-1081.
97. Gorden P., Comi R.J., Maton P.N., Go V.L. NIH conference. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 110. P. 35-50.
98. Park S.K., O'Dorisio M.S., O'Dorisio T.M. Vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumours: biology and therapy // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10. P. 673-696.
99. Wu T.J., Lin C.L., Taylor R.L. et al. Increased parathyroid hormone-related peptide in patients with hypercalcemia associated with islet cell carcinoma // *Mayo Clin. Proc.* 1997. Vol. 72. P. 1111-1115.
100. Liu S.W., van de Velde C.J., Heslinga J.M. et al. Acromegaly caused by growth hormone-releasing hormone in a patient with multiple endocrine neoplasia type I // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 26. P. 49-52.
101. Ezzat S., Asa S.L., Stefaneanu L. et al. Somatotroph hyperplasia without pituitary adenoma associated with a long standing growth hormone-releasing hormone-producing bronchial carcinoid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. P. 555-560.
102. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A. et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity // *Endocr. Relat. Cancer*. 2008. Vol. 15. P. 229-241.
103. Fleury A., Flejou J.F., Sauvanet A. et al. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas: about six cases // *Pancreas*. 1998. Vol. 16. P. 545-550.
104. Skogseid B., Oberg K., Benson L. et al. A standardized meal stimulation test of the endocrine pancreas for early detection of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: five years experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64. P. 1233-1240.
105. Mutch M.G., Frisella M.M., DeBenedetti M.K. et al. Pancreatic polypeptide is a useful plasma marker for radiographically evident pancreatic islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery*. 1997. Vol. 122. P. 1012-1019, discussion 1019-1020.
106. Garin E., Le Jeune F., Devillers A. et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2009. Vol. 50. P. 858-864.
107. Skogseid B., Oberg K., Akerstrom G. et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type I pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 673-677, discussion 677-678.

108. Pisegna J.R., Doppman J.L., Norton J.A. et al. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 1993. Vol. 38. P. 1318-1328.
109. Frilling A., Malago M., Martin H., Broelsch C.E. Use of somatostatin receptor scintigraphy to image extrahepatic metastases of neuroendocrine tumors // *Surgery*. 1998. Vol. 124. P. 1000-1004.
110. Cadiot G., Bonnaud G., Lebtahi R. et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gut*. 1997. Vol. 41. P. 107-114.
111. Yim J.H., Siegel B.A., DeBenedetti M.K. et al. Prospective study of the utility of somatostatin-receptor scintigraphy in the evaluation of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery*. 1998. Vol. 124. P. 1037-1042.
112. Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A. et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228. P. 228-238.
113. Doppman J.L., Miller D.L., Chang R. et al. Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin // *Radiology*. 1990. Vol. 174. P. 25-29.
114. Legmann P., Vignaux O., Dousset B. et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography // *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998. Vol. 170. P. 1315-1322.
115. Sheridan M.B., Ward J., Guthrie J.A. et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis // *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999. Vol. 173. P. 583-590.
116. Ichikawa T., Peterson M.S., Federle M.P. et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection // *Radiology*. 2000. Vol. 216. P. 163-171.
117. Koopmans K.P., Neels O.C., Kema I.P. et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenylalanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1489-1495.
118. Orlefors H., Sundin A., Garske U. et al. Whole-body (11)C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3392-3400.
119. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 49. P. 19-25.
120. Suits J., Frazee R., Erickson R.A. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses // *Arch. Surg.* 1999. Vol. 134. P. 639-642, discussion 642-643.
121. Hiramoto J.S., Feldstein V.A., LaBerge J.M., Norton J.A. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas // *Arch. Surg.* 2001. Vol. 136. P. 1020-1025, discussion 1025-1026.
122. Granberg D., Stridsberg M., Seensalu R. et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2712-2717.
123. Nobels F.R., Kwekkeboom D.J., Coopmans W. et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 2622-2628.
124. Goebel S.U., Serrano J., Yu F. et al. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas // *Cancer*. 1999. Vol. 85. P. 1470-1483.
125. Weber H.C., Venzon D.J., Lin J.T. et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 108. P. 1637-1649.
126. Cadiot G., Vagnat A., Doukhan I. et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples (GENEM and groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE)) // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 116. P. 286-293.
127. Lowney J.K., Frisella M.M., Lairmore T.C., Doherty G.M. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type I: correlation with primary tumor size // *Surgery*. 1998. Vol. 124. P. 1043-1048, discussion 1048-1049.
128. Wiedenmann B., Jensen R.T., Mignon M. et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 309-318.

129. Laimore T.C., Chen V.Y., DeBenedetti M.K. et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Ann. Surg.* 2000. Vol. 231. P. 909–918.
130. Carty S.E., Jensen R.T., Norton J.A. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors // *Surgery.* 1992. Vol. 112. P. 1024–1031, discussion 1031–1032.
131. Kim Y.H., Ajani J.A., Carrasco C.H. et al. Selective hepatic arterial chemo-embolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma // *Cancer Invest.* 1999. Vol. 17. P. 474–478.
132. Eriksson B., Oberg K., Alm G. et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon // *Lancet.* 1986. Vol. 2. P. 1307–1309.
133. Frank M., Klose K.J., Wied M. et al. Combination therapy with octreo-tide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 1381–1387.
134. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S. et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 519–523.
135. Pisegna J.R., Slimak G.G., Doppman J.L. et al. An evaluation of human recombinant alpha interferon in patients with metastatic gastrinoma // *Gastroenterology.* 1993. Vol. 105. P. 1179–1183.
136. Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201–995 in patients with pancreatic islet cell tumors // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34. P. 28S–39S.
137. Tomassetti P., Migliori M., Corinaldesi R., Gullo L. Treatment of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. P. 557–560.
138. Wymenga A.N., Eriksson B., Salmela P.I. et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuro-endocrine tumors and hormone-related symptoms // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 1111.
139. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. et al. Clinical efficacy of octreo-tide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group // *Cancer.* 1996. Vol. 77. P. 402–408.
140. Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 224–233.
141. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 514–523.
142. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 501–513.
143. Van Essen M., Krenning E.P., De Jong M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours // *Acta Oncol.* 2007. Vol. 46. P. 723–734.
144. Corbetta S., Pizzocaro A., Peracchi M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 1997. Vol. 47. P. 507–512.
145. Tortosa F., Chico A., Rodriguez-Espinosa J. et al. Prevalence of MEN1 in patients with prolactinoma. MEN1 Study Group of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau of Barcelona // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 1999. Vol. 50. P. 272.
146. Verges B., Boureille F., Goudet P. et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 457–465.
147. Carty S.E., Helm A.K., Amico J.A. et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery.* 1998. Vol. 124. P. 1106–1113, discussion 1113–1114.
148. Stratakis C.A., Schussheim D.H., Freedman S.M. et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 4776–4780.
149. Sahdev A., Jager R. Bilateral pituitary adenomas occurring with multiple endocrine neoplasia type one // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2000. Vol. 21. P. 1067–1069.
150. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N. et al. Pituitary tumors and hyper-plasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. P. 534–543.
151. O'Brien T., O'Riordan D.S., Gharib H. et al. Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia, type I. *Neurosurgery.* 1996. Vol. 39. P. 273–278, discussion 278–279.
152. Bevan J.S., Webster J., Burke C.W., Scanlon M/F. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage // *Endocr. Rev.* 1992. Vol. 13. P. 220–240.
153. Weil C. The safety of bromocriptine in long-term use: a review of the literature // *Curr. Med. Res. Opin.* 1986. Vol. 10. P. 25–51.
154. Stewart P.M. Current therapy for acromegaly // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 11. P. 128–132.
155. Weil R.J., Vortmeyer A.O., Huang S. et al. 11q13 allelic loss in pituitary tumors in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 1673–1678.
156. Thakker R.V., Pook M.A., Wooding C. et al. Association of somatotrophinomas with loss of alleles on chromosome 11 and with gsp mutations // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. P. 2815–2821.
157. Asa S.L., Singer W., Kovacs K. et al. Pancreatic endocrine tumour producing growth hormone-releasing hormone associated with multiple endocrine neoplasia type I syndrome // *Acta. Endocrinol. (Copenh.).* 1987. Vol. 115. P. 331–337.
158. Sano T., Yamasaki R., Saito H. et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH)-secreting pancreatic tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type I // *Am. J. Surg. Pathol.* 1987. Vol. 11. P. 810–819.
159. Thorner M.O., Frohman L.A., Leong D.A. et al. Extrahypothalamic growth-hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984. Vol. 59. P. 846–849.
160. Oka H., Kameya T., Sato Y. et al. Significance of growth hormone-releasing hormone receptor mRNA in non-neoplastic pituitary and pituitary adenomas: a study by RT-PCR and *in situ* hybridization // *J. Neurooncol.* 1999. Vol. 41, N 3. P. 197–204.
161. Newman C.B., Melmed S., Snyder P.J. et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients: a clinical research center study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 2768–2775.
162. Trainer P.J., Drake W.M., Katznelson L. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 1171–1177.
163. Skogseid B., Larsson C., Lindgren P.G. et al. Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 76–81.
164. Waldmann J., Bartsch D.K., Kann P.H. et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening // *Langenbecks Arch. Surg.* 2007. Vol. 392. P. 437–443.
165. Houdelette P., Chagnon A., Dumotier J., Marthan E. Malignant adreno-cortical tumor as a part of Wermer's syndrome. Apropos of a case // *J. Chir. (Paris).* 1989. Vol. 126, N 6–7. P. 385–387.
166. Gatta-Cherifi B., Chabre O., Murat A. et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. P. 269–279.
167. Simonds W.F., Varghese S., Marx S.J., Nieman L.K. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2012. Vol. 76. P. 379–386.
168. Abe T., Yoshimoto K., Taniyama M. et al. An unusual kindred of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in Japanese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1327–1330.
169. Harpole D.H.Jr., Feldman J.M., Buchanan S. et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. Vol. 54. P. 50–54, discussion 54–55.
170. Teh B.T., Zedenius J., Kytola S. et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Ann. Surg.* 1998. Vol. 228. P. 99–105.
171. De Laat J.M., Pieterman C.R., van den Broek M.F. et al. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 3325–3333.
172. Teh B.T. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Intern. Med.* 1998. Vol. 243. P. 501–504.
173. Burgess J.R., Greenaway T.M., Parameswaran V. et al. Enteropancreatic malignancy associated with multiple endocrine neoplasia type 1: risk factors and pathogenesis // *Cancer.* 1998. Vol. 83. P. 428–434.
174. Gould P.M., Bonner J.A., Sawyer T.E. et al. Bronchial carcinoid tumors: importance of prognostic factors that influence patterns of recurrence and overall survival // *Radiology.* 1998. Vol. 208. P. 181–185.
175. Musi M., Carbone R.G., Bertocchi C. et al. Bronchial carcinoid tumours: a study on clinicopathological features and role of octreotide scintigraphy // *Lung Cancer.* 1998. Vol. 22. P. 97–102.

176. Norton J.A., Melcher M.L., Gibril F., Jensen R.T. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment // *Surgery*. 2004. Vol. 136. P. 1267-1274.
177. Bordi C., Falchetti A., Azzoni C. et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am. J. Surg. Pathol.* 1997. Vol. 21. P. 1075-1082.
178. Anderson R.E. A familial instance of appendiceal carcinoid // *Am. J. Surg.* 1966. Vol. 111. P. 738-740.
179. Yeatman T.J., Sharp J.V., Kimura A.K. Can susceptibility to carcinoid tumors be inherited? // *Cancer*. 1989. Vol. 63. P. 390-393.
180. Babovic-Vuksanovic D., Constantinou C.L., Rubin J. et al. Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasms // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999. Vol. 8. P. 715-719.
181. Hemminki K., Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden // *Int. J. Cancer*. 2001. Vol. 94. P. 444-448.
182. Oliveira A.M., Tazelaar H.D., Wentzlaff K.A. et al. Familial pulmonary carcinoid tumors // *Cancer*. 2001. Vol. 91. P. 2104-2109.
- 182b. Sei Y., Zhao X., Forbes J. et al. A hereditary form of small intestinal carcinoid associated with a germline mutation in inositol polyphosphate multikinase // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. P. 67-78.
183. Denes J., Swords F., Rattenberry E. et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma—results from a large patient cohort // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 3. P. E531-E541.
184. Cote G. The spectrum of mutations in the MEN1 variant syndromes. Abstract OR43-1. New Orleans, LA: Program and Abstracts of the Endocrine Society. 1998. P. 106.
185. Nord B., Larsson C., Wong F.K. et al. Sporadic follicular thyroid tumors show loss of a 200-kb region in 11q13 without evidence for mutations in the MEN1 gene // *Genes Chromosomes Cancer*. 1999. Vol. 26. P. 35-39.
186. Darling T.N., Skarulis M.C., Steinberg S.M. et al. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Arch. Dermatol.* 1997. Vol. 133. P. 853-857.
187. Asgharian B., Turner M.L., Gibril F. et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5328-5336.
188. Pack S., Turner M.L., Zhuang Z. et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 110. P. 438-440.
189. Giraud S., Choplin H., Teh B.T. et al. A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 3487-3492.
- 189b. Goudet P., Dalac A., Le Bras M. et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 1568-1577.
190. Nord B., Platz A., Smoczynski K. et al. Malignant melanoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and involvement of the MEN1 gene in sporadic melanoma // *Int. J. Cancer*. 2000. Vol. 87. P. 463-467.
191. Dackiw A.P., Cote G.J., Fleming J.B. et al. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia // *Surgery*. 1999. Vol. 126. P. 1097-1103, discussion 1103-1104.
192. Vortmeyer A.O., Lubensky I.A., Skarulis M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: atypical presentation, clinical course, and genetic analysis of multiple tumors // *Mod. Pathol.* 1999. Vol. 12. P. 919-924.
193. McKeeyby J.L., Li X., Zhuang Z. et al. Multiple leiomyomas of the esophagus, lung, and uterus in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am. J. Pathol.* 2001. Vol. 159. P. 1121-1127.
194. Asgharian B., Chen Y.J., Patronas N.J. et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. P. 869-880.
195. Hoffmann K.M., Gibril F., Entsuah L.K. et al. Patients with multiple endocrine neoplasia type 1 with gastrinomas have an increased risk of severe esophageal disease including stricture and the premalignant condition, Barrett's esophagus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 204-212.
196. Shepherd J.J. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch. Surg.* 1991. Vol. 126. P. 935-952.
197. Kontogeorgos G., Kapranos N., Tzavara I. et al. Monosomy of chromosome 11 in pituitary adenoma in a patient with familial multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2001. Vol. 54. P. 117-120.
198. Robert T., Jensen M.D. Senior Investigator. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes, and Digestive, and Kidney Diseases, National Institutes of Health.
199. Gaitan D., Loosen P.T., Orth D.N. Two patients with Cushing's disease in a kindred with multiple endocrine neoplasia type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 1580-1582.
200. Skogseid B., Eriksson B., Lundqvist G. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 73. P. 281-287.
201. Lim L.C., Tan M.H., Eng C. et al. Thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia 1: genotype-phenotype correlation and prevention // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. P. 428-432.
202. Hao W., Skarulis M.C., Simonds W.F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variant with frequent prolactinoma and rare gastrinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 3776-3784.
203. Kassem M., Kruse T.A., Wong F.K. et al. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 165-167.
204. Carrasco C.A., Gonzalez A.A., Carvajal C.A. et al. Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4124-4129.
205. Simonds W.F., James-Newton L.A., Agarwal S.K. et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds // *Medicine (Baltimore)*. 2002. Vol. 81. P. 1-26.
206. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 5658-5671.
207. Ozawa A., Agarwal S.K., Mateo C.M. et al. The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1948-1951.
208. Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al. Screening of the MEN1 gene and discovery of germline and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 5553-5557.
209. Andersen H.O., Jorgensen P.E., Bardram L., Hilsted L. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary adenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1990. Vol. 33. P. 771-775.
210. Kloppel G., Anlauf M., Raffel A. et al. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? // *Hum. Pathol.* 2008. Vol. 39. P. 3-8.
211. Henopp T., Anlauf M., Schmitt A. et al. Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 213-217.
212. Marx S.J., Attie M.F., Levine M.A. et al. The hypocalciuric or benign variant of familial hypercalcemia: clinical and biochemical features in fifteen kindreds // *Medicine (Baltimore)*. 1981. Vol. 60. P. 397-412.
213. Law W.M.Jr., Heath H. 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families // *Ann. Intern. Med.* 1985. Vol. 102. P. 511-519.
214. Firek A.F., Kao P.C., Heath H. 3rd. Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. P. 541-546.
215. Thorgerirsson U., Costa J., Marx S.J. The parathyroid glands in familial hypocalciuric hypercalcemia // *Hum. Pathol.* 1981. Vol. 12. P. 229-237.
216. Marx S.J. Clinical review 109: contrasting paradigms for hereditary hyperfunction of endocrine cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3001-3009.
217. Brown E.M., Pollak M., Hebert S.C. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease // *Annu Rev Med.* 1998. Vol. 49. P. 15-29.
218. Warner J.V., Nyholt D.R., Busfield F. et al. Familial isolated hyperparathyroidism is linked to a 1.7 Mb region on chromosome 2p13.3-14 // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43. P. e12.
219. Warner J., Epstein M., Sweet A. et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications // *J. Med. Genet.* 2004. Vol. 41. P. 155-160.
220. Nesbit M.A., Hannan F.M., Howles S.A. et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 2476-2486.

221. Nesbit M.A., Hannan F.M., Howles S.A. et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 // *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45. P. 93–97.
222. Jackson C.E., Norum R.A., Boyd S.B. et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome // *Surgery.* 1990. Vol. 108. P. 1006–1012, discussion 1012–1013.
223. Teh B.T., Farnebo F., Twigg S. et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21–q32 in a subset of families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2114–2120.
224. Streeten E.A., Weinstein L.S., Norton J.A. et al. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 362–366.
225. Shattuck T.M., Valimaki S., Obara T. et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1722–1729.
226. Szabo J., Heath B., Hill V.M. et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21–q31 // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. Vol. 56. P. 944–950.
227. Teh B.T., Farnebo F., Kristoffersson U. et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21–q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 4204–4211.
228. Bradley K.J., Hobbs M.R., Buley I.D. et al. Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome // *J. Intern. Med.* 2005. Vol. 257. P. 18–26.
229. Simonds W.F., Robbins C.M., Agarwal S.K. et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germline mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 96–102.
230. Keiser H.R., Beaven M.A., Doppman J. et al. Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease. Studies in a large family. NIH conference // *Ann. Intern. Med.* 1973. Vol. 78. P. 561–579.
231. Schuffenecker I., Virally-Monod M., Brohet R. et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe d'etude des Tumeurs a Calcitonine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 487–491.
232. Huang S.M., Duh Q.Y., Shaver J. et al. Familial hyperparathyroidism without multiple endocrine neoplasia // *World J. Surg.* 1997. Vol. 21. P. 22–28, discussion 29.
233. Watanabe T., Tsukamoto F., Shimizu T. et al. Familial isolated hyperparathyroidism caused by single adenoma: a distinct entity different from multiple endocrine neoplasia // *Endocr. J.* 1998. Vol. 45. P. 637–646.
234. Daly A.F., Jaffrain-Rea M.L., Ciccarelli A. et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 3316–3323.
235. Trivellin G., Daly A.F., Faucz F.R. et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 2363–2374.
236. Vierimaa O., Georgitsi M., Lehtonen R. et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene // *Science.* 2006. Vol. 312. P. 1228–1230.
237. Welander J., Andreasson A., Juhlin C.C. et al. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. E1352–E1360.
238. Larsson C., Skogseid B., Oberg K. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma // *Nature.* 1988. Vol. 332. P. 85–87.
239. Knudson A.G.Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1971. Vol. 68. P. 820–823.
240. Knudson A.G. Hereditary cancer: two hits revisited // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 122. P. 135–140.
241. Chandrasekharappa S.C., Guru S.C., Manickam P. et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1 // *Science.* 1997. Vol. 276. P. 404–407.
242. Guru S.C., Olufemi S.E., Manickam P. et al. A 2.8-Mb clone contig of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) region at 11q13 // *Genomics.* 1997. Vol. 42. P. 436–445.
243. Guru S.C., Goldsmith P.K., Burns A.L. et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. Vol. 95. P. 1630–1634.
244. Manickam P., Vogel A.M., Agarwal S.K. et al. Isolation, characterization, expression and functional analysis of the zebrafish ortholog of MEN1 // *Mamm. Genome.* 2000. Vol. 11, N 6. P. 448–454.
245. Agarwal S.K., Guru S.C., Heppner C. et al. Menin interacts with the API transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription // *Cell.* 1999. Vol. 96. P. 143–152.
246. Gobl A.E., Berg M., Lopez-Egido J.R. et al. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta.* 1999. Vol. 1447. P. 51–56.
247. Knapp J.I., Heppner C., Hickman A.B. et al. Identification and characterization of JunD missense mutants that lack menin binding // *Oncogene.* 2000. Vol. 19. P. 4706–4712.
248. Thepot D., Weitzman J.B., Barra J. et al. Targeted disruption of the murine junD gene results in multiple defects in male reproductive function // *Development.* 2000. Vol. 127. P. 143–153.
249. Agarwal S. MEN1 gene: mutation and pathophysiology // *Ann. d'Endocrinol.* 2006. Vol. 67, Suppl. 4. P. IS12–IS13.
250. Huang J., Gurung B., Wan B. et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription // *Nature.* 2012. Vol. 482. P. 542–546.
251. Cavallari I., Silic-Benussi M., Rende F. et al. Decreased expression and promoter methylation of the menin tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma // *Genes Chromosomes Cancer.* 2009. Vol. 48, N 5. P. 383–396.
252. Carling T., Correa P., Hessman O. et al. Parathyroid MEN1 gene mutations in relation to clinical characteristics of nonfamilial primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2960–2963.
253. Farnebo F., Kytola S., Teh B.T. et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3775–3780.
254. Farnebo F., Teh B.T., Kytola S. et al. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2627–2630.
255. Heppner C., Kester M.B., Agarwal S.K. et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 375–378.
256. Cromer M.K., Starker L.F., Choi M. et al. Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E1774–E1781.
257. Newey P.J., Nesbit M.A., Rimmer A.J. et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E1995–E2005.
258. Gluick T., Yuan Z., Libutti S.K., Marx S.J. Mutations in CDKN2C (p18) and CDKN2D (p19) may cause sporadic parathyroid adenoma // *Endocr. Relat. Cancer.* 2013. Vol. 20. P. L27–L29.
259. Arnold A., Soong C.P. New role for ZFX in oncogenesis // *Cell Cycle.* 2014. Vol. 13. P. 3465–3466.
260. Goebel S.U., Heppner C., Burns A.L. et al. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 116–123.
261. Wang E.H., Ebrahimi S.A., Wu A.Y. et al. Mutation of the MENIN gene in sporadic pancreatic endocrine tumors // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 4417–4420.
262. Zhuang Z., Vortmeyer A.O., Pack S. et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 4682–4686.
263. Gortz B., Roth J., Krahenmann A. et al. Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 154. P. 429–436.
264. Gortz B., Roth J., Speel E.J. et al. MEN1 gene mutation analysis of sporadic adrenocortical lesions // *Int. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. P. 373–379.
265. Debelenko L.V., Brambilla E., Agarwal S.K. et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 2285–2290.
266. Assie G., Letouze E., Fassnacht M. et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46. P. 607–612.
267. Prezant T.R., Levine J., Melmed S. Molecular characterization of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 1388–1391.
268. Schmidt M.C., Henke R.T., Stangl A.P. et al. Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas // *J. Pathol.* 1999. Vol. 188. P. 168–173.
269. Tanaka C., Kimura T., Yang P. et al. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 11 and infrequent inactivation of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2631–2634.

270. Zhuang Z., Ezzat S.Z., Vortmeyer A.O. et al. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors // *Cancer Res.* 1997. Vol. 57. P. 5446–5451.
271. Heppner C., Reincke M., Agarwal S.K. et al. MEN1 gene analysis in sporadic adrenocortical neoplasms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 216–219.
272. Tahara H., Imanishi Y., Yamada T. et al. Rare somatic inactivation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in secondary hyperparathyroidism of uremia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 4113–4117.
273. Imanishi Y., Palanisamy N., Tahara H. et al. Molecular pathogenetic analysis of parathyroid carcinoma (abstract) // *J. Bone Miner. Res.* 1999. Vol. 14, Suppl. 1. P. S421.
274. Boni R., Vortmeyer A.O., Pack S. et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene detected in sporadic angiofibromas // *J. Invest. Dermatol.* 1998. Vol. 111. P. 539–540.
275. Debelenko L.V., Swallow J.I., Kelley M.J. et al. MEN1 gene mutation analysis of high-grade neuroendocrine lung carcinoma // *Genes Chromosomes Cancer.* 2000. Vol. 28. P. 58–65.
276. Boni R., Vortmeyer A.O., Huang S. et al. Mutation analysis of the MEN1 tumour suppressor gene in malignant melanoma // *Melanoma Res.* 1999. Vol. 9. P. 249–252.
277. Thieblemont C., Pack S., Sakai A. et al. Allelic loss of 11q13 as detected by MEN1-FISH is not associated with mutation of the MEN1 gene in lymphoid neoplasms // *Leukemia.* 1999. Vol. 13. P. 85–91.
278. Agarwal S.K., Debelenko L.V., Kester M.B. et al. Analysis of recurrent germline mutations in the MEN1 gene encountered in apparently unrelated families // *Hum. Mutat.* 1998. Vol. 12. P. 75–82.
279. Owens M., Ellard S., Vaidya B. Analysis of gross deletions in the MEN1 gene in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2008. Vol. 68. P. 350–354.
280. Teh B.T., Kytola S., Farnebo F. et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2621–2626.
281. Poncin J., Abs R., Velkeniers B. et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases // *Hum. Mutat.* 1999. Vol. 13. P. 54–60.
282. Mutch M.G., Dilley W.G., Sanjurjo F. et al. Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: evidence for frequent splicing defects // *Hum. Mutat.* 1999. Vol. 13. P. 175–185.
283. Mayer K., Ballhausen W., Rott H.D. Mutation screening of the entire coding regions of the TSC1 and the TSC2 gene with the protein truncation test (PTT) identifies frequent splicing defects // *Hum. Mutat.* 1999. Vol. 14. P. 401–411.
284. Olufemi S.E., Green J.S., Manickam P. et al. Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1Burin) in four kindreds from Newfoundland // *Hum. Mutat.* 1998. Vol. 11. P. 264–269.
285. Thakker R.V., Bouloux P., Wooding C. et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11 // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 218–224.
286. Debelenko L.V., Emmert-Buck M.R., Zhuang Z. et al. The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids // *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 773–781.
287. Teh B.T., McArdle J., Chan S.P. et al. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Medicine (Baltimore).* 1997. Vol. 76. P. 21–29.
288. Farnebo F., Farnebo L.O., Nordenstrom J., Larsson C. Allelic loss on chromosome 11 is uncommon in parathyroid glands of patients with hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism // *Eur. J. Surg.* 1997. Vol. 163. P. 331–337.
289. Tahara H., Smith A.P., Gas R.D. et al. Genomic localization of novel candidate tumor suppressor gene loci in human parathyroid adenomas // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 599–605.
290. Shan L., Nakamura Y., Murakami M. et al. Clonal emergence in uremic parathyroid hyperplasia is not related to MEN1 gene abnormality // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. Vol. 90. P. 965–969.
291. Arnold A., Brown M.F., Urena P. et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 2047–2053.
292. Falchetti A., Bale A.E., Amorosi A. et al. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 139–144.
293. Tanaka C., Yoshimoto K., Yamada S. et al. Absence of germ-line mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene in familial pituitary adenoma in contrast to MEN1 in Japanese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 960–965.
294. Zimering M.B., Katsumata N., Sato Y. et al. Increased basic fibroblast growth factor in plasma from multiple endocrine neoplasia type 1: relation to pituitary tumor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 1182–1187.
295. Vortmeyer A.O., Boni R., Pack S.D. et al. Perivascular cells harboring multiple endocrine neoplasia type 1 alterations are neoplastic cells in angiofibromas // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 274–278.
296. Deng G., Lu Y., Zlotnikov G. et al. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science.* 1996. Vol. 274. P. 2057–2059.
297. Jakobovitz O., Nass D., DeMarco L. et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 3164–3167.
298. Shen W.T., Sturgeon C., Clark O.H. et al. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas // *Surgery.* 2004. Vol. 136. P. 1129–1137.
299. Kytola S., Makinen M.J., Kahkonen M. et al. Comparative genomic hybridization studies in tumours from a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. Vol. 139. P. 202–206.
300. Franklin D.S., Godfrey V.L., O'Brien D.A. et al. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity // *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 6147–6158.
301. Pestell R.G., Albanese C., Reutens A.T. et al. The cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in hormonal regulation of proliferation and differentiation // *Endocr. Rev.* 1999. Vol. 20. P. 501–534.
302. Scappaticci S., Fossati G.S., Valenti L. et al. A search for double minute chromosomes in cultured lymphocytes from different types of tumors // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1995. Vol. 82. P. 50–53.
303. Sakurai A., Katai M., Itakura Y. et al. Premature centromere division in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Cancer Genet. Cytogenet.* 1999. Vol. 109. P. 138–140.
304. Ikeo Y., Sakurai A., Suzuki R. et al. Proliferation-associated expression of the MEN1 gene as revealed by in situ hybridization: possible role of the menin as a negative regulator of cell proliferation under DNA damage // *Lab. Invest.* 2000. Vol. 80. P. 797–804.
305. Kottmann M.C., Bale A.E. Characterization of DNA damage-dependent cell cycle checkpoints in a menin-deficient model // *DNA Repair. (Amst.).* 2009. Vol. 8. P. 944–952.
306. Agarwal S.K., Kester M.B., Debelenko L.V. et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 1169–1175.
307. Teh B.T., Esapa C.T., Houlston R. et al. A family with isolated hyperparathyroidism segregating a missense MEN1 mutation and showing loss of the wild-type alleles in the parathyroid tumors // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 63. P. 1544–1549.
308. Larsson C., Calender A., Grimmond S. et al. Molecular tools for pre-symptomatic testing in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Intern. Med.* 1995. Vol. 238. P. 239–244.
309. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H. et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 15558–15563.
310. Agarwal S.K., Mateo C.M., Marx S.J. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 1826–1834.
311. Milne T.A., Hughes C.M., Lloyd R. et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 749–754.
312. Roijers J.F., de Wit M.J., van der Luit R.B. et al. Criteria for mutation analysis in MEN1-suspected patients: MEN1 case-finding // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 30. P. 487–492.
313. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Available at <<http://endocrine.niddk.nih.gov/pubs/men1/men1.aspx>>.
314. Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene // *Hum. Mutat.* 2008. Vol. 29. P. 22–32.
315. Tham E., Grandell U., Lindgren E. et al. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3389–3395.
316. Courseaux A., Grosgeorge J., Gaudray P. et al. Definition of the minimal MEN1 candidate area based on a 5-Mb integrated map of proximal 11q13 // *Genomics.* 1996. Vol. 37. P. 345–353.

317. Giraud S., Zhang C.X., Serova-Sinilnikova O. et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 63. P. 455–467.
318. Stock J.L., Warth M.R., The B.T. et al. A kindred with a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 demonstrating frequent expression of pituitary tumors but not linked to the multiple endocrine neoplasia type 1 locus at chromosome region 11q13 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 486–492.
319. Hai N., Aoki N., Shimatsu A. et al. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) phenotype without germline MEN1 gene mutations: analysis of 20 Japanese sporadic cases with MEN1 // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2000. Vol. 52. P. 509–518.
320. Bassett J.H., Forbes S.A., Pannett A.A. et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 62. P. 232–244.
321. Waterlot C., Porchet N., Bauders C. et al. Type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN1): contribution of genetic analysis to the screening and follow-up of a large French kindred // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1999. Vol. 51. P. 101–107.
322. Grayson R.H., Halperin J.M., Sharma V. et al. Changes in plasma prolactin and catecholamine metabolite levels following acute needle stick in children // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 69. P. 27–32.
323. Burgess J.R., Nord B., David R. et al. Phenotype and phenocopy: the relationship between genotype and clinical phenotype in a single large family with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2000. Vol. 53. P. 205–211.
324. Goncalves T.D., Toledo R.A., Sekiya T. et al. Penetrance of functioning and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 in the second decade of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. E89–E96.
325. Oberg K., Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumours in MEN-1 // *J. Intern. Med.* 1998. Vol. 243. P. 471–476.
326. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G.Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1959. Vol. 19, N 1. P. 152–161.
327. Williams E.D. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid // *J. Clin. Pathol.* 1966. Vol. 19. P. 114–118.
328. Copp D.H., Cheney B. Calcitonin-a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood // *Nature*. 1962. Vol. 193. P. 381–382.
329. Hirsch P.F., Gauthier G.F., Munson P.L. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats // *Endocrinology*. 1963. Vol. 73. P. 244–252.
330. Tashjian A.H.Jr., Melvin E.W. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts // *N. Engl. J. Med.* 1968. Vol. 279, N 6. P. 279–283.
331. Wells S.A.Jr., Baylin S.B., Linehan W.M. et al. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland // *Ann. Surg.* 1978. Vol. 188. P. 139–141.
332. Schimke R.N., Hartmann W.H., Prout T.E., Rimo D.L. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue // *N. Engl. J. Med.* 1968. Vol. 279. P. 1–7.
333. Farndon J.R., Leight G.S., Dilley W.G. et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity // *Br. J. Surg.* 1986. Vol. 73. P. 278–281.
334. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. P. 565–612.
335. Chen H., Sippel R.S., O'Dorisio M.S. et al. The North American Neuro-endocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 775–783.
336. Tuttle R.M., Ball D.W., Byrd D. et al. Medullary carcinoma // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010. Vol. 8, N 5. P. 512–530.
337. Boccia L.M., Green J.S., Joyce C. et al. Mutation of RET codon 768 is associated with the FMTC phenotype // *Clin. Genet.* 1997. Vol. 51. P. 81–85.
338. Siggekkow H., Melzer A., Nolte W. et al. Presentation of a kindred with familial medullary thyroid carcinoma and Cys611Phe mutation of the RET proto-oncogene demonstrating low grade malignancy // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 144. P. 467–473.
339. Jimenez C., Dang G.T., Schultz P.N. et al. A novel point mutation of the RET proto-oncogene involving the second intracellular tyrosine kinase domain in a family with medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 3521–3526.
340. Takahashi M., Ritz J., Cooper G.M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985. Vol. 42. P. 581–588.
341. Pachnis V., Mankoo B., Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis // *Development*. 1993. Vol. 119. P. 1005–1017.
342. Hahn M., Bishop J. Expression pattern of Drosophila RET suggests a common ancestral origin between the metamorphosis precursors in insect endoderm and the vertebrate enteric neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. P. 1053–1058.
343. Carter M.T., Yome J.L., Marcil M.N. et al. Conservation of RET proto-oncogene splicing variants and implications for RET isoform function // *Cytogenet. Cell. Genet.* 2001. Vol. 95. P. 169–176.
344. Myers S.M., Eng C., Ponder B.A., Mulligan L.M. Characterization of RET proto-oncogene 3' splicing variants and polyadenylation sites: a novel C-terminus for RET // *Oncogene*. 1995. Vol. 11. P. 2039–2045.
345. Borrello M.G., Mercuri E., Perego C. et al. Differential interaction of enigma protein with the two RET isoforms // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 296. P. 515–522.
346. Tsui-Pierchala B.A., Ahrens R.C., Crowder R.J. et al. The long and short isoforms of Ret function as independent signaling complexes // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 34618–34625.
347. Lin L.F., Doherty D.H., Lile J.D. et al. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons // *Science*. 1993. Vol. 260. P. 1130–1132.
348. Kottbauer P.T., Lampe P.A., Heuckeroth R.O. et al. Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor // *Nature*. 1996. Vol. 384. P. 467–470.
349. Baloh R.H., Tansey M.G., Lampe P.A. et al. Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFRalpha3-RET receptor complex // *Neuron*. 1998. Vol. 21, N 6. P. 1291–1302.
350. Milbrandt J., de Sauvage F.J., Fahrner T.J. et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin // *Neuron*. 1998. Vol. 20. P. 245–253.
351. Airaksinen M.S., Titievsky A., Saarma M. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? // *Mol. Cell. Neurosci.* 1999. Vol. 13. P. 313–325.
352. Arighi E., Borrello M.G., Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005. Vol. 16, N 4–5. P. 441–467.
353. Santoro M., Rosati R., Grieco M. et al. The ret proto-oncogene is consistently expressed in human pheochromocytomas and thyroid medullary carcinomas // *Oncogene*. 1990. Vol. 5. P. 1595–1598.
354. Pausova Z., Soliman E., Amizuka N. et al. Role of the RET proto-oncogene in sporadic hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 2711–2718.
355. Tsuzuki T., Takahashi M., Asai N. et al. Spatial and temporal expression of the ret proto-oncogene product in embryonic, infant and adult rat tissues // *Oncogene*. 1995. Vol. 10. P. 191–198.
356. Schuchardt A., D'Agati V., Larsson-Blomberg L. et al. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret // *Nature*. 1994. Vol. 367. P. 380–383.
357. Manie S., Santoro M., Fusco A., Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation // *Trends Genet.* 2001. Vol. 17. P. 580–589.
358. Mathew C.G., Chin K.S., Easton D.F. et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10 // *Nature*. 1987. Vol. 328. P. 527–528.
359. Simpson N.E., Kidd K.K., Goodfellow P.J. et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage // *Nature*. 1987. Vol. 328. P. 528–530.
360. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC // *Hum. Mol. Genet.* 1993. Vol. 2. P. 851–856.
361. Mulligan L.M., Eng C., Healey C.S. et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 6. P. 70–74.
362. Carlson K.M., Dou S., Chi D. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET proto-oncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. P. 1579–1583.
363. Hofstra R.M., Landsvater R.M., Ceccherini I. et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma // *Nature*. 1994. Vol. 367. P. 375–376.

364. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M. et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3. P. 237-241.
365. Marsh D.J., Learoyd D.L., Andrew S.D. et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1996. Vol. 44. P. 249-257.
366. Moura M.M., Cavaco B.M., Pinto A.E., Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. E863-E868.
367. Boichard A., Croux L., Al Ghuzlan A. et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E2031-E2035.
368. Ciampi R., Mian C., Fugazzola L. et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series // *Thyroid*. 2013. Vol. 23. P. 50-57.
369. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff, UK. Available at <<http://www.hgmd.org/>>.
370. National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in Man. Available at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>>.
371. AURP Laboratories website. Available at <http://www.arup.utah.edu/database.MEN2/MEN2_welcome.php>.
372. Margraf R.L., Crockett D.K., Krautscheid P.M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET proto-oncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations // *Hum. Mutat.* 2009. Vol. 30. P. 548-556.
373. Hoppner W., Ritter M.M. A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the RET proto-oncogene results in a distinct phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2A // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 587-590.
374. Tessitore A., Sinisi A.A., Pasquali D. et al. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET proto-oncogene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3522-3527.
375. Miyauchi A., Futami H., Hai N. et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. Vol. 90. P. 1-5.
376. Menko F.H., van der Luijt R.B., de Valk I.A. et al. Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 393-397.
377. Yamaguchi R., Hirano T., Ootsuyama Y. et al. Increased 8-hydroxyguanine in DNA and its repair activity in hamster and rat lung after intratracheal instillation of crocidolite asbestos // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. Vol. 90. P. 505-509.
378. Nakao K.T., Usui T., Ikeda M. et al. Novel tandem germline RET proto-oncogene mutations in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: report of a case and a literature review of tandem RET mutations with in silico analysis // *Head Neck*. 2013. Vol. 35. P. E363-E368.
379. Santoro M., Melillo R.M., Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. P. 645-653.
380. Kohno T., Ichikawa H., Totoki Y. et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 375-377.
381. Ballerini P., Struski S., Cresson C. et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation // *Leukemia*. 2012. Vol. 26. P. 2384-2389.
382. Attie T., Pelet A., Edery P. et al. Diversity of RET proto-oncogene mutations in familial and sporadic Hirschsprung disease // *Hum. Mol. Genet.* 1995. Vol. 4. P. 1381-1386.
383. Amiel J., Sproat-Emission E., Garcia-Barcelo M. et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // *J. Med. Genet.* 2008. Vol. 45. P. 1-14.
384. Guyétant S., Rousselet M.C., Durigon M. et al. Sex-related C cell hyper-plasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 42-47.
385. Khurana R., Agarwal A., Bajpai V.K. et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145. P. 5465-5470.
386. Mendelsohn G., Wells S.A.Jr., Baylin S.B. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease // *Cancer*. 1984. Vol. 54. P. 657-662.
387. Zedenius J., Wallin G., Hamberger B. et al. Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTCs // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3. P. 1259-1262.
388. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 682-687.
389. Kebebew E., Ituarte P.H., Siperstein A.E. et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems // *Cancer*. 2000. Vol. 88. P. 1139-1148.
390. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998. Vol. 48. P. 265-273.
391. Imai T., Uchino S., Okamoto T. et al. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. P. 683-687.
392. Frank-Raue K., Rybicki L.A., Erlic Z. et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ-line RET mutations located in exon 10 // *Hum. Mutat.* 2011. Vol. 32. P. 51-58.
393. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 828-835.
394. Herfarth K.K., Bartsch D., Doherty G.M. et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Surgery*. 1996. Vol. 120. P. 966-973, discussion 973-974.
395. Nunziata V., Giannattasio R., Di Giovanni G. et al. Hereditary localized pruritus in affected members of a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989. Vol. 30. P. 57-63.
396. Verga U., Fugazzola L., Cambiaghi S. et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2003. Vol. 59. P. 156-161.
397. Ceccherini I., Romei C., Barone V. et al. Identification of the Cys634 Tyr mutation of the RET proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2A and localized cutaneous lichen amyloidosis // *J. Endocrinol. Invest.* 1994. Vol. 17, N 3. P. 201-204.
398. Rothberg A.E., Raymond V.M., Gruber S.B., Sisson J. Familial medullary thyroid carcinoma associated with cutaneous lichen amyloidosis // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. P. 651-655.
399. Hofstra R.M., Sijmons R.H., Stelwagen T. et al. RET mutation screening in familial cutaneous lichen amyloidosis and in skin amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 107. P. 215-218.
400. Romeo G., Ronchetto P., Luo Y. et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease // *Nature*. 1994. Vol. 367. P. 377-378.
401. Edery P., Lyonnet S., Mulligan L.M. et al. Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease // *Nature*. 1994. Vol. 367. P. 378-380.
402. Mulligan L.M., Eng C., Attie T. et al. Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of the RET proto-oncogene // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3. P. 2163-2167.
403. Sijmons R.H., Hofstra R.M., Wijburg F.A. et al. Oncological implications of RET gene mutations in Hirschsprung's disease // *Gut*. 1998. Vol. 43. P. 542-547.
404. Asai N., Jijiwa M., Enomoto A. et al. RET receptor signaling: dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung's disease // *Pathol. Int.* 2006. Vol. 56. P. 164-172.
405. Chappuis-Flament S., Pasini A., De Vita G. et al. Dual effect on the RET receptor of MEN 2 mutations affecting specific extracytoplasmic cysteines // *Oncogene*. 1998. Vol. 17. P. 2851-2861.
406. Smith D.P., Houghton C., Ponder B.A. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B // *Oncogene*. 1997. Vol. 15. P. 1213-1217.
407. Jasim S., Ying A.K., Waguespack S.G. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. P. 189-192.

408. Cohen M.S., Phay J.E., Albinson C. et al. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2 // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 235. P. 648–654, discussion 654–655.
409. Waguespack S.G., Rich T.A., Perrier N.D. et al. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 596–607.
410. Carlson K.M., Bracamontes J., Jackson C.E. et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B // *Am. J. Hum. Genet.* 1994. Vol. 55. P. 1076–1082.
411. Schuffenecker I., Ginot N., Goldgar D. et al. Prevalence and parental origin of de novo RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma. Le Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 60. P. 233–237.
412. Lorenz K., Elwerr M., Machens A. et al. Hypercalcitoninemia in thyroid conditions other than medullary thyroid carcinoma: a comparative analysis of calcium and pentagastrin stimulation of serum calcitonin // *Langenbecks Arch. Surg.* 2013. Vol. 398. P. 403–409.
413. Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1512–1525.
414. Whang K.T., Steinwald P.M., White J.C. et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 3296–3301.
415. Borchhardt K.A., Horl W.H., Sunder-Plassmann G. Reversibility of «secondary hypercalcitoninemia» after kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 1757–1763.
416. Bevilacqua M., Dominguez L.J., Righini V. et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. P. 406–412.
417. Schuetz M., Duan H., Wahl K. et al. T lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 4591–4596.
418. Pratz K.W., Ma C., Aubry M.C. et al. Large cell carcinoma with calcitonin and vasoactive intestinal polypeptide-associated Verner–Morrison syndrome // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80. P. 116–120.
419. Sim S.J., Glassman A.B., Ro J.Y. et al. Serum calcitonin in small cell carcinoma of the prostate // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1996. Vol. 26. P. 487–495.
420. Machens A., Haedecke J., Holzhausen H.J. et al. Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation // *Langenbecks Arch. Surg.* 2000. Vol. 385. P. 398–401.
421. Toledo S.P., Lourenco D.M. Jr., Santos M.A. et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma // *Clinics (Sao Paulo).* 2009. Vol. 64. P. 699–706.
422. Preissner C.M., Dodge L.A., O'Kane D.J. et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays // *Clin. Chem.* 2005. Vol. 51. P. 208–210.
423. Frank-Raue K., Machens A., Leidig-Bruckner G. et al. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2013. Vol. 23. P. 294–300.
424. Chang T.C., Wu S.L., Hsiao Y.L. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations // *Acta Cytol.* 2005. Vol. 49. P. 477–482.
425. Papaparaskeva K., Nagel H., Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland // *Diagn. Cytopathol.* 2000. Vol. 22. P. 351–358.
426. Machens A., Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid micro-carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1547–1553.
427. Elisei R., Bottici V., Luchetti F. et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 163–168.
428. Costante G., Meringolo D., Durante C. et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 450–455.
429. Daniels G.H. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada // *Thyroid.* 2011. Vol. 21. P. 1199–1207.
430. Cheung K., Roman S.A., Wang T.S. et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2173–2180.
431. Romei C., Cosci B., Renzini G. et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2011. Vol. 74. P. 241–247.
432. Elisei R., Romei C., Cosci B. et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4725–4729.
433. Gene Tests: Medical Genetics Information Resource database online, 2012. Available at <<http://www.genetest.org>>.
434. Cerutti J.M., Maciel R.M. An unusual genotype-phenotype correlation in MEN 2 patients: should screening for RET double germline mutations be performed to avoid misleading diagnosis and treatment? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2013. Vol. 79. P. 591–592.
435. Valente F.O., Dias da Silva M.R., Camacho C.P. et al. Comprehensive analysis of RET gene should be performed in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) syndrome and no apparent genotype-phenotype correlation: an appraisal of p.Y791F and p.C634Y RET mutations in five unrelated Brazilian families // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. P. 975–981.
436. Rosenthal M.S., Diekema D.S. Pediatric ethics guidelines for hereditary medullary thyroid cancer // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2011. Vol. 2011. P. 847–863.
437. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice // *Pediatrics.* 1995. Vol. 95, N 2. P. 314–317.
438. Martinelli P., Maruotti G.M., Pasquali D. et al. Genetic prenatal RET testing and pregnancy management of multiple endocrine neoplasia type II A (MEN2A): a case report // *J. Endocrinol. Invest.* 2004. Vol. 27. P. 357–360.
439. Offit K., Kohut K., Clagett B. et al. Cancer genetic testing and assisted reproduction // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4775–4782.
440. Offit K., Sagi M., Hurley K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: a new challenge for preventive medicine // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 2727–2730.
441. Macher H.C., Martinez-Broca M.A., Rubio-Calvo A. et al. Non-invasive prenatal diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2A using COLD-PCR combined with HRM genotyping analysis from maternal serum // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. P. e51 024.
442. Lietman S.A. Preimplantation genetic diagnosis for hereditary endocrine disease // *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17, Suppl. 3. P. 28–32.
443. Machens A., Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 2655–2663.
444. Giraudet A.L., Vanel D., Leboulleux S. et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4185–4190.
445. Weber T., Schilling T., Frank-Raue K. et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas // *Surgery.* 2001. Vol. 130. P. 1044–1049.
446. Moley J.F., DeBenedetti M.K. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 229. P. 880–887, discussion 887–888.
447. Machens A., Ukkat J., Hauptmann S., Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis // *Arch. Surg.* 2007. Vol. 142. P. 289–293, discussion 294.
448. Franc S., Niccoli-Sire P., Cohen R. et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2001. Vol. 55. P. 403–409.
449. Miyauchi A., Matsuzuka F., Hirai K. et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations // *World J. Surg.* 2002. Vol. 26. P. 1023–1028.
450. Roh J.L., Kim D.H., Park C.I. Prospective identification of chyle leakage in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 424–429.
451. Sobol S., Jensen C., Sawyer W. 2nd. et al. Objective comparison of physical dysfunction after neck dissection // *Am. J. Surg.* 1985. Vol. 150, N 4. P. 503–509.

452. Olson J.A.Jr., DeBenedetti M.K., Baumann D.S., Wells S.A.Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up // *Ann. Surg.* 1996. Vol. 223. P. 472-478, discussion 478-480.
453. Bihan H., Baudin E., Meas T. et al. Role of prophylactic thyroidectomy in RET 790 familial medullary thyroid carcinoma // *Head Neck.* 2012. Vol. 34. P. 493-498.
454. Wray C.J., Rich T.A., Waguespack S.G. et al. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 293-301.
455. Brauckhoff M., Machens A., Lorenz K. et al. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective // *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259. P. 800-806.
456. Pomares F.J., Canas R., Rodriguez J.M. et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998. Vol. 48. P. 195-200.
457. Lairmore T.C., Ball D.W., Baylin S.B., Wells S.A.Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes // *Ann. Surg.* 1993. Vol. 217, N 6. P. 595-601, discussion 601-603.
458. Miccoli P., Materazzi G., Brauckhoff M. et al. No outcome differences between a laparoscopic and retroperitoneoscopic approach in synchronous bilateral adrenal surgery // *World J. Surg.* 2011. Vol. 35. P. 2698-2702.
459. Brauckhoff M., Dralle H. Function-preserving adrenalectomy for adrenal tumors // *Chirurg.* 2012. Vol. 83, N 6. P. 519-527.
460. Machens A., Brauckhoff M., Holzhausen H.J. et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3999-4003.
461. Nguyen L., Niccoli-Sire P., Caron P. et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 144. P. 37-44.
462. Rowland K.J., Chernock R.D., Moley J.F. Pheochromocytoma in an 8-year-old patient with multiple endocrine neoplasia type 2A: implications for screening // *J. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 108. P. 203-206.
463. Kraimps J.L., Denizot A., Carnaille B. et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multi-centric study. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20. P. 808-812, discussion 812-813.
464. Agarwal A., Waghay A., Gupta S. et al. Cryopreservation of parathyroid tissue: an illustrated technique using the Cleveland Clinic protocol // *J. Am. Coll. Surg.* 2013. Vol. 216. P. e1-e9.
465. Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S. et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 135-141.
466. Engelbach M., Gorges R., Forst T. et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1890-1894.
467. Elisei R., Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. P. 466-475.
468. Pellegriti G., Leboulleux S., Baudin E. et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. P. 1537-1542.
469. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. P. 228-247.
470. Barbet J., Campion L., Kraeber-Bodere F., Chatal J.F. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6077-6084.
471. Giraudet A.L., Al Ghulzan A., Auperin A. et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158, N 2. P. 239-246.
472. Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. Long-term outcome of re-operations for medullary thyroid carcinoma // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. P. 754-765.
473. Tung W.S., Vesely T.M., Moley J.F. Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer // *Surgery.* 1995. Vol. 118. P. 1024-1029, discussion 1029-1030.
474. Meijer J.A., Bakker L.E., Valk G.D. et al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. P. 779-786.
475. Martinez S.R., Beal S.H., Chen A. et al. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102. P. 175-178.
476. Fife K.M., Bower M., Harmer C.L. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1996. Vol. 22. P. 588-591.
477. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J., Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2029-2034.
478. Wexler J.A. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 2296-2307.
479. Quan G.M., Pointillart V., Palussiere J., Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2012. Vol. 22. P. 125-130.
480. Santarpia L., El-Naggar A.K., Sherman S.I. et al. Four patients with cutaneous metastases from medullary thyroid cancer // *Thyroid.* 2008. Vol. 18. P. 901-905.
481. Baudry C., Paepegaey A.C., Groussin L. Reversal of Cushing's syndrome by vandetanib in medullary thyroid carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 584-586.
482. Fox E., Widemann B.C., Chuk M.K. et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 4239-4248.
483. Bajetta E., Rimassa L., Carnaghi C. et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors // *Cancer.* 1998. Vol. 83. P. 372-378.
484. Orlandi F., Caraci P., Berruti A. et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. P. 763-765.
485. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2408-2417.
486. Cohen E.E., Rosen L.S., Vokes E.E. et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4708-4713.
487. De Groot J.W., Zonnenberg B.A., van Ufford-Mannesse P.Q. et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3466-3469.
488. Elisei R., Schlumberger M.J., Muller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 3639-3646.
489. Frank-Raue K., Fabel M., Delorme S. et al. Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 157. P. 215-220.
490. Kurzrock R., Sherman S.I., Ball D.W. et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 2660-2666.
491. Lam E.T., Ringel M.D., Kloos R.T. et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 2323-2330.
492. Nguyen C.T., Fu A.Z., Gilligan T.D. et al. Defining the optimal treatment for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer using decision analysis // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 119-125.
493. Pennell N.A., Daniels G.H., Haddad R.I. et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer // *Thyroid.* 2008. Vol. 18. P. 317-323.
494. Robinson B.G., Paz-Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 2664-2671.
495. Wells S.A.Jr., Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 767-772.
496. Wells S.A.Jr., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 134-141.

Список литературы к табл. 1.4

1. Castellone M.D., Verrienti A., Magendra Rao D. et al. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of RET in a patient with pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization // *Clin. Endocrinol.* 2010. Vol. 73. P. 529–534.
2. Da Silva A.M., Maciel R.M., Da Silva M.R. et al. A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(533)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 5438–5443.
3. Kaldrymides P., Mytakidis N., Anagnostopoulos T. et al. A rare RET gene exon 8 mutation is found in two Greek kindreds with familial medullary thyroid carcinoma: implications for screening // *Clin. Endocrinol.* 2006. Vol. 64. P. 561–566.
4. Bethanis S., Koutsodontis G., Palouka T. et al. A newly detected mutation of the RET proto-oncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2A // *Hormones (Athens.)*. 2007. Vol. 6. P. 152–156.
5. Peppas M., Boutati E., Kamakari S. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 159. P. 767–771.
6. Oliveira M.N., Hemerly J.P., Bastos A.U. et al. The RET p.G533C mutation confers predisposition to multiple endocrine neoplasia type 2A in a Brazilian kindred and is able to induce a malignant phenotype in vitro and in vivo // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. P. 975–985.
7. Castro M.R., Thomas B.C., Richards M.L. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A due to an exon 8 (G533C) mutation in a large North American kindred // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 12. P. 1547–1552.
8. Oriola J., Biarnes J., Hernandez C., Simo R. Clinical spectrum of MEN2A in a large family caused by the infrequent RET mutation Cys609Phe // *Clin. Genet.* 2012. Vol. 83, N 4. P. 384–387.
9. Paszko Z., Sromek M., Czetwertynska M. et al. The occurrence and the type of germline mutations in the RET gene in patients with medullary thyroid carcinoma and their unaffected kindred's from Central Poland // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25. P. 742–749.
10. Fitze G., Schreiber M., Hohenberger W. et al. Interaction of RET proto-oncogene codon 609 germline mutations with RET haplotypes characterized by c.135G>A alleles modifying MEN 2A or HSCR phenotypes // *Am. J. Med. Genet. A*. 2004. Vol. 129A, N 3. P. 323–325.
11. Koch C.A., Brouwers F.M., Vortmeyer A.O. et al. Somatic VHL gene alterations in MEN2-associated medullary thyroid carcinoma // *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 131.
12. Igaz P., Patocs A., Racz K. et al. Occurrence of pheochromocytoma in a MEN2A family with codon 609 mutation of the RET proto-oncogene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 2994.
13. Kinlaw W.B., Scott S.M., Maue R.A. et al. Multiple endocrine neoplasia 2A due to a unique C609S RET mutation presents with pheochromocytoma and reduced penetrance of medullary thyroid carcinoma // *Clin. Endocrinol.* 2005. Vol. 63. P. 676–682.
14. Klein I., Esik O., Homolya V. et al. Molecular genetic diagnostic program of multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma syndromes in Hungary // *J. Endocrinol.* 2001. Vol. 170. P. 661–666.
15. Patocs A., Karadi E., Toth M. et al. Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre // *Eur. J. Cancer Prev.* 2004. Vol. 13. P. 403–409.
16. Mian C., Barollo S., Zamboni L. et al. Characterization of the largest kindred with MEN2A due to a Cys609Ser RET mutation // *Fam. Cancer*. 2009. Vol. 8, N 4. P. 379–382.
17. Amiel J., Sproat-Emison E., Garcia-Barcelo M. et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review // *J. Med. Genet.* 2008. Vol. 45. P. 1–14.
18. Calva D., O'Dorisio T.M., O'Dorisio S.M. et al. When is prophylactic thyroidectomy indicated for patients with the RET codon 609 mutation? // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. P. 2237–2244.
19. Mulligan L.M., Eng C., Healey C.S. et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 6. P. 70–74.
20. Yip L., Cote G.J., Shapiro S.E. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship // *Arch. Surg.* 2003. Vol. 138. P. 409–416, discussion 416.
21. Zaydfudim V., Stover D.G., Caro S.W., Phay J.E. Presentation of a medullary endocrine neoplasia 2A kindred with Cushing's syndrome // *Am. Surg.* 2008. Vol. 74. P. 659–661.
22. Decker R.A., Peacock M.L., Watson P. Hirschsprung disease in MEN 2A: increased spectrum of RET exon 10 genotypes and strong genotype-phenotype correlation // *Hum. Mol. Genet.* 1998. Vol. 7. P. 129–134.
23. Wells S.A.Jr., Chi D.D., Toshima K. et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A // *Ann. Surg.* 1994. Vol. 220. P. 237–247, discussion 247–250.
24. Nishikawa M., Murakumo Y., Imai T. et al. Cys611Ser mutation in RET proto-oncogene in a kindred with medullary thyroid carcinoma and Hirschsprung's disease // *Eur. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 11. P. 364–368.
25. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC // *Hum. Mol. Genet.* 1993. Vol. 2. P. 851–856.
26. Bahlo M., Schott M., Kaminsky E., Cupisti K. Multiple endocrine neoplasia 2a: late manifestation of a newly-discovered mutation // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. Vol. 133, N 10. P. 464–466.
27. Prazeres H.J., Rodrigues F., Figueiredo P. et al. Occurrence of the Cys611Tyr mutation and a novel Arg886Trp substitution in the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 families and sporadic medullary thyroid carcinoma cases originating from the central region of Portugal // *Clin. Endocrinol.* 2006. Vol. 64. P. 659–666.
28. Kim D.D., Croxson M.S., Cranshaw I.M. et al. Indolent medullary thyroid cancer with a RET proto-oncogene Cys618Phe mutation presenting as sporadic unilateral pheochromocytoma in a 55-year-old Korean woman // *Thyroid*. 2011. Vol. 21. P. 325–326.
29. Egawa S., Futami H., Takasaki K. et al. Genotype-phenotype correlation of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 in Japan // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 28. P. 590–596.
30. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A // *Nature*. 1993. Vol. 363, N 6428. P. 458–460.
31. Mulligan L.M., Eng C., Attie T. et al. Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of the RET proto-oncogene // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3. P. 2163–2167.
32. Tsai M.S., Ledger G.A., Khosla S. et al. Identification of multiple endocrine neoplasia, type 2 gene carriers using linkage analysis and analysis of the RET proto-oncogene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. P. 1261–1264.
33. Caron P., Attie T., David D. et al. C618R mutation in exon 10 of the RET proto-oncogene in a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A and Hirschsprung's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 2731–2733.
34. Lindskog S., Nilsson O., Jansson S. et al. Phenotypic expression of a family with multiple endocrine neoplasia type 2A due to a RET mutation at codon 618 // *Br. J. Surg.* 2004. Vol. 91. P. 713–718.
35. Takami H., Thosen T., Shirahama S. et al. Does the syndrome of familial medullary thyroid carcinoma describe a distinct clinical entity? // *Eur. J. Cancer*. 1998. Vol. 34. P. 1639–1640.
36. Morita H., Daidoh H., Nagata K. et al. A family of multiple endocrine neoplasia type 2A: genetic analysis and clinical features // *Endocr. J.* 1996. Vol. 43. P. 25–30.
37. Moers A.M., Landsvater R.M., Schaap C. et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 101. P. 635–641.
38. Heinlen J.E., Bueth D.D., Culkin D.J., Slobodov G. Multiple endocrine neoplasia 2a presenting with pheochromocytoma and pituitary macroadenoma // *ISRN Oncol.* 2011. Vol. 2011. P. 732452.
39. Borst M.J., VanCamp J.M., Peacock M.L., Decker R.A. Mutational analysis of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with Hirschsprung's disease // *Surgery*. 1995. Vol. 117. P. 386–391.
40. Kitamura Y., Goodfellow P.J., Shimizu K. et al. Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC // *Oncogene*. 1997. Vol. 14. P. 3103–3106.
41. Blaugrund J.E., Johns M.M.Jr., Eby Y.J. et al. RET proto-oncogene mutations in inherited and sporadic medullary thyroid cancer // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3. P. 1895–1897.
42. Sasaki Y., Shimotake T., Go S., Iwai N. Total thyroidectomy for hereditary medullary thyroid carcinoma 12 years after correction of Hirschsprung's disease // *Eur. J. Surg.* 2001. Vol. 167, N 6. P. 467–469.
43. Karga H.J., Karayianni M.K., Linos D.A. et al. Germ line mutation analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 1998. Vol. 139. P. 410–415.
44. Dourisboure R.J., Belli S., Domenichini E. et al. Penetrance and clinical manifestations of non-hotspot germline RET mutation, C630R, in a family with medullary thyroid carcinoma // *Thyroid*. 2005. Vol. 15. P. 668–671.

45. Machens A., Schneyer U., Holzhausen H.J. et al. Emergence of medullary thyroid carcinoma in a family with the Cys630Arg RET germline mutation // *Surgery*. 2004. Vol. 136. P. 1083–1087.
46. Yonekawa H., Sugitani I., Fujimoto Y. et al. A family of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A) with Cys630Tyr RET germline mutation: report of a case // *Endocr. J.* 2007. Vol. 54. P. 531–535.
47. Beldjord C., Desclaux-Arramond F., Raffin-Sanson M. et al. The RET proto-oncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80, N 7. P. 2063–2068.
48. Bae S.J., Kim D.J., Kim J.Y. et al. A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A // *Thyroid*. 2006. Vol. 16. P. 609–614.
49. Elston M.S., Meyer-Rochow G.Y., Holdaway I., Conaglen J.V. Patients with RET D631Y mutations most commonly present with pheochromocytoma and not medullary thyroid carcinoma // *Horm. Metab. Res.* 2012. Vol. 44. P. 339–342.
50. Asai N., Iwashita T., Murakami H. et al. Mechanism of RET activation by a mutation at aspartic acid 631 identified in sporadic pheochromocytoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 255, N 3. P. 587–590.
51. Sanso G.E., Domene H.M., Garcia R. et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers // *Cancer*. 2002. Vol. 94. P. 323–330.
52. Schuffenecker I., Virally-Monod M., Brohet R. et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'etude des Tumeurs a Calcitonine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 487–491.
53. Seri M., Celli L., Betsos N. et al. A Cys634Gly substitution of the RET proto-oncogene in a family with recurrence of multiple endocrine neoplasia type 2A and cutaneous lichen amyloidosis // *Clin. Genet.* 1997. Vol. 51. P. 86–90.
54. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis // *JAMA*. 1996. Vol. 276. P. 1575–1579.
55. Sanchez B., Robledo M., Biarnes J. et al. High prevalence of the C634Y mutation in the RET proto-oncogene in MEN 2A families in Spain // *J. Med. Genet.* 1999. Vol. 36. P. 68–70.
56. Gardner E., Mulligan L.M., Eng C. et al. Haplotype analysis of MEN 2 mutations // *Hum. Mol. Genet.* 1994. Vol. 3, N 10. P. 1771–1774.
57. Jindrichova S., Vcelak J., Vlcek P. et al. Screening of six risk exons of the RET proto-oncogene in families with medullary thyroid carcinoma in the Czech Republic // *J. Endocrinol.* 2004. Vol. 183. P. 257–265.
58. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. et al. From medical history and biochemical tests to presymptomatic treatment in a large MEN 2A family // *J. Intern. Med.* 1995. Vol. 238. P. 347–356.
59. Pinales M.K., Graf H., Gross J.L., Maia A.L. RET codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 2644–2649.
60. Milos I.N., Frank-Raue K., Wohllk N. et al. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation // *Endocr. Relat. Cancer*. 2008. Vol. 15, N 4. P. 1035–1041.
61. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 828–835.
62. Colombo-Benkmann M., Li Z., Riemann B. et al. Characterization of the RET proto-oncogene transmembrane domain mutation S649L associated with nonaggressive medullary thyroid carcinoma // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158. P. 811–816.
63. Wiench M., Wygoda Z., Gubala E. et al. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1374–1380.
64. Vierhapper H., Bieglmayer C., Heinze G., Baumgartner-Parzer S. Frequency of RET proto-oncogene mutations in patients with normal and with moderately elevated pentagastrin-stimulated serum concentrations of calcitonin // *Thyroid*. 2004. Vol. 14. P. 580–583.
65. Ahmed S.A., Snow-Bailey K., Highsmith W.E. et al. Nine novel germline gene variants in the RET proto-oncogene identified in twelve unrelated cases // *J. Mol. Diagn.* 2005. Vol. 7. P. 283–288.
66. Borrello M.G., Aiello A., Peissel B. et al. Functional characterization of the MTC-associated germline RET-K666E mutation: evidence of oncogenic potential enhanced by the G691S polymorphism // *Endocr. Relat. Cancer*. 2011. Vol. 18. P. 519–527.
67. Berndt I., Reuter M., Saller B. et al. A new hot spot for mutations in the ret proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 770–774.
68. Gimm O., Niederle B.E., Weber T. et al. RET proto-oncogene mutations affecting codon 790/791: a mild form of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome? // *Surgery*. 2002. Vol. 132. P. 952–959, discussion 959.
69. Frank-Raue K., Machens A., Scheuba C. et al. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791 // *Clin. Endocrinol.* 2008. Vol. 69. P. 259–263.
70. Vierhapper H., Rondot S., Schulze E. et al. Primary hyperparathyroidism as the leading symptom in a patient with a Y791F RET mutation // *Thyroid*. 2005. Vol. 15. P. 1303–1308.
71. Nilsson O., Tisell L.E., Jansson S. et al. Adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas in a family with germline RET V804L mutation // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 1587–1588.
72. Learoyd D.L., Gosnell J., Elston M.S. et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations // *Clin. Endocrinol.* 2005. Vol. 63. P. 636–641.
73. Lesueur F., Cebrian A., Cranston A. et al. Germline homozygous mutations at codon 804 in the RET proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2A patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3454–3457.
74. Shifrin A.L., Xenachis C., Fay A. et al. One hundred and seven family members with the rearranged during transfection V804M proto-oncogene mutation presenting with simultaneous medullary and papillary thyroid carcinomas, rare primary hyperparathyroidism, and no pheochromocytomas: is this a new syndrome – MEN 2C? // *Surgery*. 2009. Vol. 146. P. 998–1005.
75. Recasens M., Oriola J., Fernandez-Real J.M. et al. Asymptomatic bilateral adrenal pheochromocytoma in a patient with a germline V804M mutation in the RET proto-oncogene // *Clin. Endocrinol.* 2007. Vol. 67. P. 29–33.
76. Foppiani L., Forzano F., Ceccherini I. et al. Uncommon association of germline mutations of RET proto-oncogene and CDKN2A gene // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158. P. 417–422.
77. Patocs A., Klein I., Szilvasi A. et al. Genotype-phenotype correlations in Hungarian patients with hereditary medullary thyroid cancer // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2006. Vol. 118, N 13–14. P. 417–421.
78. Pinna G., Orgiana G., Riola A. et al. RET proto-oncogene in Sardinia: V804M is the most frequent mutation and may be associated with FMTC/MEN-2A phenotype // *Thyroid*. 2007. Vol. 17. P. 101–104.
79. Hoie J., Heimdal K., Nesland J.M., Bormer O. Prophylactic thyroidectomy in carriers of RET oncogene mutation // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2000. Vol. 120, N 27. P. 3249–3252.
80. Gibelin H., Bezieau S., Misso C. et al. Germline RET V804M mutation associated with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Br. J. Surg.* 2004. Vol. 91. P. 1458–1459.
81. Bugalho M.J., Domingues R., Santos J.R. et al. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre // *Surgery*. 2007. Vol. 141. P. 90–95.
82. Rodriguez J.M., Balsalobre M., Ponce J.L. et al. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32. P. 2520–2526.
83. Jimenez C., Habra M.A., Huang S.C. et al. Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET proto-oncogene 891 germline mutation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4142–4145.
84. Schulte K.M., Machens A., Fugazzola L. et al. The clinical spectrum of multiple endocrine neoplasia type 2a caused by the rare intracellular RET mutation S891A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. E92–E97.
85. Yao B., Liu X., Liang H. et al. A novel mutation (D631del) of the RET gene was associated with MEN2A in a Chinese pedigree // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56. P. 99–104.
86. Quadro L., Fattoruso O., Cosma M.P. et al. Loss of heterozygosity at the RET proto-oncogene locus in a case of multiple endocrine neoplasia type 2A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 239–244.

87. Hoppner W., Dralle H., Brabant G. Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A // *Hum. Mutat.* 1998. Suppl. 1. P. S128–S130.
88. Hoppner W., Ritter M.M. A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the RET proto-oncogene results in a distinct phenotype of multiple endocrine neoplasia type 2A // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. P. 587–590.
89. Dvorakova S., Vacklavikova E., Ryska A. et al. Double germline mutations in the RET proto-oncogene in MEN 2A and MEN 2B kindreds // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006. Vol. 114, N 4. P. 192–196.
90. Poturnajova M., Altanerova V., Kostalova L. et al. Novel germline mutation in the transmembrane region of RET gene close to Cys634Ser mutation associated with MEN 2A syndrome // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2005. Vol. 83. P. 287–295.
91. Nunes A.B., Ezabella M.C., Pereira A.C. et al. A novel Val648Ile substitution in RET proto-oncogene observed in a Cys634Arg multiple endocrine neoplasia type 2A kindred presenting with an adrenocorticotropin-producing pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 5658–5661.
92. Tessitore A., Sinisi A.A., Pasquali D. et al. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET proto-oncogene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 3522–3527.
93. Toledo R.A., Wagner S.M., Coutinho F.L. et al. High penetrance of pheochromocytoma associated with the novel C634Y/Y791F double germline mutation in the RET proto-oncogene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 1318–1327.
94. Marsh D.J., Andrew S.D., Eng C. et al. Germline and somatic mutations in an oncogene: RET mutations in inherited medullary thyroid carcinoma // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 1241–1243.
95. Koch C.A., Huang S.C., Vortmeyer A.O. et al. A patient with MEN 2 and multiple mutations of RET in the germline // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000. Vol. 108. P. 493.
96. Conzo G., Circelli L., Pasquali D. et al. Lessons to be learned from the clinical management of a MEN 2A patient bearing a novel 634/640/700 mutation of the RET proto-oncogene // *Clin. Endocrinol.* 2012. Vol. 77. P. 934–936.
97. Qi X.P., Ma J.M., Du Z.F. et al. RET germline mutations identified by exome sequencing in a Chinese multiple endocrine neoplasia type 2A/familial medullary thyroid carcinoma family // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6. P. e20353.
98. Hofstra R.M., Sijmons R.H., Stelwagen T. et al. RET mutation screening in familial cutaneous lichen amyloidosis and in skin amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 107. P. 215–218.
99. Lemos M.C., Carrilho F., Rodrigues F.J. et al. Early onset of medullary thyroid carcinoma in a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A associated with cutaneous lichen amyloidosis // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. P. 19–22.
100. Ceccherini I., Romei C., Barone V. et al. Identification of the Cys634 → Tyr mutation of the RET proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2A and localized cutaneous lichen amyloidosis // *J. Endocrinol. Invest.* 1994. Vol. 17. P. 201–204.
101. Gullu S., Gursoy A., Erdogan M.F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A/localized cutaneous lichen amyloidosis associated with malignant pheochromocytoma and ganglioneuroma // *J. Endocrinol. Invest.* 2005. Vol. 28. P. 734–737.
102. Rothberg A.E., Raymond V.M., Gruber S.B., Sisson J. Familial medullary thyroid carcinoma associated with cutaneous lichen amyloidosis // *Thyroid.* 2009. Vol. 19. P. 651–655.
103. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 5658–5671.
104. Siggekow H., Melzer A., Nolte W. et al. Presentation of a kindred with familial medullary thyroid carcinoma and Cys611Phe mutation of the RET proto-oncogene demonstrating low grade malignancy // *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 144. P. 467–473.
105. Frank-Raue K., Hoppner W., Frilling A. et al. Mutations of the ret proto-oncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 1780–1783.
106. Miyauchi A., Egawa S., Futami H. et al. A novel somatic mutation in the RET proto-oncogene in familial medullary thyroid carcinoma with a germline codon 768 mutation // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. Vol. 88, N 6. P. 527–531.
107. Shirahama S., Ogura K., Takami H. et al. Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma // *J. Hum. Genet.* 1998. Vol. 43. P. 101–106.
108. Dabir T., Hunter S.J., Russell C.F. et al. The RET mutation E768D confers a late-onset familial medullary thyroid carcinoma—only phenotype with incomplete penetrance: implications for screening and management of carrier status // *Fam. Cancer.* 2006. Vol. 5. P. 201–204.
109. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M. et al. A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in a family with FMTC // *Oncogene.* 1995. Vol. 10. P. 509–513.
110. Boccia L.M., Green J.S., Joyce C. et al. Mutation of RET codon 768 is associated with the FMTC phenotype // *Clin. Genet.* 1997. Vol. 51. P. 81–85.
111. Jimenez C., Dang G.T., Schultz P.N. et al. A novel point mutation of the RET proto-oncogene involving the second intracellular tyrosine kinase domain in a family with medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 3521–3526.
112. Dvorakova S., Vacklavikova E., Duskova J. et al. Exon 5 of the RET proto-oncogene: a newly detected risk exon for familial medullary thyroid carcinoma, a novel germ-line mutation Gly321Arg // *J. Endocrinol. Invest.* 2005. Vol. 28. P. 905–909.
113. Fazioli F., Piccinini G., Appolloni G. et al. A new germline point mutation in Ret exon 8 (cys515ser) in a family with medullary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2008. Vol. 18. P. 775–782.
114. Rey J.M., Brouillet J.P., Fonteneau-Allaire J. et al. Novel germline RET mutation segregating with papillary thyroid carcinomas // *Genes Chromosomes Cancer.* 2001. Vol. 32, N 4. P. 390–391.
115. Ercolino T., Lombardi A., Becherini L. et al. The Y606C RET mutation causes a receptor gain of function. *Clin. Endocrinol.* 2008. Vol. 69. P. 253–258.
116. Oriola J., Paramo C., Halperin I. et al. Novel point mutation in exon 10 of the RET proto-oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma // *Am J Med Genet.* 1998. Vol. 78. P. 271–273.
117. Mastroianno S., Torlontano M., Scillitani A. et al. Coexistence of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2 in a large Italian family // *Endocrine.* 2011. Vol. 40. P. 481–485.
118. Frank-Raue K., Dohring J., Scheumann G. et al. New mutations in the RET proto-oncogene—L881V — associated with medullary thyroid carcinoma and -R770Q — in a patient with mixed medullary/follicular thyroid tumour // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010. Vol. 118, N 8. P. 550–553.
119. Maschek W., Pichler R., Rieger R. et al. A new identified germline mutation of the RET proto-oncogene responsible for familial medullary thyroid carcinoma in co-existence with a hyperfunctioning autonomous nodule // *Clin. Endocrinol.* 2002. Vol. 56. P. 823.
120. D'Aloiso L., Carlomagno F., Bisceglia M. et al. Clinical case seminar: in vivo and in vitro characterization of a novel germline RET mutation associated with low-penetrant nonaggressive familial medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 754–759.
121. Elisei R., Romei C., Cosci B. et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4725–4729.
122. Pigny P., Bauters C., Wemeau J.L. et al. A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 1700–1704.
123. Muzza M., Cordella D., Bombled J. et al. Four novel RET germline variants in exons 8 and 11 display an oncogenic potential in vitro // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 162. P. 771–777.
124. Cordella D., Muzza M., Alberti L. et al. An in-frame complex germline mutation in the juxtamembrane intracellular domain causing RET activation in familial medullary thyroid carcinoma // *Endocr. Relat. Cancer.* 2006. Vol. 13. P. 945–953.
125. Bartsch D.K., Hasse C., Schug C. et al. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000. Vol. 108. P. 128–132.
126. Kasprzak L., Nolet S., Gaboury L. et al. Familial medullary thyroid carcinoma and prominent corneal nerves associated with the germline V804M and V778I mutations on the same allele of RET // *J. Med. Genet.* 2001. Vol. 38. P. 784–787.
127. Lombardo F., Baudin E., Chieffari E. et al. Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1674–1680.
128. Lecube A., Hernandez C., Oriola J. et al. V804M RET mutation and familial medullary thyroid carcinoma: report of a large family with expression of the disease only in the homozygous gene carriers // *Surgery.* 2002. Vol. 131. P. 509–514.

ДЖЕННИФЕР М. БАРКЕР, МАРК С. АНДЕРСОН, ПИТЕР А. ГОТЛИБ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Эндокринные заболевания могут развиваться в комбинации друг с другом, и понимание основ этой связи способно помочь в ранней диагностике дополнительных нарушений.
- Многие аутоиммунные эндокринные заболевания сопряжены с генетическим риском перекреста генетических локусов, что отчасти объясняет их одновременное присутствие у пациентов.
- Выяснение причин этих редких нарушений привело к фундаментальному пониманию функционирования иммунных систем при аутоиммунных реакциях.
- Исследования данных заболеваний выявили генетическую основу развития этих редких синдромов и помогли определить важные механизмы иммунных реакций.
- Поиск способов идентификации эндокринных аутоиммунных реакций и течения заболевания привел к развитию новых методов, которые лежат в основе обследования на наличие аутоиммунных эндокринных нарушений.
- В данном разделе освещены рекомендованные способы обследования по поводу этих нарушений.

С момента первого описания Аддисоном пациента с надпочечниковой недостаточностью и двумя аутоиммунными заболеваниями (витилиго и гиперпигментации в рамках болезни Аддисона) изучение синдромов иммуноэндокринопатий позволило лучше понять многие эндокринологические и иммунологические аспекты (рис. 2.1).

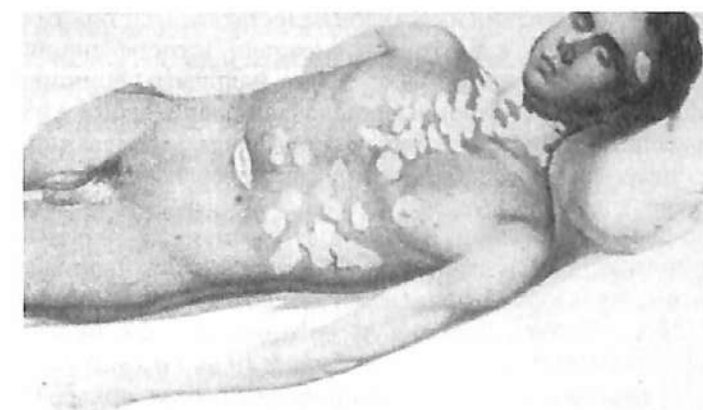


Рис. 2.1. Данная иллюстрация сопровождала оригинальное описание первичной надпочечниковой недостаточности, предоставленное Аддисоном (болезнь Аддисона). [Из: Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules. London, UK: Samuel Highley, 1855.]

129. Elisei R., Cosci B., Romei C. et al. Identification of a novel point mutation in the RET gene (Ala883Thr), which is associated with medullary thyroid carcinoma phenotype only in homozygous condition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 5823–5827.

130. Saez M.E., Ruiz A., Cebrian A. et al. A new germline mutation, R600Q, within the coding region of RET proto-oncogene: a rare polymorphism or a MEN 2 causing mutation? // Hum. Mutat. 2000. Vol. 15. P. 122.

131. Siegelman M., Mohabeer A., Fahey T.J. 3rd. et al. Rapid, nonradioactive screening for mutations in exons 10, 11, and 16 of the RET proto-oncogene associated with inherited medullary thyroid carcinoma // Clin. Chem. 1997. Vol. 43. P. 453–457.

132. Komminoth P., Kunz E.K., Matias-Guiu X. et al. Analysis of RET proto-oncogene point mutations distinguishes heritable from nonheritable medullary thyroid carcinomas // Cancer. 1995. Vol. 76. P. 479–489.

133. Machens A., Niccoli-Sire P., Hoegel J. et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1517–1525.

134. Frank-Raue K., Rondot S., Schulze E., Raue F. Change in the spectrum of RET mutations diagnosed between 1994 and 2006 // Clin. Lab. 2007. Vol. 53. P. 273–282.

135. Miyauchi A., Matsuzuka F., Hirai K. et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations // World J. Surg. 2002. Vol. 26. P. 1023–1028.

136. Cranston A., Carniti C., Martin S. et al. A novel activating mutation in the RET tyrosine kinase domain mediates neoplastic transformation // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. P. 1633–1643.

137. Smith D.P., Houghton C., Ponder B.A. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B // Oncogene. 1997. Vol. 15. P. 1213–1217.

138. Gimm O., Marsh D.J., Andrew S.D. et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 3902–3904.

139. Eng C., Smith D.P., Mulligan L.M. et al. Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours // Hum. Mol. Genet. 1994. Vol. 3. P. 237–241.

140. Hofstra R.M., Landsvater R.M., Ceccherini I. et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma // Nature. 1994. Vol. 367. P. 375–376.

141. Carlson K.M., Dou S., Chi D. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET proto-oncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91. P. 1579–1583.

142. Miyauchi A., Futami H., Hai N. et al. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. P. 1–5.

143. Iwashita T., Murakami H., Kurokawa K. et al. A two-hit model for development of multiple endocrine neoplasia type 2B by RET mutations // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 268. P. 804–808.

144. Cranston A.N., Carniti C., Oakhill K. et al. RET is constitutively activated by novel tandem mutations that alter the active site resulting in multiple endocrine neoplasia type 2B // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 10179–10187.

145. Menko F.H., van der Luijt R.B., de Valk I.A. et al. Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 393–397.

146. Nakao K., Usui M., Ikeda Y. et al. A novel tandem germline RET mutations on the same allele in a patient with MEN2B. (National Hospital Organization, Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan). Abstract 29-p1837, European Society of Endocrinology.

147. Kitamura Y., Scavarda N., Wells S.A.Jr. et al. Two maternally derived missense mutations in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in a patient with de novo MEN 2B // Hum. Mol. Genet. 1995. Vol. 4. P. 1987–1988.

В настоящее время мы лучше понимаем патогенез полиглангулярных синдромов. В частности, обнаружены общие генетические локусы, определяющие чувствительность заболевания к лечению, потенциальные имеющие значение факторы окружающей среды и органоспецифические аутоантитела, которые лежат в основе действия иммунной системы. Недавно были разработаны более надежные методы исследования Т-лимфоцитов и другие иммунологические тесты, усовершенствована прогностическая модель, продолжается изучение генетических факторов, которые определяют предрасположенность к заболеванию.

В большинстве случаев аутоиммунные эндокринные заболевания (например, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунное заболевание щитовидной железы) развиваются изолированно. Легко можно выделить два аутоиммунных полиэндокринных синдрома с характерным набором признаков. *Аутоиммунный полиглангулярный синдром* (APS — от англ. Autoimmune Polyendocrine Syndrome) *типа I* (APS-I) — редкое заболевание, которое наследуется аутосомно-рецессивным путем и вызвано нарушениями в *аутоиммунорегуляторном гене* (AIRE). В настоящее время легко распознают два отдельных синдрома APS с характерными проявлениями. APS-I — редкое заболевание с аутосомным рецессивным наследованием, которое вызывается нарушениями в гене аутоиммунного регулятора (AIRE). APS типа II (APS-II) развивается чаще, но значительно хуже описан, он включает различные группы заболеваний с перекрестными симптомами. Эти нарушения объединяет наличие четкой связи с полиморфными генами лейкоцитарных антигенов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA — от англ. Human Leukocyte Antigens), локализованными на коротком плече хромосомы 6 (плечо 6p21.3). Помимо HLA, чувствительность риска развития APS-II определяется вкладом многих других генетических локусов. В целях упрощения в данной главе под термином APS-II объединены состояния, которые некоторые клиницисты делят на собственно APS-II (болезнь Аддисона + сахарный диабет 1-го типа и аутоиммунное заболевание щитовидной железы), APS-III (аутоиммунное заболевание щитовидной железы + другие аутоиммунные заболевания, отличные от болезни Аддисона или сахарного диабета 1-го типа) и APS-IV (два или более органоспецифических аутоиммунных нарушений).

Известен также ряд других названий APS-II, включая синдром Шмидта, полиглангулярное аутоиммунное заболевание, синдром полиглангулярной недостаточности, органоспецифическое аутоиммунное заболевание и диабет с полиэндокринопатией. Такое разнообразие названий отображает большое количество проведенных исследований и описаний клинических случаев этого синдрома, а также его историческое значение. Каждое из этих названий имеет свои недостатки, в частности они не отражают того обстоятельства, что может возникать и гипер-, и гипofункция эндокринных желез, а также то, что неэндокринные заболевания, например пернициозная анемия и целиакия, могут быть частью синдрома. Исследования пациентов с APS-II послужили средством для выявления аутоиммунной природы ряда заболеваний и разработки методов выявления аутоантител, например при сахарном диабете 1-го типа — антител к поверхности островковых клеток.

Определенную роль в понимании развития аутоиммунных реакций сыграл и ряд других редких аутоиммунных эндокринных заболеваний. Так, например, редкий синдром иммунной дисрегуляторной полиэндокринопатии и энтеропатии, связанной с X-хромосомой (IPEX — от англ. Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked syndrome), вызывает мутация гена *forkhead box P3* (FOXP3). FOXP3 играет центральную роль в развитии и функционировании регуляторных CD4⁺-Т-клеток, которые обеспечивают толерантность к собственным тканям организма. В настоящее время мы стали лучше понимать, что эти Т-клетки играют ключевую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний; в будущем вероятно разработка терапии,

действующей именно на них. Глубокое понимание этих редких и часто простых по своей генетической природе нарушений позволит лучше разобраться в развитии синдромов, которые характеризуются полигенным наследованием и выявляются у многих пациентов.

ОСНОВЫ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Для понимания патофизиологии аутоиммунных заболеваний необходимы базовые знания иммунологических механизмов, которые определяют толерантность (способность иммунной системы отличать собственные ткани от чужеродных). Аутоиммунные реакции развиваются, когда механизмы иммунологической толерантности нарушаются. Такое нарушение может происходить центрально, на уровне кроветворных органов (например, вилочковой железы, костного мозга), или периферически — в органах-мишенях и лимфатической ткани. Т-лимфоциты и аутоантитела, синтезируемые Т-клетками, представляют собой два звена иммунной системы, которые значительно различаются по способу распознавания таргетных антигенов. Аутоантитела реагируют с интактными молекулами (включая как растворимые, так и расположенные на поверхности клеток) и обычно взаимодействуют с конформационными детерминантами аутоантигена. В то же время Т-лимфоциты распознают пептидные фрагменты аутоантигенов, часто включающие от 8 до 12 аминокислот, которые представлены на поверхности другой клетки молекулами главного комплекса гистосовместимости.

Молекулы гистосовместимости взаимодействуют с Т-клеточными рецепторами, когда они связываются с антигенными пептидами. Эти молекулы напоминают «хот-дог», поскольку антигенный пептид («сосиска») расположен в выемке молекулы гистосовместимости («булка»). Молекулы гистосовместимости чрезвычайно полиморфны, участок связывания с пептидами выстлан различными аминокислотами. Эта вариативность аминокислот и определяет, какие пептиды связываются и представляются Т-лимфоцитами.

Различия между Т-клетками определяются молекулами на их поверхностях. Именно эти молекулы отвечают за функционирование Т-клеток в иммунной системе. Т-клетки взаимодействуют с другими клетками как в пределах иммунной системы, так и вне нее. CD4⁺-Т-клетки, как правило, реагируют на пептиды из белков внеклеточного компартмента. Эти пептиды связываются молекулами гистосовместимости класса II (HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR у человека), которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, например макрофагах, дендритных клетках и В-лимфоцитах. CD8⁺-Т-клетки взаимодействуют с пептидами, связанными с молекулами гистосовместимости класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C). Эти молекулы класса I представлены на поверхности почти всех клеток, имеющих ядро. В данном случае антигенный пептид образуется из эндогенных белков и представляется в комплексе с молекулой HLA клеткой-мишенью. Выявление антигенного пептида CD8⁺-Т-клетками, как правило, приводит к высвобождению цитотоксичных веществ, которые убивают клетку-мишень.

Т-клеточный ответ зависит от особенностей представления антигена. Простой экспрессии молекул гистосовместимости и распознавания антигена Т-клеткой недостаточно для активации последней. Эти условия по меньшей мере отчасти определяются взаимодействием молекул на поверхности как Т-клетки, так и антигенпрезентирующей клетки. Взаимодействие между комплексом гистосовместимости пептидов и рецептором Т-клетки (сигнал 1) имеет критическое значение для процесса активации; в дальнейшем другие молекулы помогают определить природу иммунного ответа (сигнал 2). Условия представления антигенов имеют ключевое

значение для определения характера ответа. Эти условия представления антигена формируют молекулы на поверхности клеток, рецепторы, цитокины и хемокины. В определенных случаях клетка может активироваться, перейти в толерантное или в анергическое состояние (не участвовать в иммунных реакциях). К примеру, молекулы на поверхности антигенпрезентирующих клеток CD80 или CD86 активируют CD28-рецептор на поверхности Т-клетки и усиливают сигнал 1, что приводит к активации Т-лимфоцитов. Когда Т-клетка распознает антиген в условиях главного комплекса гистосовместимости, но не распознает соответствующий второй сигнал, возникает анергия.

Формирование толерантности клеток — поэтапный процесс, который начинается в вилочковой железе в период созревания Т-лимфоцитов и отчасти зависит от представления периферических антигенов в тимусе. К числу периферических антигенов относятся собственные антигены (например, инсулин), которые в нормальных условиях экспрессируются в тканях вне иммунной системы и в малых количествах экспрессируются в вилочковой железе (тимусе). Развивающиеся Т-клетки, которые мощно реагируют на эти периферические молекулы в условиях главного комплекса гистосовместимости, удаляются в вилочковой железе, то есть в дальнейшем не входят в число Т-лимфоцитов. Исследования на мышах с заблокированным геном *AIRE* подтверждают важность значения этого феномена в развитии аутоиммунных реакций. У таких мышей отмечена низкая экспрессия периферических антигенов в тимусе, а также развиваются лимфоцитарные инфильтраты во многих органах (см. далее) [1, 2].

Периферическая толерантность — важный механизм индукции толерантности после созревания Т-лимфоцитов в вилочковой железе. Анергические и регуляторные Т-клетки составляют неотъемлемую часть развития толерантности к наивным Т-клеткам. В популяции Т-регуляторных клеток главным образом встречаются поверхностные клеточные маркеры CD4 и CD25. Эти клетки экспрессируют FOXP3. CD4⁺/CD25^{high}-клетки оказывают активное подавляющее действие и зависят от фактора транскрипции FOXP3. Удаление этого фактора приводит к развитию fulminantной аутоиммунной реакции у новорожденных (например, сахарный диабет 1-го типа* и энтеропатия новорожденных), что часто приводит к смерти в течение первого года жизни (синдром IPEX, см. далее).

Под когнатной помощью понимают процесс, в ходе которого В-клетки активируются CD4⁺-Т-лимфоцитами, которые реагируют на тот же самый антиген. CD4⁺-Т-клетки активируют В-клетки, что приводит к развитию гуморального иммунного ответа. Это происходит после взаимодействия CD4⁺-Т-клетки с антигеном в условиях главного комплекса гистосовместимости на поверхности В-лимфоцита. Цитокины (интерлейкины-4, -5 и -6) производятся CD4⁺-Т-клетками, что вызывает созревание В-клеток. В зависимости от цитокиновой среды В-клетка может переходить от синтеза иммуноглобулина М к выработке иммуноглобулинов класса G, Е или А. Формирование толерантности В-клеток отчасти зависит от этого распознавания: аутореактивные клоны В-клеток в нормальных условиях не активируются, если не происходит связывания CD4⁺-Т-лимфоцита с антигеном в главном комплексе гистосовместимости. Таким образом, в большинстве случаев образование аутоантител В-лимфоцитами также связано с аутореактивными Т-клетками, специфичными для того же аутоантигена. Появляется все больше доказательств в пользу того, что аутореактивные В-лимфоциты играют ключевую роль как антиген-презентирующие клетки для аутореактивных Т-клеток, что приводит к образованию положительной обратной связи, усилению и поддержанию аутоиммунных процессов.

* Вероятно, в данном случае не слишком правомочно говорить о сахарном диабете 1-го типа, речь идет об особом типе диабета. (Примеч. пер.)

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В естественном течении аутоиммунных заболеваний нужно выделить ряд этапов, начиная с генетической предрасположенности, затем запуска аутоиммунной реакции (например, воздействия глиадина пищи при целиакии), активной аутоиммунной реакции, предшествующей клиническим проявлениям (прогрессирующее разрушение желез), и наконец последний этап — клинически выраженное заболевание. Эти теоретические выкладки могут быть полезны для понимания факторов, участвующих в развитии аутоиммунной реакции и заболевания, но они весьма упрощены и не отражают возможного течения аутоиммунных заболеваний с ремиссиями и рецидивами (рис. 2.2).

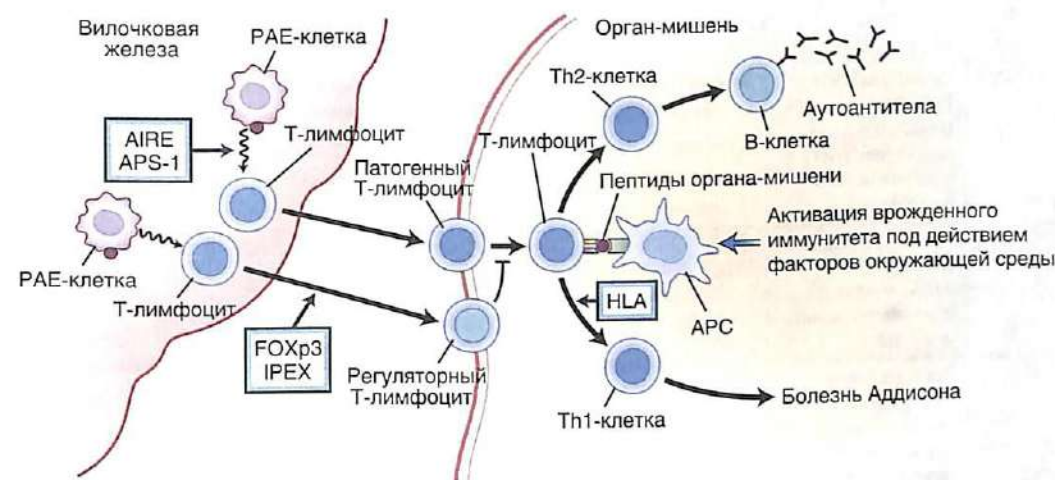


Рис. 2.2. Модель патогенеза аутоиммунных реакций при полиэндокринных заболеваниях. Развитие аутоиммунных заболеваний определяется группой Т-клеток, которые распознают один или больше органоспецифических эпитопов. Пептиды представлены в лейкоцитарных антигенах главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и распознаются Т-клеточным рецептором. Распознавание молекул собственных тканей зависит от созревания Т-клетки — процесса, который начинается в вилочковой железе и продолжается в периферических органах кровяной системы. Фактор транскрипции FOXP3 стимулирует развитие регуляторных Т-клеток CD4⁺/CD25⁺. В-клетки под действием Т-клеток вырабатывают аутоантитела. *AIRE* — аутоиммунный регулятор; APC — антиген-презентирующая клетка; APS-I — аутоиммунный полиглангулярный синдром типа I; IPEX — нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, X-сцепленная энтеропатия; PAE — периферическая антиген-экспрессирующая клетка; Th1 — Т-хелпер типа I; Th2 — Т-хелпер типа II. [Из: Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2068–2079]

Генетические ассоциации

Несмотря на то обстоятельство, что существует четкая тенденция к семейному течению APS-II и входящих в его состав нарушений, механизмы наследования представляются сложными (табл. 2.1). Вероятно, чувствительность определяется многочисленными генетическими локусами (наиболее сильный эффект оказывают HLA) и факторами окружающей среды. Для аутоиммунных заболеваний свойственны общие генетические факторы риска, включая HLA, ген А, связанный с главным комплексом гистосовместимости класса I (*MICA*), ген лимфоидной тирозинфосфатазы (*PTPN22*), антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (*CTLA4*) и ген *NACHT leucine-rich repeat protein 1* (*NLRP1* или *NALP1*). Кроме этого, генетическая чувствительность ряда аутоиммунных заболеваний, связанная с органоспецифиче-

скими полиморфизмами. К примеру, полиморфизм в различных нуклеотидных tandemных повторах, определяющих геном инсулина, ассоциируется с риском сахарного диабета 1-го типа [3].

Таблица 2.1. Генетические ассоциации с аутоиммунными заболеваниями

Ген	Предполагаемый механизм действия	Полиморфизм/Мутация	Заболевание	Наследование
HLA	Презентация антигена	DR3-DQ2/DR4-DQ8. DR3-DQ2. DR3-DQ2/DRB1*0404-DQ8. DR3-DQ2/DR4-DQ8. DR3 DR5	Сахарный диабет 1-го типа. Целиакия. Болезнь Аддисона. Болезнь Грейвса. Гипотиреоз	Мультигенное
MICA	Прайминг наивных Т-клеток	5, 5.1. 4, 5.1. 5.1	Сахарный диабет 1-го типа. Целиакия. Болезнь Аддисона	Мультигенное
PTPN22	Сигнальный путь Т-клеточных рецепторов с помощью взаимодействия с регуляторными киназами	Замена триптофана на аргинин в положении 620	Сахарный диабет 1-го типа. Системная красная волчанка. Ревматоидный артрит. Болезнь Грейвса. Гипотиреоз. Витилиго	Мультигенное
CTLA4	Рецепторы на активированных CD4 ⁺ и CD8 ⁺ Т-клетках; подавляется активация Т-клеток	CT60; CT60; +49A/G. CT60; +49A/G. ++49A/G. ++49A/G	Сахарный диабет 1-го типа. Болезнь Грейвса. Гипотиреоз. Целиакия. Болезнь Аддисона	Мультигенное
AIRE	Представление «периферического» антигена в вилочковой железе	Представлены множественные мутации	APS-I	Аутосомно-рецессивное
FOXP3	Фактор транскрипции — большое значение для созревания CD4 ⁺ /CD25 ⁺ регуляторных Т-клеток	Представлены множественные мутации	IPEX	X-сцепленное

Примечание. AIRE — аутоиммунный регулятор; CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4; FOXP3 — белок семейства Forkhead 3; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; IPEX — нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, X-сцепленная энтеропатия; MICA — ген A, связанный с главным комплексом гистосовместимости; PTPN22 — ген лимфоидной тирозинфосфатазы.

Гены главного комплекса гистосовместимости, обнаруженные на хромосоме 6, участвуют в патогенезе органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Эти гены находятся в неравновесном сцеплении друг с другом и кодируют белки, играющие важную роль в функционировании иммунной системы. Наибольшее значение в отношении генетики органоспецифических аутоиммунных заболеваний имеют HLA-гены классов I и II. Молекулярное генотипирование HLA позволило выявить многие подтипы более старых, серологически определенных аллелей, и уникальной генетической последовательности, кодирующей каждую полиморфную цепь молекул гистосовместимости, теперь присвоен уникальный идентификационный номер. Это хорошо иллюстрирует молекула DQ, представляющая собой молекулу гистосовместимости, наиболее тесно связанную с аутоиммунными эндокринными нарушениями. Каждой уникальной α- и β-цепи присвоен свой номер. Примерами служат номер DQA1*0501 для α-цепи и DQB1*0201 для β-цепи молекулы DQ (также называемой DQ2), которая часто кодируется гаплотипами DR3 (DRB1*0301). Гаплотип состоит из серии аллелей различных генов смежных участков хромосомы (например, аллели DQA1 и DQB1),

которые наследуются совместно. Генотип представляет собой комбинацию гаплотипов обеих хромосом. При тонком картировании HLA было показано сохранение HLA-A1/B8/DR3-гаплотипа в значительной степени, таким образом участок, содержащий приблизительно 2,9 млн нуклеотидных оснований, является невариабельным. Сохранение больших областей позволяет предполагать, что эти области генома наследуются без рекомбинации и состоят в очень тесном неравновесном сцеплении. Это в значительной степени затрудняет возможность определить, какой из генов в сохраняемой области ассоциируется с наличием заболевания и должен быть принят во внимание при оценке чувствительности к заболеванию, связанной с состоянием данного участка хромосомы.

Отчасти перекрестный риск аутоиммунного заболевания связан с генетической чувствительностью, особенно в рамках HLA. Так, в генотипе HLA связаны с наибольшим риском развития сахарного диабета 1-го типа локусы DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DQ8=DQA1*0301-DQB1*0302). Важность генотипа HLA в развитии сахарного диабета 1-го типа подчеркивается тем, что у сестры или брата пациента с этим заболеванием, унаследовавших тот же DR3-DQ2, DR4-DQ8, что и брат с сахарным диабетом 1-го типа, к 12 годам риск развития аутоиммунных реакций превышает 75%, а риск сахарного диабета — более 50% [4]. Для специфического подтипа DR4 данного гена DRB1*0404 показана тесная связь с болезнью Аддисона [5, 6]. Гаплотип DR3-DQ2 ассоциируется с развитием целиакии как в присутствии, так и при отсутствии [7, 8] сахарного диабета 1-го типа. Для этого гаплотипа выявлена также ассоциация с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [9], хотя существующие данные противоречат друг другу [10].

В то время как некоторые HLA-аллели повышают риск заболевания, другие ассоциируются с защитными свойствами. К примеру, DQ-аллели DQA1*0102-DQB1*0602 (которые обычно ассоциируются с DR2) обеспечивают надежную защиту от сахарного диабета А типа по доминантному типу [11], но вызывают повышение подверженности другому аутоиммунному заболеванию — рассеянному склерозу. Более того, эти протективные свойства нельзя считать общими для всех эндокринных аутоиммунных реакций, потому что DQB1*0602 не обеспечивает защиты от болезни Аддисона. DP — еще один ген в составе главного комплекса гистосовместимости, и было показано, что его полиморфизм 0402 ассоциируется со снижением риска у пациентов с HLA-генотипом наивысшего риска в отношении сахарного диабета 1-го типа (DR3/DR4) [1]. Эти [2] данные показывают, что чем больше исследователи узнают о роли генов в развитии болезни, тем лучше они смогут комбинировать различные генотипы и уточнять прогноз.

Ген MICA обеспечивает синтез белка, который экспрессируется в вилочковой железе и наивных CD8⁺Т-лимфоцитах. Показана ассоциация полиморфизмов гена MICA с сахарным диабетом 1-го типа [13], целиакией [14] и болезнью Аддисона [15]. Конкретный полиморфизм MICA, названный 5.1, связан с вставкой единственной пары оснований. Эта вставка приводит к преждевременному появлению стоп-кодона и укорочению белка. Данный полиморфизм влияет на риск болезни Аддисона у пациентов с аутоиммунными реакциями, ассоциированными с болезнью Аддисона.

Гены за пределами главного комплекса гистосовместимости также участвуют в патогенезе аутоиммунных нарушений. К примеру, ген PTPN22 кодирует белок лимфоидной тирозинфосфатазы. Последняя взаимодействует с регуляторными киназами, например CSK-киназой, и действует как ингибитор каскада сигналов от Т-клеточного рецептора. Специфический полиморфизм, ассоциированный с заменой триптофана на аргинин в положении 620 (R620W), блокирует взаимодействие лимфоидной тирозинфосфатазы с CSK-киназой [16]. В недавних работах было показано, что этот аллель может увеличивать развитие аутореактивных В-клеток [16, 17] и влиять на

внутриклеточный сигнальный путь в Т- и В-лимфоцитах [18]. Этот полиморфизм ассоциируется с сахарным диабетом 1-го типа [19], ревматоидным артритом [20], системной красной волчанкой [21], болезнью Грейвса [22] и витилиго [23], слабо связан с болезнью Аддисона [24]. Более того, показана ассоциация этого аллеля с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунным гипотиреозом в семьях, где у нескольких членов присутствует более одного аутоиммунного заболевания [24].

CTLA4 экспрессируется на активированных CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитах, где, как предполагают, обеспечивает негативную регуляцию [25]. Ряд полиморфизмов в гене *CTLA4* ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний. Полиморфизм, связанный с АТ-повторами, подавляет ингибиторную функцию *CTLA4* у пациентов с болезнью Грейвса [26]. Единственный нуклеотидный полиморфизм в 3'-нетранслированном участке, обозначенном как CT60, ассоциирован с болезнью Грейвса [27] и аутоиммунным гипотиреозом [28]. Дополнительный полиморфизм, получивший название *49A/G, связан с развитием целиакии в голландской популяции [29], аутоиммунным тиреоидитом [30] и болезнью Аддисона [31].

NALP1 регулирует работу врожденной иммунной системы. Сначала считали, что этот ген увеличивает риск витилиго [32] и других аутоиммунных заболеваний, а затем было показано, что он ассоциируется также с развитием болезни Аддисона и сахарного диабета 1-го типа [33].

Для органоспецифических вариантов генетического полиморфизма доказана ассоциация с развитием специфических аутоиммунных заболеваний. Так, полиморфизм в различных нуклеотидных tandemных повторах, предшествующих гену инсулина, предрасполагает к развитию сахарного диабета 1-го типа. Более высокое число tandemных повторов ассоциировано с усилением экспрессии инсулина в вилочковой железе и защитой от сахарного диабета 1-го типа [3]. Сходным образом полиморфизмы гена тиреоглобулина предрасполагают к развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [34].

Моногенные дефекты, например *AIRE* и *FOXP3*, вызывают полиорганные аутоиммунные реакции и описаны в разделах, посвященных соответствующей теме. Анализ мутаций гена *AIRE* показывает, что в целом он не играет роли в развитии APS-II или спорадической болезни Аддисона, поскольку лишь у 1 (1,1%) из 90 пациентов с болезнью Аддисона (не в составе APS-I) и у 1 (0,2%) из 576 пациентов в контрольной группе обнаружены мутации гена *AIRE* [31].

Факторы риска окружающей среды

Хотя известно, что генетика играет важную роль в развитии аутоиммунных реакций, генетическая предрасположенность — не единственный фактор риска. Так, при генотипе HLA с максимальным риском развития сахарного диабета 1-го типа (DR3-DQ2, DR4-DQ8) вероятность развития диабета составляет 1:20 [35]. Хотя это выше, чем риск в общей популяции, составляющий 1:200 к 20 годам, этот риск, безусловно, не стопроцентный. Таким образом, другие факторы (генетические и факторы окружающей среды) должны участвовать в развитии этих реакций. Некоторые авторы считают, что этими факторами могут быть именно триггеры со стороны окружающей среды.

В случае одного заболевания — целиакии — определяющий фактор окружающей среды известен точно: глютен. В таких исследованиях, как Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY — исследование аутоиммунного сахарного диабета у молодых людей), BabyDiab и Celiac Disease Autoimmunity Research (CEDAR — исследование аутоиммунных аспектов целиакии), в качестве фактора риска развития сахарного

диабета и целиакии было определено время первого употребления каши. У детей, получавших кашу с раннего возраста, аутоиммунные реакции, ассоциированные с сахарным диабетом и целиакией, развивались гораздо чаще, чем у детей, получавших кашу с более позднего возраста [36–38]. В эпидемиологических исследованиях показано, что употребление жира печени трески связано со снижением риска сахарного диабета 1-го типа. Жир печени трески содержит ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты и витамин D. В проспективных исследованиях высказано предположение, что сниженное потребление ω_3 -полиненасыщенных жиров повышает риск аутоиммунных реакций, ассоциированных с сахарным диабетом 1-го типа [39]. В ходе дальнейших исследований могут быть выявлены дополнительные ассоциации с факторами окружающей среды. Изменение характера питания, состава пищи и употребления таких лекарственных средств, как антибиотики, может изменить микрофлору кишечника. Исследования на животных показали, что изменение микрофлоры кишечника способно привести к развитию аутоиммунных заболеваний [40, 41]. В настоящее время изучают вероятность того, что взаимодействие между микрофлорой и реакциями врожденного иммунитета приводит к повышению частоты воспалительных реакций и повышению частоты всех аутоиммунных заболеваний, которые были изучены в последнее время [42, 43].

В качестве причины аутоиммунных реакций рассматривают вирусы и другие возбудители инфекций. К примеру, доказано, что внутриутробное поражение вирусом краснухи может вызывать развитие сахарного диабета 1-го типа. Исследование поджелудочной железы у пациентов с предиабетом (наличие аутоантител) и диабетом показало результаты, сходные с состоянием при вирусной инфекции этого органа [44, 45].

Такая связь не является причинно-следственной, и необходимы дальнейшие исследования, призванные выяснить, является ли эта находка значимым свидетельством в пользу данного фактора в запуске или усилении аутоиммунных реакций. Иммуноterapia, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, также может вызывать аутоиммунные реакции. Ярким примером служит лечение пациентов с рассеянным склерозом моноклональными антителами CD52. У 1/3 из 27 пациентов, получавших моноклональные антитела, появились аутоантитела к рецептору ТТГ [46] и развился гипертиреоз. Применение интерферона альфа для лечения гепатита ассоциируется с аутоиммунным поражением щитовидной железы [47] и сахарным диабетом 1-го типа [48]. Тяжелая гипогликемия связана с образованием аутоантител к инсулину при отсутствии терапии инсулином. Эта патология носит название «болезнь Хирата», ассоциируется с применением тиамозола (метимазола*) для лечения болезни Грейвса. Развитие болезни Хирата у этих пациентов ассоциируется с HLA-Bw62/Cw4/dr4, со специфическим аллелем drb (drb1*0406) [49].

Развитие органоспецифических аутоиммунных реакций

Аутоантитела, обладающие высокой специфичностью в отношении конкретного заболевания, появляются еще до его развития. Каждое специфическое аутоантитело взаимодействует с единственным аутоантигеном, хотя последние могут находиться в различных тканях. Мишени для аутоантител обычно не связаны, не являются родственными друг другу, за исключением того, что при органоспецифических аутоиммунных реакциях они экспрессируются в специфических клетках и клеточных участках. Антитела к островковым клеткам включают антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD — от англ. Glutamic Acid Decarboxylase), антитела к островковым клеткам 512 (ICA512; также именуемые антигеном-2 инсулиномы — IA-2), инсулин и последний из открытых — ZnT8 [50]. Целиакия ассоциируется с наличием

антител к тканевой трансглутаминазе. Болезнь Аддисона связана с наличием антител к 21-гидроксилазе.

С учетом того, что антитела могут выявляться еще до развития органной дисфункции, их обнаружение можно применить для скрининга пациентов с высоким риском развития аутоиммунных заболеваний и для выявления риска дополнительных аутоиммунных нарушений. Данный подход применяли в таких исследованиях, как TrialNet, в котором осуществляли скрининг родственников первой степени пациентов с сахарным диабетом 1-го типа для выявления наличия диабет-ассоциированных аутоантител. В этой и другой когортах риск развития сахарного диабета возрастает по мере увеличения количества аутоантител и их устойчивости.

Органоспецифические аутоантитела, выявляемые с помощью специальных методов, редко обнаруживают (приблизительно у 1 из 100 пациентов) в общей популяции, и их идентификация позволяет обозначить подгруппу людей с повышенным риском развития клинических проявлений заболевания. Экспрессия этих аутоантител может продолжаться в течение нескольких лет, до того как разовьются клинические проявления, а с течением времени могут формироваться дополнительные виды аутоантител. Скорость развития болезни в каждом случае значительно различается. Так, например, уже у годовалых детей может формироваться сахарный диабет 1-го типа*. В то же время у небольшого количества (5–10%) пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, диагностированным во взрослом возрасте, причиной бывают аутоиммунные реакции. Это может быть отчасти связано с генетическими факторами, потому что у пациентов, у которых развивается аутоиммунный диабет в более старшем возрасте, выше доля защитных аллелей DQB1*0602, хотя данный аллель даже у взрослых пациентов обеспечивает эффективную защиту [51].

И напротив, мы мало что знаем о специфичности патогенных Т-лимфоцитов. Поскольку известно, что кросс-реактивное распознавание патогенными клонами Т-лимфоцитов может определяться последовательностью всего четырех правильно расположенных аминокислот нонапептида, есть предположение, что каждый рецептор Т-лимфоцита может взаимодействовать с миллионом различных пептидов, и существует высокая вероятность определения характера аутоиммунных реакций кросс-реактивных Т-лимфоцитов. Значительным достижением в этой области стало открытие периферических антигенэкспрессирующих клеток в вилочковой железе и других лимфоидных тканях, которые вырабатывают такие аутоантигены, как инсулин. Минимальное содержание таких молекул в тимусе может внести значительный вклад в формирование иммунной толерантности. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) инсулина в вилочковой железе регулируется генетическими полиморфизмами гена инсулина, ассоциированными с риском развития сахарного диабета [3]. Есть также данные о том, что стромальные и лимфоидные клетки (CD11c⁺) селезенки, лимфатических узлов и кровеносного русла экспрессируют множество сходных друг с другом антител [52].

Нарушение функций желез

Нарушение функций органов формируется с течением времени и может включать промежуточный период, который характеризуется повышением уровня стимулирующих гормонов (ТТГ, АКТГ) на фоне нормального содержания ряда других гормонов (таких, как трийодтиронин, тироксин и кортизол). При разрушении значительной части железы формируется клинически выраженное заболевание.

* Не следует забывать о значительно большей, чем ранее полагали, вероятности особых моногенных форм сахарного диабета у этих детей. (Примеч. пер.)

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 1-ГО ТИПА

Клинические особенности

В табл. 2.2 представлено сравнение клинических характеристик синдромов APS-I и APS-II. В табл. 2.3 изложены клинические проявления и рекомендуемое наблюдение за пациентами с синдромом APS-I. Обратите внимание на различия между заболеваниями, в частности на склонность к развитию гипопаратиреоза и кандидоза при APS-I, фактически отсутствующую при APS-II. В то же время целиакия часто развивается при APS-II, но не при APS-I.

Таблица 2.2. Отличительные особенности аутоиммунного полигландулярного синдрома

Характеристика	APS-I	APS-II
Тип наследования	Аутосомно-рецессивное (страдают только братья и сестры)	Полигенное (поражение нескольких поколений)
Ассоциированный ген	Мутация гена AIRE	Ассоциация с HLA-DR3 и DR-4
Ассоциация с полом	Одинаковая частота	Преобладает у женщин
Возраст начала	Начало в раннем детском возрасте	Пиковый возраст 20–60 лет
Клинические проявления	Кожно-слизистый кандидоз. Гипопаратиреоз. Болезнь Аддисона	Сахарный диабет 1-го типа. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Болезнь Аддисона
Диагностические антитела	Антитела к интерферону	—

Таблица 2.3. Клинические особенности и рекомендуемые планы наблюдения за пациентами с аутоиммунным полигландулярным синдромом типов I и II

Входящие в состав синдрома заболевания	Частота в возрасте 40 лет, %	Рекомендуемые обследования
APS-I		
Болезнь Аддисона	79	Натрий, калий, АКТГ, кортизол, активность ренина в плазме крови, аутоантитела к 21-гидроксилазе
Диарея	18	Сбор анамнеза
Эктодермальная дисплазия	50–57	Физикальное обследование
Гипопаратиреоз	86	Кальций, фосфаты, ПТГ
Гепатит	17	Маркеры функций печени
Гипотиреоз	18	ТТГ, тиреоидная пероксидаза и/или аутоантитела к тиреоглобулину
Гипогонадизм у мужчин	26	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)/лютеинизирующий гормон (ЛГ)
Слизисто-кожный кандидоз	100	Физикальное обследование
Запор	21	Анамнез
Недостаточность яичников	72	ФСГ/ЛГ
Пернициозная анемия	31	Общий анализ крови, уровень витамина В ₁₂
Атрофия селезенки	15	Мазок крови на телецца Хауэлла–Жолли, число тромбоцитов, УЗИ при положительных результатах исследования
Сахарный диабет 1-го типа	23	Глюкоза, гемоглобин А _{1с} , диабет-ассоциированные аутоантитела (инсулин, GAD65, IA-2)
APS-II*		
Болезнь Аддисона	0,5	Аутоантитела к 21-гидроксилазе, тест со стимуляцией АКТГ при положительном результате
Алопеция	—	Физикальное обследование

Входящие в состав синдрома заболевания	Частота в возрасте 40 лет, %	Рекомендуемые обследования
Аутоиммунный гипотиреоз	15–30	ТТГ, тиреоидная пероксидаза и/или аутоантитела к тиреоглобулину
Целмакия	5–10	Аутоантитела к транскламиназе, биопсия тонкой кишки при положительном результате
Мозжечковая атаксия	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Гипофизит	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Идиопатическая блокада сердца	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Дефицит иммуноглобулина А	0,5	Содержание иммуноглобулина А
Myasthenia gravis	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Миокардит	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Пернициозная анемия	0,5–5	Аутоантитела к париетальным клеткам, общий анализ крови, уровень витамина В ₁₂ при положительном результате
Серозит	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Синдром мышечной скованности (так называемый синдром скованного человека)	Редко [†]	Определяется проявлениями заболевания
Витилиго	1–9	Физикальное обследование

* В популяции пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

[†] Редко описываемые заболевания у пациентов с APS-II; IA-2 — антиген-2 инсулиномы.

Синдром APS-I (MIM* 240300), также известный как синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APECED — от англ. Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy), характеризуется наличием классической триады наиболее часто встречаемых составляющих заболевания: кожно-слизистого кандидоза, аутоиммунного гипопаратиреоза и болезни Аддисона. У пациентов с синдромом APS-I повышен риск развития аутоиммунных заболеваний с поражением почти всех органов. Известно о развитии этого синдрома более чем у 140 пациентов**, в том числе в двух крупных сериях наблюдений в Финляндии [53–55] и США [56].

Из 89 пациентов, живущих в Финляндии и описанных Perheentupa, у всех был хронический кандидоз, у 86% — гипопаратиреоз, у 79% — болезнь Аддисона. Недостаточность половых желез (72% у женщин и 26% у мужчин) и гипоплазия эмали зубов (у 77% пациентов) — также часто отмечавшиеся признаки. К числу других, более редких, проявлений относятся алопеция (40%), витилиго (26%), мальабсорбция (18%), сахарный диабет 1-го типа (23%), пернициозная анемия (31%), хронический активный гепатит (17%) и гипотиреоз (18%) [53]. Частота большинства из этих компонентов достигает максимума на первом или втором десятилетии жизни, другие поражения присоединяются в течение многих десятков лет (рис. 2.3). Таким образом, данные о распространенности нарушений, входящих в состав синдрома APS-I, в значительной степени зависят от возраста завершения наблюдения за пациентом.

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

** Одна из самых крупных баз данных по этим пациентам (около 300 пациентов) находится в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (директор акад. РАН В.А. Петеркова). (Примеч. пер.)

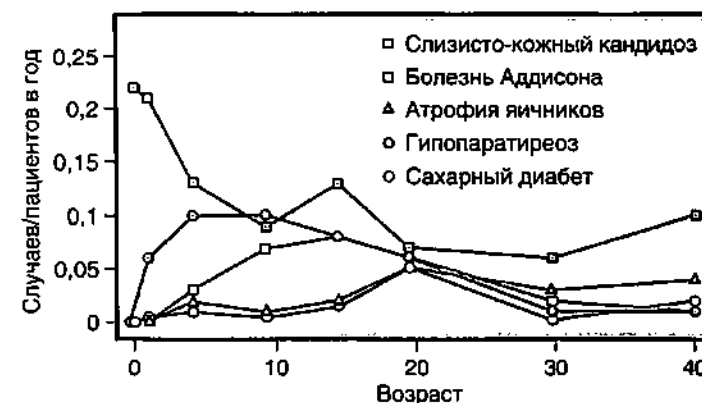


Рис. 2.3. Распространенность заболевания в зависимости от возраста пациентов с аутоиммунным полигандулярным синдромом 1-го типа (APS-I). [Из: Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002. Vol. 31. P. 295–320]

Как правило, APS-I выявляют в раннем детском возрасте. У грудных детей может развиваться хронический или рецидивирующий кожно-слизистый кандидоз в течение первого года жизни в сочетании с гипопаратиреозом и болезнью Аддисона. Однако новые компоненты способны присоединиться в любом возрасте. Порой проходит несколько десятков лет между установлением диагноза одного нарушения и развитием другого у того же самого пациента. Таким образом, пожизненное наблюдение имеет большое значение для раннего выявления дополнительных компонентов.

Рецидивирующий кандидоз часто поражает полость рта и ногти, реже — кожу и пищевод [53]. Хронический кандидоз полости рта может привести к атрофии с образованием участков, подозрительных на лейкоплакию. В этом случае у пациентов возрастает риск развития карциномы полости рта (с высоким уровнем смертности).

Еще один компонент этого синдрома — ectodermal dystrophy (проявляется образованием точечных лунок на ногтях, кератопатией и гипоплазией эмали). Эти клинические проявления не обусловлены гипопаратиреозом. Гипоплазия эмали может предшествовать возникновению гипопаратиреоза и, несмотря на адекватную заместительную терапию, способна влиять на формирование зубов после появления признаков гипопаратиреоза [57].

Friedman и соавт. сообщили о значительной частоте возникновения аспления и холелитиаза, как дополнительных проявлений синдрома APS-I. Атрофия селезенки может вызывать иммунодефицит. Хотя причина этого проявления неизвестна, оно встречается достаточно часто: у 15% пациентов отсутствует селезенка [53]. Наличие телец Хауэлла-Жолли в мазке периферической крови указывает на отсутствие селезенки. При выявлении этой патологии необходимы вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной и исследование титров антител в дальнейшем. Если адекватного ответа не удастся достичь, может потребоваться ежедневная профилактическая антибиотикотерапия.

Причина мальабсорбции со стеатореей неизвестна, как правило, это состояние носит преходящий характер и может усиливаться при возникновении гипокальциемии. Bereket и соавт. [59] сообщили о случаях выявления очаговой лимфангиэктазии кишечника при эндоскопической направленной биопсии. Для лечения недостаточности поджелудочной железы применяли циклоsporин [60]. Выявляют аутоантитела (например, триптофангидроксилазу, гистидиндекарбоксилазу), которые взаимодействуют с эндокринными клетками кишечника (энтерохромаффинными, вырабатывающими холецистокинин и энтерохромаффиноподобными клетками). Возникновение этих антител ассоциируется с утратой эндокринных клеток по данным биопсии и нарушениями функций желудочно-кишечного тракта [61, 62].

Генетика

APS-I наследуется по классическому менделевскому аутосомно-рецессивному типу и вызывается мутациями в гене *AIRE*, расположенном на коротком плече хромосомы 21 (соседние маркеры D21s49 и D21s171 на 21p22.3) [63]. Этот ген кодирует белок-регулятор транскрипции, который в большом количестве экспрессируется в антиген-презентирующих эпителиальных клетках вилочковой железы и небольшой группе клеток в лимфоидных тканях [2, 64]. Он локализован в ядре, и было показано, что мутации ассоциируются со снижением транскрипции репортерных продуктов [65, 66]. Была создана модель синдрома APS-I на мышах, и у мышей с отключенным геном *AIRE* спонтанно развивались аутоиммунные реакции. Подробный анализ антиген-презентирующих эпителиальных клеток вилочковой железы у мышей с отключенным геном *AIRE* показал, что эти клетки демонстрируют снижение экспрессии периферических тканеспецифических собственных антигенов, а также, что *AIRE* стимулирует экспрессию тысяч таких антигенов в этих клетках [2]. Более того, аутореактивные Т-клетки, обладающие специфичностью в отношении этих антигенов, могут избежать уничтожения в вилочковой железе при дефектном гене *AIRE* и стимуляции аутоиммунных реакций [67–69]. Таким образом, создается впечатление, что *AIRE* служит активатором транскрипции, который стимулирует экспрессию разнообразных собственных антигенов в тимусе с целью стимуляции толерантности центрального генеза (рис. 2.4).

У пациентов с APS-I были выявлены множественные мутации гена *AIRE*. В различных популяциях варьирует частота специфических мутаций. К примеру, на Сардинии делеция гена аминокислоты 257 выявлена в 90% мутантных аллелей. У 71% аллелей пациентов из Британии и 56% аллелей пациентов из США была идентифицирована делеция 136-й пары основания в экзоне 8. Анализ гаплотипов показал, что эта делеция возникает во многих случаях.

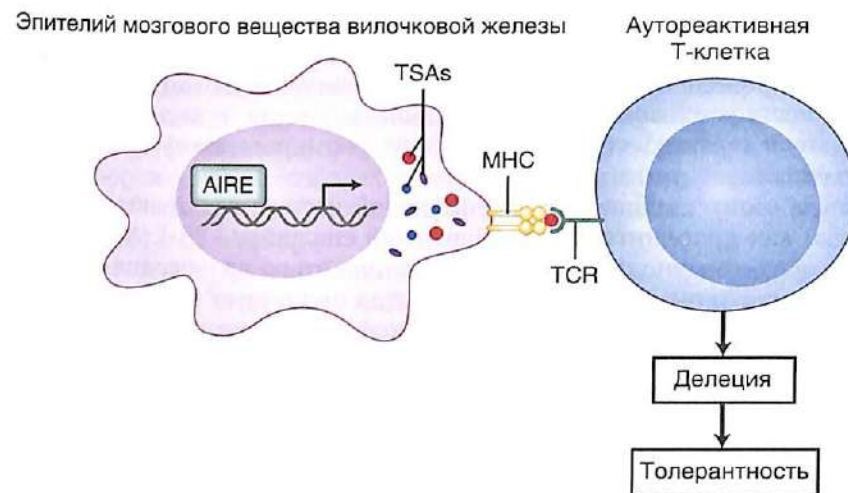


Рис. 2.4. Ген аутоиммунной регуляции *AIRE* поддерживает толерантность за счет стимуляции представления собственных антигенов в вилочковой железе. Слева показана клетка мозгового вещества тимуса, экспрессирующая *AIRE*. Последний стимулирует экспрессию тысяч различных тканеспецифических собственных антигенов (TSAs), к которым относятся многие белки, специфичные для эндокринных органов, такие как инсулин. Пептидные фрагменты этих TSA представляются на молекулах главного комплекса гистосовместимости (MHC) и стимулируют делеции для аутореактивных Т-лимфоцитов (справа), которые могут генерироваться в вилочковой железе в результате случайной перестройки генов Т-клеточного рецептора (TCR). Такие Т-клетки удаляются при их встрече с комплексом их антигена и MHC в тимусе, благодаря чему сохраняется иммунотолерантность

Большинство случаев APS-I ассоциировано с аутосомно-рецессивным наследованием. В редкой группе пациентов из Италии присутствовала мутация белка G228W, кодируемого геном *AIRE*, которая в гетерозиготном состоянии ассоциировалась с аутоиммунными процессами, что соответствует аутосомно-доминантному механизму наследования [70]. В модели этой мутации на мышах экспрессия собственных антигенов в вилочковой железе снижалась по сравнению с контрольной моделью, что объясняет возможный механизм данного наследования [71].

Диагностика

Диагноз APS очень вероятен при выявлении двух и более из основных нарушений (кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона). Следует предположить наличие этого синдрома у братьев и сестер пациента с диагностированным заболеванием, даже при наличии у них только одного из этих нарушений. Для выявления пациентов с синдромом APS-I может помочь секвенирование гена *AIRE* с целью выявления мутации. Любому пациенту с этими нарушениями показано тщательное наблюдение для выявления дополнительных развивающихся нарушений.

Почти у 100% пациентов с APS-I вне зависимости от возраста проведения скрининга были обнаружены аутоантитела к интерферонам α и ω [72]. Аутоантитела выявлены у пациентов с различными мутациями гена *AIRE*, они не присутствуют при других аутоиммунных заболеваниях. Было предложено использовать их для проведения скрининга пациентов с множественными аутоиммунными нарушениями на наличие APS-I. Неясно, имеют ли какое-либо клиническое значение эти антитела к интерферонам 1-го типа, поскольку у пациентов с этим заболеванием не повышена частота развития вирусных инфекций [53]. Напротив, показано, что у многих людей с APS-I присутствуют аутоантитела к интерлейкинам-17A, -17F и -22 [73, 74]. Это ключевые цитокины, которые определяют функцию Th17-Т-клеток. Результаты недавних работ показали, что снижение функций этих цитокинов, как и у пациентов с мутациями рецептора к интерлейкину-17, ассоциируется с повышением чувствительности к инфекциям, вызванным *Candida albicans* [75]. В свете этого создается впечатление, что чувствительность к инфицированию грибами рода *Candida* у пациентов с APS-I может быть связана с аутоиммунной реакцией в отношении этих эффекторных цитокинов.

Лечение и наблюдение

Лечение надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза не отличается от обычного в этих случаях, с учетом той особенности, что мальабсорбция может затруднять его проведение. С появлением пероральных активных противогрибковых препаратов, таких как флуконазол и кетоконазол, улучшились возможности лечения кожно-слизистого кандидоза. При прекращении терапии или снижении дозы препарата инфекция часто рецидивирует. Необходим тщательный мониторинг состояния пациентов, поскольку кетоконазол может нарушать синтез стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах, усиливать надпочечниковую недостаточность. Его применение также нередко транзитивно повышает уровень ферментов печени и иногда ведет к развитию гепатита. Применение флуконазола снижает частоту гепатита, при этом не подавляется образование стероидных гормонов при назначении в рекомендуемых дозах.

Есть сообщения о возникновении аутоантител, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями. Выявлены антитела к паращитовидной железе и надпочечникам. В то время как при изолированной болезни Аддисона и болезни Аддисона, ассоциированной с APS-II, основным аутоантигеном бывает

21-гидроксилаза, при болезни Аддисона, ассоциированной с APS-I, выявляют аутоантитела против 17 α -гидроксилазы и фермента, расщепляющего боковую цепь цитохрома P450 (CYP11A1) [76]. Сообщают о выявлении антител к триптофангидроксилазе при поражении кишечника, тирозингидроксилазе — при зональной алопеции, L-аминоацилдекарбоксилазе — при гепатите и витилиго, а также фенилаланингидроксилазе [77, 78] и обнаружении антител к фолликулам волос [79]. Tuomi и соавт. показали, что количество пациентов с APS-I, у которых выявляются аутоантитела к GAD65 (41%), значительно больше, чем число пациентов с сахарным диабетом. Это позволяет предполагать, что антитела к данному изолированному аутоантигену обладают низкой прогностической ценностью в отношении такой популяции пациентов [80]. Недавно были выявлены антитела к NALP5 у 49% пациентов с APS-I и гипопаратиреозом, но не у лиц с APS-I без гипопаратиреоза [81]. Скрининг на наличие аутоантител, ассоциированных с дополнительными аутоиммунными нарушениями, может оказаться полезным у пациентов с синдромом APS-I.

Рекомендуют проведение скрининга для раннего выявления новых нарушений до развития явных проявлений. Этот скрининг может включать исследование аутоантител, электролитов, уровня кальция и фосфора, оценку функций щитовидной железы и печени, мазок крови и определение уровня витамина B₁₂ в плазме крови. У пациентов с риском надпочечниковой недостаточности можно проводить скрининг путем измерения базального уровня АКТГ и активности ренина в плазме крови в горизонтальном положении с последующим изучением динамики при необходимости. Рекомендованы исследования состояния селезенки с УЗИ брюшной полости, мазка крови на наличие телец Хауэлла-Жолли при выявлении асплении, рекомендованы вакцинация против пневмококковой инфекции и антибиотикотерапия.

Есть сообщения о случаях эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с тяжелыми поражениями. Так, например, Ward и соавт. описали детей в возрасте 13 лет с кератоконъюнктивитом, гепатитом и тяжелой недостаточностью поджелудочной железы. Лечение циклоспорином привело к нормализации содержания жиров в стуле (от 31,5 до 2,5 г/сут).

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ 2-ГО ТИПА

Клинические проявления

APS-II (MIM 269200) определяется выявлением у одного пациента двух и более следующих проявлений: первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона), болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1-го типа А, первичного гипогонадизма, *myasthenia gravis* и целиакии. Также у людей с этим синдромом и у членов их семей повышается частота витилиго, алопеции, серозита и пернициозной анемии (см. табл. 2.3). APS-II встречается чаще, чем APS-I. Женщины страдают чаще мужчин, синдром развивается у взрослых и характеризуется семейным накоплением (см. табл. 2.2).

Если присутствует один из компонентов заболевания, другие встречаются чаще, чем в популяции в целом. Более того, даже при отсутствии клинически выраженного состояния отмечается циркуляция органоспецифических аутоантител. Так, у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа риск гипотиреоза составляет 15–20%, риск аутоиммунных реакций, связанных с целиакией, — 5–10%, риск надпочечниковых аутоиммунных реакций — 1,5%. Риск таких реакций повышается у родственников пациентов с синдромом APS-II. По нашим данным, в семьях пациентов с синдромом APS-II с болезнью Аддисона частота обнаружения аутоантител к 21-гидроксилазе (аутоантител, ассоциированных с болезнью Аддисона), островковым клеткам или

тканевой трансглутаминазе (аутоантител, ассоциированных с целиакией) составляла до 15% у родственников больных. Неизвестно, с какими исходными нарушениями связано развитие этого синдрома, но временные рамки и патогенез развития каждого из компонентов заболевания характеризуются определенным иммуногенетическим и иммунологическим сходством.

В связи с хроническим течением органоспецифических аутоиммунных реакций пациентам с этим синдромом и членам их семей необходимо регулярное обследование у эндокринолога. Родственникам больных с выявленным синдромом необходимо рассказать о ранних проявлениях основных компонентов заболевания (список представлен на интернет-сайте Центра Barbara Davis по лечению сахарного диабета [82]). У родственников пациентов с множественными нарушениями необходимо собрать анамнез, провести физикальное обследование, а также осуществлять скрининг каждые 3–5 лет с определением содержания аутоантител к островковым клеткам, ТТГ и витамина B₁₂ в сыворотке крови. При выявлении соответствующих проявлений заболевания или аутоантител к 21-гидроксилазе необходим ежегодный анализ базального уровня АКТГ со стимуляцией кортизоном**.

У 224 пациентов с болезнью Аддисона и синдромом APS-II, о которых сообщали Neufeld и соавт. [56], чаще всего встречались сахарный диабет 1-го типа и аутоиммунное заболевание щитовидной железы (52 и 69% пациентов соответственно). Другие компоненты диагностировали реже, они включали витилиго (5%) и недостаточность половых желез (4%). В итальянской когорте, включавшей более 600 участников, у большинства пациентов с болезнью Аддисона (86,7% после исключения пациентов с APS-I) установлены дополнительные аутоиммунные заболевания, чаще всего поражение щитовидной железы (56%) и сахарный диабет (12%). У значительной части пациентов зарегистрированы аутоиммунные реакции с поражением щитовидной железы (16%) и развитием сахарного диабета (8,8%), при этом заболевание не прогрессировало в среднем на протяжении 10 лет наблюдения [83]. Таким образом, тщательный мониторинг пациентов с болезнью Аддисона на предмет выявления других аутоиммунных заболеваний должен включать исследование щитовидной железы, скрининг на наличие сахарного диабета 1-го типа и синдром истощения яичников.

Среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа А аутоиммунные поражения щитовидной железы и целиакия встречаются с одинаковой частотой, что служит обоснованием проведения скрининга. Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе выявляют у 10–20% детей с сахарным диабетом 1-го типа. Частота выше у больных женского пола и возрастает у всех пациентов с возрастом и по мере увеличения продолжительности заболевания сахарным диабетом. У значительной части больных сахарным диабетом 1-го типа с наличием аутоантител к тиреоидной пероксидазе развивается заболевание щитовидной железы. В одном исследовании показано, что после более чем 15-летнего наблюдения у 80% пациентов с аутоантителами к тиреоидной пероксидазе и сахарным диабетом 1-го типа развивается гипотиреоз [84]. Однако в ряде исследований было зафиксировано, что в подгруппе пациентов без аутоантител также развивается заболевание щитовидной железы. Таким образом, пациентам с сахарным диабетом 1-го типа необходим ежегодный скрининг с оценкой уровня ТТГ, что служит правильным подходом с точки зрения соотношения цена/эффективность.

После обнаружения того факта, что тканевая трансглутаминаза — главный эндомизальный аутоантиген при целиакии, был разработан радиоиммунный анализ, который показал, что у 10–12% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа есть аутоантитела к тканевой трансглутаминазе [7]. Распространенность этих аутоантител была выше у пациентов с сахарным диабетом и наличием HLA-DQ2. У 1/3 DQ2-гомозиготных пациентов выявлена экспрессия антител к тканевой трансглутаминазе, что отража-

* Препарат 1–24 АКТГ, в Российской Федерации существует только пролонгированная форма — тетракозактид (Синактен депо*). (Примет. пер.)

ет влияние HLA-DQ2 на развитие как сахарного диабета 1-го типа, так и целиакии. У 70% пациентов с высоким титром антител при проведении биопсии было диагностировано заболевание [85]. Целиакия может быть обнаружена уже при первых проявлениях сахарного диабета 1-го типа, но также способна развиваться у людей с длительно текущим диабетом. Кроме того, в одной когорте было показано, что частота целиакии возрастает у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа — по сравнению с детьми с этим заболеванием. При отсутствии лечения симптоматическая целиакия также ассоциируется с повышением риска злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, особенно лимфомы. Анализ выживаемости пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и целиакией демонстрирует увеличение смертности у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и целиакией при длительности заболевания более 15 лет [87]. В настоящее время по-прежнему обсуждают частоту проведения скрининга и методы исследования. По меньшей мере, врачам следует знать о наличии связи между этими заболеваниями и по возможности проводить скрининг с помощью антител к тканевой трансглутаминазе. Если результаты положительные и подтверждаются при повторном анализе, рекомендована биопсия тонкой кишки для подтверждения целиакии, а при ее диагностировании — назначение безглютеновой диеты. У многих пациентов существует бессимптомная целиакия, которая, тем не менее, ассоциируется с развитием остеопении и нарушением роста.

Диагностика

Диагностика APS-2 требует понимания риска развития новых аутоиммунных заболеваний у пациента с уже выявленным аутоиммунным эндокринным заболеванием. Тщательность сбора анамнеза и физикальное обследование позволят выявить дополнительные аутоиммунные нарушения. Необходим скрининг как на наличие маркеров аутоиммунных болезней (органоспецифических аутоантител), так и на оценку функций эндокринных желез (например, уровень ТТГ).

После клонирования специфических аутоантигенов и разработки лабораторных методов с использованием рекомбинантных антигенов были разработаны улучшенные тесты для выявления ряда органоспецифических аутоантител. Этот радиоиммунный анализ превосходит методы исследования, основанные на иммунофлюоресценции с секцией тканей, например исследование на наличие антител к поверхности островковых клеток. Наиболее важной находкой могло бы стать выявление множественных аутоантигенов. Большинство эндокринных аутоантигенов представляет собой гормоны (например, инсулин) или ферменты, ассоциированные с различными эндокринными функциями: тиреоидная пероксидаза при тиреоидите; GAD, карбоксипептидаза H и ICA512/IA-2 при сахарном диабете 1-го типа, 17 α -гидроксилаза и 21-гидроксилаза при болезни Аддисона и фермент париетальных клеток H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатаза при пернициозной анемии.

При сахарном диабете 1-го типа четыре наиболее информативных методов исследования позволяют выявить аутоантитела, реагирующие с инсулином, — GAD65, ICA512/IA-2 и ZnT8 [50]. Радиоизотопный анализ на наличие аутоантител к 21-гидроксилазе при болезни Аддисона аналогично обеспечивает высокую специфичность и чувствительность метода. Появление аутоантител к надпочечникам, которые реагируют с рекомбинантной 21-гидроксилазой, обычно предшествует развитию болезни Аддисона. Скрининг с антителами к 21-гидроксилазе позволяет выявить пациентов, у которых присутствуют антитела, но в норме синтез кортизола в ответ на АКТГ. Ежегодный скрининг с оценкой базального уровня кортикотропина и (при необходимости) последующее исследование со стимуляцией козинтропином** слу-

жит эффективным способом выявления надпочечниковой недостаточности у пациентов с аутоантителами к 21-гидроксилазе.

В типичных случаях наличие аутоантител указывает на аутоиммунные заболевания или их риск, вызванные опосредованным Т-клетками разрушением желез. Вместе с тем сами аутоантитела также могут быть патогенными. Признак патогенных аутоантител — неонатальная форма заболевания после трансплацентарного прохождения аутоантител. Примерами могут служить неонатальная болезнь Грейвса (вследствие трансплацентарного переноса антител к рецепторам ТТГ) и неонатальная *myasthenia gravis* (с формированием аутоантител к рецептору ацетилхолина).

Лечение

Лечение отдельных нарушений в составе APS обсуждается в других разделах. Подходы, специфичные для APS-II, освещены здесь.

Для многих нарушений, составляющих данный синдром, характерны длительный подромальный период и ассоциация с синтезом аутоантител до возникновения клинических проявлений болезни. Таким образом, можно выявить пациентов с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний еще до возникновения клинических симптомов, и, если вовремя назначить правильное лечение, заболевание можно предотвратить. Это особенно важно для сахарного диабета 1-го типа А, но относится также к болезни Аддисона и гипогонадизму.

Тщательно исследованы подходы к профилактике у больных сахарным диабетом 1-го типа. Это возможно на разных этапах нарушения функций β -клеток. Лечение пациентов с генетическим риском без признаков аутоиммунных реакций приведет к тому, что терапию будут получать в том числе люди, у которых заболевание никогда не разовьется (первичная профилактика). Таким образом, любое вмешательство должно быть безопасным и простым в применении. В исследованиях по профилактике у пациентов с диабет-ассоциированными аутоантителами до развития нарушений метаболизма глюкозы (вторичная профилактика) можно использовать препараты с высоким риском нежелательных явлений. Для третичной профилактики сахарного диабета применяют иммуномодулирующие средства, обеспечивающие сохранение массы β -клеток в надежде индуцировать более длительный синтез С-пептида.

Первичную профилактику сахарного диабета 1-го типа проводят грудным детям с максимальным риском развития сахарного диабета 1-го типа, доказанным на основе данных семейного анамнеза или выявления специфических HLA-генотипов. У таких детей не должны выявляться диабет-ассоциированные аутоантитела. В исследованиях изучали подходы, основанные на коррекции диеты, включая безглютеновую диету, добавки на основе докозагексаеновой кислоты и мономерные смеси, не содержащие бычьего инсулина. До настоящего времени подобные меры не обеспечили профилактики образования диабет-ассоциированных аутоантител или развития диабета в крупномасштабных клинических исследованиях [88].

Выделяют антиген-специфическую (инсулин и GAD65) и антиген-неспецифическую (никотинамид) вторичную профилактику сахарного диабета 1-го типа. В этих исследованиях участвовали пациенты, у которых до развития диабета были выявлены диабет-ассоциированные аутоантитела. В некоторые исследования включали пациентов с такими нарушениями метаболизма глюкозы, как отклонение первой фазы инсулинового ответа и нарушение толерантности к глюкозе.

В крупном исследовании, проведенном Национальным институтом здоровья, — исследовании по профилактике диабета 1-го типа (Diabetes Prevention Trial Type 1) — использовали препараты инсулина для перорального и парентерального введения для профилактики сахарного диабета. Это исследование состояло из двух частей: внутривенного/подкожного введения инсулина пациентам из группы высокого риска (риск

* 1–24 АКТГ. (Примеч. пер.)

сахарного диабета >50% в течение 5 лет) и приема внутрь пациентами с умеренным риском (риск сахарного диабета 25–50% в течение 5 лет). Ни парентеральное введение [89], ни прием внутрь [90] препаратов инсулина не замедлили прогрессирования болезни. В то же время в подгруппе перорального применения был отмечен эффект от лечения у больных с более высоким уровнем аутоантител к инсулину на момент установления диагноза [90]. В настоящее время проходят новые исследования. Создается впечатление, что при субклиническом течении болезни Аддисона короткий курс глюкокортикоидов подавляет экспрессию аутоантител к надпочечникам и предотвращает их разрушение [91]. В настоящее время проводят исследования иммуномодулирующих препаратов (абатацепта и теплизумаба*) у пациентов с диабет-ассоциированными аутоантителами и нарушениями метаболизма глюкозы.

Ввиду аутоиммунной природы этих нарушений был проведен ряд исследований по иммуносупрессивным препаратам и иммуномодуляторам. Применение таких препаратов, как циклоспорин, позволило в некоторой степени сохранить секрецию инсулина. Вместе с тем, поскольку циклоспорин — нефротоксичный и потенциально онкогенный препарат, следует с осторожностью относиться к расширению области его применения. Исследуют новейшие иммуносупрессивные препараты (например, сиролимус), а также биологические препараты, например антитела к CD20 (ритуксимаб), абатацепт и немитогенные антитела к CD3, которые, как было показано, увеличивают период синтеза С-пептида, что приводит к снижению дозы инсулина в первый год лечения сахарного диабета по сравнению с контрольной группой [92–96].

Терапия левотироксином натрия может ускорить развитие аддисоновского криза у пациента с нелеченой надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом. Необходимо оценивать функции надпочечников у всех пациентов с гипотиреозом и подозрением на наличие APS до начала такого лечения. Снижение потребности в инсулине у больного инсулинзависимым сахарным диабетом может быть одним из наиболее ранних проявлений надпочечниковой недостаточности, которая развивается до возникновения гиперпигментации или электролитных нарушений.

ДРУГИЕ АУТОИММУННЫЕ СИНДРОМЫ С ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Редкие полиглангулярные синдромы указаны в табл. 2.4.

Таблица 2.4. Редкие полиглангулярные заболевания

Нарушение	Клинические проявления	Причина
Болезнь Хирата (синдром инсулинорезистентности)	Гипогликемия	Аутоантитела к инсулину. Ассоциируется с тиамазолом (метимазолом*)
IPEX	Сахарный диабет 1-го типа. Энтеропатия	Мутации гена <i>FOXP3</i>
Синдром Кэрна-Сэйра	Гипопаратиреоз. Первичная гонадная недостаточность. Неаутоиммунный диабет. Гипопитуитаризм	Делеции митохондриальной ДНК
Плазмоклеточная дискразия с полиневропатией, органомегалией, эндокринопатией, моноклональным плазмоклеточным расстройством и изменениями кожи (POEMS — от англ. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, and Skin changes)	Полиневропатия. Органомегалия. Сахарный диабет. Первичная гонадная недостаточность	Плазмоклеточная дискразия с синтезом М-белка и цитокинов

Окончание табл. 2.4

Нарушение	Клинические проявления	Причина
Опухоли вилочковой железы	<i>Myasthenia gravis</i> . Гипоглобулинемия. Аутоиммунные нарушения щитовидной железы. Надпочечниковая недостаточность	Тимомы
Инсулинорезистентность типа В	Тяжелая резистентность к инсулину	Аутоантитела к рецепторам инсулина
Синдром Вольфрама	Несахарный диабет. Неаутоиммунный диабет. Двусторонняя атрофия зрительного нерва. Нейросенсорная тугоухость	Мутации <i>WSF1</i> — гена, кодирующего вольфрамин

Примечание. IPEX — нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, X-сцепленная энтеропатия.

Нарушение иммунной регуляции, полиэндокринопатия, X-сцепленная энтеропатия

Синдром IPEX (MIM 340790, MIM 300292) был впервые описан в 1982 г. и представляет собой редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, которое характеризуется нарушением иммунной регуляции и приводит к развитию множественных аутоиммунных нарушений и ранней смерти (см. рис. 2.4). Оно вызвано мутациями гена *FOXP3*. Клиническая характеристика включает сахарный диабет 1-го типа А с очень ранним началом, тяжелую энтеропатию, ведущую к нарушению питания, и дерматит, по большей части приводящий к смерти в первые несколько лет жизни при отсутствии целенаправленного лечения. Также есть сообщения о таких нарушениях, как атопические реакции, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, гипотиреоз, лимфаденопатия, нефропатия и алоpecia (по данным обзора 2012 г.) [97]. При иммунологическом обследовании выявляют повышение уровня иммуноглобулина Е и эозинофилию, которые ассоциируются с заболеваниями, входящими в состав синдрома.

Идентификации *FOXP3* как гена, ассоциированного с синдромом IPEX, способствовало использование «*scurfy mouse** model». У этих мышей были проявления, сходные с таковыми у детей с синдромом IPEX. Показано, что ген, который ассоциирован с этим расстройством у *scurfy mouse*, отвечал за ДНК-связывающий белок с характеристиками фактора транскрипции [98]. Понимание функции этого гена было основано на наблюдениях, в которых имплантация вилочковой железы от *scurfy mouse* мышам с иммунокомпетентным статусом приводила к развитию заболевания, в то время как его трансплантация мышам с иммунонекомпетентным статусом не сопровождалась таким эффектом, а введение нормальных Т-клеток обеспечивало нормализацию фенотипа. Это позволяет предполагать роль регуляторных клеток в патогенезе данного заболевания. Участок хромосомы (Xp11.1–q13.3) ассоциируется с IPEX, и в большинстве обследованных семей выявлены мутации гена *FOXP3* [99]. *FOXP3* кодирует белок (forkhead box protein 3) — член «forkhead»-класса «winged helix»-транскрипционных факторов *FOXP3*. Экспрессируется в CD4⁺/CD25⁺-регуляторных Т-клетках [100]. Эти Т-клетки способны подавлять активацию других Т-клеток [100]. Таким образом, мутации гена *FOXP3* приводят к неспособности генерировать регуляторные Т-клетки и к развитию IPEX. Описаны пациенты с мутациями гена *FOXP3*. В целом более легкие нарушения ассоциируются с точечными мутациями или малыми делециями, которые не приводят к полному исчезновению *FOXP3*. Однако значитель-

* Мышь с поражением кожного покрова в виде чешуек. (Примеч. пер.)

ная вариабельность фенотипа с единственной мутацией позволяет предполагать, что другие гены или воздействие факторов окружающей среды могут играть важную роль в развитии нарушений.

Лечение направлено на коррекцию основного заболевания. На момент установления диагноза у детей может быть настолько выражена энтеропатия, что им нужны разгрузка кишечника и парентеральное питание. Для лечения сахарного диабета назначают инсулинотерапию. В начальной фазе лечения применяли иммуносупрессию с использованием ингибиторов кальцинейрина. В качестве радикального лечения применяют трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Это приводит к обратному развитию энтеропатии и других аутоиммунных нарушений [101]. В целом обратного развития подтвержденного сахарного диабета 1-го типа и заболеваний щитовидной железы не происходит. Однако есть сообщения о случаях обратного развития сахарного диабета 1-го типа у пациентов после симптоматической иммунотерапии гемопоэтическими стволовыми клетками [102]. Дополнительно сообщают о клиническом случае с восстановлением иммунной системы кишечника после восстановления костного мозга [103]. Также разрабатывают новейшие подходы к вставке функционального гена *FOXP3* в лимфоциты в виде генной терапии как дополнение к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или вместо нее [104, 105].

За последние несколько лет обнаружены нарушения, по клиническим характеристикам сходные с IPEX, но без мутаций в *FOXP3*. При этих нарушениях мутации в *IL2RA*, *STAT5b*, *STAT-1* и *ITCH* приводят к нарушению функций регуляторных Т-клеток, что подчеркивает важную роль этих клеточных популяций в поддержании иммунной толерантности.

Аутоантитела к рецептору инсулина

При этом редко выявляемом заболевании (зарегистрированы <100 пациентов), также известном как *инсулинорезистентность типа В*, или *акантокератодермия*, инсулинорезистентность вызвана присутствием антител к рецептору инсулина и антител к инсулину [106]. Приблизительно у 1/3 пациентов с такими антителами диагностировано ассоциированное аутоиммунное заболевание, например системная красная волчанка или синдром Шегрена. Есть сообщения о развитии артралгии, витилиго, алопеции, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, вторичной аменореи и наличии аутоиммунных нарушений в семейном анамнезе. У двух таких пациентов описаны аутоиммунные заболевания щитовидной железы, в одном случае развивался гипотиреоз, в другом выявлены антитела к щитовидной железе. Часто выявляют антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов, гиперглобулинемию, лейкопению и гипокплементию [107].

Основные клинические проявления связаны с антителами к рецепторам инсулина. Инсулинорезистентность чрезвычайно выражена, препарат инсулина в дозе до 175 000 ЕД внутривенно может оказаться неэффективным в плане снижения уровня глюкозы. Несмотря на гипергликемию и выраженную инсулинорезистентность, кетоацидоз возникает редко. Сахарный диабет может протекать по-разному, и у некоторых пациентов зафиксированы спонтанные ремиссии. У других же отмечена тяжелая гипогликемия (возможно, связанная с инсулиноподобным эффектом антител к рецептору инсулина, продемонстрированным *in vitro*) [108]. Акантокератодермия, вызванная гипертрофией и формированием складок при отсутствии других изменений кожи, связана с инсулинорезистентностью. Другие формы выраженной инсулинорезистентности при отсутствии антител к рецепторам также сопровождаются акантокератодермией. В Национальном институте здоровья был разработан режим лечения, который включал ритуксимаб, действующий на В-лимфоциты, при этом циклофосфамид и глюкокортикоиды в виде пульс-терапии успешно применяли для лечения этого редкого заболевания [108, 109].

Синдром POEMS

Компоненты мультисистемного расстройства POEMS (плазмноклеточная дискразия с полиневропатией, органомегалией, эндокринопатией, моноклональным плазмноклеточным расстройством и изменениями кожи), также известного как синдром Кроу-Фукасе (MIM 192240), включают сахарный диабет (3–36% пациентов), первичную гонадную недостаточность (55–89% пациентов), плазмноклеточную дискразию, склеротические изменения костей и невропатию [110]. Обычно отмечают тяжелую прогрессирующую сенсорно-моторную полиневропатию, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию и гиперпигментацию. При обследовании у пациентов выявляют плазмноклеточную дискразию и склеротические изменения костей. Пациенты обращаются ко врачу в возрасте 40–60 лет, и медиана выживаемости после установления диагноза составляет 14 лет [110, 111].

Патофизиология POEMS остается малоизученной. По существующим данным, в патогенезе этого заболевания участвуют цитокины, например интерлейкины-1А и -6, фактор некроза опухоли α , помимо М-белка. В ряде исследований показано, что повышение содержания фактора роста эндотелия сосудов коррелировало с состоянием пациента, и применение иммуносупрессивных препаратов позволило уменьшить выраженность симптомов заболевания и уровень фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на то обстоятельство, что этот фактор роста играет важную роль в развитии заболевания [112, 113]. Исследование терапевтической эффективности антител к фактору роста эндотелия сосудов обеспечит более четкое подтверждение этой гипотезы.

Предложены более четкие алгоритмы лечения POEMS [111]. К числу важных требований к лечению относятся разностороннее стартовое обследование, мониторинг для выявления составляющих этого синдрома, системная терапия по поводу патологии плазмцитов и облучение костных очагов. В отношении сахарного диабета эффективны небольшие дозы препаратов инсулина подкожно.

Синдром Кэрнса-Сэйра

Редкий синдром Кэрнса-Сэйра (MIM 530000), также известный как окулокраниосоматический синдром или окулокраниосоматический нейромышечный синдром с разрывами красных волокон, характеризуется миопатическими нарушениями, которые приводят к офтальмоплегии и прогрессирующей слабости в сочетании с тяжелыми эндокринными нарушениями, включая гипопаратиреоз, первичную гонадную недостаточность, сахарный диабет и гипопитуитаризм [114]. Кристаллические включения в митохондриях выявляют при биопсии мышц и обнаруживают в мозжечке. Связь между митохондриальными нарушениями и эндокринной патологией не изучена. Наличие антител к парашитовидным железам не описано, однако выявлены антитела к передней доле гипофиза и скелетной мускулатуре, соответственно, заболевание может включать аутоиммунные компоненты. К числу других нарушений относятся пигментный ретинит и сердечная блокада. Описана связь делеций митохондриальной ДНК с развитием синдрома Кэрнса-Сэйра [115]. Такие мутации обычно носят спорадический характер и не ассоциируются с наследственными синдромами.

Опухоли вилочковой железы

Вилочковая железа (тимус) — орган, состоящий из сложной ткани, в состав которой входит специализированный эндокринный эпителий, который синтезирует различные биологически активные пептиды, участвующие в контроле созревания Т-клеток. Этот эпителий происходит из нервного валика и содержит комплексные

ганглиозиды, реагирующие с моноклональными антителами (A2B5) и столбнячным токсином по типу, сходному с островками поджелудочной железы.

Заболевания, ассоциированные с тимоматами, сходны с таковыми при APS-II [116], однако частота конкретных нарушений различается. По данным одного обзора по пациентам с тимомой, *myasthenia gravis* была выявлена у 44% пациентов, аплазия эритроцитов — приблизительно у 20%, гипоглобулинемия — у 6%, аутоиммунные заболевания щитовидной железы — у 2%, надпочечниковая недостаточность — у 1 из 423 пациентов (0,24%). Вероятно, распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов с тимоматами недооценивают — с учетом частоты случаев невыявленных поражений щитовидной железы у пациентов с *myasthenia gravis*. Слизисто-кожный кандидоз у взрослых также диагностируют при развитии тимомы. Интересно, что в опубликованных недавно работах предполагают, что нарушения экспрессии гена *AIRE* и периферических антигенов может отчасти объяснять развитие аутоиммунных реакций у этих пациентов [117].

Синдром Вольфрама

Синдром Вольфрама (MIM 222300, хромосома 4; MIM 598500, митохондриальная) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое также носит название DIDMOAD (от англ. Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, progressive bilateral Optic Atrophy, and sensorineural Deafness — несахарный диабет, сахарный диабет, прогрессирующая двусторонняя атрофия зрительных нервов и нейросенсорная тугоухость). Кроме того, у большинства пациентов выражены неврологические и психические нарушения, которые могут стать причиной тяжелой инвалидизации. По данным МРТ были выявлены атрофические изменения головного мозга [118]. Сегрегационный анализ мутаций, выявленных при семейных и спорадических случаях синдрома Вольфрама, позволил обнаружить вольфрамин — трансмембранный белок массой 100 кДа, кодируемый геном *WFS1*, который локализуется в локусе 4p16.1.116. При генотипическом и фенотипическом анализе удалось идентифицировать фенотип, соответствующий тяжелому течению болезни (который характеризуется развитием неврологической патологии в первые 10 лет), у пациентов с укороченным белком и мутацией в его карбокси-конце [119].

Вольфрамин находится в эндоплазматическом ретикулуме [120] и выявляется в нейрональной и нейроэндокринной тканях [121]. В результате его экспрессии активируются ионные каналы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня кальция и может играть важную роль во внутриклеточном гомеостазе последнего [122]. Доказано, что при описанных мутациях *WFS1* снижается стабильность белка вольфрамина [123]. Вариативность фенотипов при этом состоянии может быть обусловлена связью с другими локусами, помимо *WFS1*.

Синдром Вольфрама — медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся также неаутоиммунной селективной деструкцией β -клеток поджелудочной железы. Этот процесс, как было показано на модели стволовых клеток, обусловлен усилением стресса эндоплазматического ретикулума в β -клетках [124]. Эта ассоциация, вероятно, результат экспрессии гена *WFS1*. Обычно первым проявлением становится сахарный диабет с началом в детском возрасте. Во всех представленных случаях сообщали о наличии сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, но показатели экспрессии других проявлений вариативны. Длительность течения сахарного диабета связана с развитием микрососудистых осложнений [123]. Есть сообщения и о других эндокринологических заболеваниях, таких как дефицит АКГГ и гормона роста [123]. В одной публикации описаны два ребенка — родственники с синдромом Вольфрама, мегалобластной и сидеробластной анемией, которые отвечали на лечение тиаминном. Кроме того, лечение тиаминном приводит к выраженному снижению потребности в инсулине [125].

Синдром Оменна

Синдром Оменна (MIM 603554) — синдром первичного иммунодефицита с аутоиммунными проявлениями, главным образом с поражением кожи и желудочно-кишечного тракта. Описаны мутации со снижением способности к рекомбинации рецепторов Т-клеток. В одном исследовании показано, что экспрессия гена *AIRE* в вилочковой железе двух пациентов с этим заболеванием была снижена, а также снижалась экспрессия периферических антигенов по сравнению с контрольной группой [111].

Хромосомные нарушения

Синдром Дауна, или трисомия по 21-й паре хромосом (MIM 190685), также увеличивает риск развития сахарного диабета 1-го типа, тиреоидита и целиакии. У пациентов с синдромом Тернера возрастает риск развития заболеваний щитовидной железы и целиакии. Рекомендуют проводить скрининг пациентов с трисомией по 21-й паре хромосом и синдромом Тернера для выявления аутоиммунных заболеваний на регулярной основе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании редких заболеваний, таких как APS-I и IPEx, мы начинаем лучше понимать процессы экспрессии периферических антигенов в вилочковой железе и развития регуляторных Т-клеток. Благодаря этому приобретаются бесценные знания о развитии иммунной системы в норме и ошибках, которые могут произойти и привести к аутоиммунным реакциям. Изучение этих редких болезней позволит лучше понять патофизиологию более распространенных аутоиммунных эндокринных заболеваний и может стать основой для разработки иммунологических методов их профилактики и лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramsey C., Winqvist O., Puhakka L. et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11. P. 397–409.
2. Anderson M.S., Venzani E.S., Klein L. et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein // *Science*. 2002. Vol. 298. P. 1395–1401.
3. Pugliese A., Zeller M., Fernandez A.Jr. et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDD2 susceptibility locus for type 1 diabetes // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 15. P. 293–297.
4. Aly T.A., Ide A., Jahromi M.M. et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 14 074–14 079.
5. Yu L., Brewer K.W., Gates S. et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase auto-antibodies and risk of progression to Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 328–335.
6. Myhre A.G., Undlien D.E., Lovas K. et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway auto-antibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 618–623.
7. Bao F., Yu L., Babu S. et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies // *J. Autoimmun.* 1999. Vol. 13, N 1. P. 143–148.
8. Hoffenberg E.J., MacKenzie T., Barriga K.J. et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease // *J. Pediatr.* 2003. Vol. 143. P. 308–314.
9. Levin L., Ban Y., Concepcion E. et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis // *Hum. Immunol.* 2004. Vol. 65. P. 640–647.

10. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A. et al. The influence of human leucocyte antigen (HLA) genes on autoimmune thyroid disease (AITD): results of studies in HLA-DR3 positive AITD families // *Clin. Endocrinol.* 2002. Vol. 57. P. 81–88.
11. Baisch J.M., Weeks T., Giles R. et al. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1836–1841.
12. Baschal E.E., Aly T.A., Babu S.R. et al. HLA-DPB1*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3-DQB1*0201/DR4-DQB1*0302 DAISY population // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 2405–2409.
13. Zake L.N., Ghaderi M., Park Y.S. et al. MHC class I chain-related gene alleles 5 and 5.1 are transmitted more frequently to type 1 diabetes offspring in HBDI families // *Ann. NY Acad. Sci.* 2002. Vol. 958. P. 309–311.
14. Bilbao J.R., Martin-Pagola A., Vitoria J.C. et al. HLA-DRB1 and MHC class I chain-related A haplotypes in Basque families with celiac disease // *Tissue Antigens.* 2002. Vol. 60, N 1. P. 71–76.
15. Park Y.S., Sanjeevi C.B., Robles D. et al. Additional association of intra-MHC genes, MICA and D6S273, with Addison's disease // *Tissue Antigens.* 2002. Vol. 60. P. 155–163.
16. Menard L., Saadoun D., Isnardi I. et al. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 3635–3644.
17. Habib T., Funk A., Rieck M. et al. Altered B cell homeostasis is associated with type 1 diabetes and carriers of the PTPN22 allelic variant // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. P. 487–496.
18. Cerosaletti K., Buckner J.H. Protein tyrosine phosphatases and type 1 diabetes: genetic and functional implications of PTPN2 and PTPN22 // *Rev. Diabet. Stud.* 2012. Vol. 9, N 4. P. 188–200.
19. Bottini N., Musumeci L., Alonso A. et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36. P. 337–338.
20. Van Oene M., Wintle R.F., Liu X. et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 1993–1998.
21. Orozco G., Sanchez E., Gonzalez-Gay M.A. et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 219–224.
22. Velaga M.R., Wilson V., Jennings C.E. et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5862–5865.
23. Canton L., Akhtar S., Gavalas N.G. et al. A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding lymphoid protein tyrosine phosphatase (PTPN22) confers susceptibility to generalised vitiligo // *Genes Immun.* 2005. Vol. 6. P. 584–587.
24. Criswell L.A., Pfeiffer K.A., Lum R.F. et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 561–571.
25. Vaidya B., Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150. P. 619–626.
26. Takara M., Kouki T., DeGroot L.J. CTLA-4 AT-repeat polymorphism reduces the inhibitory function of CTLA-4 in Graves' disease // *Thyroid.* 2003. Vol. 13. P. 1083–1089.
27. Ban Y., Concepcion E.S., Villanueva R. et al. Analysis of immune regulatory genes in familial and sporadic Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4562–4568.
28. Ban Y., Tozaki T., Taniyama M. et al. Association of a CTLA-4 3' untranslated region (CT60) single nucleotide polymorphism with autoimmune thyroid disease in the Japanese population // *Autoimmunity.* 2005. Vol. 38. P. 151–153.
29. Van Belzen M.J., Mulder C.J., Zhermakova A. et al. CTLA4 +49 A/G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients // *Eur. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 12. P. 782–785.
30. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A. et al. Analysis of the CTLA-4, CD28, and inducible costimulator (ICOS) genes in autoimmune thyroid disease // *Genes Immun.* 2003. Vol. 4. P. 586–593.
31. Vaidya B., Imrie H., Geatch D.R. et al. Association analysis of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and autoimmune regulator-1 (AIRE-1) genes in sporadic autoimmune Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 688–691.
32. Jin Y., Mailloux C.M., Gowan K. et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 1216–1225.
33. Magitta N.F., Boe Wolff A.S., Johansson S. et al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes // *Genes Immun.* 2009. Vol. 10. P. 120–124.
34. Tomer Y., Greenberg D.A., Concepcion E. et al. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 404–407.
35. Lambert A.P., Gillespie K.M., Thomson G. et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4037–4043.
36. Norris J.M., Barriga K., Hoffenberg E.J. et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 2343–2351.
37. Norris J.M., Barriga K., Klingensmith G. et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 1713–1720.
38. Ziegler A.G., Schmid S., Huber D. et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 1721–1728.
39. Norris J.M., Yin X., Lamb M.M. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes // *JAMA.* 2007. Vol. 298. P. 1420–1428.
40. Hara N., Alkanani A.K., Ir D. et al. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes // *Clin. Immunol.* 2013. Vol. 146. P. 112–119.
41. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes // *Nature.* 2008. Vol. 455. P. 1109–1113.
42. Endesfelder D., zu Castell W., Ardisson A. et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity // *Diabetes.* 2014. Vol. 63. P. 2006–2014.
43. Dunne J.L., Triplett E.W., Gevers D. et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Vol. 177. P. 30–37.
44. Kondrashova A., Hyoty H. Role of viruses and other microbes in the pathogenesis of type 1 diabetes // *Int. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 33. P. 284–295.
45. Schneider D.A., von Herrath M.G. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2014. Vol. 57. P. 2009–2018.
46. Coles A.J., Wing M., Smith S. et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 1691–1695.
47. Gisslinger H., Gilly B., Woloszczuk W. et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha // *Clin. Exp. Immunol.* 1992. Vol. 90. P. 363–367.
48. Bosi E., Minelli R., Bazzigaluppi E. et al. Fulminant autoimmune type 1 diabetes during interferon-alpha therapy: a case of Th1-mediated disease? // *Diabet Med.* 2001. Vol. 18, N 4. P. 329–332.
49. Uchigata Y., Kuwata S., Tsushima T. et al. Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 249–254.
50. Wenzlau J.M., Moua O., Sarkar S.A. et al. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1150. P. 256–259.
51. Lohmann T., Sessler J., Verloren H.J. et al. Distinct genetic and immunological features in patients with onset of IDDM before and after age 40 // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20, N 4. P. 524–529.
52. Gardner J.M., Devoss J.J., Friedman R.S. et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells // *Science.* 2008. Vol. 321. P. 843–847.
53. Perheentupa J. APS-1/APECED: the clinical disease and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002. Vol. 31. P. 295–320, vi.
54. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I. et al. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1829–1836.
55. Perheentupa J., Miettinen A. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Eisenbarth G.S. (ed.) Endocrine and Organ Specific Autoimmunity.* Austin, TX: RG Landes, 1999. P. 19–40.
56. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // *Medicine.* 1981. Vol. 60. P. 355–362.

57. Walls A.W., Soames J.V. Dental manifestations of autoimmune hypoparathyroidism // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1993. Vol. 75. P. 452–454.
58. Friedman T.C., Thomas P.M., Fleisher T.A. et al. Frequent occurrence of asplenism and cholelithiasis in patients with autoimmune polyglandular disease type I // *Am. J. Med.* 1991. Vol. 91. P. 625–630.
59. Bereket A., Lowenheim M., Blethen S.L. et al. Intestinal lymphangiectasia in a patient with autoimmune polyglandular disease type I and steatorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 933–935.
60. Ward L., Paquette J., Seidman E. et al. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 844–852.
61. Gianani R., Eisenbarth G.S. Autoimmunity to gastrointestinal endocrine cells in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1442–1444.
62. Hogenauer C., Meyer R.L., Netto G.J. et al. Malabsorption due to cholecystokinin deficiency in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 270–274.
63. Aaltonen J., Bjorsen P., Sandkuijl L. et al. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21 // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. P. 83–87.
64. Gardner J.M., Metzger T.C., McMahon E.J. et al. Extrathymic Aire-expressing cells are a distinct bone marrow-derived population that induce functional inactivation of CD4(+) T cells // *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 560–572.
65. Bjorsen P., Halonen M., Palvimo J.J. et al. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. Vol. 66. P. 378–392.
66. Halonen M., Kangas H., Ruppel T. et al. APECED-causing mutations in AIRE reveal the functional domains of the protein // *Hum. Mutat.* 2004. Vol. 23. P. 245–257.
67. DeVoss J., Hou Y., Johannes K. et al. Spontaneous autoimmunity prevented by thymic expression of a single self-antigen // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203. P. 2727–2735.
68. Anderson M.S., Venanzi E.S., Chen Z. et al. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance // *Immunity.* 2005. Vol. 23. P. 227–239.
69. Liston A., Lesage S., Wilson J. et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 350–354.
70. Cetani F., Barbesino G., Borsari S. et al. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 4747–4752.
71. Su M.A., Giang K., Zumer K. et al. Mechanisms of an autoimmunity syndrome in mice caused by a dominant mutation in Aire // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 1712–1726.
72. Meager A., Visvalingam K., Peterson P. et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I. // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3. P. e289.
73. Kisand K., Boe Wolff A.S., Podkrajsek K.T. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines // *J. Exp. Med.* 2010. Vol. 207. P. 299–308.
74. Puel A., Doffinger R., Natividad A. et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Exp. Med.* 2010. Vol. 207. P. 291–297.
75. Puel A., Cypowyj S., Bustamante J. et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity // *Science.* 2011. Vol. 332. P. 65–68.
76. Uibo R., Aavik E., Peterson P. et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450sc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. P. 323–328.
77. Ekwall O., Hedstrand H., Haavik J. et al. Pteridin-dependent hydroxy-lases as autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2944–2950.
78. Husebye E.S., Boe A.S., Rorsman F. et al. Inhibition of aromatic L-amino acid decarboxylase activity by human autoantibodies // *Clin. Exp. Immunol.* 2000. Vol. 120. P. 420–423.
79. Hedstrand H., Perheentupa J., Ekwall O. et al. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. P. 1054–1058.
80. Tuomi T., Bjorsen P., Falorni A. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 1488–1494.
81. Alimohammadi M., Bjorklund P., Hallgren A. et al. Autoimmune poly-endocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1018–1028.
82. Barbara Davis Center for Diabetes. Available at: <www.barbaradaviscenter.org>.
83. Betterle C., Scarpa R., Garelli S. et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169. P. 773–784.
84. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 1181–1185.
85. Hoffenberg E.J., Bao F., Eisenbarth G.S. et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 137. P. 356–360.
86. Tiberti C., Panimolle F., Bonamico M. et al. Long-standing type 1 diabetes: patients with adult-onset develop celiac-specific immunoreactivity more frequently than patients with childhood-onset diabetes, in a disease duration-dependent manner // *Acta Diabetol.* 2014. Vol. 51. P. 675–678.
87. Mollazadegan K., Sanders D.S., Ludvigsson J. et al. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes // *J. Intern. Med.* 2013. Vol. 274. P. 273–280.
88. Knip M., Akerblom H.K., Becker D. et al. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2014. Vol. 311. P. 2279–2287.
89. The Diabetes Prevention Trial – Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. N 22. P. 1685–1691.
90. Skyler J.S., Krischer J.P., Wolfsdorf J. et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial – Type 1 // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 1068–1076.
91. De Bellis A., Bizzarro A., Rossi R. et al. Remission of subclinical adreno-cortical failure in subjects with adrenal autoantibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 1002–1007.
92. Pescovitz M.D., Torgerson T.R., Ochs H.D. et al. Effect of rituximab on human in vivo antibody immune responses // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. N 6. P. 1295–1302.
93. Orban T., Bundy B., Becker D.J. et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. P. 1069–1075.
94. Rigby M.R., Di Meglio L.A., Rendell M.S. et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1, N 4. P. 284–294.
95. Lebastchi J., Deng S., Lebastchi A.H. et al. Immune therapy and beta-cell death in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. P. 1676–1680.
96. Herold K.C., Gitelman S.E., Willi S.M. et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial // *Diabetologia.* 2013. Vol. 56. P. 391–400.
97. d'Hennezel E., Bin Dhuban K., Torgerson T., Piccirillo C.A. The immuno-genetics of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome // *J. Med. Genet.* 2012. Vol. 49. P. 291–302.
98. Godfrey V.L., Wilkinson J.E., Russell L.B. X-linked lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mutant mouse // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol. 138. P. 1379–1387.
99. Chatila T.A., Blaese F., Ho N. et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106. P. R75–R81.
100. Walker M.R., Kasproutz D.J., Gersuk V.H. et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4⁺CD25⁺ T cells // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. P. 1437–1443.
101. Zhan H., Sinclair J., Adams S. et al. Immune reconstitution and recovery of FOXP3 (forkhead box P3)-expressing T cells after transplantation for IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121. P. e998–e1002.
102. Baud O., Goulet O., Canioni D. et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 1758–1762.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- У пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), часто выявляют дисфункцию надпочечников. Специфические ингибиторы протеаз, включая ритонавир, способны снижать метаболизм ингаляционных и инъекционных глюкокортикоидов.
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией часто развивается гипогонадизм, который обычно характеризуется низким или нормальным уровнем гонадотропина. Его нужно диагностировать у этой группы населения с помощью специфического анализа на свободный тестостерон с учетом повышенного содержания глобулина, связывающего половые гормоны.
- Среди ВИЧ-инфицированных частота переломов возрастает, что обусловлено множеством факторов, потенциально связанных с ускорением обновления костной ткани, дефицитом витамина D и дисфункцией половых желез.
- У ВИЧ-инфицированных возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с увеличением как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска, включая иммунологические и воспалительные факторы.
- Коррекция инсулинорезистентности, сахарного диабета и дислипидемии, распространенных у ВИЧ-инфицированных, может уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе.
- ВИЧ-ассоциированное истощение, характеризующееся саркопенией, следует отличать от ВИЧ-ассоциированного синдрома липодистрофии, для которого характерно уменьшение объема подкожной жировой клетчатки.
- Эндокринную терапию можно использовать для лечения саркопении при ВИЧ-ассоциированном истощении (тестостерон и препараты гормона роста) или уменьшения содержания висцерального жира (СТРГ) при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии.
- Лекарственные препараты, используемые при лечении ВИЧ-инфекции, оказывают многочисленные эндокринные и метаболические эффекты, в том числе воздействуют на метаболизм стероидов, функции половых желез, синтез витамина D, почечную экскрецию фосфатов, поглощение глюкозы и метаболизм липопротеинов очень низкой плотности.

ВИЧ-инфекция поражает до 34 млн пациентов во всем мире и более 1,4 млн человек в США. Во многих частях мира, например в странах Африки к югу от Сахары, ВИЧ остается эпидемическим заболеванием, поражающим приблизительно 23,5 млн человек [1]. Кроме того, количество ВИЧ-инфицированных быстро растет в Азии и других частях мира. Среди больных ВИЧ-инфекцией распространены эндокринные нарушения. Зарегистрированы поражения надпочечников, половых желез, щито-

103. Gambineri E., Ciullini Mannurita S., Robertson H. et al. Gut immune reconstitution in immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome after hematopoietic stem cell transplantation // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 135, N 1. P. 260–262.

104. Passerini L., Rossi Mel E., Sartirana C. et al. CD4(+) T cells from IPEX patients convert into functional and stable regulatory T cells by FOXP3 gene transfer // Sci Transl Med. 2013. Vol. 5, N 215. P. 215ra174.

105. Passerini L., Sio F.R., Porteus M.H. et al. Gene/cell therapy approaches for immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome // Curr. Gene Ther. 2014. Vol. 14, N 6. P. 422–428.

106. Kahn C.R., Flier J.S., Bar R.S. et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man // N. Engl. J. Med. 1976. Vol. 294. P. 739–745.

107. Flier J.S., Bar R.S., Muggeo M. et al. The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies: spontaneous remission or receptor proliferation with hypoglycemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 47. P. 985–995.

108. Malek R., Chong A.Y., Lupsa B.C. et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 3641–3647.

109. Manikas E.D., Isaac L., Semple R.K. et al. Successful treatment of type B insulin resistance with rituximab // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100, N 5. P. 1719–1722.

110. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome // Blood. 2003. Vol. 101. P. 2496–2506.

111. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies // Nat. Rev. Neurol. 2014. Vol. 10. P. 435–446.

112. Soubrier M., Dubost J.J., Serre A.F. et al. Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor // Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40. P. 786–787.

113. Watanabe O., Maruyama I., Arimura K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome // Muscle Nerve. 1998. Vol. 21. P. 1390–1397.

114. Harvey J.N., Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome // Clin. Endocrinol. 1992. Vol. 37. P. 97–103.

115. De Block C.E., De Leeuw I.H., Maassen J.A. et al. A novel 7301-bp deletion in mitochondrial DNA in a patient with Kearns-Sayre syndrome, diabetes mellitus, and primary amenorrhoea // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2004. Vol. 112. P. 80–83.

116. Combs R.M. Malignant thymoma, hyperthyroidism and immune disorder // South Med. J. 1968. Vol. 61. P. 337–341.

117. Cheng M.H., Fan U., Grewal N. et al. Acquired autoimmune polyglandular syndrome, thymoma, and an AIRE defect // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 764–766.

118. Rando T.A., Horton J.C., Layzer R.B. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging // Neurology. 1992. Vol. 42. P. 1220–1224.

119. Smith C.J., Crock P.A., King B.R. et al. Phenotype-genotype correlations in a series of Wolfram syndrome families // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 2003–2009.

120. Takeda K., Inoue H., Tanizawa Y. et al. WFS1 (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain // Hum. Mol. Genet. 2001. Vol. 10. P. 477–484.

121. Hofmann S., Philbrook C., Gerbitz K.D. et al. Wolfram syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product // Hum. Mol. Genet. 2003. Vol. 12. P. 2003–2012.

122. Osman A.A., Saito M., Makepeace C. et al. Wolframin expression induces novel ion channel activity in endoplasmic reticulum membranes and increases intracellular calcium // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 52 755–52 762.

123. Medlej R., Wasson J., Baz P. et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 1656–1661.

124. Shang L., Hua H., Foo K. et al. Beta-cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfram syndrome // Diabetes. 2014. Vol. 63. P. 923–933.

125. Borgna-Pignatti C., Marradi P., Pinelli L. et al. Thiamine-responsive anemia in DIDMOAD syndrome // J. Pediatr. 1989. Vol. 114. P. 405–410.

видной железы, костей, а также метаболические расстройства. ВИЧ-инфекция сама по себе, связанные с ней инфекционные агенты, активация иммунной системы, цитокины и антиретровирусные препараты могут влиять на эндокринную функцию. Эндокринные расстройства при ВИЧ-инфекции, например гипогонадизм, недостаточность надпочечников, сахарный диабет и потеря костной массы, способны привести к значительным осложнениям, поэтому их важно диагностировать. Взаимодействие между компонентами антиретровирусной терапии (АРТ) и специфическими лекарственными препаратами могут также способствовать возникновению эндокринных нарушений. Эндокринная терапия способна улучшить качество жизни пациентов и их выживаемость в долгосрочной перспективе путем воздействия на основные параметры метаболизма и композиционного состава тела, включая потерю мышечной массы (саркопению) при ВИЧ-ассоциированном истощении, перераспределение жировой ткани с потерей периферической и брюшной подкожной жировой клетчатки, а также относительную или абсолютную прибавку массы тела при центральном (висцеральном) ожирении у некоторых пациентов. Тем не менее диагностика и лечение могут быть сложными в связи с меняющимся пищевым статусом и эффектами разнообразных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции. Поскольку ВИЧ-инфицированные пациенты живут дольше в результате успешного применения антиретровирусных препаратов, неблагоприятные явления, возникающие при использовании этих лекарственных средств и развитии ВИЧ-ассоциированной иммунной дисфункции, привели к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических изменений, которые делают необходимыми вмешательство и долгосрочное лечение у эндокринолога. В данном разделе будут рассмотрены распространенность, механизмы и оптимальные стратегии лечения эндокринных нарушений у ВИЧ-инфицированных.

ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Дисфункцию надпочечников можно заподозрить у пациентов с далеко зашедшей ВИЧ-инфекцией при наличии усталости, гипонатриемии и других характерных признаков этого состояния. Хотя клинически выраженная дисфункция коры надпочечников у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита человека (СПИДом) встречается относительно редко, у этой группы населения можно выявить незначительное снижение функционального резерва коры надпочечников. Нарушение функций надпочечников чаще всего развивается в результате разрушения их ткани цитомегаловирусом (ЦМВ) у больных ВИЧ-инфекцией на поздней стадии, а также может быть вызвано лекарственными препаратами, гипоталамо-гипофизарными поражениями при оппортунистической инфекции, идиопатическим воспалением или разрушением тканей, а в редких случаях — резистентностью к кортизолу. Кроме того, среди ВИЧ-инфицированных с перераспределением жировой ткани возможны некоторые проявления синдрома Кушинга, однако истинная болезнь Иценко–Кушинга встречается редко.

Надпочечниковая недостаточность

Биохимические признаки надпочечниковой недостаточности часто выявляют у госпитализированных больных СПИДом, причем 17% из 74 пациентов, обследованных с помощью козинтропинового теста, продемонстрировали нарушение стимуляции надпочечниками секреции кортизола (на 60-й минуте <18 мкг/дл) в раннем исследовании. У 4% пациентов возникают клинические проявления надпочечниковой недостаточности [2]. Среди больных с ее клиническими проявлениями, в том числе

гипонатриемией, у 30% пациентов возможна недостаточность функционального резерва при использовании козинтропинового теста [3].

Надпочечниковая недостаточность, возникающая в связи с ВИЧ-инфекцией, чаще всего вызвана разрушением тканей надпочечников вследствие оппортунистических инфекций. ЦМВ-аденалит — наиболее распространенная причина, выявляемая приблизительно у 40–90% пациентов с ЦМВ-инфекцией по данным аутопсии. Тем не менее разрушение надпочечников, вызванное ЦМВ, обычно затрагивает менее 50% ткани органа, следовательно, вероятность развития надпочечниковой недостаточности невелика [4]. ЦМВ-инфекция редко развивается у пациентов с хорошо сохранившейся иммунной функцией на фоне новейшей высокоактивной АРТ. Другие микроорганизмы и процессы, участвующие в разрушении надпочечников при ВИЧ-инфекции, включают *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus*, а также кровоизлияния. Кроме того, поражения гипоталамо-гипофизарной системы, приводящие к вторичной надпочечниковой недостаточности, иногда могут быть вызваны патогенными микроорганизмами (например, токсоплазмой, *Cryptococcus* и ЦМВ). Идиопатический некроз аденогипофиза происходит примерно у 10% пациентов, по данным аутопсии, и может быть связан с прямым действием ВИЧ [5].

Избыток глюкокортикоидов: изменение метаболизма и резистентность к кортизолу

У ВИЧ-инфицированных возможно повышение содержания кортизола. Чаще всего его рассматривают как реакцию на стресс в сочетании с низкой массой тела или нарастанием тяжести заболевания. Исследования, демонстрирующие уменьшенное отношение дегидроэпиандростерона к кортизолу в козинтропиновом тесте, указывают на сдвиг надпочечникового метаболизма в сторону синтеза кортизола, что, возможно, происходит в результате недостаточности 17,20-лиазы [6]. Цитокиновая модуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может также способствовать повышению уровня кортизола. Было показано, что интерлейкин-1, вырабатываемый в срединном возвышении гипоталамуса, участвует в увеличении содержания КРГ и секреции АКТГ *in vitro* и в исследованиях на животных. Таким образом, усиленная секреция интерлейкина-1 инфицированными моноцитами в срединном возвышении — еще одна возможная причина повышенной секреции кортизола у ВИЧ-инфицированных. В свою очередь, более высокие уровни кортизола и его значительные суточные колебания могут привести к снижению активации Т-клеточного звена иммунитета [7]. В редких случаях у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией развивалась резистентность к глюкокортикоидам, а также симптомы болезни Аддисона, включая гиперпигментацию, в условиях гиперкортизонизма и повышенного уровня АКТГ.

Эффекты медикаментозного лечения

Лекарственные препараты могут способствовать развитию надпочечниковой недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией (табл. 3.1). Кетоконазол — противогрибковый препарат, ингибирует фермент, расщепляющий боковую цепь, и 11 β -гидроксилазу. Эти эффекты обычно не возникают при использовании флуконазола, итраконазола и других недавно введенных в использование производных имидазола. Фенитоин, опиаты и рифампицин в числе других препаратов влияют на метаболизм кортизола. К примеру, развитию надпочечниковой недостаточности может способствовать применение рифампицина при лечении больных туберкулезом со сниженным функциональным

резервом коры надпочечников. Мегэстрол, мощное синтетическое производное прогестерона, используемое в качестве стимулятора аппетита, обладает свойствами глюкокортикоидов и уменьшает количество АКТГ. Резкая отмена мегэстрола может ускорить развитие надпочечниковой недостаточности, и таких пациентов необходимо обследовать на наличие надпочечниковой недостаточности и при необходимости ввести глюкокортикоиды в дозе, соответствующей физиологическому уровню, после отмены мегэстрола. Кроме того, мегэстрол способен снизить функцию половых желез, которые также нужно исследовать во время и после лечения. При одновременном применении флутиказона и ритонавира были описаны случаи развития синдрома Кушинга вследствие ингибирования CYP3A4 ритонавиrom и возникающего в результате этого снижения метаболизма флутиказона. Такая комбинация препаратов может привести к развитию тяжелых проявлений избытка кортизола и возможной надпочечниковой недостаточности после прекращения приема флутиказона [8]. У таких пациентов отмечают очень низкое содержание кортизола и АКТГ, несмотря на симптомы гиперкортизолеми, в связи с подавлением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы повышенными концентрациями циркулирующего флутиказона. После прекращения приема флутиказона необходима длительная физиологическая заместительная терапия глюкокортикоидами до восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, надпочечниковая недостаточность была зарегистрирована приблизительно у 5% пациентов, получающих глюкокортикоиды внутрисуставно вместе с ингибиторами протеазы (ИП), особенно с ритонавиrom, при этом риск возрастает у тех пациентов, кому было сделано более двух инъекций за предшествующие 6 мес [9].

Таблица 3.1. Основные эндокринные и метаболические эффекты лекарственных средств, используемых в терапии ВИЧ-инфекции

Эндокринная система/метаболизм	Действующее лекарственное средство	Механизм действия	Эффект
Надпочечники	Ритонавир	Ингибитор CYP3A4, который снижает метаболизм флутиказона и, возможно, других глюкокортикоидов	Характерные признаки синдрома Кушинга с пониженными значениями показателя АКТГ/кортизол
	Кетоконазол	Ингибирование 11 β -гидроксилазы	Надпочечниковая недостаточность
	Мегэстрол	Синтетический прогестагенный препарат с глюкокортикоидными свойствами	Надпочечниковая недостаточность
	Рифампицин	Повышенный метаболизм кортизола	Надпочечниковая недостаточность
Гонадная	Мегэстрол	Снижение уровня гонадотропных гормонов	Гипогонадизм
	Кетоконазол	Ингибирует фермент, расщепляющий боковую цепь	Гипогонадизм
	ИП	Непостоянные эффекты вызывают гиперпролактинемию непосредственно или за счет антагонизма с дофамином	Возможный гипогонадизм
	Анаболические стероиды	Снижение уровня гонадотропных гормонов	Гипогонадизм
Щитовидная железа	Рифампицин	Увеличение печеночного клиренса тиреоидных гормонов	Снижение уровня тироксина
	Интерферон	Аутоиммунный тиреоидит	Преходящее действие на функции щитовидной железы
Вода и электролиты	Триметоприм	Структурное сходство с амилоридом с ингибированием канальцевой секреции калия	Гиперкалиемия
	Тенофовир	Фанкони-подобный синдром, потеря фосфатов	Гипокалиемия

Окончание табл. 3.1

Эндокринная система/метаболизм	Действующее лекарственное средство	Механизм действия	Эффект
Кальций	ИП	Преходящие эффекты, подавляющие 1 α -гидроксилирование 25-гидрокси-витамина D	Гипокалиемия
	Рифабутин	Индукция цитохром P450 и изменяет метаболизм витамина D	Недостаточность витамина D
	Фоскарнет натрия	Образование комплексов с кальцием	Снижение концентрации ионизированного кальция, магния
	Пентамидин	Потеря почками магния	Гипокалиемия
	Кетоконазол	Ингибирует синтез 1,25-дигидрокси-витамина D	Гипокалиемия
Костная ткань	Тенофовир	Потеря фосфатов и тубулопатия	Потеря костной массы
	Эфавиренз	Недостаток витамина D	Потеря костной массы
Глюкоза	ИП	Преходящие эффекты, ингибирование GLUT4-опосредованного транспорта глюкозы	Гипергликемия
	НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	Преходящие эффекты, ингибирование митохондриальной ДНК-полимеразы γ	Гипергликемия
	Пентамидин	Раздражение островковых клеток и высвобождение инсулина	Гипогликемия и последующая гипергликемия
Композиционный состав тела	ИП	Преходящие эффекты, ингибирующие сигнализацию через SREBP-1 и PPAR γ в подкожной жировой клетчатке	Потеря подкожной жировой клетчатки
	НИОТ	Преходящие эффекты, ингибирующие митохондриальную ДНК-полимеразу γ в подкожной жировой ткани	Потеря подкожной жировой клетчатки
Липиды	ИП	Преходящие эффекты, снижающие клиренс липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов, опосредованный липопротеинлипазой	Гипертриглицеридемия
	Анаболические стероиды	Возможное влияние на печеночную липазу и лецитин-холестерол-ацилтрансферазу	Низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)

Примечание. GLUT4 — глюкозный транспортер типа 4; SREB-1 — белок, связывающий стерол-регулирующие элементы 1; PPAR — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом.

Оценка клинического состояния

Необходимо обследовать ВИЧ-инфицированных с симптомами надпочечниковой недостаточности, особенно при выявлении гипонатриемии и факторов риска надпочечниковой недостаточности, например диссеминированной ЦМВ-инфекции, а также тех, кому недавно назначали мегэстрол. Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы следует осуществлять так же, как и у других пациентов с подозрением на дисфункцию надпочечников. Стимуляционный козонтропинный тест обычно служит первым этапом, за исключением пациентов с подозрением на недавнее развитие недостаточности гипоталамуса или гипофиза. У таких больных при отсутствии противопоказаний может возникнуть необходимость исследования утреннего уровня кортизола, проведения проб с метирапоном[®] или на толерант-

ность к инсулину. После подтверждения надпочечниковой недостаточности проводят пробу с АКТГ и соответствующие инструментальные исследования для определения локализации поражения. У пациентов с клиническими симптомами надпочечниковой недостаточности и повышенным уровнем кортизола возможна резистентность к кортизолу, которую диагностируют путем исследования глюкокортикоидных рецепторов моноцитов в крови. В то же время у больных с симптомами гиперфункции надпочечников и низким уровнем кортизола и АКТГ следует подозревать использование экзогенных глюкокортикоидов или взаимодействие с препаратами АРТ.

ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Дисфункция половых желез у мужчин

Дисфункция половых желез распространена среди ВИЧ-инфицированных мужчин с потерей массы тела на поздней стадии заболевания. Первоначальные исследования показали биохимические признаки гипогонадизма в сочетании с усугублением тяжести заболевания приблизительно у 50% мужчин, больных СПИДом. Среди ВИЧ-инфицированных мужчин с низкой массой тела гипогонадизм был отмечен у 20% [10]. Поздние исследования указывают на более низкую распространенность гипогонадизма (около 9–16% случаев) [11–13]. Механизмы гипогонадизма у ВИЧ-инфицированных могут быть обусловлены тяжелым заболеванием или влиянием недостаточного питания на секрецию гонадотропина, действием лекарственных средств или в более редких случаях разрушением тканей при оппортунистических инфекциях. Чаще всего гипогонадизм вторичен по своей природе при низких или нормальных (в случаях, когда ожидаемо отклонение) уровнях гонадотропина, как было у 91% пациентов со сниженным уровнем свободного тестостерона во время высокоактивной АРТ в швейцарской когорте ВИЧ-инфицированных [14]. Первичный гипогонадизм встречается реже и может быть вызван влиянием цитокинов на семенники: способностью фактора некроза опухоли ингибировать стероидогенез посредством воздействия на фермент расщепления боковой цепи, а также способностью интерлейкина-1 ингибировать стероидогенез клеток Лейдига и связывание ЛГ с клеткой Лейдига. Rochira и соавт. показали на группе мужчин, средний возраст которых составлял 45 лет, что уровень гонадотропинов был повышен у 16% обследованных; в качестве показателя для определения гипогонадизма в большой итальянской когорте использовали уровень общего тестостерона в утреннее время [12] (рис. 3.1). Об оппортунистических инфекциях яичек сообщают редко, и их вовлечение в патологический процесс при оппортунистических инфекциях или системных новообразованиях, включая ЦМВ, токсоплазмоз, саркому Капоши и тестикулярную лимфому, отмечен у ≤25% ВИЧ-инфицированных со СПИДом, хотя у нас мало данных, чтобы говорить о том, что первичный гипогонадизм развивается во всех подобных случаях.

Кроме того, ряд лекарственных средств может влиять на систему гипоталамус–гипофиз–половые железы. Кетоконазол ингибирует фермент расщепления боковой цепи и другие важные ферменты, участвующие в процессе стероидогенеза в яичках. Мегэстрол используют для повышения аппетита, а в качестве синтетического прогестагенного агента он подавляет секрецию гонадотропина и приводит к гипогонадизму. Терапия опиатами влияет на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и может привести к гипогонадотропному гипогонадизму.

Совсем недавно были описаны случаи повышения уровня пролактина и гинекомастии у ВИЧ-инфицированных пациентов. В исследовании «случай–контроль» гинекомастия отмечена у 1,8% из 2275 ВИЧ-инфицированных, подвергшихся тщательному скринингу. Она была связана с гипогонадизмом, гепатитом С и степенью



Рис. 3.1. Состояние половых желез в соответствии с пороговым значением общего сывороточного тестостерона, составляющим 300 нг/дл, и нормальным диапазоном показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ). [Из Rochira V, Zirilli L., Orlando G. et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era // PLoS One. 2011. Vol. 6. P. e28512, fig. 2]

липоатрофии (потеря подкожного жира, обусловленная применением активной АРТ). Концентрация ТТГ была несколько выше, хотя число лиц с гипотиреозом не увеличено [15]. Гиперпролактинемия зарегистрирована у 21% ВИЧ-инфицированных мужчин со стабильным течением ВИЧ-инфекции. Установлена ее связь с употреблением опиоидов и увеличением количества CD4-лимфоцитов, но не с изменениями композиционного состава тела или гинекомастией [16]. Также у пациентов, получавших ИП, описано повышение содержания пролактина в сочетании с галактореей. Механизм этого эффекта неясен и может относиться к прямой стимуляции секреции пролактина специфическими ИП или влиянию на систему P450 для потенцирования дофамин-антагонического действия других препаратов [17]. Агонисты дофамина следует с осторожностью назначать ВИЧ-инфицированным мужчинам, получающим ИП, из-за вероятности взаимодействия этих препаратов.

Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, увеличен у 30–55% ВИЧ-инфицированных. В свете этого рекомендовано ориентироваться на биодоступный или свободный тестостерон при диагностировании гипогонадизма, поскольку использование с этой целью общего тестостерона может привести к неправильной оценке распространенности истинного гипогонадизма в данной группе населения. Особенно стоит отметить, что анализы содержания свободного тестостерона с использованием его аналога не могут не зависеть от глобулина, связывающего половые гормоны, и соответственно их тоже не нужно использовать. В противоположность этому, определение содержания свободного тестостерона методом равновесного диализа или расчет с помощью принятой формулы наиболее целесообразны для выявления гипогонадизма среди ВИЧ-инфицированной популяции. К примеру, Monge и соавт. в рамках многоцентрового когортного исследования СПИДа (MACS — от англ. Multicenter AIDS Cohort Study) сравнили ВИЧ-инфицированных с нормальной массой тела и подхо-

щих неинфицированных пациентов во время АРТ. В этом исследовании содержание общего тестостерона у ВИЧ-инфицированных и не-ВИЧ-инфицированных пациентов было сходным, однако уровень свободного тестостерона, рассчитанный по уравнению Вермелена (Vermeulen), у ВИЧ-инфицированных пациентов был значительно ниже. Полагаясь только на значение общего тестостерона, можно упустить 33% пациентов с гипогонадизмом [11]. Проведение радиоиммунного анализа с использованием аналога общего или свободного тестостерона для диагностики гипогонадизма у ВИЧ-инфицированных пациентов не оправдано из-за низкой чувствительности, составляющей 25 и 33% соответственно [13].

Пациентам, у которых острые и хронические заболевания могут способствовать возникновению гипогонадизма, рекомендована повторная оценка функций половых желез путем измерения утреннего уровня биодоступного тестостерона непосредственно после разрешения болезни, так как эндогенная функция желез может восстанавливаться с улучшением состояния здоровья. Для пациентов, у которых сохраняется гипогонадизм, целесообразно проведение физиологической заместительной терапии тестостероном после соответствующего диагностического обследования для выяснения причины гипогонадизма. В отличие от потенциальной пользы специфических анаболических стероидов в коррекции сниженной массы тела при ВИЧ-ассоциированном истощении, применение анаболических стероидов в отдельности или в комбинации с тестостероном для лечения гипогонадизма у ВИЧ-инфицированных людей не дало никакого результата.

Дисфункция половых желез у женщин

Аменорея развивается приблизительно у 25% ВИЧ-инфицированных женщин и может быть следствием снижения синтеза гонадотропина, связанного со стрессом от заболевания. В противоположность этому, отсутствие овуляции можно отметить у 50% ВИЧ-инфицированных женщин в связи с сокращением количества CD4-лимфоцитов. Среди ВИЧ-инфицированных женщин с отсутствием овуляций изменения менструальной функции регистрируют в 3 раза чаще по сравнению с пациентками с нормальным течением овуляций. Наступление ранней менопаузы отмечено более чем у 8% ВИЧ-инфицированных женщин [18].

Содержание андрогенов у таких пациенток часто снижено. В одном исследовании уровень андрогенов, оцениваемый с использованием анализа на свободный тестостерон, был ниже более чем у 50% ВИЧ-инфицированных женщин со значимой потерей массы тела и более чем у 1/3 пациенток без потери массы тела по сравнению со здоровыми женщинами соответствующего возраста [19]. Механизмы недостаточности андрогенов при ВИЧ-инфекции могут быть частично связаны со сдвигом внутринадпочечникового метаболизма в сторону синтеза кортизола и уменьшения синтеза андрогенов, особенно у женщин со значительным снижением массы тела (см. раздел «Функции надпочечников»).

ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изменение показателей функций щитовидной железы распространено у ВИЧ-инфицированных пациентов. Уровень тироксин-связывающего глобулина у них увеличен и обратно пропорционален количеству CD4-лимфоцитов [20]. Отклонение от нормы результатов исследования функций щитовидной железы может быть вызвано стрессом у пациентов с прогрессирующим заболеванием или сопутствующей патологией, как и у других пациентов с синдромом псевдодисфункции щитовидной железы. Тем не менее некоторые исследования взрослых людей показали, что содержание

реверсивного трийодтиронина не повышается на фоне снижения количества трийодтиронина, хотя этого можно было бы ожидать при заболеваниях, не связанных с поражением щитовидной железы [3]. У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией по мере нарастания тяжести заболевания снижается уровень трийодтиронина, повышается содержание тироксин-связывающего глобулина и уменьшается количество реверсивного трийодтиронина.

Наряду с синдромом псевдодисфункции щитовидной железы крупные скрининговые исследования показали повышенную распространенность первичного гипотиреоза у ВИЧ-инфицированных. В недавних исследованиях изучали распространенность дисфункции щитовидной железы в эру высокоактивной АРТ. В одном исследовании с участием 1565 ВИЧ-инфицированных пациентов распространенность клинически выраженного гипотиреоза составила 2,5%, а клинически выраженного гипертиреоза — 1%. У большей части пациентов был отмечен субклинический гипотиреоз (4%), а также отклонения от нормы результатов исследования щитовидной железы, связанные заболеваниями других органов (17%). И наоборот, у 76% пациентов функции щитовидной железы были в норме. Терапия ВИЧ-инфекции и специфические антиретровирусные препараты не вызывают дисфункции щитовидной железы [21]. На выборке из 2437 ВИЧ-инфицированных Нельсон и соавт. продемонстрировали, что показатели распространенности гипертиреоза и гипотиреоза в отдельности составляют 1% [22]. Использование специфических антиретровирусных препаратов, включая ИП и эфавиренз, ассоциировалось с дисфункцией щитовидной железы, однако такой результат был получен не во всех исследованиях.

Увеличение содержания ТТГ было продемонстрировано у детей в возрасте 1,5 года с отставанием в физическом развитии. Концентрация тироксина была нормальной, но тесты на тиреотропин-рилизинг-гормон показали патологическое усиление ответа со стороны ТТГ, а также ускорение темпов роста в ответ на применение гормонов щитовидной железы [23]. Фундаро и соавт. продемонстрировали увеличение уровня антител к тиреоглобулину у 34% ВИЧ-инфицированных детей с клиническими симптомами [24]. Повышенное содержание ТТГ было обнаружено у 28% ВИЧ-инфицированных детей, особенно при тяжелом иммунодефиците. В противоположность этому, в более крупном исследовании детей, инфицированных в перинатальном периоде, было обнаружено снижение количества общего трийодтиронина, общего и свободного тироксина, а также повышение содержания реверсивного трийодтиронина, тироксин-связывающего глобулина и ТТГ с отрицательными результатами теста на аутоантитела. Это свидетельствует о картине псевдодисфункции щитовидной железы, особенно у пациентов с тяжелым иммунодефицитом. ВИЧ-инфицированных детей с задержкой физического развития нужно обследовать на наличие истинного гипотиреоза, однако чаще исследования функций щитовидной железы будут отражать заболевания других органов и тяжесть иммунных нарушений [25].

В последнее время дисфункцию щитовидной железы описывают вместе с синдромом восстановления иммунитета, при котором аутоиммунное заболевание щитовидной железы возникает в связи с использованием активной АРТ и улучшением иммунной функции, как правило, в сроки от 12 до 36 мес после начала АРТ [26]. В этом контексте наиболее часто сообщают о болезни Грейвса. Распространенность заболеваний щитовидной железы, предположительно связанных с восстановлением иммунитета, с началом высокоактивной АРТ составила 3% у женщин и 0,2% у мужчин [27]. Также описывают развитие болезни Грейвса после проведения терапии интерлейкином-2 у ВИЧ-инфицированных [28].

В дополнение к аутоиммунным причинам есть сообщения о заболеваниях щитовидной железы, связанных с морфологическими изменениями и инфекциями, поражающими железу, у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пневмоцистный тиреоидит

вызывает картину заболевания, сходную с тиреоидитом, характеризующуюся гипертиреозом, за которым следует гипотиреоз, снижением поглощения радиофармпрепарата при сканировании, уплотнением и болезненностью железы. Пневмоцистный тиреоидит может возникнуть в результате использования ингаляционного пентамида на фоне внелегочных пневмоцистных инфекций.

У больных СПИДом в щитовидной железе при аутопсии обнаружены ЦМВ, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus* и СК, но не было связи с клинически выраженным поражением щитовидной железы. Есть данные о клинических проявлениях абсцессов в щитовидной железе, вызванных *Aspergillus* и *Rhodococcus equi*. Также имеются сообщения о том, что изменения гипоталамуса/гипофиза под воздействием оппортунистических инфекций, таких как токсоплазмоз и ЦМВ-инфекция, способны вызывать вторичный гипотиреоз.

На функции щитовидной железы могут оказывать воздействие лекарственные препараты. Рифампицин влияет на печеночный клиренс тироксина, а применение интерферонов связано с увеличением частоты аутоиммунного гипотиреоза.

ВОДНО-СОЛЕВОЙ БАЛАНС

У больных СПИДом часто возникают нарушения водно-солевого баланса. Гипонатриемия развивается более чем у 50% больных и чаще всего связана с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Также часто отмечается гиперкалиемия, которая может появиться на фоне приема различных лекарственных средств, таких как триметоприм. Реже гиперкалиемия может быть связана с надпочечниковой недостаточностью.

Натрий

Гипонатриемия (концентрация натрия <130 ммоль/л) развивается у 40–60% госпитализированных больных СПИДом и 20% амбулаторных больных. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (пациенты с гиперволемией, низким уровнем натрия в сыворотке крови, а также неадекватно повышенной осмолярностью мочи) диагностируют у 23–47% пациентов с гипонатриемией. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона может быть вызван различными инфекциями и опухолями. Его купируют ограничением приема жидкости и введением гипертонических растворов в тяжелых случаях.

Надпочечниковая недостаточность зарегистрирована у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов с дегидратацией и гипонатриемией [29]. Дегидратация (диарея, рвота) с избытком осмотически свободной воды и нарушением ее удаления (ВИЧ-нефропатия) может привести к гипонатриемии у ВИЧ-инфицированных, особенно находящихся на стационарном лечении. Терапию обеспечивают восполнением объема жидкости. Гипорениновый гипоальдостеронизм [30], как правило, связанный с гиперкалиемией, может быть еще одной причиной гипонатриемии, и для его лечения применяют минералокортикоиды. Использование лекарственных средств, таких как видабалин®, миконазол и пентамидин, связано с гипонатриемией неизвестной этиологии. Гипернатриемия может быть вызвана индуцированным фоскарнетом натрия несхарным почечным диабетом.

Калий

Гиперкалиемия присутствует у 20–53% пациентов со СПИДом, получающих триметоприм, из-за его структурного сходства с амилоридом и ингибирования каналъ-

цевой экскреции калия [31]. Другие возможные причины включают пентамидин-ассоциированную каналцевую нефропатию, ВИЧ-нефропатию (гломерулосклероз), первичную надпочечниковую недостаточность и в редких случаях гипорениновый гипоальдостеронизм. Физиологические исследования и изучение баланса калия у ВИЧ-инфицированных также свидетельствуют о неадекватном ответе со стороны альдостерона на гиперкалиемию у больных ВИЧ-инфекцией. Фанкони-подобный синдром с каналцевой дисфункцией, потерей фосфатов и гипокалиемией был описан при использовании тенофовира, реже адефовира®, цидофовира® и диданозина [32].

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ КОСТЕЙ

Гомеостаз кальция

Гипокальциемия часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов. На основе показателей концентрации кальция с поправкой на уровень альбумина она была обнаружена у 6,5% пациентов из крупной когорты ВИЧ-инфицированных со СПИДом. Уровень кальция постепенно снижался по мере прогрессирования заболевания. Среди пациентов с гипокальциемией у 48% отмечен дефицит витамина D, а ожидаемого увеличения содержания ПТГ у большинства не было [33]. Jaeger и соавт. продемонстрировали снижение секреции ПТГ у больных СПИДом с сильно ослабленной иммунной реакцией, механизм которого неизвестен [34]. Кроме того, снижение количества ПТГ возможно в условиях гипомagneмии при тяжелом заболевании или в связи с потерей магния почками. Дефицит витамина D может быть вызван нарушением всасывания при СПИД-энтеропатии или специфическими эффектами антиретровирусных препаратов (например, ингибированием 1 α -гидроксилирования 25-гидроксивитамина D при использовании ИП) [35]. Выраженная недостаточность витамина D алиментарного происхождения также была описана у ВИЧ-инфицированных детей. За последнее время Earle и соавт. описали три случая синдрома Фанкони у ВИЧ-инфицированных взрослых, характеризующегося усилением экскреции фосфатов и остеомалацией в связи с применением тенофовира и цидофовира® [36]. Остеомалация была связана с использованием рифабутина для элиминации *Mycobacterium avium-intracellulare* у ВИЧ-инфицированного пациента. Рифабутин индуцирует цитохром P450, что может повлиять на метаболизм витамина D. Другие препараты, индуцирующие P450, могут оказывать такой же эффект. Ряд лекарственных средств влияет на гомеостаз кальция (см. табл. 3.1). Фоскарнет натрия образует комплексы с кальцием, что снижает количество ионизированного кальция и может также вызвать серьезную гипомagneмию. Терапия пентамидином ассоциируется с потерей магния почками и тяжелой гипомagneмией, которая, в свою очередь, способна привести к гипокальциемии за счет снижения высвобождения ПТГ и чувствительности к циркулирующему ПТГ. Кетоконазол ингибирует синтез 1,25-дигидроксивитамина D. У пациентов с ВИЧ-инфекцией гиперкальциемия может быть вызвана чрезмерным синтезом 1,25-дигидроксивитамина D на фоне гранулематозного поражения (туберкулеза) или лимфомы; локальной резорбцией кости остеокластами вследствие диссеминированной ЦМВ-инфекции; активацией Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа протеина, родственного ПТГ. Гиперкальциемия, связанная с восстановлением иммунитета, была описана на фоне начала проведения АРТ у больных туберкулезом, у которых восстановление иммунной системы приводило к повышенной гранулематозной активности и синтезу 1,25-дигидроксивитамина D [37].

Потеря костной массы: распространенность, этиологические факторы и принципы лечения

Последние исследования, проведенные во время АРТ, дают оценку распространенности и факторов риска прогрессирования потери костной массы у ВИЧ-инфицированных. Wojcik и соавт. обследовали 671 пациента с ВИЧ-инфекцией и обнаружили остеопению у 47,5% и остеопороз у 23% [38]. Темпы прогрессирования до формирования остеопении и остеопороза составили соответственно 12,5 и 15,6% в течение 2,5 года наблюдения, 18 и 29% в течение 5 лет наблюдения. В этой большой когорте факторами, связанными с прогрессированием потери костной массы, были возраст, принадлежность к мужскому полу, более низкий индекс массы тела (ИМТ), использование ИП и тенофовира [38]. Значительная потеря костной массы также была обнаружена среди ВИЧ-инфицированных женщин в постменопаузе, и это проявление нарастало с течением времени после наступления менопаузы, а также при наличии традиционных факторов риска, связанных с потерей костной ткани. В продольном анализе ВИЧ-инфицированных женщин в постменопаузе Yin и соавт. продемонстрировали увеличение содержания маркеров резорбции кости и потери костной массы в пересчете на год у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными представителями контрольной группы (рис. 3.2) [39].

На костную ткань у ВИЧ-инфицированных пациентов могут повлиять специфические эффекты АРТ. В исследованиях показано, что переход на режим, основанный на приеме тенофовира, обуславливает потерю костной массы и усиление метаболизма костной ткани [40, 41] (рис. 3.3). Убедительные доказательства эффекта тенофовира отображены в исследованиях, в которых пациентам из группы риска инфицирования ВИЧ давали тенофовир в качестве монотерапии для первичной профилактики. У таких больных потеря костной массы в среднем составляет около 1% по сравнению с контрольной группой в течение 2 лет наблюдения. Более выраженные эффекты развиваются у ВИЧ-инфицированных пациентов с более тяжелым состоянием и другими коморбидными заболеваниями [42].

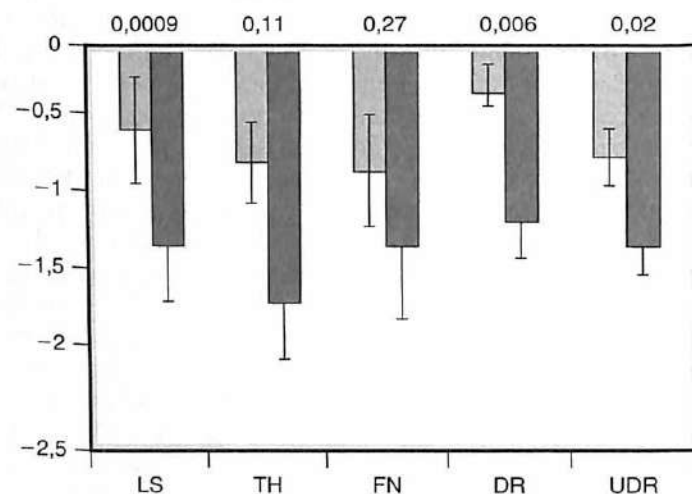


Рис. 3.2. Относительное изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в пересчете на год у ВИЧ-отрицательных ($n=55$; светло-серые столбцы) и ВИЧ-положительных ($n=73$; темно-серые столбцы) женщин. Р-значения учитывают МПКТ на исходном визите. DR — дистальный отдел лучевой кости; FN — шейка бедренной кости; LS — поясничный отдел позвоночника; TH — бедренная кость; UDR — самая дистальная часть лучевой кости. [Из: Yin M.T., Zhang C.A., McMahon D.J. et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 554–562, Fig. 2, used with permission]

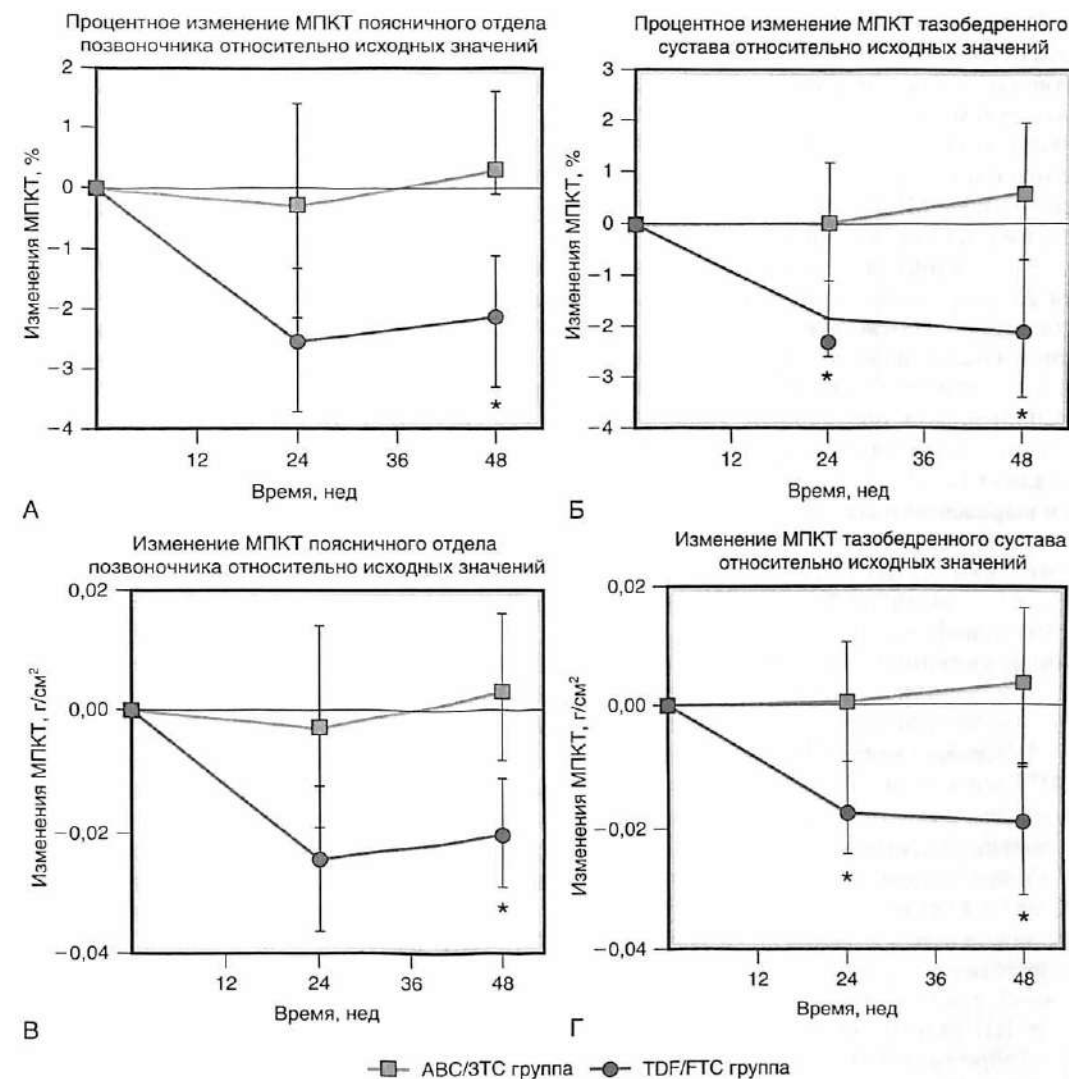


Рис. 3.3. Изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) тазобедренного сустава и поясничного отдела позвоночника относительно исходных значений. Относительное и абсолютное среднее изменения МПКТ поясничного отдела позвоночника (А, В) и тазобедренного сустава (Б, Г), определенные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), по сравнению с начальными значениями. ABC/3TC — абакавир/ламивудин; BMD — минеральная плотность костной ткани; TDF/FTC — тенофовир/эмтрицитабин. Планки погрешностей представляют 95% доверительный интервал. [Из: Rasmussen T.A., Jensen D., Tolstrup M. et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial // PLoS One. 2012. Vol. 7. P. e32445, fig. 2]

Последние данные свидетельствуют о том, что иммунологические факторы, включая активацию Т-клеток [43], низкий уровень лимфоцитов CD4 [44] и коинфицирование вирусами гепатита В и С, тесно связаны с пониженной минеральной плотностью костной ткани (МПК), особенно у женщин [45]. Эти данные указывают на необходимость оценивать и отслеживать МПК у ВИЧ-инфицированных пациентов со специфическими факторами риска, такими как пожилой возраст, долгосрочное применение АРТ, низкий ИМТ, гипогонадизм, гепатит, низкое количество CD4, а также использование тенофовира.

Эндокринные факторы, в том числе гипогонадизм, относительная недостаточность соматотропного гормона (СТГ), а также недостаточность витамина D, могут способствовать снижению МПК у ВИЧ-инфицированных. Пульсовая волна СТГ, определяемая путем многократного взятия ночных проб, была снижена у больных с центральным ожирением и коррелировала с МПК позвоночника [46]. Эта взаимосвязь отчасти объясняет обратную связь между увеличением количества висцерального жира и снижением МПК у ВИЧ-инфицированных [47]. Также у них часто встречается недостаточность витамина D.

В исследовании амбулаторных пациентов в Лондоне распространенность дефицита 25-гидроксивитамина D (<20 нг/мл) и тяжелой его недостаточности (<10 нг/мл) составляет соответственно 58,5 и 12,6% [48]. В большой когорте из 2044 находившихся под динамическим наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов в Брюсселе распространенность тяжелой недостаточности витамина D, для определения которой использовали предельный уровень 10 нг/мл, составила 32,4% [49]. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов, участвовавших в исследовании, заболевание на поздних стадиях (CD4 <200 клеток/мм³) и текущее использование эфавиренза характеризуются выраженной ассоциацией с тяжелой недостаточностью витамина D [49]. В детальных исследованиях сопоставления случаев относительный риск недостаточности витамина D у ВИЧ-инфицированных по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными, как правило, выше на 1,46, хотя это различие не достигало статистической значимости [50]. Тенофовир может увеличить уровень ПТГ и метаболизм костной ткани, потенциально связанные с воздействием на реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек или другими эффектами. ИП способны ингибировать 1 α -гидроксилазу и в результате привести к недостаточности витамина D [35].

В исследованиях ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих высокоактивную АРТ, изучали маркеры резорбции и формирования костей. Были обнаружены доказательства усиленного метаболизма костной ткани [51]. Tebas и соавт. подвергли оценке уровень костных маркеров в сыворотке крови и моче у 73 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ИП [52]. Была показана обратная зависимость между увеличением количества костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови и N-телопептида в моче с T- и Z-показателями МПК, измеренными с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), что указывает на повышение скорости обновления костной ткани у ВИЧ-инфицированных, получающих лечение ИП [52]. В результате изучения RANKL было показано сниженное содержание растворимого RANKL у ВИЧ-инфицированных [53, 54], что свидетельствует против роли активации этой системы в качестве механизма усиления обновления костной ткани у этих пациентов. С другой стороны, обнаружено увеличение количества остеопротегерина у ВИЧ-инфицированных женщин с низкой МПК, что свидетельствует о его компенсаторном увеличении в условиях низкой МПК и высокой скорости костной резорбции [55].

В ряде недавних исследований рассматривали частоту переломов у ВИЧ-инфицированных. В регистровом исследовании на основе американских данных общая распространенность переломов составила 2,87 против 1,77 случая на 100 ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными [56]. В крупном когортном исследовании, проведенном в Европе, значительно увеличенные скорректированные соотношения рисков перелома костей тазобедренного сустава и других основных переломов составили 4,7 и 1,8, с увеличенным относительным риском переломов у пожилых ВИЧ-инфицированных пациентов [57] (рис. 3.4). В когорте мужчин Управления по делам ветеранов Womack и соавт. показали, что увеличение частоты патологических переломов было тесно связано с более высоким показателем хрупкости, низким ИМТ, наличием нарушений, связанных с употреблением алкоголя, принадлежностью к европеоидной расе, использованием ингибиторов Н⁺,К⁺-АТФазы

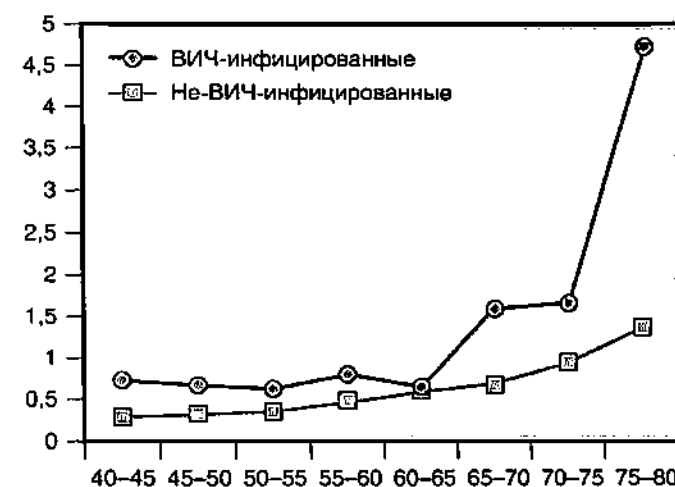


Рис. 3.4. Повозрастные показатели частоты переломов (на 100 пациенто-лет) у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными. [Из: Guerri-Fernandez R., Vestergaard P., Carbonell C. et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28. P. 1259–1263, Fig. 1, used with permission]

(так называемых ингибиторов протонной помпы) и ИП [58]. В исследовании женщин прижизненные патологические переломы значительно чаще встречались у ВИЧ-инфицированных по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными (относительный риск 1,7, 95% доверительный интервал 1,1–2,6) [59]. Использование шкалы FRAX (от англ. Fracture Risk Assessment Tool — инструмент оценки риска переломов) для прогнозирования вероятности патологических переломов показало относительно низкую чувствительность при хорошей специфичности у ВИЧ-инфицированных [60]. В отличие от данных о МПК, долгосрочные данные нерандомизированных когорт демонстрируют, что совокупное использование ИП, НИОТ и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ассоциируется со снижением частоты переломов, принимая во внимание то обстоятельство, что эффекты отдельных препаратов различны. Низкий уровень CD4-лимфоцитов, наличие гепатита и сахарного диабета независимо друг от друга связаны с повышением риска переломов [61]. Эти данные свидетельствуют о том, что общий эффект АРТ может улучшить состояние костной ткани за счет воздействия на усиление иммунной функции и вирусологические факторы, но неблагоприятные эффекты специфических средств АРТ на кости также могут играть важную роль [62].

В настоящее время мы располагаем ограниченными данными относительно снижения костной массы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Результаты недавно проведенных исследований с участием пациентов с идиопатическим снижением костной массы и высокой скоростью костного метаболизма позволяют предполагать, что алендроновая кислота эффективно повышает плотность костной ткани у ВИЧ-инфицированных. В исследованиях показано повышение плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника с 3,4 до 5,2% за 42 нед при хорошей переносимости у сравнительно немногих пациентов [63, 64]. При использовании длительно действующих бисфосфонатов (например, золедроновой кислоты) было обнаружено еще более выраженное изменение плотности костной ткани позвоночника, которое составило 8,9% за 2 года в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [65]. Важно отметить, что существенные различия между группами в отношении плотности костной ткани и показателей костного метаболизма сохранялись между группами через 5 лет после введения финальной дозы, что указывало на мощный устойчивый эффект после применения в течение короткого времени (рис. 3.5) [66]. Несмотря на то

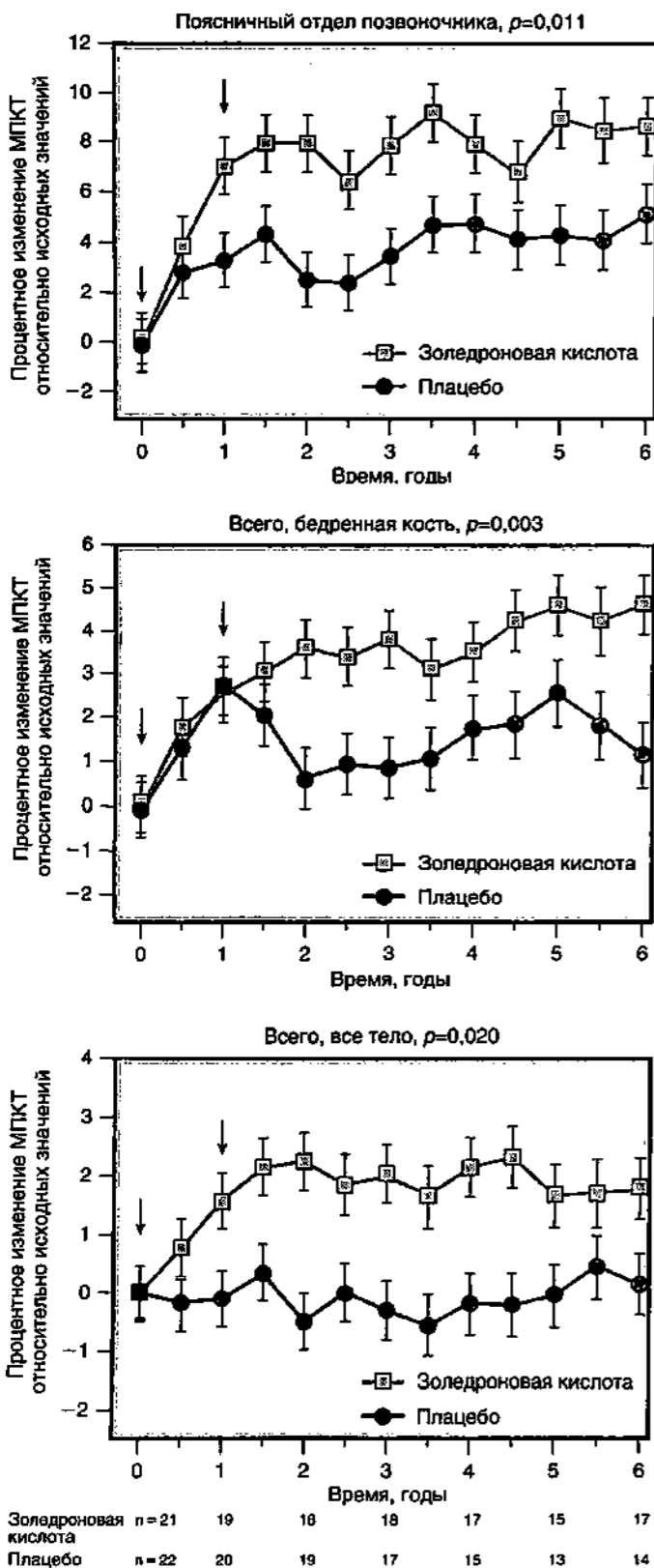


Рис. 3.5. Действие двух годовых доз золедроновой кислоты или плацебо по 4 мг (указано стрелками) на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника, тазобедренного сустава и костей всего тела. Данные представляют собой среднее относительное (СО) изменение по сравнению с исходными значениями. Значения p представлены для влияния момента времени на результаты лечения. SE — стандартная ошибка. [Из: Bolland M.J., Grey A., Horne A.M. et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 1922–1928, Fig. 3, used with permission]

обстоятельство, что исследования указывают на высокую распространенность дефицита витамина D при ВИЧ-инфекции и на влияние применения витамина D на уровень ПТГ и маркеры костного метаболизма, не получено данных, которые указывали бы на действие витамина D на плотность костной ткани у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом этого витамина. Применение тестостерона в высоких дозах (200 мг/нед) у мужчин с ВИЧ-кахексией повышает плотность костной ткани [67].

Метаболизм костной ткани у ВИЧ-инфицированных детей

Снижение МПК также выявлено у ВИЧ-инфицированных детей. O'Brien и соавт. показали снижение МПК всего тела в сочетании с увеличением содержания N-телопептида и ПТГ у девочек в возрасте 9 лет, инфицированных в перинатальном периоде [68]. В исследовании 2013 г. ВИЧ-инфицированные дети в возрасте от 12 до 13 лет характеризовались большей частотой снижения МПК по сравнению с детьми, у которых подтвержден контакт с ВИЧ, но не зафиксировано инфицирование, хотя эти различия исчезали после того, как были учтены поправки на рост и массу тела, а это наводит на мысль о том, что задержка роста может объяснять различия в МПК [69]. Среди молодых людей в возрасте от 20 до 25 лет (стадия 5 по шкале Таннера), инфицированных ВИЧ либо внутриутробно, либо в подростковом возрасте, объемная плотность костной ткани, а также толщина компактного и губчатого вещества кости, по данным периферической количественной КТ высокого разрешения, были уменьшены, что указывает на понижение пиковой костной массы у ВИЧ-инфицированных пациентов [70]. В то время как количество маркеров резорбции увеличивалось, у ВИЧ-инфицированных детей было обнаружено снижение уровня остеокальцина, что свидетельствует о снижении остеобразования и относительном расхождении между повышенной резорбцией и пониженным остеобразованием в этой группе [71]. Аналогично данным по взрослым пациентам, у детей при ВИЧ-инфекции МПК связана с ИФР-1, что указывает на возможное влияние низкого уровня гормона роста (СТГ) на кости [72]. Мога и соавт. наблюдали изменение МПК в динамике более 1 года, чтобы сравнить изменения у ВИЧ-инфицированных детей и в контрольной группе. Они продемонстрировали относительное снижение МПК всего тела при отсутствии увеличения МПК позвоночника и нарастания метаболизма костной ткани [73]. У детей восполнение витамина D (100 000 МЕ колекальциферола каждые 2 мес и препарат кальция 1 г/сут) не приводило к увеличению МПК ткани в течение 2 лет [74].

Асептический некроз кости

Miller и соавт. продемонстрировали распространенность асептического некроза, которая составила 4,4% в группе 339 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых не было симптомов заболевания [75]. Сообщают о достоверной связи между асептическим некрозом и предшествующим использованием системных глюкокортикоидов. Другие потенциальные факторы, в значительной степени связанные с повышенным риском асептического некроза, включали наличие антикардиолипиновых антител, а также регулярные занятия культуризмом и связанное с ними механическое напряжение. Кроме того, фактором, ассоциированным с асептическим некрозом у ВИЧ-инфицированных пациентов, может стать употребление алкоголя [76]. Результаты недавнего анализа данных по ВИЧ-инфицированным пациентам показали, что некроз кости был связан с воздействием одного или нескольких препаратов АРТ, а также с высоким содержанием триглицеридов, холестерина и сывороточного иммуноглобулина Е [77]. О роли измененной коагуляции и воспаления свидетельствует увеличение уровня D-димера у больных с остеонекрозом [78].

ОСЬ СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН/ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1

У ВИЧ-инфицированных возникают существенные нарушения в системе СТГ/ИФР-1. При ВИЧ-ассоциированном истощении и значительном снижении массы тела повышен уровень СТГ в сочетании с пониженным количеством ИФР-1, что типично для резистентности к СТГ, наблюдаемой при нарушении питания. В то же время в условиях накопления висцерального жира результаты частого определения концентрации СТГ в течение 24 ч свидетельствуют об иной картине [79]. Средний уровень СТГ и средняя амплитуда пиков секреции этого гормона в течение ночи в этих условиях были снижены, в то время как частота пиков секреции не отличалась от таковой у ВИЧ-инфицированных и не-ВИЧ-инфицированных пациентов без липодистрофии, сравнимых по возрасту и ИМТ. Снижение уровня СТГ четко прогнозировалось по повышению количества висцерального жира у пациентов. Эксперименты с введением аципимокса, производного никотиновой кислоты, блокирующего липолиз периферических тканей и понижающего уровень свободных жирных кислот, свидетельствуют об их роли в подавлении высвобождения СТГ. Пик секреции СТГ под действием СТГГ усиливался в ответ на аципимокс в обратной зависимости от изменения содержания свободных жирных кислот [80]. Исследования ВИЧ-инфицированных пациентов позволяют выдвинуть схему, согласно которой увеличенный уровень соматостатина, пониженное содержание грелина и усиленный липолиз способствуют снижению секреции гормона роста у ВИЧ-инфицированных с висцеральным ожирением и липодистрофическими изменениями в распределении жировой ткани [80].

Дефицит СТГ — потенциальная причина задержки роста у ВИЧ-инфицированных детей, и лечение с применением СТГ приводит к улучшению у них аутологических параметров [81]. Усиление протеолиза белка 3, связывающего ИФР (IGFBP3 — от англ. IGF-binding protein 3), и снижение количества ИФР-1, IGFBP3, а также кислотно-лабильных субъединиц тройного комплекса IGFBP3 продемонстрированы у ВИЧ-инфицированных детей с недостаточной прибавкой массы тела и отставанием физического развития [82]. Чувствительность ИФР-1 и IGFBP3 к СТГ у ВИЧ-инфицированных детей может быть ослаблена, что указывает на степень невосприимчивости к СТГ в данной группе населения. Эти реакции могут нормализоваться при увеличении массы тела и улучшении иммунной функции в ответ на высокоактивную АРТ [83]. Недостаточность СТГ также способна нарушить нормальное развитие вилочковой железы у ВИЧ-инфицированных детей. СТГ был использован для стимуляции роста у таких детей с нормальными реакциями СТГ на стимулирующее тестирование [81]. У детей с ВИЧ-инфекцией снижение секреции СТГ связано с избыточным накоплением висцерального жира. У взрослых применение СТГ одобрено FDA для лечения ВИЧ-ассоциированного истощения. Также использование аналога СТГ, тезаморелина, одобрено FDA для снижения избыточного накопления висцерального жира при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии (см. обсуждение в разделе «Изменения обмена веществ и композиционного состава тела у ВИЧ-инфицированных пациентов»).

ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ И ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушения гомеостаза глюкозы случались относительно редко до назначения высокоактивной АРТ, но они могут возникать в результате использования специфических антиретровирусных средств и часто развиваются в сочетании с дислипидемией и перераспределением жира в период высокоактивной АРТ (см. «Изменения обмена

веществ и композиционного состава тела у ВИЧ-инфицированных пациентов»). Поджелудочная железа нередко становится мишенью для оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей у больных ВИЧ-инфекцией. Однако эндокринная дисфункция редко проявляется клинически, за исключением случаев выраженного изменения поджелудочной железы вследствие лимфомы или саркомы Капоши. К примеру, оппортунистические инфекции поджелудочной железы обнаруживают при патологоанатомическом исследовании, но редко бывают клинически значимыми. Чаще всего панкреатит и гипогликемия возникают при использовании некоторых лекарств, таких как пентамидин, дидазозин или залцитабин. Гипогликемия может развиваться в результате введения пентамидина на фоне раздражения островковых клеток и высвобождения инсулина, особенно в условиях высокодозной терапии и азотемии. В дальнейшем хроническая гипергликемия в результате деструкции В-клеток поджелудочной железы возможна вследствие использования пентамидина. Применение мегэстрола провоцирует развитие впервые выявленном сахарном диабете вследствие сильного глюкокортикоидного действия препарата. Панкреатит часто встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и нередко связан с эффектами лекарственных средств, таких как пентамидин, сульфаметоксазол + триметоприм, дидазозин и залцитабин. В крупном исследовании почти 6000 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 23 460 пациенто-лет в клинике Джона Хопкинса, частота острого панкреатита составила 5,1 на 1000 пациенто-лет в промежутке между 2001 и 2006 гг. Низкое количество CD4-лимфоцитов, применение пентамидина в виде аэрозоля и принадлежность к женскому полу ассоциировались с развитием панкреатита. В то же время использование специфических антиретровирусных препаратов не имело к этому отношения [84]. В исследовании EuroSIDA отмечена меньшая заболеваемость панкреатитом с 2001 г. (1,27 на 1000 пациенто-лет), а низкое количество лимфоцитов CD4 снова было предиктором. Как и в данных когорты Хопкинса, не было отмечено никакой связи между кумулятивным воздействием АРТ и влиянием дидазозина, ставудина и НИОТ с развитием панкреатита [85]. Содержание амилазы в крови также может быть вторично повышено у ВИЧ-инфицированных больных на фоне макроамилаземии и высокого содержания амилазы в слюне.

ИЗМЕНЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

У ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружен ряд изменений композиционного состава тела и метаболизма. Эти изменения проявляются в разной степени, имеют многофакторную природу и частично связаны непосредственно с самим ВИЧ, воспалением, специфическими антиретровирусными препаратами, а также с взаимодействием этих факторов [86, 87]. Важно, что некоторые из этих изменений могут способствовать повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, но реагируют на изменение тактики АРТ или образа жизни, применении определенных вариантов лекарственной терапии (например, для улучшения чувствительности к липидам или инсулину).

ВИЧ-ассоциированное истощение и потеря мышечной массы

Истощение с самого начала считали общим проявлением прогрессирующей ВИЧ-инфекции, которая тогда была известна как «болезнь истощения». Синдром истощения при ВИЧ-инфекции характеризуется значением массы тела менее 90% идеальной или потерей более 10% исходной массы в течение 3 мес. Еще один из признаков —

непропорциональная потеря мышечной массы тела с относительным сохранением жировой ткани, особенно у мужчин. У женщин жировая масса может снижаться диспропорционально по мере прогрессирования заболевания. Потеря мышечной массы тела происходит на ранних стадиях и может предшествовать общему снижению веса. Мышечная атрофия, слабость и увеличение затрат энергии в состоянии покоя на 8–9% — также проявления этой патологии. Macallan и соавт. обнаружили, что расход энергии снизился в период быстрой потери массы тела, но в меньшей степени, чем при уменьшении калорийности потребляемой пищи [88]. Цитокины, синтезируемые при тяжелом заболевании, способны увеличить энергетические затраты и снизить аппетит. Кроме того, постоянная потеря массы тела может быть связана с заболеванием желудочно-кишечного тракта, в том числе мальабсорбцией. Снижение массы тела — значимый прогностический показатель уровня смертности при ВИЧ-инфекции, учитывая, что ИМТ менее 18,4 кг/м² связан с 2,2-кратным увеличением уровня смертности, а ИМТ менее 16,0 кг/м² — с 4,4-кратным увеличением [89]. Гипогонадизм выявляют у 30–50% мужчин с ВИЧ-ассоциированным истощением, он может способствовать потере мышечной массы тела [90] (см. раздел «Функции половых желез»).

Вопреки традиционной теории истощения последние данные свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция может быть связана с избыточной массой тела и ожирением, особенно в развитых странах с формирующейся проблемой ожирения. В одном из исследований, проведенных в крупной городской клинике на юге США в отношении ВИЧ-инфицированных пациентов, распространенность снижения массы тела составила менее 10%, а избыточной массы тела и ожирения — 44%, несмотря на высокую вирусную нагрузку в начале АРТ [91]. У 20% пациентов на фоне АРТ масса тела увеличилась в диапазоне от нормальной до избыточной или от избыточной до ожирения (рис. 3.6) [91]. У пациентов с более тяжелой дисфункцией иммунной системы, принимающих усиленные ИП, имелась тенденция к наиболее выраженной прибавке массы тела при проведении АРТ.

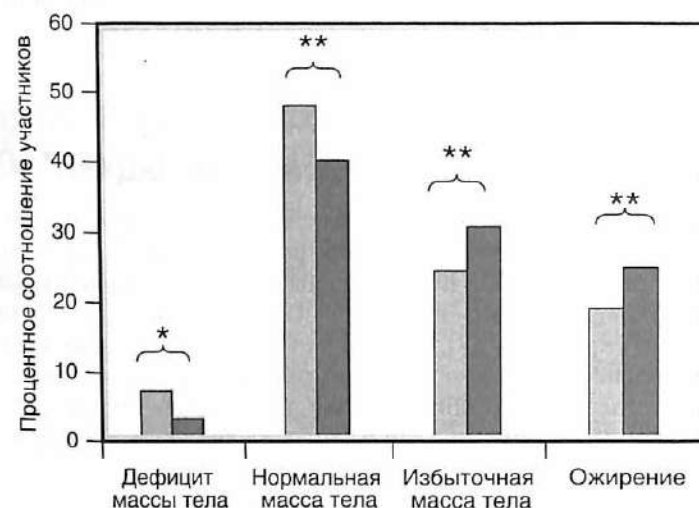


Рис. 3.6. Разделение исследуемой выборки по индексу массы тела (ИМТ) для сравнения лиц, начинающих антиретровирусную терапию, в сравнении с теми, которым терапию проводили в течение 2 лет, среди ранее не получавших лечения ВИЧ-инфицированных пациентов в Университете штата Алабама, Birmingham 1917 HIV/AIDS Clinic, 2000–2008. Фиолетовые столбцы — начало терапии; сине-зеленые столбцы — 24 мес. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. [Из: Tate T., Willig A.L., Willig J.H. et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? // *Antivir. Ther.* 2012. Vol. 17. P. 1281–1289, Fig. 2A, used with permission]

Изменения жировой ткани и ее распределение

Наиболее частым изменением композиционного состава тела у ВИЧ-инфицированных пациентов бывает утрата брюшной и периферической подкожной жировой клетчатки, в том числе подкожного жира на лице [92]. Другие изменения, которые также можно заметить, включают относительную сохранность центральной жировой клетчатки с относительным и абсолютным накоплением избыточного висцерального жира, а также жировой ткани в верхней части тела [92, 93]. Кроме того, эктопические жировые отложения можно обнаружить в шейно-грудной области. Также увеличивается отложение жира в печени и мышцах, что связано с резистентностью к инсулину. В проспективных исследованиях АРТ-наивных пациентов, которым была начата терапия НИОТ и ИП, начальный набор массы как в периферических подкожных, так и в центральных жировых депо отмечен после устранения катаболического истощения при условии борьбы с вирусной инфекцией. Эти изменения сопровождаются последующим уменьшением количества периферического жира и относительной сохранностью и даже увеличением абсолютного содержания центрального жира. Последние данные из исследования по перераспределению жировой ткани и изменению обмена веществ при ВИЧ-инфекции (FRAM — от англ. study of Fat Redistribution And Metabolic change in HIV infection) демонстрируют, что увеличение содержания висцерального жира и уменьшение жира конечностей независимо друг от друга связаны с повышенным уровнем смертности ВИЧ-инфицированных пациентов (рис. 3.7) [94].

Причина относительного накопления жира по центральному типу остается неизвестной. Так, нет сведений о том, является ли этот процесс прямым следствием

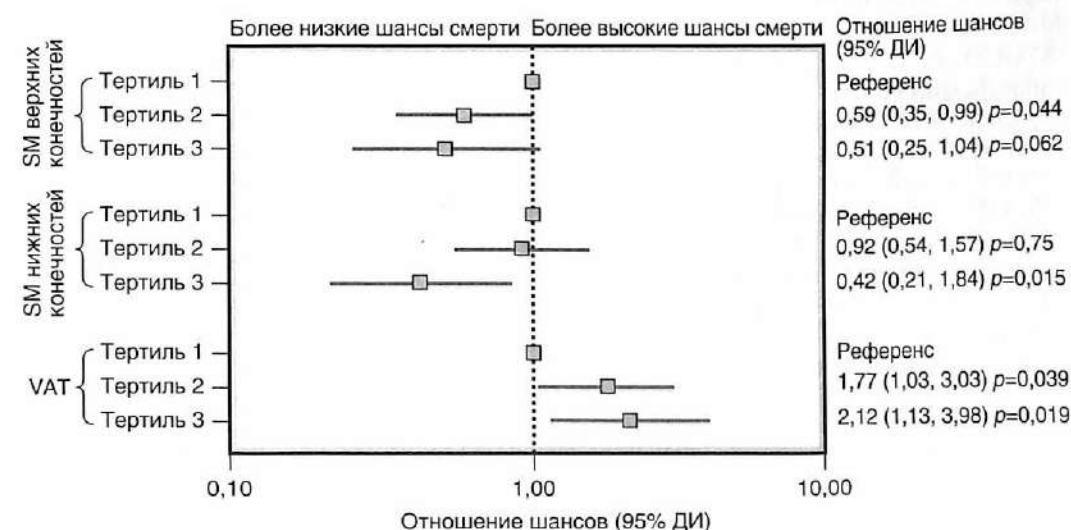


Рис. 3.7. Многомерная скорректированная корреляция состояния скелетных мышц и жировой ткани по данным магнитно-резонансной томографии с уровнем 5-летней смертности у ВИЧ-инфицированных участников исследования FRAM. Ось x по логарифмической шкале. Оценка многомерных скорректированных моделей с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией, уровня C-реактивного белка, фибриногена, рассчитанной скорости клубочковой фильтрации с использованием цистатина С, альбуминурии, скелетной мускулатуры (SM) рук и ног, висцеральной жировой ткани (VAT). Категорией сравнения служит 1-й тертиль — пациенты, у которых определяется наименьшее количество мышечной или жировой ткани. ДИ — доверительный интервал. [Из: Scherzer R., Heymsfield S.B., Lee D. et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection // *AIDS*. 2011. Vol. 25, N 11. P. 1405–1414, Fig. 1, used with permission]

применения специфических антиретровирусных препаратов и может ли ему способствовать патологическое распределение питательных веществ в относительно сохраненные абдоминальные запасы жировой ткани, менее пострадавшие от введения НИОТ и митохондриальной токсичности. Ряд механизмов, напротив, способствует периферической потере жира. НИОТ могут ингибировать митохондриальную ДНК-полимеразу γ , что способствует митохондриальной дисфункции. Использование специфических НИОТ, в том числе более старых (например, ставудина), сопровождается апоптозом жира и снижением количества митохондриальной ДНК *in vitro* и *in vivo*, а также снижением экспрессии генов липидного обмена и клинически — сниженным содержанием подкожной жировой ткани и липоатрофией [95, 96]. ИП могут оказывать прямое воздействие на липогенез [путем ингибирования ядерной локализации белка 1, связывающего стерол-регулирующие элементы (SREBP1 — от англ. Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1), и снижения экспрессии γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ — от англ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ)] [97]. На фоне приема НИОТ и ИП происходило усиление липолиза *in vitro* и *in vivo*.

Последние данные свидетельствуют о том, что генетический полиморфизм может predispose к изменению композиционного состава тела и обмена веществ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ. Такие выводы могут быть подтверждением наличия генно-средовых взаимодействий, которые способствуют этим изменениям. К примеру, однонуклеотидные полиморфизмы в гене белка резистина представляют собой прогностические факторы развития дислипидемии, резистентности к инсулину, а также утраты жира конечностей в ответ на специфическую АРТ [98]. По данным того же исследования, полиморфизмы в гене гемохроматоза и специфических гаплотипах митохондриальных клеток сопровождались повышенными потерями жировой ткани конечностей [99]. Специфические гаплотипы гена Fas (APOC3), PPAR и адренергических рецепторов также ассоциировались с развитием липоатрофии [100].

Другие исследования указывают на ранние молекулярные изменения в жировой ткани пациентов с последующей потерей периферической жировой ткани. Kratz и соавт. показали, что пониженная экспрессия мРНК, кодирующей липопротеинлипазу и факторы транскрипции, такие как SREBP1, PPAR γ и семейство CCAAT/энхансер-связывающих белков (C/EBP α), в подкожной жировой клетчатке бедра была связана с потерей жировой ткани еще до того, как этот факт стал клинически очевиден. Одновременно было обнаружено повышение уровня мРНК, кодирующей 11 β -гидроксиesteroиддегидрогеназу 1-го типа и фактор транскрипции C/EBP β , в жировой ткани у пациентов с сохраненной подкожной жировой массой [101].

Изменения распределения жира наиболее часто отмечали с момента появления высокоактивной АРТ, однако патологическое распределение жира возможно и у АРТ-наивных пациентов. Это свидетельствует о том, что вирусные факторы также могут вносить свой вклад. В связи с этим последние данные подтверждают, что дисфункция жировой ткани может быть связана с вирусным аксессуарным белком Vpr, который способен одновременно коактивировать глюкокортикоидный рецептор и подавлять PPAR γ [102].

Изменения распределения жира у ВИЧ-инфицированных пациентов отчасти сходны с таковыми при синдроме Кушинга с шейно-грудным накоплением жира и его центральным распределением. Тем не менее более специфические признаки истинного синдрома Кушинга, такие как слабость проксимальных мышц, плетора, тонкая кожа, кровоподтеки и фиолетовые стрии, отсутствуют, поэтому данные изменения представляют собой псевдосиндром Кушинга [103]. Miller и соавт. наблюдали нормальный уровень кортизола и адекватное подавление его синтеза в ответ на введение дексаметазона ВИЧ-инфицированным пациентам с кушингоидными при-

знаками [103]. Yanovski и соавт. сравнивали ВИЧ-инфицированных пациентов с ИП-ассоциированными липодистрофическими изменениями жировой ткани с представителями контрольной группы и пациентами с истинным синдромом Кушинга [104]. В отличие от последних, у пациентов с ИП-ассоциированной липодистрофией суточные колебания уровня кортизола были в пределах нормы. Содержание свободного кортизола в суточной моче было снижено, а 17-гидроксистероидов — увеличено по сравнению с контрольной группой. У ВИЧ-инфицированных с изменениями распределения жира было продемонстрировано усиление экспрессии 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы в подкожной жировой ткани в связи с увеличением соотношения кортизола в моче и метаболитов кортизола, что может способствовать повышению синтеза кортизола [105]. Кроме того, как было отмечено выше, вирусные белки могут активировать глюкокортикоидный рецептор в специфических жировых депо [102].

Отмечены и другие нарушения метаболизма стероидов в сочетании с изменениями распределения жира. В продольном анализе показано, что развитие липодистрофии связано с пониженным уровнем дегидроэпиандростерона, повышенным соотношением кортизол/дегидроэпиандростерон и подъемом уровня интерферона α [106]. Увеличение регенерации кортизола в пораженных депо жировой ткани может способствовать резистентности к инсулину и последующему перераспределению жира.

Нарушения липидного обмена

Нарушения липидного обмена широко распространены у ВИЧ-инфицированных пациентов, особенно при изменениях распределения жира и увеличении количества висцерального жира и жировой ткани в верхней части тела. Гипертриглицеридемия уже давно ассоциируется с ВИЧ-инфекцией, она развивалась до начала проведения активной АРТ и отчасти взаимосвязана с усилением секреции липопротеинов очень низкой плотности и снижением их клиренса [107]. Причина этих изменений неизвестна, но они могут быть обусловлены влиянием самой вирусной инфекции, микробной транслокации через липополисахариды [108], изменением уровня цитокинов, включая фактор некроза опухоли α [109], или повышением уровня аполипопротеина Е [110]. В продольных исследованиях при сероконверсии наблюдали снижение концентраций ЛПВП, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). АРТ способствует повышению уровня холестерина и ЛПНП до прединфекционного уровня, однако низкое содержание ЛПВП сохраняется [111].

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную АРТ с ИП, были зарегистрированы гиперхолестеринемия (>240 мг/дл), гипертриглицеридемия (>200 мг/дл) и низкий уровень ЛПВП (<35 мг/дл) в 27, 40 и 27% случаев соответственно — по сравнению с показателями, составившими 8, 15 и 26%, у ранее не получавших лечения пациентов [112]. Среди больных с изменениями распределения жировой ткани у 57% была обнаружена гипертриглицеридемия, у 46% — низкий уровень ЛПВП по сравнению с когортой пациентов, подобранных по возрасту и ИМТ из Framingham Offspring Study [113]. Недавние исследования также свидетельствуют о наибольшей атерогенности ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов с липодистрофией [114]. Кроме того, исследователи продемонстрировали увеличение насыщения ЛПНП триглицеридами и недостаточность печеночной липазы, что свидетельствует о нарушении процессинга липопротеинов, дополнительно способствуя развитию атерогенной дислипидемии [115].

Дислипидемия у ВИЧ-инфицированных может возникать в результате воздействия антиретровирусных препаратов, включая ИП, которые, как было показано, увеличивают уровень триглицеридов. Использование ИП также может обусловить развитие атерогенной дислипидемии и увеличение уровня ЛПНП [116], аполипопротеина С-III

и аполипопротеина Е, а также снижение протеосомной деградации аполипопротеина В [117, 118]. Mulligan и соавт. обнаружили, что изменения содержания липидов происходят в течение 3 мес терапии ИП [119]. Гипертриглицеридемия наиболее тяжело протекает у больных, получавших ритонавир или комбинацию ритонавира и саквинавира. Из ИП, одобренных в настоящее время, атазанавир реже всего связывают с гиперлипидемией [120]. Он в меньшей степени влияет на изменения липидного обмена, а также способствует его нормализации — в отличие от других ИП [121]. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы могут повышать уровень общего холестерина и не-ЛПВП-холестерина, а также вызывать увеличение количества холестерина ЛПВП [122].

Гипергликемия и резистентность к инсулину

Инсулинорезистентность и сахарный диабет сравнительно широко распространены у ВИЧ-инфицированных. В начальном продольном исследовании сахарный диабет развивался в 3,1 раза чаще у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих комбинированную АРТ, чем у представителей контрольной группы [123]. Более поздние исследования подтверждают повышенный риск сахарного диабета до 2000 г., однако обнаружены эквивалентные показатели для ВИЧ-инфицированных и пациентов без ВИЧ-инфекции в период АРТ, включающей средства, которые с меньшей вероятностью могут способствовать нарушению гомеостаза глюкозы [124]. Эти данные демонстрируют, что максимальная заболеваемость составляла 23,2 случая на 1000 человеко-лет непосредственно до 2000 г. и снизилась до <10 случаев на 1000 человеко-лет, причем без различий между людьми, находящимися на АРТ, и «наивными» пациентами (рис. 3.8) [125]. Повышенный ИМТ, липодистрофия, низкое количество CD4-лимфоцитов и воздействие специфических, более старых препаратов АРТ, включая ставудин и индинавир, — прогностические факторы развития сахарного диабета в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов [124]. У ВИЧ-инфицированных с нарушением толерантности к глюкозе развивается гиперинсулинемия. Это указывает на то обстоятельство, что инсулинорезистентность способствует нарушениям гомеостаза глюкозы в данной популяции.

Гемоглобин A_{1c} может ложно занижать уровень глюкозы в крови у ВИЧ-инфицированных, особенно при увеличении среднего объема эритроцитов в результате влияния специфических препаратов АРТ. В одном исследовании использование предельного уровня A_{1c} 5,8% позволило оптимизировать площадь под кривой AUC для диагностики сахарного диабета и повысить чувствительность метода с 40,9 до 88,8% при одновременном снижении специфичности с 97,5 до 77,5% по сравнению с использованием предельного уровня 6,5% [126].

Резистентность к инсулину у ВИЧ-инфицированных может быть вызвана непосредственно нарушением распределения жировой ткани (например, прогрессирующим центральным ожирением, потерей периферической подкожной жировой клетчатки, а также связанными с этим молекулярными изменениями). Последние включают изменение концентрации цитокинов (например, низкий уровень адипонектина, повышенное количество резистина или фактора некроза опухоли) или других процессов, в частности митохондриальную дисфункцию, усиление липолиза, протеолиза, повышение экспрессии супрессора-1 цитокиновой сигнализации (SOCS1) [127], повышенное накопление жира в мышцах и печени. Увеличение интенсивности воспалительных процессов после начала АРТ связано с развитием сахарного диабета у ВИЧ-инфицированных пациентов [128], метаболические же изменения могут возникнуть в результате стойкой микробной транслокации через гастроинтестинальный барьер, что приводит к повышению уровня липополисахаридов в крови, несмотря на супрес-

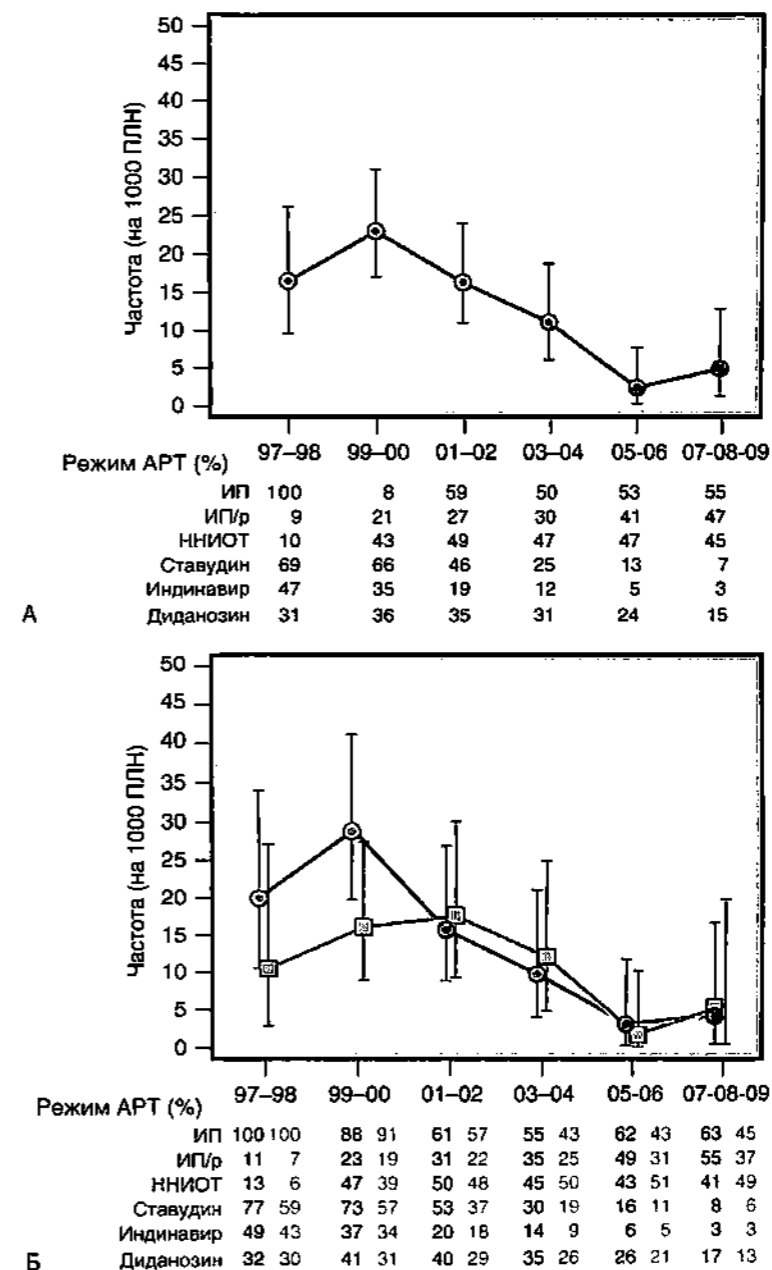


Рис. 3.8. Частота впервые выявленного сахарного диабета и антиретровирусного воздействия в когорте ANRS CO8 APROCO-COPILOTE. Заболеваемость сахарным диабетом на 1000 пациенто-лет за период с 1997 по 2009 г. указана для двух групп: А — все включенные в исследование пациенты; Б — пациенты, которые никогда ранее не подвергались антиретровирусной терапии (АРТ) до начала приема ИП (АРТ-наивные, светло-серая линия с квадратами), или пациенты, которые ранее проходили АРТ (леченые, темно-серая линия с кружками). Процентное соотношение пациентов, получавших различные препараты в течение периода наблюдения, представлено под графиками (в графике Б серые надписи соответствуют АРТ-наивным пациентам). Вертикальные линии определяют 95% доверительный интервал. ННИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ИП — ингибитор протеазы; ИП/р — усиленные ритонавиром ИП; ПЛН — пациенто-лет наблюдения. [Из: Capeau J., Bouteloup V., Katlama C. et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment // AIDS. 2012. Vol. 26. P. 303–314, Fig. 1, used with permission]

сию вируса [129]. Было показано, что метаболические нарушения при ВИЧ-инфекции связаны с повышением уровня ретинол-связывающего белка 4 (Rb4), а это может в дальнейшем способствовать развитию инсулинорезистентности [130]. Иногда образуются аутоантитела к инсулиновым рецепторам у ВИЧ-инфицированных пациентов с синдромом восстановления иммунитета в начале проведения АРТ [131]. Кроме того, накоплен значительный объем данных, подтверждающих прямое воздействие специфических антиретровирусных препаратов на снижение чувствительности к инсулину. Было показано, что ИП уменьшают захват глюкозы путем ингибирования транспортной функции GLUT4 (транспортера глюкозы типа 4) *in vitro* [132] и снижают чувствительность к инсулину *in vivo* [133]. Также было описано снижение апоптоза β -клеток и нарушение секреции инсулина [134]. Прием НИОТ обуславливает резистентность к инсулину, что может быть следствием прямого эффекта, потенциально связанного с митохондриальной токсичностью [135], или воздействия на подкожную жировую ткань [96]. Для получения более подробной информации о метаболических влияниях специфических препаратов АРТ см. табл. 3.1. Специфические проявления и течение сахарного диабета у больных ВИЧ-инфекцией недостаточно хорошо изучены, однако первоначальные исследования дают основания предполагать, что повышенный риск альбуминурии у ВИЧ-инфицированных, особенно с высокой вирусной нагрузкой, не зависит от артериального давления [136].

Лечение при изменениях метаболизма и композиционного состава тела у ВИЧ-инфицированных

Существует ряд методов лечения при нарушениях композиционного состава тела и метаболизма у ВИЧ-инфицированных.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОМ ИСТОЩЕНИИ И ПОТЕРЕ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА

Тестостерон с успехом использовали для увеличения мышечной массы тела у мужчин с ВИЧ-ассоциированным истощением. Рандомизированные исследования подтверждают положительное действие на мышечную массу тела (+2,0 кг в течение 6 мес) внутримышечного введения тестостерона мужчинам с гипогонадизмом и истощением при ВИЧ-инфекции, а также на улучшение качества жизни [137]. Хотя в ограниченном количестве исследований показана клиническая эффективность анаболических стероидов у ВИЧ-инфицированных с истощением, эти препараты сильно подавляют эндогенную функцию половых желез и могут способствовать развитию гипогонадизма. Метилтестостерон и анаболические стероиды могут стать причиной нарушений со стороны печени, включая печеночную пурпуру, ухудшение функций печени и потенциально злокачественные новообразования. Кроме того, оксандролон в высоких дозах подавлял уровень эндогенного тестостерона, значительно повышал активность аминотрансфераз и увеличивал содержание ЛПНП [138]. Недавно было показано, что нандролон (100 мг внутримышечно каждые 2 нед) эффективно увеличивает массу тела и мышечную массу у ВИЧ-инфицированных женщин с потерей массы тела [139]. Анаболические стероиды обуславливают уменьшение уровня ЛПВП и развитие других побочных эффектов, включая воздействие на печень, и не имеют преимуществ перед естественным тестостероном в лечении гипогонадизма, связанного с ВИЧ-истощением. Возможность кратковременного применения анаболических стероидов рассматривают у зугонных пациентов с тяжелым истощением, однако их следует избегать из-за возможности развития неблагоприятных последствий. Дегидроэпиандростерон можно назначать для улучшения настроения и устранения депрессии у ВИЧ-инфицированных с субсиндромальной депрессией и дистимией

[140], однако его применение не было стандартизировано, в частности в отношении дозировки, продолжительности лечения и клинических конечных точек, поэтому данный препарат по-прежнему остается экспериментальным.

В ряде исследований изучали применение андрогенов у ВИЧ-инфицированных женщин с низкой массой тела. Вводили тестостерон с помощью трансдермального пластыря, предназначенного для обеспечения организма низкими физиологическими дозами от 150 до 300 мкг/сут. В исследованиях с использованием дозы 150 мкг/сут функциональная возможность и мышечная сила значительно улучшались с тенденцией к увеличению мышечной массы тела в течение 6 мес. Гирсутизм и вирилизация не отмечены. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в течение 18 мес у ВИЧ-инфицированных женщин с относительной андрогенной недостаточностью, показало, что препарат в дозе 300 мкг/сут обеспечивает увеличение мышечной массы и МПК тазобедренного сустава, а также уменьшение признаков депрессии без ухудшения показателей липидов или глюкозы [141]. В предварительных исследованиях изучали влияние дегидроэпиандростерона на уровни андрогенов у ВИЧ-инфицированных женщин в пременопаузе, однако клиническая ценность этой стратегии не установлена.

Мегэстрол служит синтетическим прогестагенным средством, по свойствам сходным с глюкокортикоидами. По данным опубликованных рандомизированных исследований, мегэстрол увеличивает массу тела на 3–4 кг в течение 12 нед при повышении калорийности пищи [142, 143]. Тем не менее изменение массы тела происходит почти полностью за счет жировой массы без увеличения мышечной массы тела. Кроме того, применение мегэстрола из-за его глюкокортикоидных свойств связано с рядом побочных эффектов, включая гипогонадизм и гипергликемию, а резкая отмена препарата может ускорить развитие острой надпочечниковой недостаточности. У детей мегэстрол способствует увеличению массы тела и не влияет на рост [144].

При ВИЧ-ассоциированном истощении используют ряд других средств. Талидомида[®] блокирует действие фактора некроза опухоли α и уменьшает язвы пищевода у больных СПИДом. Клинические исследования демонстрируют незначительный благоприятный кратковременный эффект талидомида[®] на массу тела, однако также были отмечены значительные сопутствующие нежелательные явления, в том числе сыпь и лихорадка. Гонадотропин хорионический приводит к увеличению уровня тестостерона и может оказывать независимые эффекты, тормозящие развитие саркомы Капоши. Отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований для определения воздействия на истощение у людей.

Кроме того, у пациентов с ВИЧ-ассоциированным истощением возможна типичная картина резистентности к СТГ, связанная с питанием (см. «Ось соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста 1»). У этих пациентов обнаружено повышение содержания СТГ и в то же время снижение ИФР-1 — основного гормона, опосредующего действие СТГ на мышцы, что указывает на резистентность к СТГ [145, 146]. СТГ был использован для увеличения мышечной массы тела у пациентов с саркопенией и ВИЧ-ассоциированным истощением. Среди пациентов с ВИЧ-истощением было проведено исследование применения высоких супрафизиологических доз СТГ (0,1 мг/кг в сутки). Относительно небольшие, но значимые влияния на массу тела (1,6 кг) зарегистрированы в течение 3 мес в плацебо-контролируемом исследовании [147]. Введение СТГ в дозе 0,1 мг/кг также показало увеличение эффективности во время тестирования с нагрузкой на беговой дорожке [147], улучшение качества жизни, а также поглощения кислорода поперечнополосатыми мышцами и его использования у пациентов с ВИЧ-ассоциированным истощением [148]. Эти исследования свидетельствуют о необходимости применения высоких доз СТГ для значительного увеличения мышечной массы тела у пациентов с ВИЧ-истощением и устойчивостью к СТГ, опосредованной питанием. Тем не менее высокие дозы СТГ связаны с побочными

эффектами, включающими гипергликемию и задержку жидкости [149], а также препарат плохо переносится при длительном применении. В связи с этим следует соблюдать осторожность в отношении долгосрочного приема высоких доз СТГ для лечения ВИЧ-кахексии, так как такая терапия может вызвать острые и хронические побочные эффекты из-за избытка СТГ. В высоких дозах СТГ демонстрировал увеличение массы вилочковой железы и количества циркулирующих CD4-клеток в одном исследовании [150], а в низких дозах (0,7 мг/сут) — индукцию ВИЧ-1 специфического Т-клеточного иммунного ответа у пациентов на эффективной АРТ [151], однако необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния СТГ на иммунную систему.

Многопрофильный подход к ВИЧ-ассоциированному истощению наиболее эффективен. Оптимизация АРТ имеет первостепенное значение в сочетании с обеспечением адекватного питания и потребления белка. Тем не менее даже при таких условиях потеря массы тела и мышечной массы может происходить из-за весьма выраженного катаболического характера заболевания. В таких случаях исследование эндокринной системы должно включать оценку функций половых желез, которые часто снижены. Содержание СТГ повышается при ВИЧ-ассоциированном истощении, однако введение гормона в супрафизиологических дозах, утвержденных FDA, может дополнительно способствовать увеличению мышечной массы тела. Эту тактику лечения лучше использовать для тяжелого истощения, не восприимчивого к другим методам лечения. Прочие терапевтические стратегии, которые направлены на увеличение массы тела путем стимулирования аппетита, в том числе мегэстрол, не имеют отношения к приросту мышечной массы тела и могут сопровождаться развитием побочных эффектов. Во время высокоактивной АРТ истощение следует отличать от липоатрофии, которая обычно связана с использованием антиретровирусных средств. В то время как истинное ВИЧ-ассоциированное истощение включает саркопению и требует анаболического лечения для увеличения мышечной массы, наличие тяжелой липодистрофии свидетельствует о необходимости использования терапевтической тактики для устранения потери жировой ткани.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЛИПОАТРОФИИ И ПОТЕРЬ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

Переход на менее токсичный НИОТ или ИП при проведении АРТ может быть эффективен для улучшения изменений в распределении жировой ткани и при гиперлипидемии [152]. К примеру, одно из исследований доказало, что переход от терапии лопинавиром + ритонавиром к сочетанию атазанавира и ритонавира обеспечивал улучшение транспорта глюкозы в мышцы, снижал уровень триглицеридов (в среднем на 182 мг/дл) и уменьшал количество висцерального жира на 25% [121]. Другие исследования показали значительное увеличение объема подкожной жировой клетчатки и снижение количества висцеральной жировой ткани после переключения на стратегию АРТ, основанную на применении нетимидинового аналога [153]. Изменение образа жизни и силовые тренировки вряд ли способны обратить вспять процесс потери подкожной жировой ткани, часто отмечаемый у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НАКОПЛЕНИИ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Изменение образа жизни в сочетании с физическими упражнениями способно улучшить уровень липидов и состояние висцерального ожирения у ВИЧ-инфицированных пациентов [154]. Систематические силовые тренировки могут также значительно повысить гомеостаз глюкозы за счет уменьшения отложения жира в мышцах [155]. Недавние исследования изменения образа жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, построенные по образцу программы профилактики сахарного диабета, демонстрируют влияние изменения образа жизни на улучшение кардиореспираторной выносливости, повышение уровней ЛПВП и С-реактивного белка [156], однако он не оказывает значительных эффектов на композиционный состав тела.

Сейчас доступны ограниченные данные об использовании тестостерона у ВИЧ-инфицированных мужчин с относительной андрогенной недостаточностью и накоплением абдоминального жира (соотношение окружностей талии и бедра >0,95 или окружность талии >100 см) [157]. Применение тестостерона местно в дозе 10 г в день не обеспечивало коррекцию массы висцерального жира, однако уменьшало общую массу жировой ткани тела на 15% по сравнению с плацебо в течение 24 нед. Значимых эффектов на глюкозу и инсулин не замечено. Влияние высоких доз тестостерона и анаболических стероидов на параметры липидного обмена может ограничивать применение этого класса лекарственных средств для снижения количества висцерального жира у ВИЧ-инфицированных. Более того, недавние исследования среди пожилых не-ВИЧ-инфицированных пациентов мужского пола позволяют предположить, что использование тестостерона может быть связано с увеличением количества случаев сердечно-сосудистых заболеваний [158, 159]. Использование тестостерона у ВИЧ-инфицированных мужчин должно ограничиваться пациентами с подтвержденным гипогонадизмом, у которых лечение может нормализовать мышечную массу тела и костную ткань.

СТГ также используют для снижения содержания висцерального жира у ВИЧ-инфицированных пациентов с накоплением жировой ткани по центральному типу. Ло и соавт. исследовали длительное применение СТГ в низких дозах в течение 18 мес у ВИЧ-инфицированных пациентов с центральным накоплением жира и низкими реакциями на комбинированное тестирование СТГ + аргинин. Низкие дозы СТГ показали уменьшение объема висцеральной жировой ткани на 9% в течение 18 мес с одновременным снижением артериального давления и уровня триглицеридов. Однако даже при низких дозах СТГ показатель 2-часовой глюкозы увеличивался. Это свидетельствует о том, что СТГ потенциально эффективно снижает накопление центрального жира, однако его трудно дозировать у пациентов со значительной инсулинорезистентностью [160]. В немалой степени из-за способности усиливать нарушения обмена глюкозы СТГ не был одобрен FDA для лечения ВИЧ-ассоциированной липодистрофии.

Стимуляторы секреции СТГ успешно использовали для увеличения мышечной массы тела и снижения объема висцерального жира и жировой клетчатки туловища. При этом они не оказывают значительных влияний на обмен глюкозы. В комплексном анализе результатов двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы с участием более 800 пациентов СТГ (1–44) (тезаморелин[®]) уменьшал количество висцеральной жировой ткани на 15,4% по сравнению с плацебо у ВИЧ-инфицированных пациентов с центральным ожирением. Была отмечена нормализация содержания триглицеридов, составляющего 43 мг/дл, общего холестерина, а также отношения общего холестерина к фракции ЛПВП. Дальнейшие улучшения композиционного состава тела происходили в течение 12 мес (рис. 3.9) [161]. Интересно, что не отмечено клинически значимых эффектов уменьшения массы подкожной жировой ткани, поэтому показатель СТГ (1–44) оказался селективным для висцеральной жировой ткани. Использование СТГ (1–44) было обусловлено физиологическим увеличением уровня ИФР-1 и не связано с повышением содержания глюкозы или инсулина — в отличие от низких доз СТГ. Более выраженное уменьшение объема висцерального жира было связано с улучшением показателей липидов и глюкозы, а также адипонектина, что указывает на метаболические улучшения со снижением количества висцеральной жировой ткани [162]. Более значительное уменьшение массы висцерального жира было связано с нормализацией уровней липидов и глюкозы, а также адипонектина, что свидетельствует о нормализации метаболизма со снижением висцеральной жировой ткани. Недавно была также продемонстрирована нормализация уровня жира печени и висцеральной жировой ткани при применении СТГ (1–44), что свидетельствует о его благоприят-

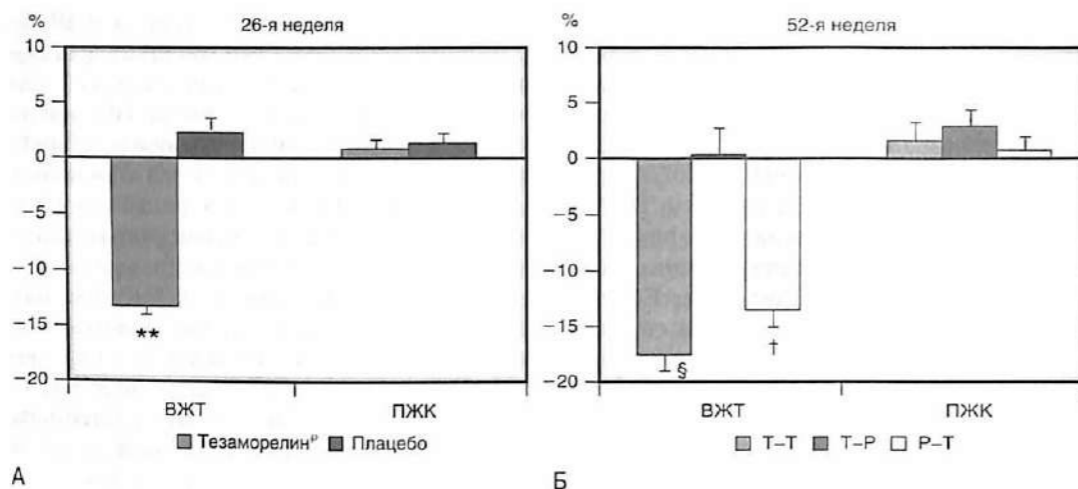


Рис. 3.9. Процентное изменение относительно исходных значений висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) на 26-й (А) и 52-й (Б) неделях. Данные представляют собой среднее \pm стандартная ошибка среднего значения. ** — $p < 0,001$ по сравнению с плацебо; § — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными и Т-Р; † — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; Т-Т — тесаморелин® в первые 26 нед и последующие 26 нед; Т-Р — тесаморелин® в первые 26 нед и плацебо в течение последующих 26 нед; Р-Т — плацебо в течение начальных 26 нед и тесаморелин® в последующие 26 нед. [Из: Falutz J., Mampuru J.C., Potvin D. et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 4291–4304, Fig. 2, used with permission]

ном влиянии на другие эктопические жировые депо [163]. Прекращение приема как СТГ, так и СТРГ привело к вторичному отложению висцерального жира. Это признак того, что эффекты данных средств не продолжают дольше, чем период лечения [164–166]. СТРГ (1–44) одобрен FDA для лечения центрального ожирения у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2010 г.

ТЕРАПИЯ ИНСУЛИНОВЫМИ СИНТЕТАЙЗЕРАМИ

Значительная резистентность к инсулину развивается у ВИЧ-инфицированных в связи с использованием специфических антиретровирусных средств, перераспределением жира и другими факторами. Метформин особенно подходит для применения у пациентов со значительным комбинированным ожирением и повышенными концентрациями свободных жирных кислот, у которых резистентность к инсулину отчасти обусловлена увеличением синтеза глюкозы печенью. Кроме того, метформин оказывает умеренно благоприятное воздействие на уровень липидов. У больных гиперлипидемией метформин продемонстрировал способность снижать количество триглицеридов и ЛПНП, не оказывая неблагоприятного воздействия на другие параметры. Умеренное снижение уровня триглицеридов плазмы крови на 10–20%, как полагают, вызвано уменьшением синтеза липопротеинов очень низкой плотности печенью.

Эффекты метформина были исследованы у ВИЧ-инфицированных пациентов с накоплением жира по центральному типу и резистентностью к инсулину. Используя дозы 500 мг для приема внутрь 2 раза в день в рандомизированном плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании [167], Nadigan и соавт. продемонстрировали, что применение низких доз метформина в течение 12 нед значительно снижало резистентность к инсулину, диастолическое артериальное давление, концентрации тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена, а также

была зарегистрирована тенденция к уменьшению объема брюшного висцерального жира, благодаря чему снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов [167, 168]. Метформин продолжал оказывать эффект более 9 мес [169]. Другие исследования применения метформина у ВИЧ-инфицированных также демонстрируют общую нормализацию маркеров чувствительности к инсулину, но менее устойчивое действие на висцеральную жировую ткань [170]. В рандомизированном исследовании эффекты метформина в комплексе с систематическими силовыми тренировками были сопоставлены с воздействиями только метформина. В результате показано, что добавление систематических силовых тренировок к терапии метформином дополнительно способствовало уменьшению центрального ожирения, артериального давления и инсулинорезистентности [171]. По сравнению с изменением образа жизни метформин показал значительное снижение кальцификации венечных артерий у ВИЧ-инфицированных пациентов [156].

Потеря подкожного жира у ВИЧ-инфицированных пациентов может дополнительно способствовать развитию инсулинорезистентности путем ограничения периферической утилизации глюкозы и триглицеридов. По этой причине внимание было сосредоточено на инсулин-сенситизирующих стратегиях, действие которых может быть направлено на усиление подкожного липогенеза. Было показано, что тиазолидиндионы способствуют липогенезу в первую очередь за счет активации PPAR γ . Несмотря на то обстоятельство, что эти препараты оказывают воздействие как на печеночную, так и на периферическую инсулинорезистентность, преобладающий эффект — усиление периферической утилизации глюкозы. Терапевтическая эффективность тиазолидиндионов была поставлена под вопрос у не-ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых применение росиглитазона (но не пиоглитазона) было связано с повышением уровня смертности [172]. Отмечено, что масса тела увеличивалась в ответ на тиазолидиндионы — в отличие от метформина, который обуславливал снижение массы тела. Тем не менее с учетом описанного влияния тиазолидиндионов на чувствительность к инсулину через PPAR γ , а также на липогенез эта терапевтическая стратегия была исследована у ВИЧ-инфицированных пациентов со снижением уровня подкожного жира и резистентностью к инсулину.

В 3-месячном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 28 пациентов, отобранных на основе резистентности к инсулину, было показано, что росиглитазон улучшает чувствительность тканей к инсулину, уровень адипонектина и свободных жирных кислот, корректирует количество подкожного жира [173]. В противоположность этому, эффекта росиглитазона на подкожную жировую ткань не зарегистрировано в течение 48 нед у пациентов с липоатрофией, отобранных по потере жировой ткани, но не по инсулинорезистентности [174]. Уровень адипонектина значительно увеличивался, резистин — снижался в ответ на применение росиглитазона среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Росиглитазон может быть эффективен в отношении увеличения количества подкожного жира в отдельных субпопуляциях ВИЧ-инфицированных, особенно при наличии резистентности к инсулину [175], однако его важные неблагоприятные эффекты на содержание липидов, в частности ЛПНП, позволяют предположить, что пиоглитазон в этом отношении может оказаться более эффективным. Slama и соавт. исследовали применение пиоглитазона у ВИЧ-инфицированных пациентов с подтвержденной липоатрофией в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [176]. Пиоглитазон увеличивал объем периферической жировой ткани и улучшал показатели ЛПВП, что свидетельствует о возможности его применения у ВИЧ-инфицированных с резистентностью к инсулину и жировой атрофией. В целом глитазоны отличаются от метформина по воздействию на липидный обмен и композиционный состав тела, однако эти препараты демонстрируют сходные эффекты на повышение уровня глюкозы у ВИЧ-инфицированных пациентов (рис. 3.10) [177].

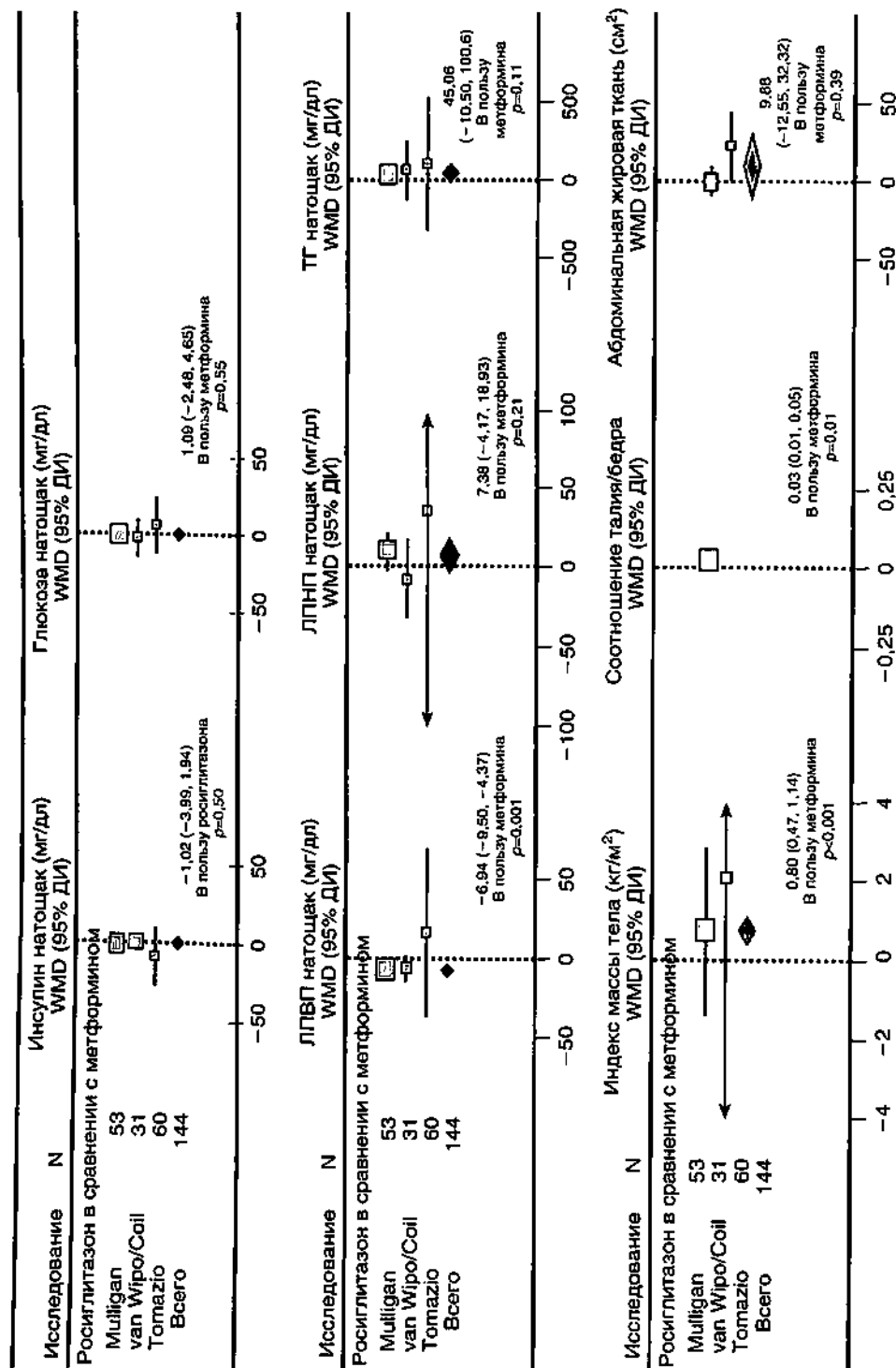


Рис. 3.10. Эффекты росиглитазона в сравнении с метформин в отношении чувствительности к инсулину, липидного профиля и морфологии больных с ВИЧ-ассоциированной липодистрофией. ДИ — доверительный интервал; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; WMD — взвешенная разность средних. [Vs: Sheth S.H., Larson R.J. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials // BMC Infect. Dis. 2010. Vol. 10. P. 183, Fig. 4]

В последнее время внимание было сосредоточено на митохондриальной функции, на которую в значительной степени влияет терапия НИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Mallon и соавт. показали, что одновременное использование НИОТ может снизить влияние тиазолидиндионов на подкожный липогенез у ВИЧ-инфицированных с липоатрофией путем ограничения влияния росиглитазона на увеличение экспрессии PPAR γ в жировой ткани [178]. Кроме того, в небольших исследованиях у ВИЧ-инфицированных пациентов показано, что терапия митохондриальной дисфункции, включающая восполняющее введение глутатиона с цистеином, обеспечивает улучшение митохондриального окисления жиров и углеводов, а также восстанавливает чувствительность к инсулину [179]. Ацетилкарнитин продемонстрировал уменьшение интрамиоцеллюлярных накоплений липидов и увеличение содержания жировой ткани в нижних конечностях при одновременном снижении количества свободных жирных кислот в открытом исследовании [180], а затем — увеличение митохондриальной ДНК Т-клеток, однако не оказывал никакого влияния на композиционный состав тела и показатели метаболизма тела во втором рандомизированном исследовании [181]. До настоящего времени были проведены только небольшие исследования, в которых использовали терапевтические стратегии для улучшения митохондриальной функции, поэтому в данной области необходимы дальнейшие исследования.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕПТИНА[®] В ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИПОАТРОФИЕЙ

У ВИЧ-инфицированных содержание лептина снижено в связи с потерей жировой ткани и липоатрофией. Первые небольшие исследования с введением лептина[®] ВИЧ-инфицированным пациентам с липоатрофией и сниженным уровнем лептина продемонстрировали значительное улучшение чувствительности к инсулину, количества ЛПВП, триглицеридов, а также снижение массы висцерального жира и жировой ткани туловища [182, 183]. Среди пациентов с липоатрофией в комплексе с липогипертрофией и низким уровнем лептина введение лептина[®] приводило к улучшению содержания общего холестерина и не-ЛПВП-холестерина, а также параметров глюкозы, но не кинетики ЛПВП, триглицеридов или липидов [184]. Поскольку лептин снижает аппетит, его введение может обуславливать потерю массы тела. Необходимы дальнейшие исследования для понимания клинической роли лептина в улучшении параметров обмена веществ и перераспределения жировой ткани у ВИЧ-инфицированных.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛИПИДНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

См. раздел «Принципы лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов».

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Частота сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов возрастает. У них традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний включают увеличение интенсивности курения, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию, ожирение, артериальную гипертензию, нарушение фибринолиза и повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 и тканевого активатора плазминогена, а также снижение количества адипонектина и повышение концентрации С-реактивного белка. Сахарный диабет — фактор риска у ВИЧ-инфицированных пациентов, он повышает относительный риск развития ишемической болезни сердца, составляющий 2,41 [185]. Более чем у 40% ВИЧ-инфицированных выявляют метаболический синдром, и предполагаемая доля случаев инфаркта миокарда (ИМ) в этой подгруппе увеличивается [186].

Отклонения от нормы суррогатных маркеров, в том числе показателя толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий и функций эндотелия, дают основание предполагать повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. Нарушения эндотелиальной функции коррелируют с выраженностью дислипидемии, в том числе увеличением содержания хиломикронов, липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности, снижением количества ЛПВП. В последнее время получены значимые доказательства субклинического атеросклероза с использованием КТ венечных артерий у ВИЧ-инфицированных. Ло и соавт. обнаружили повышенную распространенность появления бляшек в венечных артериях у клинически здоровых ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с соответствующими пациентами без ВИЧ-инфекции (59 против 34%) [187]. Данные проспективных исследований подтверждают, что у ВИЧ-инфицированных чаще всего выявляются некальцинированные бляшки [188] с характерными чертами нестабильной бляшки, включая области малого затухания на участках с измененными жировыми структурами и эксцентрическое положительное ремоделирование [189]. С помощью ПЭТ с применением радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы для оценки выраженности воспалительного процесса на поверхности сосудистой стенки Subramanian и соавт. было показано усиление воспалительных процессов в артериях (рис. 3.11) [190], даже при минимальной выраженности традиционных показателей риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные показатели иммунной активации коррелируют с воспалением стенки артерий, не связанным с традиционными факторами риска, что указывает на важную роль нетрадиционных факторов риска, в том числе активации иммунной системы, в ускоренном атерогенезе, который происходит у ВИЧ-инфицированных пациентов. В частности, маркеры активации моноцитов, в том числе растворимые CD163 и CD14 [191, 192], а также бактериальная транслокация [193] у ВИЧ-инфицированных ассоциируются с атеросклеротическими признаками, включая показатели толщины комплекса «интима-медиа» и наличие некальцинированных бляшек венечных артерий. Традиционные факторы риска у таких пациентов сочетаются с накоплением кальция в венечных артериях [191], в результате чего выраженность атеросклероза можно недооценить [194]. Генетический полиморфизм, экспрессия мРНК CCR5 (рецептор хемокина типа 5) и маркеры окислительного стресса у ВИЧ-инфицированных могут быть связаны с повышенной заболеваемостью атеросклерозом [195, 196]. Активация иммунной системы способна усиливать распространение воспаления уязвимой бляшки, которая может стать морфологической основой повышенного риска внезапной сердечной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [197].

В ряде исследований указывают на увеличение частоты развития ИМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Первоначальные исследования свидетельствовали о том, что дислипидемия вследствие АРТ была основным фактором, способствующим увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов. В крупном проспективном исследовании с участием 23 468 пациентов риск с поправкой на ковариаты составил 1,26 на каждый дополнительный год антиретровирусного воздействия. Другие факторы риска включали принадлежность к мужскому полу, сахарный диабет, пожилой возраст, перенесенный ИМ, ГПТ и дислипидемию [198]. Контроль дислипидемии значительно снижал эффект воздействия высокоактивной АРТ. Это свидетельствует о том факте, что дислипидемия может способствовать увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных.

В противоположность этому, более современные исследования свидетельствуют о том, что другие факторы, помимо традиционных, могут способствовать повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции. В крупном исследовании пациентов в ведущем медицинском центре США Triant и соавт. выяснили, что относительный риск ИМ составил 1,75 (95% доверительный интервал 1,51–2,02; $p < 0,0001$) у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с не-ВИЧ-

Не-ВИЧ-инфицированный участник, подобранный по ФШР (43 года, TBR ~2,01)

Участник с ВИЧ-инфекцией (42 года, TBR ~3,42)

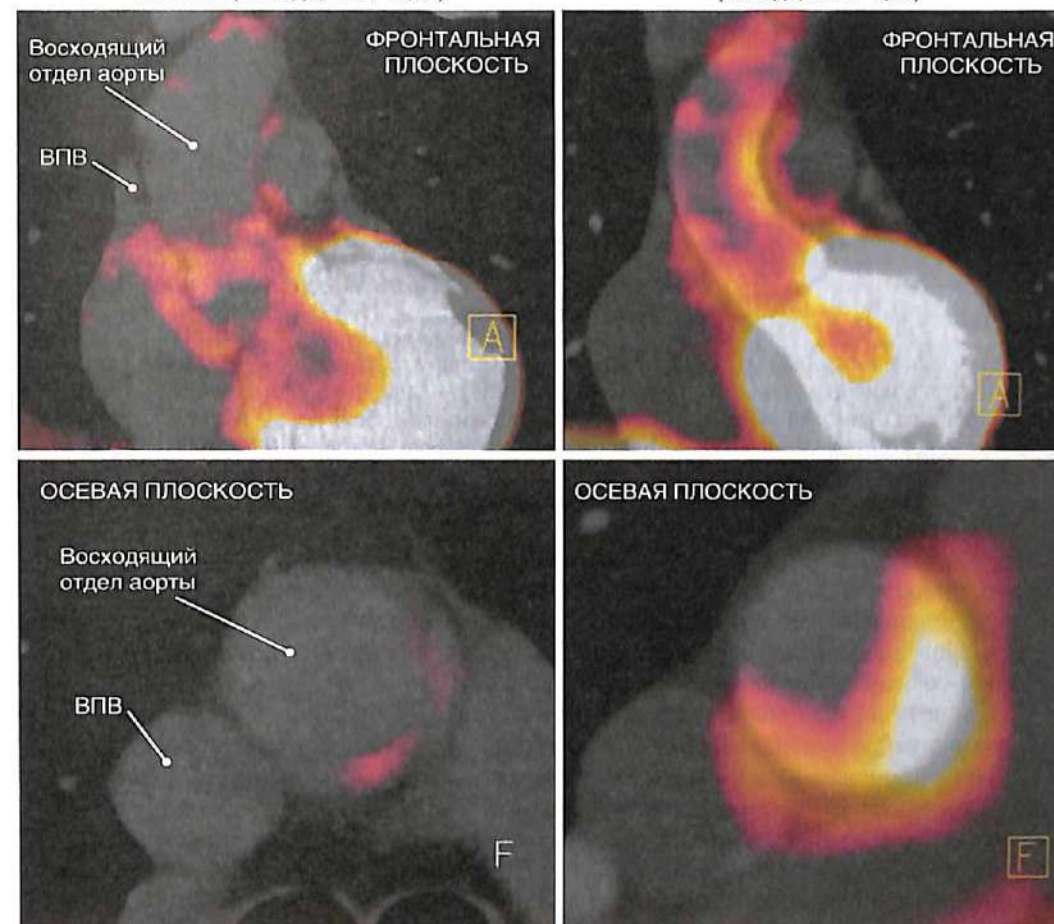


Рис. 3.11. Характерное изображение аорты по данным позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой. У участника исследования, инфицированного ВИЧ, усилено поглощение аортой фтордезоксиглюкозы (красное окрашивание) по сравнению с контрольным не-ВИЧ-инфицированным участником из когорты пациентов, подобранных по Фрамингемской шкале риска (ФШР). Ни один из участников не знал о патологии сердца. Для каждого риск по ФШР был низким и составлял 2, а также при КТ сердца не обнаружены кальцифицированные бляшки. Ни один из участников не получал статины. Буквой А обозначена переднезадняя проекция, буквой F — продольная проекция. ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВПВ — верхняя полая вена; TBR — соотношение орган-мишень-фон. [Из: Subramanian S., Tawakol A., Burdo T.H. et al. Arterial inflammation in patients with HIV // JAMA. 2012. Vol. 308. P. 379–386, Fig. 2, used with permission]

инфицированными в модели, учитывающей возраст, пол и расовую принадлежность [199] (рис. 3.12). Зарегистрировано увеличение доли традиционных факторов риска, включая сахарный диабет (11,5 против 6,6% — ВИЧ-инфицированные по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными), ГПТ (21,2 против 15,9%) и дислипидемию (23,3 против 17,6%), и каждый фактор способствовал увеличению риска ИМ (доверительный интервал 1,62, 1,98 и 3,03 соответственно для каждого фактора риска). Тем не менее регрессионная модель с учетом ГПТ, ИМ и дислипидемии показала, что эти три фактора составляют лишь 25% повышенного риска у ВИЧ-инфицированных в сравнении с не-ВИЧ-инфицированными. Это свидетельствует о том, что другие факторы также могут внести свой вклад. Freiberg и соавт. выявили повышенные отношения рисков

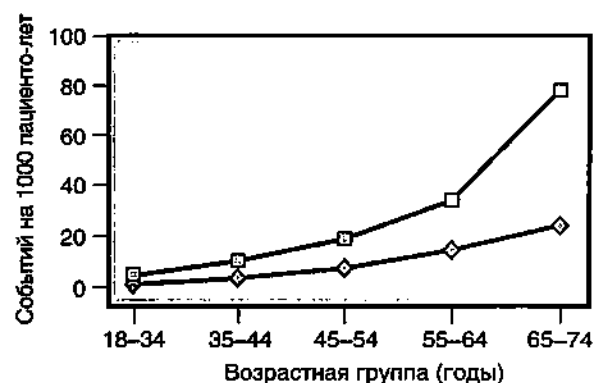


Рис. 3.12. Частота инфаркта миокарда по возрастным группам. Верхняя линия (квадраты) отражает пациентов с диагностированным ВИЧ; нижняя линия (ромбы) — пациентов, у которых ВИЧ-инфекция не диагностирована. Приведенные данные включают представителей обоих полов. Частота представляет собой число нежелательных явлений на 1000 пациенто-лет в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ). [Из: Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 2506–2512, Fig. 1B, used with permission]

ИМ, составляющее 1,48, среди большой когорты ВИЧ-инфицированных мужчин из когорты Управления по делам ветеранов с учетом Фрамингемских факторов риска [199a]. Уровень курения увеличивается и может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ВИЧ.

Недавние исследования также демонстрируют, что воспалительные процессы могут играть важную роль в повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных. У таких пациентов повышено содержание С-реактивного белка, что прогностически указывает на возможное увеличение частоты ИМ [200]. Исследовательская группа SMART (от англ. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy — стратегии управления АРТ) обнаружила повышенную частоту нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов, рандомизированных для прерывистой терапии, достаточно мягкой в отношении контроля иммунной функции [201]. И действительно, исследование (2014) показывает, что низкий уровень CD4-лимфоцитов и снижение надир CD4 — факторы, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, что указывает на важную роль иммунной дисфункции [202].

ВИЧ-инфицированные женщины также характеризуются повышенным риском. В крупных когортных исследованиях относительный риск ИМ и инсульта был увеличен в большей степени у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными пациентками из контрольной группы (относительный риск острого ИМ 2,98), чем у ВИЧ-инфицированных мужчин по сравнению с не-ВИЧ-инфицированными мужчинами из контрольной группы (относительный риск острого ИМ 1,40) [199]. Зарегистрированы увеличение соотношения окружностей талии и бедер, повышение количества висцерального жира, содержания С-реактивного белка, интерлейкина-6, триглицеридов и ЛПНП, а также снижение уровня ЛПВП и адипонектина у ВИЧ-инфицированных женщин — по сравнению с представителями контрольной группы, соответствующими по возрасту и истории ИМТ. Центральное ожирение было значимым предиктором аномальных показателей риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая новые показатели воспалительного процесса [203]. Кроме того, исследования свидетельствуют о заметном увеличении уровня показателей активации иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациенток, в том числе маркеров активации моноцитов, в сочетании с наличием некальцинированных бляшек [204].

Принципы лечения гиперлипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВИЧ-инфицированным пациентам показано лечение с целью уменьшения гиперлипидемии для снижения риска сердечно-сосудистых нежелательных событий, терапию осуществляют в соответствии со стандартными требованиями Национальной образовательной программы по холестерину. При тяжелой гипертриглицеридемии необходимо лечение для уменьшения риска развития панкреатита. Первоначальный вариант терапии пациентов с выраженным увеличением уровня триглицеридов — переход на терапию ИП, которые с меньшей долей вероятности способны вызвать дислипидемию. Содержание триглицеридов у ВИЧ-инфицированных пациентов снижается приблизительно на 20% с помощью диеты [205] и на 30% благодаря физическим упражнениям [206]. Ни диеты, ни физические упражнения не способны нормализовать уровень триглицеридов в популяции ВИЧ-инфицированных с тяжелой дислипидемией. Применение фенофибратов у таких пациентов с гипертриглицеридемией привело к снижению концентрации триглицеридов на 40%, а общего уровня холестерина — на 14% в течение 3 мес [207]. Менее выраженные, но тем не менее положительные эффекты можно видеть при применении гемфиброзила или других производных фибрата. Ниацин также значительно уменьшает количество триглицеридов, однако может снизить толерантность к глюкозе у ВИЧ-инфицированных пациентов, хотя в части случаев это временные изменения [208]. Кроме того, применение ниацина может быть затруднено из-за связанной с ним гиперемии и потенциальных нарушений функций печени. В 24-недельном крупном рандомизированном контролируемом исследовании эффектов диеты и физических упражнений с применением фенофибратов/ниацина или обоих препаратов зарегистрировано максимальное снижение уровня триглицеридов (–52%) при комбинированной лекарственной терапии в сочетании с диетой и физическими упражнениями, в то время как уровень ЛПВП сильнее возрастал при использовании ниацина в комплексе с диетой и упражнениями. Гиперемия задокументирована у 35–40% пациентов, получающих ниацин [209]. Недавние исследования также свидетельствуют об эффективности ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот, которые обеспечили снижение уровня триглицеридов на 25,5%, а также хорошую переносимость в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [210]. В исследовании, где изучали комбинированную терапию, концентрация триглицеридов была снижена на 65,5% у ВИЧ-инфицированных пациентов с гипертриглицеридемией, получающих одновременно фенофибрат и рыбий жир из печени тресковых рыб [211]. При сравнении применения рыбьего жира из печени тресковых рыб с гемфибросилом, фибратами и аторвастатином у ВИЧ-инфицированных пациентов с гипертриглицеридемией прием рыбьего жира из печени тресковых рыб снизил содержание триглицеридов на 45 мг/дл, как наиболее эффективны в этом отношении были фибраты (–66 мг/дл), менее эффективен — аторвастатин (–39 мг/дл) [212].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы наиболее эффективны в отношении снижения уровня холестерина у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако они менее полезны для уменьшения содержания триглицеридов. К примеру, применение правастатина в сочетании с коррекцией диеты снижает уровень общего холестерина на 17% в течение 24 нед, при этом не оказывая влияния на триглицериды [213]. Комбинированное использование гемфиброзила и аторвастатина обеспечивало снижение концентрации холестерина на 30%, а триглицеридов — на 60% у ВИЧ-инфицированных пациентов [205] и может быть эффективно у таких пациентов с комбинированной гиперлипидемией. При использовании комбинации ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы и производных фибровой кислоты увеличивается риск развития рабдомиолиза. Кроме

того, данные свидетельствуют о том, что сами ИП могут влиять на метаболизм ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы. В этом отношении ритонавир демонстрировал увеличение концентрации симвастатина на 3059%, а аторвастатина — на 79% [214]. Применения симвастатина следует избегать у пациентов, получающих терапию ИП. Анализ данных почти 900 ВИЧ-инфицированных пациентов в системе Kaiser Permanente показал, что при использовании статинов отмечено снижение концентрации ЛПНП у ВИЧ-инфицированных на 25,6 против 28,3% у не-ВИЧ-инфицированных пациентов. Гемфиброзил снижал уровень триглицеридов у ВИЧ-инфицированных на 44,2 против 59,3% у не-ВИЧ-инфицированных. Влияние статинов на ЛПНП не зависит от класса препаратов АРТ, в то время как эффекты гемфиброзила были менее выражены у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ИП, и более выражены у больных, получающих терапию ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Показана достаточная безопасность статинов, включая аторвастатин, правастатин и ловастатин, описано всего несколько случаев миозита. Сравнительная активность каждого статина в отношении снижения уровня ЛПНП в целом сходна и находится в диапазоне от -26,4% (аторвастатин) до -23,6% (правастатин) [215].

Розувастатин следует назначать в более низких дозах из-за потенциального взаимодействия с дарунавиром, однако в плацебо-контролируемых исследованиях было показано снижение ЛПНП на 28% при использовании дозы 10 мг/сут [216]. Новые препараты, такие как питавастатин, могут в наименьшей степени вступать во взаимодействие с препаратами АРТ, поскольку они подвергаются глюкуронизации и не влияют на метаболизм СУРЗА. Эзетимиб в комбинации со статинами хорошо переносится пациентами с ВИЧ-инфекцией и дополнительно снижает уровень ЛПНП на 14% [217]. Влияние статинов на частоту клинических событий пока не изучали в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, однако когортные исследования свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии на общий уровень смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРТ с супрессией вирусной репликации [218], а по данным предварительных исследований, улучшаются такие атеросклеротические показатели, как толщина комплекса «интима-медиа» и бляшки в венечных артериях [219, 220].

Противовоспалительная тактика лечения сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции

В настоящее время проходят первые исследования влияния противовоспалительной терапии на улучшение функции эндотелия и снижение воспалительных процессов в артериях. Такие терапевтические стратегии включают использование пентоксифиллина и метотрексата, однако безопасность и эффективность этих средств в популяции ВИЧ-инфицированных остаются неизвестными. Применение статинов также может быть эффективным в качестве противовоспалительной терапии, поскольку они способны снижать уровень С-реактивного белка и оказывают плейотропные эффекты на активацию моноцитов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор хотел бы поблагодарить Jinhee K. Oh за помощь в подготовке данной главы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. AVERT. Worldwide HIV & AIDS Statistics. Available at <<http://www.avert.org/worldstats.htm>>.
2. Membreno L., Irony I., Dere W. et al. Adrenocortical function in acquired immune deficiency syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 65. P. 482–487.
3. Grinspoon S.K., Bilezikian J.B. HIV disease and the endocrine system // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1360–1365.

4. Glasgow B.J., Steinsapir K.D., Anders K., Layfield L.J. Adrenal pathology in the acquired immune deficiency syndrome // Am. J. Clin. Pathol. 1985. Vol. 84. P. 594–597.
5. Ferreira J., Vinters H.V. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome. (AIDS) // Pathology. 1988. Vol. 20. P. 211–215.
6. Grinspoon S., Corcoran C., Stanley T. et al. Mechanisms of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected women with the wasting syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 4120–4126.
7. Patterson S., Moran P., Epel E. et al. Cortisol patterns are associated with T cell activation in HIV // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. P. e63429.
8. Foisy M.M., Yakiwchuk E.M., Chiu I., Singh A.E. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature // HIV Med. 2008. Vol. 9. P. 389–396.
9. Hyle E.P., Wood B.R., Backman E.S. et al. High frequency of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction after local corticosteroid injection in HIV-infected patients on protease inhibitor therapy // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2013. Vol. 63. P. 602–608.
10. Rietschel P., Corcoran C., Stanley T. et al. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 31. P. 1240–1244.
11. Monroe A.K., Dobs A.S., Palella F.J. et al. Morning free and total testosterone in HIV-infected men: implications for the assessment of hypo-gonadism // AIDS Res. Ther. 2014. Vol. 11. P. 6.
12. Rochira V., Zirilli L., Orlando G. et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-era // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. e28512.
13. Moreno-Perez O., Escoin C., Serna-Candel C. et al. The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males // J. Sex Med. 2010. Vol. 7. P. 2873–2883.
14. Wunder D.M., Bersinger N.A., Fux C.A. et al. Hypogonadism in HIV-1-infected men is common and does not resolve during antiretroviral therapy // Antivir. Ther. 2007. Vol. 12. P. 261–265.
15. Biglia A., Blanco J.L., Martinez E. et al. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 1514–1519.
16. Collazos J., Ibarra S., Martinez E., Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus // HIV Clin. Trials. 2002. Vol. 3. P. 133–138.
17. Hutchinson J., Murphy M., Harries R., Skinner C.J. Galactorrhoea and hyperprolactinaemia associated with protease-inhibitors // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 1003–1004.
18. Clark R.A., Mulligan K., Stamenovic E. et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies // J. Infect. Dis. 2001. Vol. 184. P. 1325–1327.
19. Grinspoon S., Corcoran C., Miller K. et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting [published erratum appears in: J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82, N 10. P. 3360.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1332–1337.
20. Bourdoux P.P., De Wit S.A., Servais G.M. et al. Biochemical thyroid profile in patients infected with the human immunodeficiency virus // Thyroid. 1991. Vol. 1. P. 147–149.
21. Madge S., Smith C.J., Lampe F.C. et al. No association between HIV disease and its treatment and thyroid function // HIV Med. 2007. Vol. 8. P. 22–27.
22. Nelson M., Powles T., Zeitlin A. et al. Thyroid dysfunction and relationship to antiretroviral therapy in HIV-positive individuals in the HAART era // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2009. Vol. 50. P. 113–114.
23. Rana S., Nunlee-Bland G., Vallyasevi R., Iqbal M. Thyroid dysfunction in HIV-infected children: is L-thyroxine therapy beneficial? // Pediatr. AIDS HIV Infect. 1996. Vol. 7. P. 424–428.
24. Fundaro C., Olivieri A., Rendeli C. et al. Occurrence of anti-thyroid autoantibodies in children vertically infected with HIV-1 // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 11. P. 745–750.
25. Chiarelli F., Galli L., Verrotti A. et al. Thyroid function in children with perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection // Thyroid. 2000. Vol. 10. P. 499–505.
26. Hoffmann C.J., Brown T.T. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 45. P. 488–494.
27. Chen F., Day S.L., Metcalfe R.A. et al. Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease // Medicine (Baltimore). 2005. Vol. 84. P. 98–106.
28. Jimenez C., Moran S.A., Sereti I. et al. Graves' disease after interleukin-2 therapy in a patient with human immunodeficiency virus infection // Thyroid. 2004. Vol. 14. P. 1097–1102.

29. Tang W.W., Kaptein E., Feinstein E.I., Massry S.G. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex // *Am. J. Med.* 1993. Vol. 94. P. 169–174.
30. Kalin M.F., Poretsky L., Seres D.S., Zumoff B. Hyporeninemic hypoaldo-steronism associated with acquired immune deficiency syndrome // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. P. 1035–1038.
31. Choi M.J., Fernandez P.C., Patnaik A. et al. Brief report: trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 328. P. 703–706.
32. Mathew G., Knaus S.J. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy // *J. Gen. Intern. Med.* 2006. Vol. 21. P. C3–C5.
33. Kuehn E.W., Anders H.J., Bogner J.R. et al. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS // *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 245. P. 69–73.
34. Jaeger P., Otto S., Speck R.F. et al. Altered parathyroid gland function in severely immunocompromised patients infected with human immunodeficiency virus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. P. 1701–1705.
35. Cozzolino M., Vidal M., Arcidiacono M.V. et al. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D // *AIDS.* 2003. Vol. 17. P. 513–520.
36. Earle K.E., Seneviratne T., Shaker J., Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. P. 714–721.
37. Tsao Y.T., Wu C.C., Chu P. Immune reconstitution syndrome-induced hypercalcemic crisis // *Am. J. Emerg. Med.* 2011. Vol. 29. P. e243–e246.
38. Bonjoch A., Figueras M., Estany C. et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study // *AIDS.* 2010. Vol. 24. P. 2827–2833.
39. Yin M.T., Zhang C.A., McMahon D.J. et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 554–562.
40. Cotter A.G., Vrouenraets S.M., Brady J.J. et al. Impact of switching from zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density and markers of bone metabolism in virologically suppressed HIV-1 infected patients; a substudy of the PREPARE study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 1659–1666.
41. Rasmussen T.A., Jensen D., Tolstrup M. et al. Comparison of bone and renal effects in HIV-infected adults switching to abacavir or tenofovir based therapy in a randomized trial // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. P. e32445.
42. Liu A.Y., Vittinghoff E., Sellmeyer D.E. et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. e23688.
43. Gazzola L., Bellistri G.M., Tincati C. et al. Association between peripheral T-lymphocyte activation and impaired bone mineral density in HIV-infected patients // *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 11. P. 51.
44. Casado J.L., Banon S., Andres R. et al. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients // *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25. P. 1071–1079.
45. Lawson-Ayayi S., Cazanave C., Kpozehouen A. et al. Chronic viral hepatitis is associated with low bone mineral density in HIV-infected patients. ANRS CO 3 Aquitaine cohort // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 62. P. 430–435.
46. Koutkia P., Canavan B., Breu J., Grinspoon S. Effects of growth hormone-releasing hormone on bone turnover in human immunodeficiency virus-infected men with fat accumulation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2154–2160.
47. Huang J.S., Rietschel P., Hadigan C.M. et al. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 975–982.
48. Gedela K., Edwards S.G., Benn P., Grant A.D. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV-positive, antiretroviral treatment-naïve patients in a single centre study // *Int. J. STD AIDS.* 2013. Vol. 25, N 7. P. 488–492.
49. Theodorou M., Serste T., Van Gossum M., Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients // *Clin. Nutr.* 2014. Vol. 33. P. 274–279.
50. Sherwood J.E., Mesner O.C., Weintrob A/C. et al. Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55. P. 1727–1736.
51. Aukrust P., Haug C.J., Ueland T. et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virusinfection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 145–150.
52. Tebas P., Powderly W.G., Claxton S. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy // *AIDS.* 2000. Vol. 14. P. F63–F67.
53. Hwang J.J., Wei J., Abbasa S. et al. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012. Vol. 61. P. 359–363.
54. Kelesidis T., Kendall M.A., Yang O.O. et al. Perturbations of circulating levels of RANKL-osteoprotegerin axis in relation to lipids and progression of atherosclerosis in HIV-infected and uninfected adults: ACTG NWCS 332/A5078 Study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013. Vol. 29. P. 938–948.
55. Dolan S.E., Huang J.S., Killilea K.M. et al. Reduced bone density in HIV-infected women // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 475–483.
56. Triant V.A., Brown T.T., Lee H., Grinspoon S.K. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 3499–3504.
57. Guerri-Fernandez R., Vestergaard P., Carbonell C. et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study // *J. Bone Miner. Res.* 2013. Vol. 28. P. 1259–1263.
58. Womack J.A., Goulet J.L., Gibert C. et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans // *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 56. P. 1498–1504.
59. Prior J., Burdge D., Maan E. et al. Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a case-control population-based study // *Osteoporos Int.* 2007. Vol. 18. P. 1345–1353.
60. Pepe J., Isidori A.M., Falciano M. et al. The combination of FRAX and ageing male symptoms scale better identifies treated HIV males at risk for major fracture // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2012. Vol. 77. P. 672–678.
61. Young B., Dao C.N., Buchacz K. et al. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006 // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. P. 1061–1068.
62. Mundy L.M., Youk A.O., McComsey G.A., Bowlin S.J. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population // *AIDS.* 2012. Vol. 26. P. 1073–1082.
63. Mondy K., Powderly W.G., Claxton S.A. et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 38. P. 426–431.
64. McComsey G.A., Kendall M.A., Tebas P. et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV // *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 2473–2482.
65. Bolland M.J., Grey A.B., Horne A.M. et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1283–1288.
66. Bolland M.J., Grey A., Horne A.M. et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1922–1928.
67. Fairfield W.P., Finkelstein J.S., Klibanski A., Grinspoon S.K. Osteopenia in eugonadal men with acquired immune deficiency syndrome wasting syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 2020–2026.
68. O'Brien K.O., Razavi M., Henderson R.A. et al. Bone mineral content in girls perinatally infected with HIV // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. P. 821–826.
69. DiMeglio L.A., Wang J., Siberry G.K. et al. Bone mineral density in children and adolescents with perinatal HIV infection // *AIDS.* 2013. Vol. 27. P. 211–220.
70. Yin M.T., Lund E., Shah J. et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life // *AIDS.* 2014. Vol. 28. P. 345–353.
71. Zamboni G., Antoniazzi F., Bertoldo F. et al. Altered bone metabolism in children infected with human immunodeficiency virus // *Acta Paediatr.* 2003. Vol. 92. P. 12–16.
72. Stagi S., Bindu G., Galluzzi F. et al. Changed bone status in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) perinatally infected children is related to low serum free IGF-I // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2004. Vol. 61. P. 692–699.
73. Mora S., Zamproni I., Beccio S. et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 24–28.

74. Arpadi S.M., McMahon D.J., Abrams E.J. et al. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. P. 678–685.
75. Miller K.D., Masur H., Jones E.C. et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. P. 17–25.
76. Lawson-Ayayi S., Bonnet F., Bernardin E. et al. Avascular necrosis in HIV-infected patients: a case-control study from the Aquitaine Cohort, 1997–2002, France // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40. P. 1188–1193.
77. Mazzotta E., Agostinone A., Rosso R. et al. Osteonecrosis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: a multicentric case-control study // *J. Bone Miner. Metab.* 2011. Vol. 29. P. 383–388.
78. Morse C.G., Dodd L.E., Nghiem K. et al. Elevations in D-dimer and C-reactive protein are associated with the development of osteonecrosis of the hip in HIV-infected adults // *AIDS.* 2013. Vol. 27. P. 591–595.
79. Rietschel P., Hadigan C., Corcoran C. et al. Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 504–510.
80. Koutkia P., Meininger G., Canavan B. et al. Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. P. E296–E303.
81. Pinto G., Blanche S., Thiriet I. et al. Growth hormone treatment of children with human immunodeficiency virus-associated growth failure // *Eur. J. Pediatr.* 2000. Vol. 159. P. 937–938.
82. Frost R.A., Nachman S.A., Lang C.H., Gelato M.C. Proteolysis of insulin-like growth factor-binding protein-3 in human immunodeficiency virus-positive children who fail to thrive // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 2957–2962.
83. Van Rossum A.M., Gaakeer M.I., Verweel S. et al. Endocrinologic and immunologic factors associated with recovery of growth in children with human immunodeficiency virus type 1 infection treated with protease inhibitors // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Vol. 22. P. 70–76.
84. Riedel D.J., Gebo K.A., Moore R.D., Lucas G.M. A ten-year analysis of the incidence and risk factors for acute pancreatitis requiring hospitalization in an urban HIV clinical cohort // *AIDS Patient Care STDS.* 2008. Vol. 22. P. 113–121.
85. Smith C.J., Olsen C.H., Mocroft A. et al. The role of antiretroviral therapy in the incidence of pancreatitis in HIV-positive individuals in the EuroSIDA study // *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 47–56.
86. Grinspoon S.K., Grunfeld C., Kotler D.P. et al. State of the science conference: initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 198–210.
87. Grunfeld C., Kotler D.P., Arnett D.K. et al. Contribution of metabolic and anthropometric abnormalities to cardiovascular disease risk factors // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. e20–e28.
88. Macallan D.E., Noble C., Baldwin C. et al. Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 83–88.
89. Thiebaut R., Malvy D., Marimoutou C., Davis F. Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults. Aquitaine cohort, France, 1985–1997. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA) // *Eur. J. Epidemiol.* 2000. Vol. 16. P. 633–639.
90. Grinspoon S., Corcoran C., Lee K. et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 4051–4058.
91. Tate T., Willig A.L., Willig J.H. et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go? // *Antivir. Ther.* 2012. Vol. 17. P. 1281–1289.
92. Bacchetti P., Gripshover B., Grunfeld C. et al. Fat distribution in men with HIV infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 40. P. 121–131.
93. Joy T., Keogh H.M., Hadigan C. et al. Relationship of body composition to body mass index in HIV-infected patients with metabolic abnormalities // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008. Vol. 47. P. 174–184.
94. Scherzer R., Heymsfield S.B., Lee D. et al. Decreased limb muscle and increased central adiposity are associated with 5-year all-cause mortality in HIV infection // *AIDS.* 2011. Vol. 25, N 11. P. 1405–1414.
95. Shikuma C.M., Hu N., Milne C. et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipoatrophy // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 1801–1809.
96. Mallon P.W., Unemori P., Sedwell R. et al. *In vivo*, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191. P. 1686–1696.
97. Caron M., Auclair M., Vigouroux C. et al. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intra-nuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. P. 1378–1388.
98. Ranade K., Geese W.J., Noor M. et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy // *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 1561–1568.
99. Hulgán T., Tebas P., Canter J.A. et al. Hemochromatosis gene polymorphisms, mitochondrial haplogroups, and peripheral lipoatrophy during antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 197. P. 858–866.
100. Zanone Poma B., Riva A., Nasi M. et al. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy // *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 1769–1778.
101. Kratz M., Purnell J.Q., Breen P.A. et al. Reduced adipogenic gene expression in thigh adipose tissue precedes human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 959–966.
102. Agarwal N., Iyer D., Patel S.G. et al. HIV-1 Vpr induces adipose dysfunction in vivo through reciprocal effects on PPAR/GR co-regulation // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 213ra164.
103. Miller K.K., Daly P.A., Sentochnik D. et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 27. P. 68–72.
104. Yanovski J.A., Miller K.D., Kino T. et al. Endocrine and metabolic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients with evidence of protease inhibitor-associated lipodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 1925–1931.
105. Sutinen J., Kannisto K., Korshennikova E. et al. In the lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy, pseudo-Cushing's syndrome is associated with increased regeneration of cortisol by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 1668–1671.
106. Christeff N., De Truchis P., Melchior J.C. et al. Longitudinal evolution of HIV-1-associated lipodystrophy is correlated to serum cortisol: DHEA ratio and IFN- α // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32. P. 775–784.
107. Hellerstein M.K., Grunfeld C., Wu K. et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 559–565.
108. Timmons T., Shen C., Aldrovandi G. et al. Microbial translocation and metabolic and body composition measures in treated and untreated HIV infection // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2014. Vol. 30. P. 272–277.
109. Grunfeld C., Pang M., Doerrler W. et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. P. 1045–1052.
110. Grunfeld C., Doerrler W., Pang M. et al. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 3734–3740.
111. Riddler S.A., Smit E., Cole S.R. et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men // *JAMA.* 2003. Vol. 289. P. 2978–2982.
112. Friis-Moller N., Weber R., Reiss P. et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study // *AIDS.* 2003. Vol. 17. P. 1179–1193.
113. Hadigan C., Meigs J.B., Corcoran C. et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 130–139.
114. Srisawasdi P., Suwalak T., Sukasem C. et al. Small-dense LDL cholesterol/large-buoyant LDL cholesterol ratio as an excellent marker for indicating lipodystrophy in HIV-infected patients // *Am. J. Clin. Pathol.* 2013. Vol. 140. P. 506–515.
115. Gillard B.K., Raya J.L., Ruiz-Espanda R. et al. Impaired lipoprotein processing in HIV patients on antiretroviral therapy: aberrant high-density lipoprotein lipids, stability, and function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. Vol. 33. P. 1714–1721.
116. Schmitz M., Michl G.M., Walli R. et al. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001. Vol. 26. P. 225–235.

117. Bonnet E., Ruidavets J.B., Tuech J. et al. Apoprotein c-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 296–302.
118. Liang J.S., Distler O., Cooper D.A. et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 1327–1331.
119. Mulligan K., Grunfeld C., Tai V.W. et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2000. Vol. 23. P. 35–43.
120. Wood R., Phanuphak P., Cahn P. et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004. Vol. 36. P. 684–692.
121. Stanley T.L., Joy T., Hadigan C.M. et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients // *AIDS.* 2009. Vol. 23. P. 1349–1357.
122. Rhoads M.P., Lanigan J., Smith C.J., Lyall E.G. Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011. Vol. 57. P. 404–412.
123. Brown T.T., Cole S.R., Li X. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 1179–1184.
124. Rasmussen L.D., Mathiesen E.R., Kronborg G. et al. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. P. e44575.
125. Capeau J., Bouteloup V., Katlama C. et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment // *AIDS.* 2012. Vol. 26. P. 303–314.
126. Eckhardt B.J., Holzman R.S., Kwan C.K. et al. Glycated hemoglobin A(1c) as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals // *AIDS Patient Care STDS.* 2012. Vol. 26. P. 197–201.
127. Carper M.J., Cade W.T., Cam M. et al. HIV-protease inhibitors induce expression of suppressor of cytokine signaling-1 in insulin-sensitive tissues and promote insulin resistance and type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 294. P. E558–E567.
128. Brown T.T., Tassiopoulos K., Bosch R.J. et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 2244–2249.
129. Pedersen K.K., Pedersen M., Troseid M. et al. Microbial translocation in HIV infection is associated with dyslipidemia, insulin resistance, and risk of myocardial infarction // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 64. P. 425–433.
130. Han S.H., Chin B.S., Lee H.S. et al. Serum retinol-binding protein 4 correlates with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia in HIV-infected subjects receiving highly active antiretroviral therapy // *Metabolism.* 2009. Vol. 58. P. 1523–1529.
131. Mohammadi K., Roussel R., El Dbouni O. et al. Type B insulin resistance syndrome associated with an immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected woman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. E653–E657.
132. Murata H., Hruz P.W., Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 20251–20254.
133. Noor M.A., Seneviratne T., Aweeka F.T. et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study // *AIDS.* 2002. Vol. 16. P. F1–F8.
134. Zhang S., Carper M.J., Lei X. et al. Protease inhibitors used in the treatment of HIV+ induce beta-cell apoptosis via the mitochondrial pathway and compromise insulin secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. E925–E935.
135. Fleischman A., Johnsen S., Systrom D.M. et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. P. E1666–E1673.
136. Kim P.S., Woods C., Dutcher L. et al. Increased prevalence of albuminuria in HIV-infected adults with diabetes // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. e24610.
137. Grinspoon S., Corcoran C., Askari H. et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 18–26.
138. Grunfeld C., Kotler D.P., Dobs A. et al. Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 41. P. 304–314.
139. Mulligan K., Zackin R., Clark R.A. et al. Effect of nandrolone decanoate therapy on weight and lean body mass in HIV-infected women with weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 578–585.
140. Rabkin J.G., McElhiney M.C., Rabkin R. et al. Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 59–66.
141. Dolan Looby S.E., Collins M., Lee H., Grinspoon S. Effects of long-term testosterone administration in HIV-infected women: a randomized, placebo-controlled trial // *AIDS.* 2009. Vol. 23. P. 951–959.
142. Von Roenn J.H., Armstrong D., Kotler D.P. et al. Megesterol acetate in patients with AIDS-related cachexia // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. P. 393–399.
143. Oster M.H., Enders S.R., Samuels S.J. et al. Megesterol acetate in patients with AIDS and cachexia // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. P. 400–408.
144. Clarick R.H., Hanekom W.A., Yogev R., Chadwick E.G. Megesterol acetate treatment of growth failure in children infected with human immunodeficiency virus // *Pediatrics.* 1997. Vol. 99. P. 354–357.
145. Grinspoon S., Corcoran C., Stanley T. et al. Effects of androgen administration on the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in men with acquired immunodeficiency syndrome wasting // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 4251–4256.
146. Frost R.A., Fuhrer J., Steigbigel R. et al. Wasting in the acquired immune deficiency syndrome is associated with multiple defects in the serum insulin-like growth factor system // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 1996. Vol. 44. P. 501–514.
147. Schambelan M., Mulligan K., Grunfeld C. et al. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. A randomized, placebo-controlled trial. Serostim Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 873–882.
148. Esposito J.G., Thomas S.G., Kingdon L., Ezzat S. Growth hormone treatment improves peripheral muscle oxygen extraction-utilization during exercise in patients with human immunodeficiency virus-associated wasting: a randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5124–5131.
149. Moyle G.J., Daar E.S., Gertner J.M. et al. Growth hormone improves lean body mass, physical performance, and quality of life in subjects with HIV-associated weight loss or wasting on highly active antiretroviral therapy // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004. Vol. 35. P. 367–375.
150. Napolitano L.A., Schmidt D., Gotway M.B. et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 1085–1098.
151. Herasimtschuk A.A., Hansen B.R., Langkilde A. et al. Low-dose growth hormone for 40 weeks induces HIV-1-specific T cell responses in patients on effective combination anti-retroviral therapy // *Clin. Exp. Immunol.* 2013. Vol. 173. P. 444–453.
152. Carr A., Workman C., Smith D.E. et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 207–215.
153. Tebas P., Zhang J., Hafner R. et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110 // *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. Vol. 63. P. 998–1005.
154. Jones S.P., Doran D.A., Leatt P.B. et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 2049–2051.
155. Driscoll S.D., Meininger G.E., Ljunquist K. et al. Differential effects of metformin and exercise on muscle adiposity and metabolic indices in human immunodeficiency virus-infected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 2171–2178.
156. Fitch K., Abbara S., Lee H. et al. Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome // *AIDS.* 2012. Vol. 26. P. 587–597.
157. Bhasin S., Parker R.A., Sattler F. et al. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1049–1057.

158. Bhasin S., Storer T.W., Berman N. et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 1–7.
159. Vigen R., O'Donnell C.I., Baron A.E. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels // *JAMA.* 2013. Vol. 310. P. 1829–1836.
160. Lo J., You S.M., Canavan B. et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 300. P. 509–519.
161. Falutz J., Mamputu J.C., Potvin D. et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: a pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extension data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 4291–4304.
162. Stanley T.L., Falutz J., Marsolais C. et al. Reduction in visceral adiposity is associated with an improved metabolic profile in HIV-infected patients receiving tesamorelin // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 54. P. 1642–1651.
163. Stanley T.L., Feldpausch M.N., Oh J. et al. Effect of tesamorelin on visceral fat and liver fat in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2014. Vol. 312. P. 380–389.
164. Kotler D.P., Muurahainen N., Grunfeld C. et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004. Vol. 35. P. 239–252.
165. Kotler D.P., Muurahainen N., Grunfeld C. et al. Effects of growth hormone on visceral adipose tissue and dyslipidemia in HIV, an erratum // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 43. P. 378–380.
166. Falutz J., Allas S., Mamputu J.C. et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation // *AIDS.* 2008. Vol. 22. P. 1719–1728.
167. Hadigan C., Corcoran C., Basgoz N. et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 472–477.
168. Hadigan C., Meigs J.B., Rabe J. et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 939–943.
169. Hadigan C., Rabe J., Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 4611–4615.
170. Mulligan K., Yang Y., Wininger D.A. et al. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist to hip ratio // *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 47–57.
171. Driscoll S.D., Meininger G.E., Lareau M.T. et al. Effects of exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV infected patients // *AIDS.* 2004. Vol. 18. P. 465–473.
172. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. [See comment.] // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 2457–2471.
173. Hadigan C., Yawetz S., Thomas A. et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140. P. 786–794.
174. Carr A., Workman C., Carey D. et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 429–438.
175. Van Wijk J.P., de Koning E.J., Cabezas M.C. et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. P. 337–346.
176. Slama L., Lanoy E., Valantin M.A. et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) // *Antivir. Ther.* 2008. Vol. 13. P. 67–76.
177. Sheth S.H., Larson R.J. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials // *BMC Infect. Dis.* 2010. Vol. 10. P. 183.
178. Mallon P.W., Sedwell R., Rogers G. et al. Effect of rosiglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene expression in human adipose tissue is limited by antiretroviral drug-induced mitochondrial dysfunction // *J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 198. P. 1794–1803.
179. Nguyen D., Hsu J.W., Jahoor F., Sekhar R.V. Effect of increasing glutathione with cysteine and glycine supplementation on mitochondrial fuel oxidation, insulin sensitivity, and body composition in older HIV-infected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 169–177.
180. Benedini S., Perseghin G., Terruzzi I. et al. Effect of L-acetylcarnitine on body composition in HIV-related lipodystrophy // *Horm. Metab. Res.* 2009. Vol. 41. P. 840–845.
181. Milazzo L., Menzaghi B., Caramma I. et al. Effect of antioxidants on mitochondrial function in HIV-1-related lipodystrophy: a pilot study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2010. Vol. 26. P. 1207–1214.
182. Mulligan K., Khatami H., Schwarz J.M. et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy and hypoleptinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 1137–1144.
183. Lee J.H., Chan J.L., Sourlas E. et al. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipodystrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 2605–2611.
184. Sekhar R.V., Jahoor F., Iyer D. et al. Leptin replacement therapy does not improve the abnormal lipid kinetics of hypoleptinemic patients with HIV-associated lipodystrophy syndrome // *Metabolism.* 2012. Vol. 61. P. 1395–1403.
185. Worm S.W., De Wit S., Weber R. et al. Diabetes mellitus (DM), preexisting coronary heart disease (CHD) and the risk of subsequent CHD events in HIV-infected patients: The D:A:D Study // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 805–811.
186. Hadigan C., Meigs J.B., Wilson P.W. et al. Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 36. P. 909–916.
187. Lo J., Abbasa S., Shturman L. et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men // *AIDS.* 2010. Vol. 24. P. 243–253.
188. Post W.S., Budoff M., Kingsley L. et al. Associations between HIV infection and subclinical coronary atherosclerosis // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 160. P. 458–467.
189. Zanni M.V., Abbasa S., Lo J. et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men // *AIDS.* 2013. Vol. 27, N 8. P. 1263–1272.
190. Subramanian S., Tawakol A., Burdo T.H. et al. Arterial inflammation in patients with HIV // *JAMA.* 2012. Vol. 308. P. 379–386.
191. Burdo T.H., Lo J., Abbasa S. et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 204. P. 1227–1236.
192. Barbour J.D., Jalbert E.C., Chow D.C. et al. Reduced CD14 expression on classical monocytes and vascular endothelial adhesion markers independently associate with carotid artery intima media thickness in chronically HIV-1 infected adults on virologically suppressive anti-retroviral therapy // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 232. P. 52–58.
193. Kelesidis T., Kendall M.A., Yang O.O. et al. Biomarkers of microbial trans-location and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection // *J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 206. P. 1558–1567.
194. Parra S., Coll B., Aragones G. et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation // *HIV Med.* 2010. Vol. 11. P. 225–231.
195. Fernandez-Sender L., Alonso-Villaverde C., Rull A. et al. A possible role for CCR5 in the progression of atherosclerosis in HIV-infected patients: a cross-sectional study // *AIDS Res. Ther.* 2013. Vol. 10. P. 11.
196. Parra S., Marsillach J., Aragones G. et al. Paraoxonase-1 gene haplotypes are associated with metabolic disturbances, atherosclerosis, and immunologic outcome in HIV-infected patients // *J. Infect. Dis.* 2010. Vol. 201. P. 627–634.
197. Tseng Z.H., Secemsky E.A., Dowdy D. et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. P. 1891–1896.
198. Friis-Moller N., Sabin C.A., Weber R. et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1993–2003.
199. Triant V.A., Lee H., Hadigan C., Grinspoon S.K. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 2506–2512.
- 199a. Freiberg M.S., Chang C.H., Kuller L.H. et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction // *JAMA Intern. Med.* 2013. Vol. 173, N 8. P. 614–622.
200. Triant V.A., Meigs J.B., Grinspoon S.K. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009. Vol. 51. P. 268–273.

Отдаленные влияния комплексной терапии рака на эндокринную систему

РОБЕРТ Д. МЮРРЕЙ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- По мере увеличения выживаемости пациентов со злокачественными опухолями все чаще развиваются неблагоприятные последствия как самой опухоли, так и лечения — в отношении различных систем органов. Чаще других систем страдает эндокринная, при этом более чем у 40% детей, перенесших злокачественные новообразования, отмечают одно или несколько нарушений.
- В зависимости от характера поражения при проведении комплексной терапии рака поздние эндокринопатии включают нарушение роста и пропорций скелета, преждевременное половое созревание, транзиторную и постоянную дисфункцию щитовидной железы, злокачественные и доброкачественные опухоли в ней, гиперпаратиреоз, остеопороз и асептический некроз.
- Вероятность развития неблагоприятных последствий в отношении эндокринных органов сравнительно легко предсказать с учетом локализации опухоли и компонентов противораковой терапии, используемых для индукции ремиссии. Таким образом, необходимо определить, какие именно химиотерапевтические препараты получал пациент, на какие области проведена лучевая терапия и оценить суммарную дозу ее воздействия.
- Временные рамки развития эндокринных нарушений в значительной степени зависят от характера поражения и вовлеченных тканей, что требует мониторинга в течение длительного времени. Так, например, дисфункция гонад и тиреоидит нередко развиваются на фоне активной противораковой терапии, в то время как гипопаратиреоз возникает после облучения паращитовидных желез в сроки, которые могут достигать двух десятков лет.
- При применении химиотерапии с использованием высоких доз глюкокортикоидов развивается поражение костей по типу остеопороза и асептического некроза. Препараты, влияющие на эндокринную систему [антиандрогенная терапия (ААТ), ингибиторы ароматазы (ИА)], также снижают костную массу, ведут к остеопорозу и переломам. Пациентов, которым планируют проведение такой терапии, нужно обследовать до ее начала, и при наиболее высоком риске рекомендовано профилактическое лечение. В остальных ситуациях костная масса сравнительно хорошо сохраняется.
- Помимо традиционных химиотерапевтических режимов терапии, химиотерапевтических препаратов и рентгенотерапии, недавно появившиеся иммуномодулирующие методы лечения и ИТК все чаще становятся причиной эндокринных нарушений.

201. El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D. et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2283–2296.
202. Silverberg M.J., Leyden W.A., Xu L. et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014. Vol. 65. P. 160–166.
203. Dolan S.E., Hadigan C., Killilea K.M. et al. Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 39. P. 44–54.
204. Fitch K., Srinivasa S., Abbara S. et al. Noncalcified coronary atherosclerotic plaque and immune activation in HIV-infected women // *J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 208, N 11. P. 1737–1746.
205. Henry K., Melroe H., Huebesch J. et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 1031–1032.
206. Yarasheski K.E., Tebas P., Stanerson B. et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 90. P. 133–138.
207. Badiou S., De Boever M., Dupuy A.M. et al. Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 172. P. 273–279.
208. Dube M.P., Wu J.W., Aberg J.A. et al. Safety and efficacy of extended-release niacin for the treatment of dyslipidaemia in patients with HIV infection: AIDS Clinical Trials Group Study A5148 // *Antivir. Ther.* 2006. Vol. 11. P. 1081–1089.
209. Balasubramanyam A., Coraza I., Smith E.O. et al. Combination of niacin and fenofibrate with lifestyle changes improves dyslipidemia and hypoadiponectinemia in HIV patients on antiretroviral therapy: results of «heart positive», a randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 2236–2247.
210. De Truchis P., Kirstetter M., Perier A. et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007. Vol. 44. P. 278–285.
211. Gerber J.G., Kitch D.W., Fichtenbaum C.J. et al. Fish oil and fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: results of ACTG A5186 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008. Vol. 47. P. 459–466.
212. Munoz M.A., Liu W., Delaney J.A. et al. Comparative effectiveness of fish oil versus fenofibrate, gemfibrozil, and atorvastatin on lowering triglyceride levels among HIV-infected patients in routine clinical care // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 64. P. 254–260.
213. Moyle G.J., Lloyd M., Reynolds B. et al. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 1503–1508.
214. Fichtenbaum C.J., Gerber J.G. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection // *Clin. Pharmacokinet.* 2002. Vol. 41. P. 1195–1211.
215. Silverberg M.J., Leyden W., Hurley L. et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150. P. 301–313.
216. Eckard A.R., Jiang Y., Debanne S.M. et al. Effect of 24 weeks of statin therapy on systemic and vascular inflammation in HIV-infected subjects receiving antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 209. P. 1156–1164.
217. Chow D., Chen H., Glesby M.J. et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients // *AIDS.* 2009. Vol. 23. P. 2133–2141.
218. Moore R.D., Bartlett J.G., Gallant J.E. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. e21843.
219. Calza L., Manfredi R., Colanelli V. et al. Two-year treatment with rosuvastatin reduces carotid intima-media thickness in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy with asymptomatic atherosclerosis and moderate cardiovascular risk // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013. Vol. 29. P. 547–556.
220. Lo J., Lu J.T., Ihenachor E.J. et al. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet HIV.* 2015. Vol. 2, N 2. P. e52–e63.

За последние 40 лет частота излечения от злокачественных новообразований у детей существенно возросла. В целом 5-летняя выживаемость улучшилась с 30% в конце 1960-х годов до 78% в 2000-х годах [1], при этом ожидается, что в 73% случаев выживаемость составит не менее 10 лет [2, 3] (рис. 4.1). Выживаемость при злокачественных новообразованиях у взрослых пока отстает, но и здесь достигнут существенный прогресс, например, в лечении болезни Ходжкина, поражающей молодых взрослых, у которых при использовании комбинированной химиотерапии, лучевой терапии или комплексном лечении увеличился процент длительно выживших с 70 до 90% [4, 5]. Увеличение выживаемости у детей и взрослых при злокачественных новообразованиях сопровождается ростом количества отдаленных неблагоприятных эффектов комплексной противораковой терапии в отношении различных систем органов [6]. С учетом того что такие пациенты нуждаются в дорогостоящем лечении, отдаленные последствия такой терапии, вероятно, будут иметь все большее значение в будущем. Около 2 млн (3%) населения Великобритании имеют диагностированное злокачественное новообразование. Из них у 1,2 млн диагноз рака был впервые установлен более 5 лет назад [7]. Предполагают, что число перенесших злокачественные новообразования в Великобритании будет возрастать на 1 млн за каждые 10 лет в период с 2010 по 2040 г., что отражает увеличение как распространенности рака, так и выживаемости, а кроме того — старение населения [7, 8].

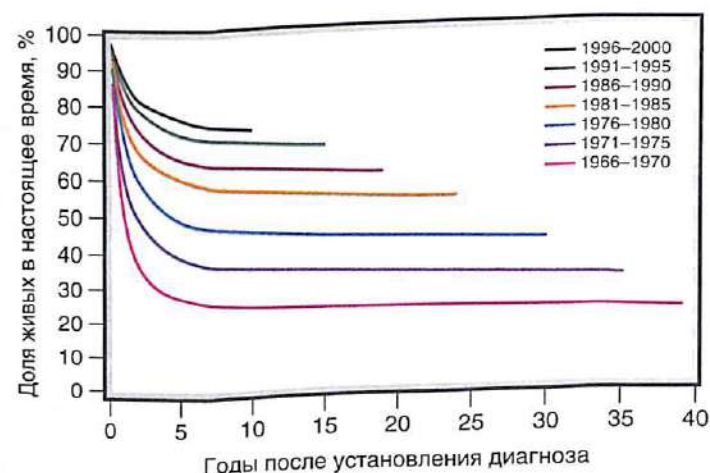


Рис. 4.1. Выживаемость детей со злокачественными новообразованиями, диагностированными в период с 1966 по 2000 г., в зависимости от даты установления диагноза. [Stiller C.A. Childhood Cancer in Britain: Incidence, Survival, Mortality. Oxford, UK: Oxford University Press, 2007. P. 166, Fig. 5. 14, by permission of Oxford University Press]

Говоря только об эндокринной системе, подчеркнем, что у 43% детей, перенесших злокачественные новообразования, развивается, по меньшей мере, одно нарушение со стороны эндокринных органов [9]. Данные по выжившим взрослым менее определенные, поскольку до недавнего времени выживаемость была существенно меньше, чем при злокачественных новообразованиях у детей. К числу отдаленных неблагоприятных эффектов в отношении эндокринных органов относятся нарушение роста и полового созревания, гипоталамо-гипофизарное расстройство, первичный гипогонадизм, нарушение фертильности, нарушение функций щитовидной железы, злокачественные и доброкачественные узлы в щитовидной железе, гипопаратиреоз и снижение костной массы.

РОСТ

В табл. 4.1 представлен обзор основных влияний комплексной терапии рака в отношении роста и функций гипоталамо-гипофизарной системы у ранее пролеченных по поводу злокачественной опухоли. Исходные данные по влиянию облучения на скорость роста и окончательный рост были получены на основе исследований на животных и данных по росту у детей, получивших облучение костей черепа по поводу различных злокачественных и незлокачественных заболеваний. Облучение черепа у крыс в возрасте 2 дней приводит к дозозависимому снижению роста [10], сопровождающемуся уменьшением размеров гипофиза. Однако механизм нарушения роста был неясен, поскольку уровень ИФР-1 не отличался от такового у крыс из контрольной

Таблица 4.1. Обзор основных эффектов комплексной противораковой терапии в отношении роста и функций гипоталамо-гипофизарной системы у пациентов, перенесших рак

Физиологическая система	Воздействие	Патологические изменения	Комментарии
Рост	Облучение черепа	Нарушение секреции СТГ	Все варианты поражения приводят к снижению скорости роста и уменьшению окончательного роста. Не получено данных в пользу прямого действия химиотерапии на рост. Окончательное действие на рост зависит от возраста, в котором проводят облучение, дозы и режима. При облучении в более молодом возрасте за меньшее количество сеансов и в более высоких дозах отмечают более раннее половое созревание, более выраженное нарушение роста позвоночника и более высокую частоту дефицита СТГ
	Облучение позвоночника	Преждевременное половое созревание	
	Химиотерапия	Нарушение роста позвоночника	
Гормон роста и ось ИФР-1	Облучение черепа	(?) Усиление действия облучения.	Проведение облучения в низких дозах, составляющих 18 Гр, в детском возрасте приводит к дефициту СТГ приблизительно у 1/3 пациентов в течение 5 лет после проведения лечения. Использование доз 30–40 Гр приводит к дефициту СТГ у 60–100% пациентов в течение 5 лет [4]. Распространенность дефицита СТГ зависит от возраста проведения облучения, схем терапии по сеансам и от полученной дозы
		(?) Прямое действие на пластинку роста	
Гипоталамо-гипофизарная ось	Облучение черепа	Дефицит СТГ: а) детский возраст: снижение скорости роста; б) переходный возраст: нарушение физического развития; в) взрослые: снижение качества жизни, изменение внешних данных и риск сосудистых нарушений	Дефицит других гормонов передней доли гипофиза обычно отмечают при облучении в дозе >30 Гр. Его выраженность зависит от дозы, схемы терапии и времени, прошедшего после облучения [4]. В большинстве случаев дефицит гормонов по частоте распределяется следующим образом: СТГ → ЛГ/ФСГ → АКТГ → ТТГ. Дефицит других гормонов, помимо СТГ, редко возникает в первые 2 года после облучения, за исключением случаев применения очень высоких доз. Часто после облучения развивается транзиторная гиперпролактинемия, которая разрешается в течение нескольких следующих лет
		Дефицит ЛГ/ФСГ. Дефицит АКТГ. Дефицит ТТГ. Гиперпролактинемия	
		Раннее/преждевременное созревание	Раннее созревание — следствие нарушения ингибирующего действия коры на пульсирующую секрецию ГнРГ. Чем в более раннем возрасте проведено облучение (25–50 Гр), тем раньше наступает половое созревание [8]. Раннее половое созревание значительно сокращает время, когда можно проводить терапию с целью увеличения роста при его нарушении

группы, и при применении бычьего гормона роста не происходило увеличения роста. Задержка роста была наиболее выражена у крыс, которым проводили облучение черепа в первые несколько дней жизни, при этом к концу 1-й недели после рождения вырабатывалась некоторая толерантность к облучению [11].

В ранних наблюдениях была отмечена задержка физического развития у детей, которым проводили облучение по поводу опухолей головного мозга [12, 13] и острого лейкоза [14, 15]. Существуют данные The Childhood Cancer Survivors Study (исследование детей, выживших после пролеченного злокачественного новообразования), многоцентрового американского исследования, оценивающего по данным опроса состояние здоровья детей, проживших, по меньшей мере, 5 лет после лечения опухоли. Субанализ пациентов, перенесших опухоли головного мозга, в составе данной когорты выявил, что у 40% пациентов окончательный рост оказался ниже 10-го перцентиля [16]. У этих пациентов, которым проводили комплексную противораковую терапию по поводу злокачественных опухолей, трудно оценить вклад именно эндокринных нарушений и отделить его от дополнительного действия химиотерапии, лечения глюкокортикоидами, облучения спинного мозга, реакций «трансплантат против хозяина», плохого питания и действия самого заболевания [17, 18]. Эндокринные нарушения, включая гипотиреоз, индуцированный облучением, преждевременное половое развитие и недостаточность гормона роста, оказывают неблагоприятное влияние на рост пациента. Влияние облучения черепа или спинного мозга на рост было показано в наблюдении за детьми с острым лейкозом и опухолями головного мозга, выжившими после заболевания [15, 19]. Степень нарушения роста обратно пропорциональна возрасту облучения. При этом наиболее выраженное снижение окончательного роста отмечено у тех, кому облучение проводили в самом раннем возрасте [1], когда даже при небольшой общей дозе произошло значительное снижение роста (например, 18 и 24 Гр) [15]. Часто регистрируют замедление роста при интенсивной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), однако после окончания терапии возобновлялся нормальный рост [19, 20]. Таким образом, следует отметить, что дефицит гормона роста развивается не у всех пациентов с нарушениями роста [14], поэтому заместительная терапия СТГ показана не всегда.

Облучение позвоночника, проводимое детям в препубертатном возрасте, значительно влияет на его рост [21, 22]. Показатели стандартного отклонения длины нижних конечностей у детей, которым назначали краниальное и краниоспинальное облучение, эквивалентны, в то время как рост позвоночника изменяется, в первую очередь в последней группе пациентов [21]. Нарушение роста позвоночника приводит к диспропорциям, которые проявляются увеличением соотношения длины конечностей к росту в положении сидя. Влияние облучения позвоночника на скелет коррелирует с возрастом — чем в более молодом возрасте проводили облучение, тем более выражено влияние на рост позвоночника и степень диспропорции [21, 22]. Данное наблюдение отражает тот факт, что чем моложе пациент, подвергшийся воздействию, тем сильнее будет снижен потенциал роста. Следует отметить, что определенную степень диспропорции регистрировали у детей, которым проводили одновременно облучение черепа и химиотерапию по поводу острого лейкоза [15]. Вероятно, это связано с нарушением полового созревания или непосредственным действием химиотерапии. Влияние цитотоксической химиотерапии на рост по-прежнему вызывает споры, однако предполагают, что после ее проведения рост может замедляться [15]. Кроме того, было показано, что химиотерапия способствует нарушению роста, связанному с краниоспинальным облучением [17, 18]. Хотя остается неясным, каковы патофизиологические механизмы, лежащие в основе неблагоприятного действия химиотерапии на рост. Утверждают, что роль играют снижение уровня факторов роста, включая ИФР-1, повышение чувствительности костей к лучевым повреждениям и непосредственное действие на зоны роста кости.

Показана отрицательная связь между снижением роста и возрастом начала пубертата [23]. Облучение в дозах менее 50 Гр в детском возрасте может привести к раннему или преждевременному половому развитию [24], в то время как более высокие дозы чаще вызывают дефицит гонадотропинов. Влияние раннего созревания заключается в сокращении временного окна для роста. Если у ребенка также обнаружен дефицит гормона роста, время для проведения заместительной терапии еще более сокращается, снижая терапевтическую эффективность вмешательства. По этой причине детям с ранним пубертатом проводят комбинированное лечение аналогами ГнРГ в сочетании с терапией гормоном роста и без нее. В исследованиях действия аналогов ГнРГ на окончательный рост у детей с дефицитом гормона роста, получивших облучение черепа, показано улучшение аутологических исходов [25]. В большинстве случаев исследования были открытыми и нерандомизированными, в них сравнивали пациентов, получавших и не получавших аналоги ГнРГ. Решение начать терапию этими препаратами часто было основано на неблагоприятном прогнозе в отношении окончательного роста ребенка. Таким образом, можно сказать, что прямое сравнение пациентов, получавших и не получавших аналоги ГнРГ, практически наверняка привело к недооценке их благоприятного действия на окончательный рост.

Несмотря на многочисленные неблагоприятные воздействия на рост пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе, роль гормона роста в этом процессе подтверждается тем, что у пациентов с нарушением его секреции снижение окончательного роста более выражено, чем у тех, у кого данный показатель в норме, при одинаковых схемах терапии [23]. Нормальный рост и пиковый ответ на гормон роста часто регистрируют у пациентов с длительным выживанием после ОЛЛ, которым проводили облучение черепа в дозах менее 24 Гр [26, 27]. Более высокие дозы облучения приводят к прогрессирующему нарушению оси гормона роста с отрицательной корреляцией между снижением роста и пиком ответа со стороны СТГ на стимуляцию [23].

Заместительная терапия гормоном роста может повысить скорость роста у детей с дефицитом СТГ, связанным с облучением [18]. В большинстве исследований показано улучшение скорости роста, но данные относительно окончательного роста противоречивы. По данным ранних исследований, различия в предотвращении снижения роста при заместительной терапии СТГ были разочаровывающе малы и оказались менее значительными, чем при лечении детей с идиопатическим дефицитом гормона роста [18, 23, 28–30]. Невозможность полностью восстановить скорость роста связана с комплексной противораковой терапией, включающей химиотерапию, облучение позвоночника, преждевременное половое созревание, длительный интервал между облучением и началом СТГ-терапии, неадекватными схемами этой терапии — вот ряд факторов, которые определяют неэффективность гормона роста у таких пациентов [18, 23]. Ключевым фактором, вероятно, является период длительности интервала между облучением гипоталамо-гипофизарной системы и началом терапии СТГ. С учетом того, что риск рецидива злокачественных опухолей у детей относительно низок на протяжении 2 лет и более после проведения лечения, и нет данных за то, что терапия СТГ повышает риск рецидива опухолей головного мозга [31–34], целесообразно в данный период рассмотреть заместительную терапию. В этом отношении подход клиницистов различается: некоторые предлагают заместительную терапию только у детей, у которых снижен пик ответа СТГ на стимуляцию в сочетании со снижением скорости роста, в то время как другие — проводить заместительную терапию СТГ только на основе данных биохимического исследования с целью предотвращения не всегда полностью обратимого снижения роста. При нормальных показателях скорости роста и тестов стимуляции СТГ через 2 года после лечения необходимо проводить мониторинг роста, по меньшей мере, каждые 6 мес, а тесты со стимуляцией СТГ — ежегодно. Применение терапии СТГ для стимуляции роста у детей, которым прово-

дили облучение позвоночника, может привести к нарушению пропорций скелета [18]. В то время как длинные кости дают адекватный ответ на такую терапию, позвоночник после облучения относительно устойчив к стимуляции роста при применении СТГ. В этом случае для контроля роста необходимо использовать показатель скорости роста ног, поскольку рост позвоночника искажается.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ ОСЬ

Дефицит одного или нескольких гормонов передней доли гипофиза возникает в результате внешнего облучения с воздействием на участки гипоталамо-гипофизарной оси (см. табл. 4.1) [35]. В первую очередь почти всегда нарушается секреция СТГ [36]. Проспективные исследования пациентов, которые получали лечение по поводу аденомы гипофиза [37] и назофарингеальной карциномы [36], показали, что в дальнейшем развивается дефицит гонадотропинов или АКТГ (кортикотропина), при этом дефицит ТТГ возникает относительно редко. Такой характер поражения сохраняется вне зависимости от того, проводят облучение в детском или взрослом возрасте. До настоящего времени не было сообщений о развитии несахарного диабета при облучении черепа, как у детей, так и у взрослых, вне зависимости от дозы облучения [36, 38, 39].

Локализация поражения при повреждении гипоталамо-гипофизарной оси остается неясной. При облучении в дозе меньше 50 Гр дефицит гормонов гипоталамо-гипофизарной системы связан с кумулятивным поражением, обусловленным отдаленным нейротоксическим действием облучения на гипоталамус и вторичной атрофией гипофиза. Считают, что облучение в более высоких дозах одновременно вызывает поражение на уровне гипофиза. Это подтверждается рядом данных. У пациентов, которым по поводу аденомы гипофиза были установлены имплантаты, содержащие иттрий-90 (500–1500 Гр), регистрируют менее высокую частоту дефицита АКТГ и ТТГ [40] по сравнению с традиционным облучением из внешних источников (37,5–42,5 Гр) [37]. Вероятно, это связано с тем, что при традиционном облучении зона поражения включает гипоталамус, который, как правило, не вовлекается при β -излучении пластинами, содержащими иттрий-90. Выявление гиперпролактинемии после облучения указывает на снижение содержания факторов, ингибирующих пролактин, синтезируемых гипоталамусом; при этом лактотрофные клетки сохраняются [41]. Часто после облучения гипоталамо-гипофизарной системы отмечают замедление ответа ТТГ на введение тиреотропин-рилизинг-гормона при отсутствии выраженного гипотиреоза, что также указывает на дисфункцию гипоталамуса [41]. Более выраженные нарушения ответа СТГ на тест толерантности к инсулину по сравнению с действием СТГГ подтверждают локализацию поражения в гипоталамусе [42]. Тем не менее данные по профилям СТГ у пациентов после облучения подтверждают сохранение пульсирующего характера секреции СТГ, несмотря на значительное снижение амплитуды пульсации [43]. Пульсовая секреция СТГ зависит от ГнРГ. Это подтверждает концепцию о том, что гипопитуитаризм, связанный с облучением, вероятнее всего, обусловлен сочетанным повреждением гипоталамуса и гипофиза. При этом происходит компенсаторная стимуляция сохранившихся клеток гипофиза гормонами гипоталамуса для сохранения нормального гормонального профиля.

Не до конца ясен патофизиологический механизм, отвечающий за радиационное изменение со стороны гипоталамуса. Он может быть связан как с сосудистым, так и с прямым нейрональным поражением. С течением времени после проведения облучения снижается кровоток в гипоталамусе, однако соотношение кровотока в гипоталамусе/затылочной области в период от 6 мес до 5 лет после облучения не изменяются [44]. В противовес этим данным развивается прогрессирующая эндокринная дисфункция, вероятно, вследствие преимущественно нейронального поражения.

Хотя высказывали предположения о роли химиотерапии в развитии гипопитуитаризма [45], четкой связи выявить не удалось [46, 47]. В частности, не установлена конкретная роль какого-либо класса химиотерапевтических препаратов. Вероятно, низкая воспроизводимость и вариабельность различных препаратов, стимулирующих секрецию, используемых в тестах эндокринной стимуляции, могут отчасти объяснять ошибочно диагностированный дефицит гормона роста у отдельных пациентов [48, 49]. Однако существует более надежное доказательство того, что цитотоксические препараты могут увеличивать частоту гипопитуитаризма, связанного с облучением [17, 18, 50]. Ряд химиотерапевтических препаратов влияет на высвобождение антидиуретического гормона из задней доли гипофиза, что приводит к формированию синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Такое действие подтверждено для цисплатина, циклофосфамида, мелфалана, винбластина и винкристина. Однако этот список, безусловно, будет пополняться.

Дефицит гормона роста

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ДЕТЕЙ

Изолированный дефицит гормона роста часто бывает единственным гормональным последствием нейроэндокринного поражения при облучении гипоталамо-гипофизарной системы в дозах менее 40 Гр. Результаты исследований на моделях животных показывают, что дефицит гормона роста связан с избирательной радиочувствительностью соматотропной оси [51, 52]. Данные долговременного наблюдения демонстрируют, что почти у всех детей, которым проводили облучение в дозах больше 30 Гр, нарушена секреция СТГ [53, 54], в то же время при использовании меньших доз такой эффект проявляется менее чем у 1/3 пациентов. Иногда изолированный дефицит гормона роста у детей описывают при использовании доз менее 10 Гр для облучения всего тела [55]. Тяжесть и скорость развития дефицита гормона роста у детей в результате облучения зависят от дозы [56, 57]. Уменьшение ответа со стороны СТГ на провокационные тесты возможно уже через 12 мес после облучения в высоких дозах (40–60 Гр) по поводу опухолей головного мозга [58, 59]. Прогрессирующее нарушение секреции СТГ возникает не сразу после лечения [58, 60], в связи с чем необходимы длительное наблюдение и регулярная оценка функций гипоталамо-гипофизарной системы. Частота развития дефицита гормона роста также зависит от метода применения дозы. У детей, которым проводили лечение острого лейкоза с облучением области черепа в суммарной дозе 25 Гр в 10 этапов, дефицит гормона роста развивался чаще, чем у тех, кому назначали суммарную дозу 24 Гр в 20 этапов [61], что подчеркивает важность разделения дозы. Снижение секреции СТГ чаще развивается при облучении пациентов более молодого возраста, поскольку у таких детей гипоталамо-гипофизарная система более чувствительна к радиационному поражению [56].

Предположительное воздействие на гипоталамо-гипофизарную ось характеризуется пороговым эффектом. Облучение в дозах около 24–25 Гр приводит к нарушению секреции СТГ, а меньшие дозы оказывают незначительное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему [56, 62]. В соответствии с этими данными, часто у пациентов, живущих в течение длительного периода после перенесенного ОЛЛ, регистрируют нормальный рост, несмотря на облучение области черепа в дозах менее 24 Гр [26, 27]. У детей при лечении острого лейкоза облучение области черепа в дозах 24 Гр для профилактики поражения центральной нервной системы может привести к нарушению спонтанной и стимулированной секреции СТГ [14, 63]. В этой популяции пациентов отмечают плавный переход от задержки нормальной секреции СТГ к тяжелому дефициту гормона роста. Регистрируют снижение спонтанной секреции СТГ, как в дневное,

так и в ночное время, при этом также снижается амплитуда «пульса» секреции СТГ [14, 43, 63, 64] (рис. 4.2). Вместе с тем сохраняются нормальные характеристики пульсирующей секреции [43]. У пациентов с наиболее выраженным снижением спонтанной секреции СТГ утрачивается нормальный суточный ритм секреции и снижаются показатели ИФР-1 [63]. С другой стороны, существует подгруппа детей, у которых влияние облучения на гипоталамо-гипофизарную ось минимально и приводит к отсутствию ожидаемого увеличения секреции СТГ только в пубертатном периоде, когда повышается потребность в этом веществе [65, 66]. Подразумевают, что снижение спонтанной секреции СТГ происходит перед исчезновением пикового ответа СТГ на стимуляцию [63] — этот феномен получил название *нейросекреторной дисфункции*. Феномен нейросекреторной дисфункции оси СТГ лучше воспринимается в сравнении с данными

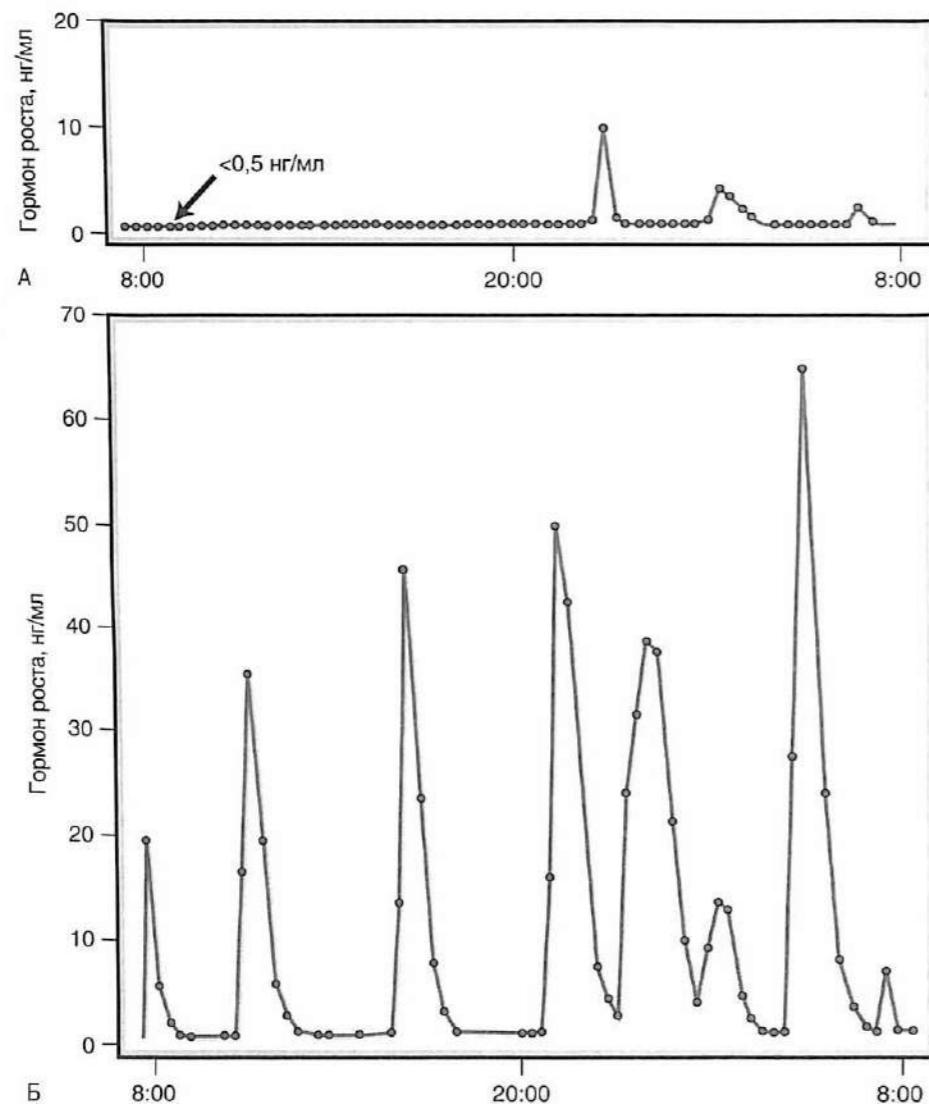


Рис. 4.2. Спонтанная пульсирующая секреция гормона роста у пациента с острым лимфобластным лейкозом, которому проводили профилактическую терапию метотрексатом интратекально и облучение черепа в дозе 24 Гр (А), — в сравнении со здоровым ребенком (Б). [Из: Blatt J., Bercu B.B., Gillin J.C. et al. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia // J. Pediatr. 1984. Vol. 104. P. 182–186]

о росте пациента. Скорость роста в препубертатном возрасте нормальная, однако в период полового созревания происходит замедление скачка роста [65], в то время как в норме в это время секреция СТГ возрастает в 2–3 раза [67, 68]. По всей вероятности, этот феномен отражает неспособность механизмов, контролирующих СТГ со стороны гипоталамуса, отвечать на повышение уровня эндогенных половых гормонов в период полового созревания. Следует отметить, что, хотя значения стимулированной секреции СТГ остаются в пределах нормы при нейросекреторной дисфункции СТГ, в среднем значения для группы пациентов снижаются по сравнению с контрольными данными [66]. Это изменение позволяет предполагать, что нейросекреторная дисфункция может быть фактической основой декомпенсации при частичном поражении гипоталамо-гипофизарной оси. Таким образом, вероятно, что термин *нейросекреторная дисфункция* отчасти возник в связи с затруднением определения нормальной функции оси СТГ при использовании тестов с лекарственной стимуляцией.

Для снижения частоты рецидивов с поражением центральной нервной системы у детей с ОЛЛ раньше проводили профилактическое облучение черепа. Для сведения к минимуму неблагоприятного действия на секрецию СТГ и нейрофизиологическую функцию дозу облучения снижали с 24 до 18 Гр. Это снижение не привело к повышению частоты рецидивов с вовлечением центральной нервной системы [69]. Таким образом, в 1980-х годах было внедрено облучение в дозе 18 Гр, а затем от этого метода лечения полностью отказались, а вместо него начали использовать внутривенное введение метотрексата в высоких дозах или интратекальную химиотерапию. Хотя снижение стимулированного ответа СТГ при облучении черепа в дозе 18 Гр развивалось значительно реже, в пубертате увеличение спонтанной секреции СТГ может замедляться за счет случайных «всплесков» этого гормона [7]. Случайные выбросы обусловлены снижением средней выраженности секреции соматостатина, как это часто происходит у крыс с очагами в медианном возвышении, у которых снижается синтез соматостатина [71].

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

Можно говорить о двух наиболее важных последствиях дефицита гормона роста у взрослых после облучения черепа. Во-первых, это состояние развивается почти всегда до возникновения дефицита других гормонов передней доли гипофиза, поэтому дефицит гормона роста играет роль маркера повреждения дополнительных гипоталамо-гипофизарных осей [36]. Во-вторых, с учетом выявленного благоприятного действия заместительной терапии СТГ у взрослых [72–74] следует рассмотреть возможность ее применения, особенно при существенном снижении качества жизни [75, 76]. Вместе с тем необходимо принимать во внимание диагноз «рак» и длительность ремиссии до назначения такого лечения.

Как и у детей, у взрослых развитие дефицита гормона роста после облучения зависит от ряда показателей. Отмечено, что после воздействия дозы 37,5–45,0 Гр на гипоталамо-гипофизарную систему средний пиковый уровень СТГ после инсулин-индуцированной гипогликемии снижается в течение первых 5–6 лет и достигает в дальнейшем плато [77]. Уменьшение стимулированного ответа СТГ возникает уже через 12 мес после облучения в высоких дозах (50–70 Гр) по поводу назофарингеальной карциномы [78]. Пиковый ответ на стимуляцию коррелирует также с дозой облучения, направленной на гипоталамо-гипофизарную ось [60]. Развитие дефицита гормона роста, которое диагностировали при пиковом выбросе СТГ менее 2 мкг/л (5 МЕД/л), регистрировали у пациентов, у которых до облучения пиковый ответ СТГ составлял 12 мкг/л (30 МЕД/л), 8 мкг/л (20 МЕД/л) и 4 мкг/л (10 МЕД/л) через 4, 3 и 1 год соответственно [77]. Таким образом, если исходный пиковый ответ СТГ превосходит 20 мкг/л (50 МЕД/л) до проведения рентгенотерапии, маловероятно, что в течение 5 лет разовьется тяжелый дефицит гормона роста [77].

Взрослые пациенты, имевшие злокачественные новообразования в детстве.

У взрослых пациентов, перенесших злокачественные новообразования в детстве, которым проводили облучение в области гипоталамо-гипофизарной оси в период лечения, часто развивается нарушение секреции СТГ. При оценке статуса СТГ у молодых взрослых, выживших после ОЛЛ, которые получали облучение черепа в дозах 18–25 Гр, у 1/3 был выявлен тяжелый дефицит СТГ (пиковый ответ СТГ <3 мкг/л), еще у 1/3 — частичный дефицит СТГ (пиковый ответ СТГ 3–7 мкг/л) [62]. Почти всем пациентам, у которых было выявлено нарушение секреции СТГ, проводили лучевую терапию в дозе 24–25 Гр, что подтверждает пороговое действие дозы радиации на ось СТГ [62]. Нарушение секреции СТГ во взрослом возрасте после облучения гипоталамо-гипофизарной системы в детстве тем вероятнее, чем в более раннем возрасте проведено облучение [62]. Оценка статуса по СТГ у взрослых или преимущественно взрослых пациентов, перенесших облучение по поводу опухолей головного мозга в детстве (40–50 Гр), выявила, что у подавляющего большинства пациентов снижена стимулированная секреция СТГ [60].

У взрослых, которым проводилось облучение черепа, но сохранился нормальный индивидуальный и снизился средний стимулированный ответ СТГ, такой феномен нейросекреторной дисфункции по достижении половой зрелости не выявлен [79]. При стрессовом воздействии длительного голодания на ось секреции СТГ у этих пациентов возрастала спонтанная секреция СТГ [79, 80]. У них возникали качественные изменения продукции СТГ [79, 81], напоминающие таковые у взрослых с тяжелым дефицитом гормона роста [43]. Были показаны повышение минимального и промежуточного уровней СТГ, снижение пикового выброса СТГ, уменьшение его пульсирующей секреции и снижение соотношения области по кривой пульсирующей секреции (AUC) к общей AUC для секреции СТГ [79, 81]. Суточный ритм секреции, частота пульсирующего выброса, длительность «пульса» и интервал между «пульсами» не изменялись. У пациентов с тяжелым дефицитом гормона роста зарегистрировано повышение энтропии подобия (нерегулярности и непредсказуемости флуктуаций выброса СТГ) в сочетании с отклонениями в контроле высвобождения СТГ гипоталамусом [43]. С точки зрения механизма развития эти изменения связаны со снижением тонуса соматостатина, что приводит к более высоким минимальным уровням СТГ и снижению пикового выброса. Активность СТГГ необходима для генерации пульсовой волны секреции СТГ [82, 83], поэтому предполагают, что поражения, связанные с облучением, развиваются не только вследствие повреждения нейронов, синтезирующих СТГГ. Возможно, снижение секреции СТГ после проведения облучения гипоталамо-гипофизарной оси в низких дозах (<40 Гр) может представлять собой комбинацию кровоизлияния в гипоталамус легкой степени и прямого повреждения соматотрофных клеток гипофиза, с компенсаторной стимуляцией оставшихся соматотрофных клеток со стороны нейронов гипоталамуса, синтезирующих СТГГ [53, 79].

Пациенты, перенесшие лечение рака во взрослом возрасте. Описаны случаи развития дефицита гормона роста, обусловленного лучевой терапией, после лечения опухолей головного мозга и синоназальных карцином. Наиболее надежные данные представлены по пациентам, которым проводили облучение в высоких дозах (45–60 Гр) по поводу назофарингеальной карциномы стадии 1 (T1N0M0) или стадии 2 (T1N1M0). По большей части для облучения этих опухолей используют расположенные друг напротив друга боковые поля, воздействующие на лицевую область, что включает воздействие на гипофиз и часто на базальную часть гипоталамуса (рис. 4.3). При поиске гипоталамо-гипофизарной дисфункции на основе предполагаемых симптомов гормональных нарушений после по меньшей мере 5 лет без рецидивов почти у всех пациентов выявлено нарушение стимулированного ответа со стороны СТГ [41, 84]. При облучении во взрослом периоде жизни пол и возраст не оказывали значимого влияния на риск развития дефицита СТГ [36].

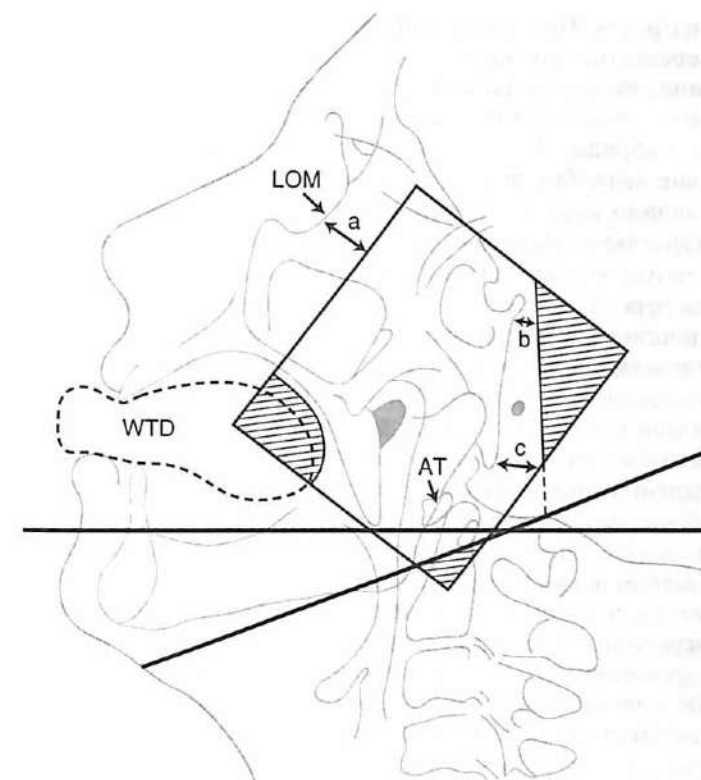


Рис. 4.3. Боковые лицевые поля, используемые во время лучевой терапии при назофарингеальной карциноме. Защищенные области показаны заштрихованными. Представлены расстояния 1,5 см (a и c) и 0,75 см (b). AT — бугорок атланта; LOM — латеральный край глазницы; WTD — восковой иммобилизатор языка. [Из: Lam K.S., Wang C., Yeung R.T. et al. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1986. Vol. 24. P. 643–651]

Есть ограниченные данные по статусу СТГ после облучения опухолей мозга, расположенных вне гипофиза. По этим сообщениям, частота развития тяжелого дефицита СТГ через 5 лет после начала лечения составляет около 30% [45, 85]. Проспективная оценка функций гипофиза после облучения пациентов с назофарингеальной карциномой показала, что средний стимулированный уровень СТГ снижается уже после 1 года лечения [36]. Через 5 лет после проведения лучевой терапии у 60–65% пациентов нарушается секреция СТГ (<20 мЕД/л, 6,7 мкг/л) [36]. Однако считают, что воздействие сходных доз облучения на гипоталамо-гипофизарную ось в детском возрасте приводит к более раннему появлению дефицита гормона роста и более высокой частоте этого нарушения [59, 86, 87].

ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ГОРМОНА РОСТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

Диагноз дефицита гормона роста, индуцированного облучением, у детей подозревают в тех случаях, когда показатель «скорость роста ± стандартное отклонение» остается ниже нормы после завершения терапии рака. Затем для подтверждения или исключения диагноза проводят биохимические тесты со стимуляцией гормона роста. При отсутствии патофизиологических маркеров, эквивалентных росту, диагноз «дефицит гормона роста, индуцированный облучением», у взрослых зависит исключительно от результатов биохимического исследования. В целом биохимическую оценку уровня гормона роста как у детей, так и у взрослых проводят по тем же правилам, что и при других заболеваниях, которые могут вызвать

дефицит гормона роста. Поскольку дефицит, индуцированный облучением, часто бывает изолированным, для надежного установления диагноза может потребоваться проведение двух провокационных тестов на наличие резерва СТГ [88, 89]. У взрослых с риском гипопитуитаризма в качестве золотого стандарта для подтверждения диагноза «дефицит СТГ» рассматривают инсулинотолерантный тест [89, 90]. У детей развитие глубокой гипогликемии при выполнении инсулинотолерантного теста приводило к смертельным исходам и необратимым неврологическим нарушениям [91], таким образом, этот тест нужно проводить только в центрах, обладающих опытом его выполнения у детей. Контроль СТГ нужен не только после облучения черепа, но и после терапии антрациклинами. Было показано, что терапия антрациклином играла роль в последующем развитии кардиомиопатии [92–94], декомпенсация которой возможна в период значительного стрессового воздействия на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на отсутствие данных за декомпенсацию при оценке состояния гипоталамо-гипофизарной оси с помощью инсулинотолерантного теста, при наличии эхокардиографических признаков выраженного повреждения сердца, связанного с антрациклином, следует использовать альтернативный тест со стимуляцией.

На данный момент неясно, являются ли отклонения в результатах теста на стимуляцию СТГ признаком наличия дефицита гормона роста.

Следует отметить, что после облучения гипоталамо-гипофизарной оси пиковый ответ СТГ на инсулинотолерантный тест часто снижается в большей степени, чем при использовании аргинина [95], СТГ в комбинации с аргинином [96, 97] или только СТГ [42]. После лучевой терапии пиковый ответ СТГ на инсулинотолерантный тест значительно снижается за первые 5 лет, после чего остается без изменений на протяжении дальнейших 10 лет [96]. В то же время пиковый ответ СТГ на тест с СТГ в комбинации с аргинином в меньшей степени изменяется за 5 лет и характеризуется более выраженным снижением показателей за последующие 10 лет [96, 98, 99]. Таким образом, эволюция ответа СТГ на провокационные тесты зависит от выбранного варианта воздействия и указывает на изначальное поражение гипоталамуса с последующей дисфункцией соматотрофных клеток. Тест с использованием СТГ в комбинации с аргинином может оказаться ненадежным в отношении характеристики статуса СТГ в первые 5 лет после лучевой терапии.

У пациентов после облучения возникает нарушение, характеризующееся недостаточным ответом на инсулинотолерантный тест (пиковый СТГ <5 мкг/л), но при этом ответ на тест СТГ + аргинин остается нормальным или снижается в меньшей степени. Спонтанное снижение секреции СТГ достоверно отмечают только у тех пациентов, у которых тест с СТГ оказался неэффективным (пиковая секреция СТГ <16,5 мкг/л) [81]. При изолированном нарушении ответа на инсулинотолерантный тест спонтанная секреция СТГ остается в норме [81]. Вместе с тем у пациентов с нарушением ответа на этот тест содержание ИФР-1 одинаково снижается как при уменьшенной, так и при нормальной спонтанной секреции СТГ [81]. Данные этого наблюдения подвергают сомнению надежность определения статуса СТГ с помощью измерения 24-часовой секреции СТГ [100]. Таким образом, у этих пациентов диагностика дефицита гормона роста остается сложной, и неясно, какой тест наиболее точно отражает наличие дефицита.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОМ РОСТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Перенесшие злокачественные новообразования пациенты, у которых развился дефицит гормона роста вследствие комплексной терапии рака, характеризуются клинической картиной, сходной с таковой у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста вследствие первичного поражения гипоталамо-гипофизарной системы: возрас-

тает жировая масса, снижаются мышечная масса тела, сила, толерантность к упражнениям и костная масса, изменяется липидный профиль и снижается качество жизни [101, 102]. У таких пациентов характер нарушения качества жизни идентичен таковому у пациентов с первичным поражением гипофиза, главным образом нарушается домен, отвечающий за жизненную активность [103]. Трудно отделить степень влияния дефицита гормона роста на нарушение у пациентов, перенесших злокачественные новообразования, от непосредственного действия основной опухоли, последствий коррекции терапии для индукции ремиссии, ограничений физической активности и плохого питания.

Данных по использованию заместительной терапии гормоном роста после дефицита СТГ, вызванного облучением, нет. Однако можно интуитивно догадаться, что благоприятное действие такой заместительной терапии у этих пациентов будет сходным с таковым у взрослых пациентов с гипопитуитаризмом, связанным с другими причинами [104, 105]. Перед тем как перевести пациента, который получал заместительную терапию гормоном роста в детстве по поводу дефицита СТГ, вызванного облучением, на переходную заместительную терапию, необходимо повторно оценить состояние гипоталамо-гипофизарной оси. Это связано с тем, что дефицит гормона роста любой степени подлежит лечению в детском возрасте, однако во взрослом необходимо лечить только тех пациентов, у которых заболевание достигает тяжелой степени. Кроме того, тесты со стимуляцией гормона роста отличаются низкой воспроизводимостью, и повторная оценка СТГ у детей, перенесших опухоли головного мозга, показывает, что только в 60% случаев тяжелый дефицит гормона роста подтверждается после достижения окончательного роста [106]. В отличие от режимов заместительной терапии гормоном роста, используемых в детстве, которые базируются на массе тела, у взрослых в переходный период необходимо ориентироваться на нормализацию уровня ИФР-1 [107].

Заместительная терапия гормоном роста в малых дозах у взрослых с дефицитом гормона роста, перенесших рак в детстве, приводит к некоторым изменениям состояния тела и уровня липидов в сыворотке крови, существенному улучшению качества жизни и повышению МПК позвоночника [102, 108]. Однако пока нет данных по влиянию гормона роста на частоту переломов у этих пациентов. Облучение позвоночника в анамнезе нарушает остеонабolicкое действие низких доз гормона роста в отношении роста костей [108]. Происходит улучшение качества жизни по всем доменам, однако так же, как и у пациентов с первичными заболеваниями гипофиза, наиболее выраженное улучшение отмечают в отношении жизненной активности [103]. Небольшие изменения внешних данных, липидного профиля и костной массы у взрослых пациентов, перенесших рак в детстве, после заместительной терапии гормоном роста позволяют предполагать, что в патогенезе этих нарушений собственно дефицит СТГ может быть не главным этиологическим фактором. Для улучшения качества жизни у этих пациентов справедливо обратное, и это улучшение должно быть главным показанием для начала заместительной терапии гормоном роста.

Существует ряд данных, подтверждающих наличие связи между гипоталамо-гипофизарной осью и развитием различных видов рака. Эпидемиологические данные указывают на наличие связи между раком предстательной железы, раком молочной железы в менопаузе и уровнем циркулирующего сывороточного ИФР-1. У пациентов с ИФР-1 на верхней границе нормы повышается относительный риск по сравнению с пациентами, у которых этот показатель находится в наименьшем квартиле [109, 110]. У пациентов с активной акромегалией повышен риск полипов в толстой кишке и рака толстой кишки [111], а данные *in vitro* показывают, что СТГ и ИФР-1 способствуют репликации лейкозных бластных клеток [112]. С учетом этих данных специалисты выражают беспокойство относительно риска рецидива или увеличения

частоты рецидивов при проведении заместительной терапии гормоном роста у пациентов со злокачественным заболеванием, находящихся в стадии ремиссии. В то же время обнадеживает то обстоятельство, что у людей, перенесших опухоль головного мозга или острый лейкоз в детстве, не увеличивается частота рецидивов после заместительной терапии гормоном роста [32, 34, 113, 114], а анализ по подтипам опухолей головного мозга не выявил, что такой риск рецидива характерен для какой-либо диагностической подгруппы [34, 113]. Также не отмечено связи риска рецидива с суммарной длительностью заместительной терапии гормоном роста, что тоже подтверждает безопасность такой терапии у этих пациентов [32]. Часто облучение черепа приводит к формированию второй опухоли, однако на данный момент показано, что частота развития этих опухолей не возрастает у пациентов, получающих заместительную терапию гормоном роста [114, 115]. Остаточные нарушения, выявленные по данным КТ, не считают противопоказанием к лечению пациентов, перенесших опухоли мозга в детстве [34]. Им необходимо длительное наблюдение с визуализацией центральной нервной системы — с учетом того, что проведенные до настоящего времени исследования обладают ограниченными возможностями.

Облучение черепа и дефицит других гормонов передней доли гипофиза

Несмотря на то обстоятельство, что облучение в низких дозах наиболее часто приводит к изолированному дефициту гормона роста, хорошо известны случаи нарушения секреции других гормонов передней доли гипофиза вследствие облучения гипоталамо-гипофизарной области [58, 116, 117]. Так же как и в случае с дефицитом гормона роста, риск более обширного нарушения гипоталамо-гипофизарной функции после облучения в детском возрасте зависит от возраста ребенка на момент облучения [50, 56, 87, 118], времени, прошедшего после лечения [41, 85, 119], дозы облучения, разделения дозы по этапам и времени между проведением облучения для восстановления ткани [35, 38, 39, 41, 46, 85], а также от границ области облучения [41]. При вмешательстве во взрослом возрасте пол, возраст, в котором проводили облучение, и адъювантная химиотерапия не позволяют прогнозировать развитие гипопитуитаризма [85]. Чем выше доза облучения, тем более вероятно, что у пациента разовьются нарушения, и тем раньше они возникнут [35]. Так, например, при лечении опухолей гипофиза или анатомически близких участков во взрослом возрасте 5-летний кумулятивный риск развития дефицита ТТГ возрастает с 10 до 52% при повышении дозы с 20 Гр в 8 этапов до 42–45 Гр в 15 этапов [38] (рис. 4.4). В современных схемах лучевой терапии, как правило, не используют дозы выше 2 Гр на 1-м этапе, при этом проводят не более 5 сеансов в неделю. Увеличение дозы, вводимой за один сеанс, приводит к сравнительно более выраженному повреждению поздно отвечающих (нейрональных) тканей — по сравнению с тканями с более ранним ответом (опухолевыми) [120]. Следует отметить, что наличие очага в гипофизе или предшествующие оперативные вмешательства в области гипоталамо-гипофизарной оси повышают чувствительность к повреждению при облучении, поскольку нарушения со стороны оси в некоторой степени уже есть [37, 45, 121]. Вместе с тем относительная частота нарушений синтеза гормонов передней доли гипофиза сходна с таковой после облучения по поводу опухолей гипофиза [36, 37], при этом в порядке убывания частоты развиваются дефицит гормона роста, гонадотропных гормонов, АКТГ и ТТГ (рис. 4.5).

Как и в случае дефицита гормона роста, по большей части данные по гипопитуитаризму, вызванному облучением, у взрослых основаны на отдаленных последствиях облучения черепа в ходе лечения рака в детском возрасте. Дефицит гона-

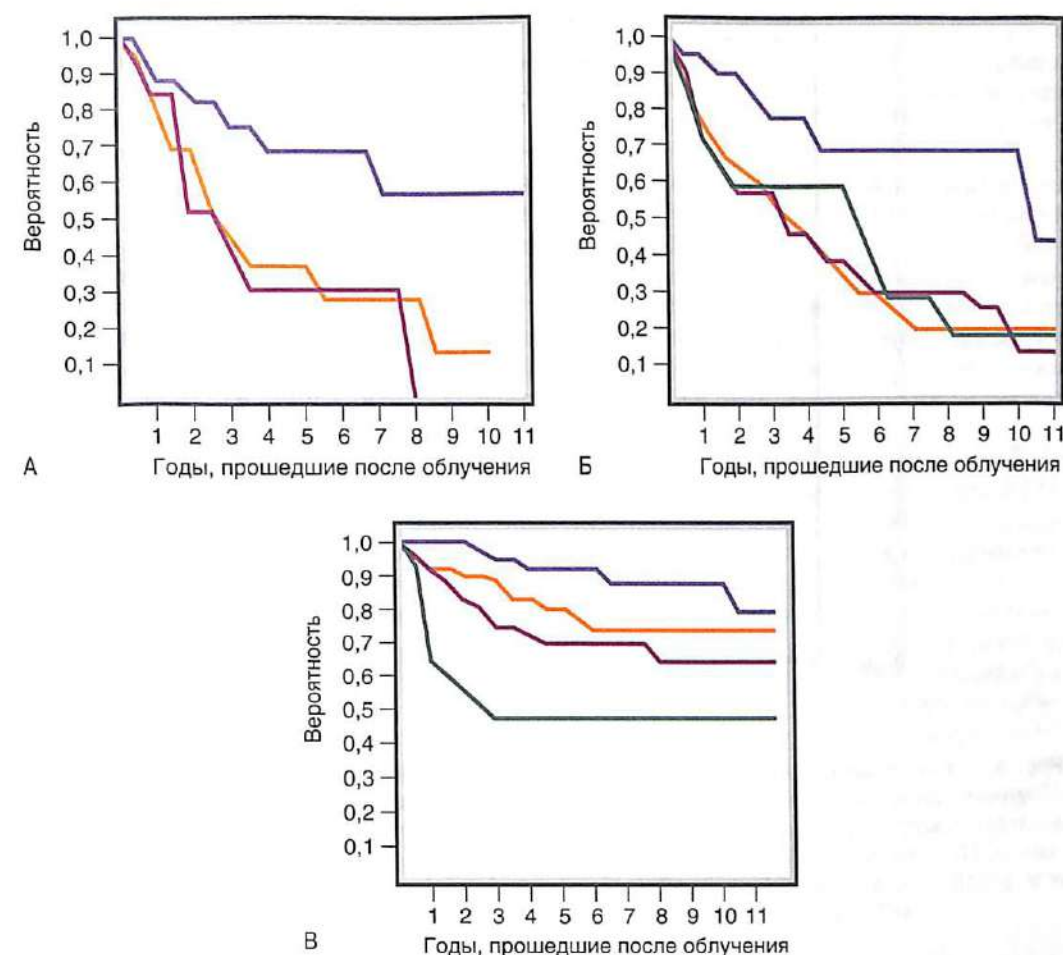


Рис. 4.4. Вероятность того, что секреция гонадотропина (А), аденокортикотропного гормона (АКТГ) (Б) и тиреотропного гормона (ТТГ) (В) останется в пределах нормы на протяжении периода до 11 лет после лучевой терапии с использованием трех и четырех схем лечения, представлена цветными линиями. Синяя линия показывает введение дозы 20 Гр за 8 сеансов; зеленая линия — введение дозы 42–45 Гр за 15 сеансов; пурпурная линия — 40 Гр за 15 сеансов; желтая линия — 35–37 Гр за 15 сеансов. [Из: Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1989. Vol. 31. P. 363–373]

дотропных гормонов, АКТГ и ТТГ во взрослом возрасте после облучения черепа в дозе 18–25 Гр с целью лечения ОЛЛ в детстве отмечают сравнительно редко. Вместе с тем дозы облучения, используемые у детей для лечения обострений ОЛЛ с поражением центральной нервной системы, опухолей мозга и сарком мягких тканей головы и шеи (35–60 Гр), требуют более тщательного наблюдения на предмет выявления отдаленных нарушений со стороны гормонов гипофиза. В качестве примеров нарушения функций гипофиза вследствие облучения во взрослом возрасте с целью лечения опухолей, расположенных далеко от гипофиза, могут служить данные по опухолям головного мозга [85, 122] и синоназальным опухолям [36, 123, 124]. Как правило, дозы, используемые для лечения этих опухолей, превосходят 40–50 Гр. После облучения при синоназальных опухолях дефицит одного или нескольких гормонов гипофиза отмечают у 60–80% пациентов по данным длительного наблюдения [36, 41, 46, 123, 125].

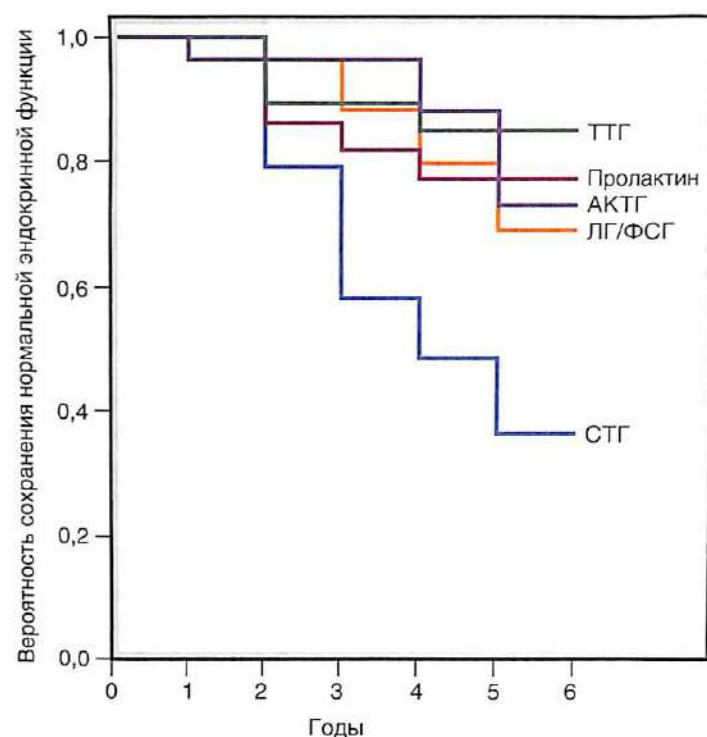


Рис. 4.5. Кумулятивная вероятность сохранения нормальных функций эндокринных желез после облучения гипоталамо-гипофизарной оси при лечении назофарингеальной карциномы. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; СТГ — соматотропный гормон. [Из: Lam K.S., Tse V.K., Wang C. et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function: a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma // Q. J. Med. 1991. Vol. 286. P. 165–176]

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

Дефицит гонадотропных гормонов после облучения черепа может принимать различные формы, начиная от нарушения ответа со стороны секреции ЛГ или ФСГ на введение ГнРГ при сохранении нормального уровня половых гормонов до тяжелого дефицита как гонадотропных, так и половых гормонов. В первый год после облучения гипоталамо-гипофизарной оси у мужчин с назофарингеальной карциномой повышается уровень базального и стимулированного ФСГ при отсутствии изменений со стороны ЛГ или тестостерона [36, 78]. После 1-го года отмечают прогрессирующее снижение количества ФСГ и ЛГ [36, 78]. Исследования на людях и приматах показали, что эти изменения отражают изначальное снижение частоты выброса ГнРГ гипоталамусом с дальнейшим прогрессирующим снижением амплитуды «пульса» ГнРГ [126, 127]. В большинстве случаев, когда высвобождение гонадотропинов нарушалось в связи с облучением, этот показатель оставался в пределах нормальных значений. У мужчин это обычно сопровождается снижением уровня тестостерона до нижних пределов нормы или несколько ниже. У женщин недостаточно адекватная пульсирующая секреция гонадотропина приводит к нарушению формирования яйцеклетки или овуляции сначала в отдельных циклах. Это приводит к развитию олигоменореи, а в дальнейшем — к возникновению аменореи и дефицита эстрогенов. Часто симптомы дефицита гонадотропинов обращают на себя внимание и указывают на возможность развития гипопитуитаризма, если у этих пациентов не проводят регулярный контроль показателей эндокринной системы [41]. У женщин в постменопаузе дефицит гона-

дотропных гормонов клинически не проявляется и может быть выявлен только при биохимическом исследовании по отсутствию физиологического повышения уровня этих гормонов. Следует с осторожностью оценивать дефицит гонадотропных гормонов, связанный с облучением, в связи с тем, что нередко у этих пациентов присутствует гиперпролактинемия [36, 41].

При облучении гипоталамо-гипофизарной системы в дозах меньше 40 Гр дефицит гонадотропных гормонов развивается редко, в то же время это состояние встречается существенно чаще при использовании более интенсивных схем лечения. После облучения по поводу опухолей мозга [45, 47, 85] (40–70 Гр) или назофарингеальной карциномы [36, 39, 125] сообщают о развитии дефицита гонадотропина приблизительно у 30% пациентов через 5 лет после манипуляций. Женщины и мужчины страдают с одинаковой частотой [36, 47]. Повторная инфузия ГнРГ может вызвать пульсирующую секрецию ЛГ и ФСГ, что указывает на преимущественное поражение на уровне гипоталамуса и возможность восстановления фертильности [128].

Помимо дефицита гонадотропных гормонов, облучение черепа в дозах менее 50 Гр может привести к преждевременному или раннему половому созреванию у детей [24, 129]. При использовании лучевой терапии в дозах, применяемых для лечения опухолей мозга (25–50 Гр) [24], страдают пациенты обоих полов, в то время как использование меньших доз для профилактики при лечении ОЛЛ (18–25 Гр) приводит к преждевременному половому созреванию преимущественно у девочек [130]. Существует линейная взаимосвязь между возрастом проведения лучевой терапии и возрастом начала пубертата. У детей после облучения черепа в среднем пубертат начинается в возрасте 8,51 года у девочек и 9,21 года у мальчиков плюс 0,29 года за каждое увеличение возраста облучения на 1 год [24]. Считают, что раннее половое созревание связано с нарушением ингибирующего влияния коры на гипоталамус, что приводит к преждевременному увеличению секреции ГнРГ и амплитуды этой секреции. Полагают, что ограничивающие действие коры на начало полового созревания чаще нарушается у девочек, чем у мальчиков, при любом воздействии, включая облучение.

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Изменения со стороны резервов кортизола вследствие дефицита АКТГ после облучения области гипоталамо-гипофизарной оси отмечают реже, чем дефицит СТГ и гонадотропных гормонов. Если они появились, это состояние развивается сравнительно поздно, и существующие данные подтверждают, что оно почти всегда сочетается с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза [36, 41, 47]. Изредка дефицит АКТГ может развиваться до дефицита гонадотропных гормонов [37] и в редких случаях может быть первым проявлением дефицита гормонов гипофиза [36]. При использовании доз облучения менее 40–50 Гр дефицит АКТГ развивается редко [131] и практически не выявляется при использовании доз менее 24 Гр [55, 132]. После облучения опухолей головного мозга, расположенных далеко от гипоталамо-гипофизарной оси, во взрослом возрасте приблизительно у 20% пациентов диагностируют дефицит АКТГ [45, 85]. В течение 5 лет частота развития дефицита АКТГ, по данным биохимических исследований, после лечения назофарингеальной карциномы достигает 27%, хотя у многих отмечают лишь незначительные отклонения [36, 39, 125].

Также у пациентов после облучения черепа по поводу опухолей головного мозга описана нормальная или немного повышенная секреция кортизола в ответ на действие КРГ [47]. У пациентов, у которых сохраняется нормальный выброс кортизола в ответ на стимуляцию, происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [133]. Уровень суточного кортизола и скорость его синтеза повышаются на 14 и 20% соответственно. Период полувыведения кортизола, характер пульсирующей секреции и суточный ритм не изменяются [133]. Было бы разумно предположить, что увеличение секреции кортизола отражает активацию оси КРГ–АКТГ. Остается

неясным, какой патофизиологический механизм лежит в основе этих изменений, хотя предполагают, что здесь может играть роль хронический стресс или воспалительный ответ, обусловленный локальным облучением.

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН

В классических случаях гипотиреоз центрального генеза проявляется низким уровнем свободных гормонов щитовидной железы в сочетании с неадекватно низким содержанием ТТГ. Чаще всего показатели ТТГ остаются ниже или соответствуют нижнему пределу нормы. В редких случаях, когда ТТГ обладает иммунной реактивностью, но является неактивным с биологической точки зрения, у пациентов с центральным гипотиреозом после облучения уровень ТТГ может соответствовать верхнему пределу нормы или оказаться несколько выше [134].

Есть сообщения о снижении ответа со стороны ТТГ на действие тиреотропин-рилизинг-гормона и снижении усиления секреции ТТГ в ночное время у детей и взрослых, перенесших лечение злокачественных новообразований в детском возрасте, и взрослых, которым проводили облучение черепа [41, 78, 84, 135, 136]. Эти качественные изменения позволяют предполагать нарушение контроля тиреоидной оси со стороны гипоталамуса. Высказано предположение, что эти нарушения могут быть связаны со скрытыми проявлениями центрального гипотиреоза, и что секреция ТТГ может нарушаться даже до поражения оси СТГ [136]. Несмотря на сравнительно высокую долю пациентов, у которых развиваются эти качественные нарушения ответа со стороны ТТГ (~30%) после облучения черепа, уровень свободного тироксина, как правило, остается в пределах нормы, и лишь у немногих пациентов регистрируют выраженный вторичный гипотиреоз [36, 78]. Данные последних наблюдений позволяют предполагать, что нарушения со стороны ТТГ носят функциональный характер и не указывают на наличие скрытого центрального гипотиреоза [135]. Вместе с тем у большинства пациентов, у которых развивается клинически выраженный гипотиреоз, отмечают замедленный или сниженный ответ ТТГ на тиреотропин-рилизинг-гормон. До настоящего времени существующие данные не поддерживают необходимость рутинного применения теста с тиреотропин-рилизинг-гормоном или оценки всплеска секреции ТТГ для улучшения чувствительности и специфичности диагностики центрального гипотиреоза.

Дефицит ТТГ развивается в поздние сроки, редко в течение первых 2–3 лет после облучения, даже при условии, что гипоталамо-гипофизарная система подвергается воздействию высоких доз радиации [36]. Частота развития центрального гипотиреоза у детей, которым проводили облучение черепа (35–45 Гр) для лечения опухолей головного мозга, расположенных вне гипофиза, составляет от 3 до 6% [131, 137]. При этом гипотиреоз центрального генеза после профилактического облучения черепа в рамках лечения острого лейкоза практически не развивается [138–140].

У взрослых, которым проводили лечение по поводу синоназального поражения, 5- и 10-летний статистический риск клинически выраженного гипотиреоза центрального генеза после облучения (40–70 Гр) составляет от 3 до 13% [141], а для субклинического (биохимического) гипотиреоза — от 9 до 22% [141]. У 9% взрослых, которым осуществляли облучение в средней биологически эффективной дозе 54 Гр по поводу опухолей мозга, расположенных вне гипофиза, диагностируют биологические признаки гипотиреоза центрального генеза через 3 года после лечения [85]. Дозозависимое повышение частоты центрального гипотиреоза регистрируют при применении дозы от 40 до 70 Гр [141]. При этом разделение дозы на сеансы, возраст или пол пациента не влияют на развитие дефицита ТТГ у взрослых после облучения [141]. Адъювантная химиотерапия не предрасполагает к развитию центрального гипотиреоза, вызванного облучением [141].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ

Легкая гиперпролактинемия развивается у меньшей части взрослых после облучения гипоталамо-гипофизарной системы в малых дозах [38]. При использовании более высоких доз облучения для лечения назофарингеальной карциномы и опухолей мозга гиперпролактинемия возникает чаще [36, 39, 41, 47, 84, 85]. Содержание пролактина редко повышается более чем в 3–4 раза от верхнего предела нормы [36, 85]. Характер развития нарушений зависит от пола, более высокие концентрации чаще отмечают у женщин [36, 41, 47], при этом гиперпролактинемия более вероятна при облучении у взрослых, нежели в детском возрасте [47, 53]. Нередко после развития гиперпролактинемии уровень пролактина возвращается к норме за последующие несколько лет (рис. 4.6). При гиперпролактинемии, вызванной облучением, у женщин возможны олигоменорея и галакторея [36]. У мужчин симптомы проявляются редко. Также описаны пациенты с низким сывороточным уровнем пролактина, что, как правило, было связано с пангипопитуитаризмом [85].

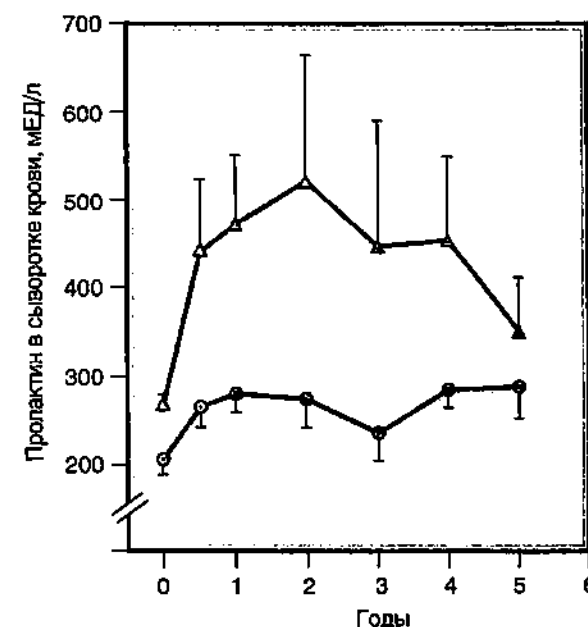


Рис. 4.6. Средняя концентрация пролактина сыворотки крови (мЕД/л) у взрослых мужчин (●) и женщин (▲) с течением времени после облучения гипоталамо-гипофизарной оси. «Усы» отражают \pm SEM (стандартное отклонение среднего). [Из: Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults // Q. J. Med. 1989. Vol. 70. P. 145–160, used with permission]

ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

В табл. 4.2 представлены основные эффекты комплексной терапии рака в отношении репродуктивной системы. Такое лечение приводит к повреждению гонадной оси непосредственно на уровне гонад, а также центрально на уровне гипоталамуса и гипофиза, как было освещено выше. Повреждение гонад и поражение центральных структур не исключают друг друга, и нередко у пациента после комплексной терапии рака выявляют изменения на обоих уровнях. Повреждение гонад может быть связано как с лучевой терапией, так и с цитотоксической химиотерапией. Облучение гонад происходит при лечении опухолей гонад, рецидивов гемобластоза со стороны яичек и мягкотканых сарком полости таза, при облучении всего тела, подготовке к трансплантации костного мозга (ТКМ) и в случае рассеивания волн при облучении

позвоночника по поводу ряда злокачественных новообразований головного мозга и рецидов гемобластозов. При цитотоксической химиотерапии поражение чаще всего описывают при использовании алкилирующих препаратов, в том числе циклофосфамида, хлорамбуцила и мустина^с. Вместе с тем предполагают, что препараты нитромоcheвины, прокарбазин, винбластин, цитозина арабинозид^с и цисплатин также могут вызывать подобные нарушения [142].

Таблица 4.2. Обзор действия комплексной терапии рака на репродуктивную систему выживших пациентов

Физиологическая система	Воздействие	Патологические изменения	Комментарии
Репродуктивная система мужчин	Локальное облучение, облучение позвоночника и всего тела	Олигоспермия, азооспермия, нарушение фертильности, бесплодие, недостаточность клеток Лейдига	Главным образом страдает герминативный эпителий яичек — азооспермия развивается в течение 2 мес после проведения облучения даже в дозе 2 Гр. Длительность восстановления составляет в среднем 30 мес и >5 лет после применения облучения в дозах 2–3 и 4–6 Гр [10]. Нарушение сперматогенеза ведет к уменьшению размеров яичек, поэтому данный показатель нельзя использовать для оценки стадии пубертата. При использовании облучения в дозах <20 Гр функции клеток Лейдига нарушаются редко. Несмотря на снижение фертильности, половое созревание и формирование вторичных половых признаков происходят в срок
Функции яичников	Локальное облучение, облучение позвоночника и всего тела	Транзиторная аменорея. Преждевременная недостаточность яичников. Нарушение фертильности, бесплодие. Дефицит эстрогенов	Нарушения отражают повреждение фиксированного пула овоцитов. Влияние облучения на функции яичников зависит от возраста и дозы [14]. Облучение в дозах >6 Гр приводит к преждевременной менопаузе у женщин в возрасте старше 40 лет; однако у молодых женщин облучение в дозе 20 Гр приводит к преждевременной яичниковой недостаточности только в ~50% случаев. Восстановление функций происходит редко, обычно носит переходящий характер и возникает преимущественно у более молодых женщин. Одновременный дефицит эстрогенов приводит к нарушению полового созревания
Функции матки	Облучение полости таза	Гипоплазия матки. Невозможность вынашивать ребенка	Облучение (20–30 Гр) матки в детском возрасте приводит к нарушению ее роста, снижению кровотока и отсутствию реакции эндометрия на эстрогены и прогестерон. У пациенток, у которых облучение проводили в более молодом возрасте, выраженность этого эффекта выше. При внедрении яйцеклетки нарушение функций матки снижает вероятность успешного вынашивания плода
Репродуктивная система мужчин	Химиотерапия	Олигоспермия, азооспермия, нарушение фертильности, бесплодие, недостаточность клеток Лейдига	К числу препаратов, обладающих токсическим действием на половые железы, относятся алкилирующие агенты: прокарбазин, цисплатин, винбластин и цитозин ^с . Выраженность поражения зависит от кумулятивной дозы. Комплексная химиотерапия обычно оказывается более гонадотоксичной по сравнению с монотерапией. Обычно отмечают первичное поражение герминативного эпителия, и высокодозная терапия приводит к компенсированному гипогонадизму [18]. Часто функции восстанавливаются, скорость восстановления зависит от режима лечения

Окончание табл. 4.2

Физиологическая система	Воздействие	Патологические изменения	Комментарии
Функции яичников	Химиотерапия	Транзиторная аменорея. Преждевременная недостаточность яичников. Нарушение фертильности, бесплодие. Дефицит эстрогенов	Нарушения отражают повреждение фиксированного пула овоцитов. Токсическое поражение яичников развивается при использовании тех же препаратов, что и при поражении яичек у мужчин. Влияние химиотерапии на функции яичников зависит от возраста и кумулятивной дозы [20]. Часто отмечают восстановление функций яичников, однако у этих пациенток может наступить ранняя менопауза

Предполагают, что шансы на восстановление или сохранение функций гонад после комплексной терапии рака у девочек выше, чем у мальчиков [143, 144]. Среди женщин, выживших после терапии рака в детском возрасте, приблизительно у 6–7% развивалась недостаточность функций яичников в первые 5 лет после установления диагноза. Более чем 50% этих пациенток осуществляли облучение области яичников в дозах, превышающих 10 Гр [145]. Среди женщин, которым проводили лечение по поводу рака в детском возрасте и у которых сохранялись менструации к 21-му году жизни, риск развития менопаузы в 4 раза превосходил ожидаемый в возрасте от 21 до 25 лет. Приблизительно 40% из них достигали менопаузы к возрасту 31 года, в то время как в популяции в целом частота такого события составляет всего 5% [146]. К числу независимых факторов риска развития недостаточности функций яичников относятся более старший возраст, облучение яичников и лечение алкилирующими препаратами, особенно прокарбазином или циклофосфамидом [145, 146]. Прямое и синергическое действие таксанов, ИТК и моноклональных антител на функции гонад до настоящего времени не подтверждено.

Функции половых желез у мужчин и терапия рака

ОБЛУЧЕНИЕ И ЯИЧКИ

Яички — одна из наиболее чувствительных к радиации тканей тела. Существует значительное различие между характером повреждения герминативного эпителия и клеток Лейдига: радиация даже в очень малых дозах может в значительной степени привести к существенным нарушениям сперматогенеза, в то время как синтез половых гормонов нарушается только при воздействии высоких доз радиации. В результате у мальчиков отмечают нормальное наступление пубертата, и вторичные половые признаки сохраняются у большинства взрослых, которым проводили облучение яичек. Объем яичек небольшой, что отражает поражение герминативного эпителия [132], и на него нельзя опираться для оценки наступления половой зрелости. В отличие от большинства других тканей, разделение на большее число сеансов повышает токсичность воздействия на половые железы в этой ситуации.

Подробно описан эффект однократного применения низких доз облучения на сперматогенез (рис. 4.7). Наиболее незрелые клетки, сперматогонии, являются самыми чувствительными к радиации, и даже такие низкие дозы, как 0,1 Гр, вызывают значительное снижение количества сперматозоидов и их морфологические изменения. При использовании более высоких доз (2–3 Гр) сперматциты погибают, что приводит к снижению их числа. При применении доз 4–6 Гр существенно уменьшается количество сперматозоидов, что приводит к непосредственному повреждению сперматид [147]. Снижение числа сперматозоидов отмечают через 60–70 дней после поражения незрелых клеток при облучении в дозах до 3 Гр. При использовании более

высоких доз уменьшение количества сперматозоидов происходит раньше, что связано с поражением сперматид. Облучение в дозах менее 0,8 Гр приводит к развитию олигоспермии, а в дозах более 0,8 Гр — азооспермии. При использовании обсуждавшихся выше доз восстановление сперматогенеза бывает связано с пролиферацией выживших стволовых клеток. Полное восстановление герминативного эпителия и достижение преморбидного уровня сперматозоидов происходит в срок от 9 до 18 мес, 30 мес и 5 лет или более при воздействии радиации в дозах 1 Гр, 2–3 Гр и больше 4 Гр соответственно [147, 149]. В большинстве случаев облучение области яичек проводят в несколько сеансов, что значительно более токсично в отношении герминативного эпителия. Лучевая терапия в нескольких сеансах в дозах менее 0,2 Гр не оказывает значительного влияния на сперматогенез, в дозах 0,2–0,7 Гр вызывает дозозависимое повышение ФСГ и транзиторное уменьшение сперматогенеза, что требует восстановления в течение 12–24 мес [150], а в дозах 2–3 Гр часто приводит к развитию азооспермии, при этом восстановление сперматогенеза происходит в течение 10 лет или дольше.

При использовании обсуждавшихся выше доз облучения функции клеток Лейдига, как правило, остаются сохранными, у большинства пациентов регистрируют нормальное содержание тестостерона, хотя часто это происходит за счет повышения уровня ЛГ. С течением времени концентрация ЛГ возвращается к норме. Во взрослом возрасте облучение в дозах 20–30 Гр по поводу рака *in situ* в противоположном яичке после односторонней орхиэктомии приводит к недостаточности клеток Лейдига [151], что характеризуется снижением уровня тестостерона и компенсаторным повышением содержания ЛГ. Вместе с тем снижение концентрации тестостерона не настолько выражено и не требует заместительного лечения взрослых в большинстве случаев. В то же время высказывают предположение о том, что пациенты, которым подобное лечение проводили по поводу рака яичек в детстве, могут отличаться повышенной чувствительностью клеток Лейдига к повреждению, и во взрослом возрасте может потребоваться заместительная терапия тестостероном. Следует отметить, что при использовании облучения в дозах 20–30 Гр герминативный эпителий полностью погибает.

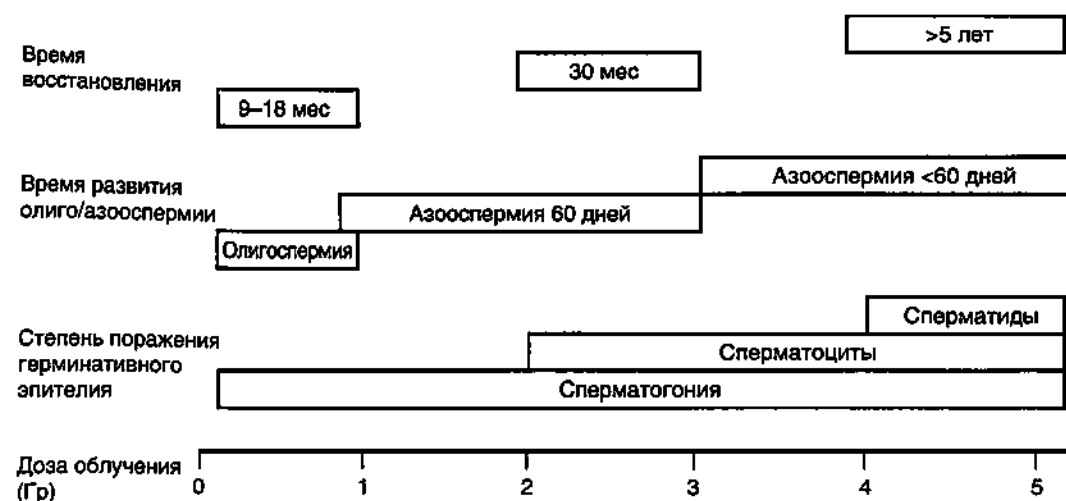


Рис. 4.7. Нарушение сперматогенеза после однократного облучения: влияние дозы облучения на степень повреждения герминативных клеток и время, необходимое для восстановления после повреждения. [Адаптировано из: Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A. et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis // *Radiat. Res.* 1974. Vol. 59. P. 665–678; and Howell S.J., Shalet S.M. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis // *Int. J. Androl.* 2002. Vol. 25. P. 269–276]

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЯИЧЕК

Неблагоприятное действие химиотерапевтических препаратов на состояние яичек в первую очередь касается герминативного эпителия, при этом признаки повреждения клеток Лейдига, как правило, ограничиваются повышением уровня ЛГ при нормальном или слегка сниженном количестве тестостерона [142]. Степень повреждения и возможность восстановления сперматогенеза зависят от того, какие химиотерапевтические препараты использовали, и от их суммарной дозы [143, 152]. Предполагают, что яички у взрослых более чувствительны к такому повреждению, чем у детей в препубертатном возрасте. Вместе с тем в ряде исследований была показана взаимосвязь между возрастом и риском снижения функций гонад [143, 152]. В целом комбинированная химиотерапия более токсична по сравнению с монотерапией, и при развитии азооспермии остается меньше шансов на восстановление нормального количества сперматозоидов.

Наши знания о функциях яичек после проведения химиотерапии основаны главным образом на результатах исследований по применению циклофосфамида и комбинированной химиотерапии при лимфоме и опухолях яичек. У мужчин, которые получали циклофосфамид в виде монотерапии, приблизительно в 45% случаев выявляли дисфункцию яичек, при этом частота нарушений функций гонад коррелировала с кумулятивной дозой облучения [143]. Более чем у 80% мужчин постпубертатного возраста, которые получили препарат в суммарной дозе более 300 мг/кг, отмечали признаки дисфункции яичек [143]. Схема комбинированной химиотерапии с использованием алкилирующих препаратов, например MVPP (мустин*, винбластин, прокарбазин, преднизолон), для лечения болезни Ходжкина приводила к развитию азооспермии практически у всех мужчин после первого цикла терапии, и менее чем у 1/4 из них регистрировали нормальные показатели спермограммы через 5 лет после проведения 6 циклов или более [144, 152–154]. Схемы лечения, включающие неалкилирующие химиотерапевтические препараты, например ABVD [доксорубицин (адриамицин*), блеомицин, винбластин, дакарбазин], нередко приводили к нарушению функций герминативного эпителия. Однако в тех случаях, когда это происходило, отмечали достаточно быстрое восстановление [152, 154]. При лечении метастатического рака яичек, несмотря на то обстоятельство, что у большинства пациентов после применения схемы CVB (цисплатин, винбластин, блеомицин) развивалась азооспермия, прогноз в отношении фертильности оставался относительно хорошим, поскольку приблизительно у 50% мужчин через 3 года спермограмма была в пределах нормы. В целом при назначении стандартных схем комбинированной химиотерапии для лечения лейкозов у подавляющего большинства пациентов сохранялся нормальный сперматогенез, и только у 10–20% происходило устойчивое поражение гонад [155, 156]. Новые схемы лечения лимфом и опухолей яичка характеризуются лучшим прогнозом в отношении функций яичек благодаря отсутствию в них прокарбазина и использованию меньших доз алкилирующих препаратов.

Несмотря на тот факт, что снижение уровня тестостерона (<7 нмоль/л) отмечают редко, есть неопровержимые доказательства слабого действия химиотерапии на функции клеток Лейдига [157]. Наиболее часто нарушение их функций проявляется повышением базального и ГнРГ-стимулированного уровня ЛГ при нормальном или слегка сниженном количестве тестостерона. С точки зрения физиологии амплитуда «пульса» секреции ЛГ возрастает, в то время как его частота остается неизменной. Благодаря компенсаторному повышению уровня ЛГ заместительная терапия тестостероном редко бывает необходима. Среди мужчин, получавших химиотерапию в высоких дозах по поводу болезни Ходжкина, приблизительно у 30% выявляют повышение уровня ЛГ в сочетании со снижением концентрации тестостерона, который остается в пределах нормы или несколько ниже нее, а еще у 7% обнаруживают изолированное повышение содержания ЛГ [157]. Эти биохимические отклонения

подтверждают гипотезу о том, что у значительной части пациентов, которым проводили цитотоксическую химиотерапию, развивается легкий дефицит тестостерона. Исследования заместительной терапии тестостероном у этих пациентов с повышением уровня ЛГ и показателями тестостерона на нижней границе нормы не выявили до настоящего времени каких-либо значимых преимуществ [158].

СОХРАНЕНИЕ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ

Необходимо как можно в более ранние сроки до начала противораковой терапии обсудить с пациентом стратегию сохранения фертильности. В настоящее время единственным широко распространенным методом сохранения фертильности, который подходит пациентам мужского пола в постпубертатном возрасте, служит криоконсервация спермы [159]. Все другие методики остаются предметом изучения (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Методы сохранения фертильности у мужчин и женщин до проведения противораковой терапии

Тип метода	Методы, применяемые у мужчин	Методы, применяемые у женщин
Применяемые в клинической практике	Криоконсервация спермы (эякулята или спермы, полученной при электрической стимуляции). Микрохирургическая аспирация. Биопсия яичек	Криоконсервация эмбриона. Криоконсервация овоцитов. Офорексия
Экспериментальные процедуры	Криоконсервация герминативных клеток. Криоконсервация тканей яичек. Созревание стволовых клеток <i>in vitro</i>	Криоконсервация коры яичников. Криоконсервация яичников. Созревание примордиальных фолликулов <i>in vitro</i> . Созревание незрелых овоцитов <i>in vitro</i> . Трансплантация яичников (от монозиготной сестры-близнеца)

У мужчин с риском азооспермии в связи с запланированной терапией возможна криоконсервация спермы для применения в будущем. Эта сравнительно простая процедура, входящая в стандартную практику, но она бесполезна у подростков, не достигших пубертатного возраста. Сохранение спермы наиболее эффективно, когда на ее концентрацию, подвижность и морфологические характеристики не влияет основное заболевание. У значительной части мужчин, страдающих лимфомами, лейкозами и опухолями яичек, развивается олигоспермия или снижается качество спермы [160–162]. В случае с мальчиками препубертатного возраста представляет определенный интерес исследование тканей яичка или сперматогониальных стволовых клеток, которые в дальнейшем могут быть сохранены с помощью криоконсервации для применения в будущем. Повторная имплантация этой ткани в яички после достижения ремиссии в ходе терапии рака и завершения полового созревания может обеспечить восстановление сперматогенеза [163, 164]. Еще один экспериментальный метод, который исследовали на животных, — созревание сперматогониальных стволовых клеток *in vitro*. К сожалению, эти экспериментальные методы могут быть единственным вариантом для детей в препубертатном периоде, и следует обсудить возможность их проведения. После химиотерапии повышается количество генетических аномалий в сперматозоидах. Вместе с тем беспокойство по поводу возможности передачи генетических нарушений потомкам не оправдалось. Подавление гонадной оси с использованием аналогов ГнРГ до проведения противораковой терапии показало возможность защиты половых желез на моделях животных [165], но до настоящего времени не получено достоверных подтверждений эффективности этого метода у людей, как у мужчин, так и у женщин [166, 167].

Мужчинам с выраженным гипогонадизмом необходимо назначать заместительную терапию тестостероном для улучшения внешних данных, предотвращения остеопоро-

за и сохранения половой функции и хорошего самочувствия [168, 169]. Детям препубертатного возраста, у которых не начался пубертат в связи с выраженным дефицитом тестостерона, может понадобиться титрование дозы тестостерона при заместительной терапии для успешного полового созревания, сохранения внешних данных и здоровья в дальнейшем. У мужчин с компенсированным гипогонадизмом вследствие цитотоксической химиотерапии отмечают снижение половой функции [170] в сочетании с некоторым уменьшением костной массы и небольшими изменениями внешних данных [171]. Не вполне ясно, связаны ли эти изменения с легким нарушением функций клеток Лейдига или действием первичной опухоли и ее лечением. Заместительная терапия тестостероном у этих пациентов не привела к достоверному улучшению таких показателей, как костная масса, внешние данные, уровень липидов в сыворотке крови, сексуальная функция и качество жизни, но было отмечено снижение утомляемости и нормализация уровня ЛПНП [158].

Функции половых желез у женщин при проведении противораковой терапии

ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ НА ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ ЖЕНЩИН

Облучение яичников проводят для лечения опухолей полости таза и лимфом в виде краниоспинального облучения и облучения всего тела перед проведением ТКМ. Влияние облучения и химиотерапии на состояние яичников легче всего объяснить утратой овоцитов из фиксированной популяции, которая после разрушения не восстанавливается. При естественном течении в здоровых яичниках количество овоцитов экспоненциально снижается по мере старения. У женщин более старшего возраста яичники более чувствительны к радиационному воздействию, и доза 6 Гр может привести к формированию постоянной менопаузы в возрасте 40 лет или старше. В то же время считают, что у молодых женщин применение дозы 20 Гр на протяжении 6 нед приведет к постоянной стерилизации приблизительно в 50% случаев [172] (рис. 4.8). Более высокие дозы неизбежно вызывают нарушение функций яичников вне зависимости от возраста. У детей полулетальная доза (LD_{50}) для овоцита составляет 4 Гр

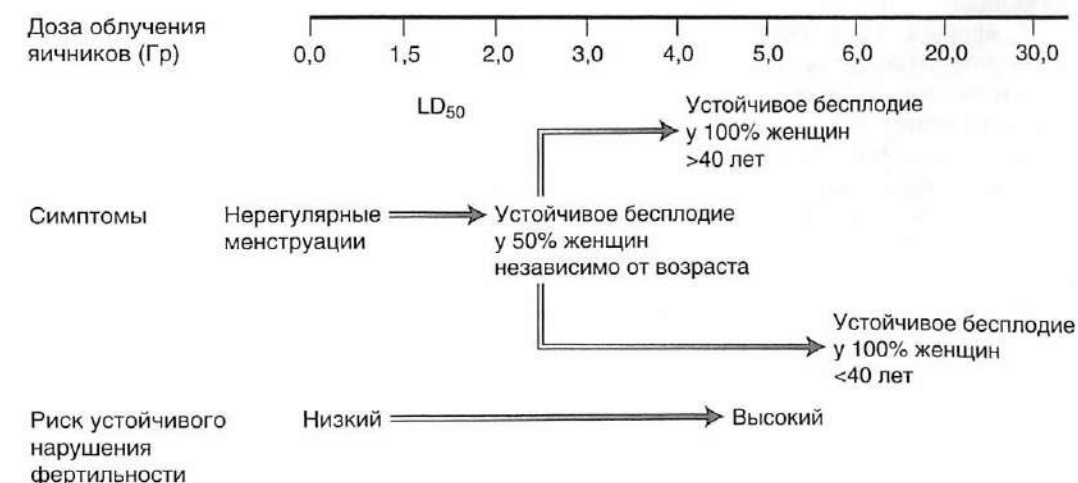


Рис. 4.8. Взаимосвязь между дозой облучения яичников и их функциями. LD_{50} — летальная доза, которая приведет к стерилизации в 50% случаев в исследуемой группе. [Из: Nakayama K., Milbourne A., Schover L.R. et al. Gonadal failure after treatment of hematologic malignancies: from recognition to management for health-care providers // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2008. Vol. 5. P. 78–89]

[173, 174], в результате половое созревание не наступает или завершается, а в дальнейшем наступает преждевременная менопауза. Есть сообщения о восстановлении функций яичников после облучения в детском возрасте, но оно часто носит преходящий характер, и, как правило, в течение нескольких следующих лет развивается вторичная аменорея.

Облучение полости таза в детском возрасте с воздействием на матку приводит к изменениям, которые становятся причиной невозможности зачать ребенка. У тех пациенток, у которых происходит зачатие, риск выкидыша и рождения ребенка с низкой массой тела существенно повышаются [175]. Облучение в дозе 20–30 Гр в детском возрасте приводит к снижению размеров матки во взрослом и к неспособности эндометрия отреагировать на физиологический уровень эстрогена и терапию прогестероном [176]. После облучения, по данным ультразвуковой доплерографии, кровотока в артериях матки снижается. Для обеспечения нормального функционирования матки, в частности пролиферации эндометрия, имплантации и успешной беременности, необходим адекватный кровоток. Маловероятно, чтобы взрослая женщина, получившая значительную дозу облучения матки в детстве, смогла успешно выносить ребенка. Облучение матки влияет не только на пациенток, у которых сохраняются нормальные функции яичников, но и на тех, которым осуществляют оплодотворение *in vitro* донорскими овоцитами, в связи с нарушением функций яичников.

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ

При поражении яичников обычно развивается аменорея, в том числе в сочетании с признаками дефицита эстрогенов или отсутствием полового созревания. Возможно значительное повышение показателей гонадотропинов в сочетании с неопределяемо низким уровнем эстрадиола или умеренное повышение содержания гонадотропинов, а концентрация эстрадиола соответствует средней фолликулярной фазе. Так же как и в случае поражения яичников, вызванного облучением, чувствительность яичников к химиотерапевтическим препаратам, скорость наступления аменореи и возможность восстановления функций зависят от возраста пациентки и кумулятивной дозы [143, 177]. Таким образом, у пациенток более старшего возраста даже меньшие дозы химиотерапевтических препаратов могут вызвать недостаточность функций яичников.

У женщин, получающих многокомпонентную химиотерапию по поводу рака молочной железы, включающую циклофосфамид, средняя доза последнего, способная вызвать аменорею в возрасте 20+, 30+ и 40+ лет составляет 20,4; 9,3 и 5,2 г соответственно [178]. Предположительно у девочек в препубертатном и пубертатном возрасте ниже риск поражения яичников. Вместе с тем данные клинических и морфологических исследований показывают, что эти пациентки не полностью устойчивы к повреждению яичников, связанному с действием цитотоксических препаратов, хотя оно происходит редко. После комбинированной химиотерапии алкилирующими средствами по схемам MVPP (мустин*, винбластин, прокарбазин, преднизолон), MOPP (мустин*, винкристин, прокарбазин, преднизолон) или CHlVPP (хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизолон) для лечения болезни Ходжкина у 15–62% выживших развивается аменорея [177, 179, 180]. У пациенток старше 35 лет развитие аменореи почти необратимо. Во многих случаях изменения наступают внезапно, однако в некоторых случаях отмечают прогрессирование олигоменореи с дальнейшим формированием преждевременной менопаузы. Терапия по схеме ABVD [доксорубин (адриамицин*), блеомицин, винбластин, дакарбазин], напротив, значительно менее токсична в отношении половых желез [181]. Лечение острого лейкоза по стандартной схеме приводит к устойчивой недостаточности яичников менее чем у 20% выживших [145, 182].

ОЦЕНКА И СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН

Стратегия, направленная на предотвращение повреждения гонад, стала причиной использования для лечения при болезни Ходжкина таких химиотерапевтических режимов, как ABVD [доксорубин (адриамицин*), блеомицин, винбластин, дакарбазин], для которых показаны сходная частота излечения, но значительно менее выраженное влияние на функции гонад. Однако при назначении любых видов противораковой терапии сохраняется определенный риск, и необходимо как можно раньше обсудить стратегию сохранения фертильности. В настоящее время единственными общепризнанными и общедоступными вариантами сохранения фертильности у женщин служат криоконсервация эмбриона и овоцитов. В обоих случаях нужна гормональная стимуляция яичников. Любые другие методики для улучшения прогноза остаются в настоящее время по большей части объектом изучения (см. табл. 4.3).

Многие цитотоксические препараты тератогенны, поэтому важно, чтобы женщины во время противораковой терапии использовали подходящие противозачаточные средства до достижения ремиссии. При сохранении нормального овуляторного цикла после цитотоксической химиотерапии в случае спонтанного зачатия не отмечают увеличения частоты врожденных дефектов плода. Восстановление функций яичников у женщин с аменореей и вероятность преждевременного наступления менопаузы у пациенток, у которых сохраняется нормальный цикл после повреждения гонад при комплексной противораковой терапии, трудно прогнозировать. Для оценки будущего репродуктивного потенциала после противораковой терапии рекомендовано проведение трансвагинального УЗИ, которое позволяет точно оценить объем яичников и количество антральных фолликулов. Также необходимо определение содержания ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ) [183, 184]. Ингибин В и антимюллеров гормон секретируются клетками гранулы яичника, и их концентрация снижается по мере уменьшения количества фолликулов. Для оптимизации моделей прогнозирования необходимо проведение дальнейших исследований.

Проблема сохранения фертильности у женщин при планировании интенсивного лечения, которое, вероятно, может привести к бесплодию, — важная область для проведения исследований. Лечение болезни Ходжкина часто включает локальное облучение пораженных лимфатических узлов, в том числе расположенных вдоль подвздошных сосудов. Яичники локализованы рядом с подвздошными сосудами и получают дозу облучения около 35 Гр, что неизбежно приводит к преждевременной овариальной недостаточности. Офоропексия яичников для их перемещения из области облучения в сочетании с защитой позволяет уменьшить дозу облучения до 6 Гр, таким образом снижая риск развития аменореи приблизительно на 50% [185, 186]. Относительно точной величины снижения риска аменореи в результате офоропексии мнения расходятся, и этот риск нужно рассматривать с учетом распространенности заболевания, возраста пациентки и опыта проведения подобных вмешательств у хирурга. Возможна заморозка овоцитов и эмбрионов. Для хранения эмбрионов необходимо, чтобы пациентка находилась в стабильных семейных отношениях, следует проводить контролируемую стимуляцию яичников на протяжении нескольких недель в сочетании с регулярным мониторингом с помощью УЗИ и аспирацией фолликулов. Такая техника требует времени, что важно с учетом необходимости быстро начать лечение, является инвазивной, не позволяет в дальнейшем осуществить естественное зачатие и не подходит девочкам препубертатного возраста. Шанс возникновения беременности составляет около 15–30% на цикл при использовании замороженных оттаявших эмбрионов. За последние 10 лет были разработаны режимы стимуляции с использованием ИА в сочетании со стандартными препаратами для лечения бесплодия у женщин с формами рака, чувствительными к эстрогенам [187–189]. С помощью этих схем можно провести стимуляцию яичников при сохранении уровня эстрогенов, соответствующего физиологическому [188, 189]. Исходы в

отношении количества эмбрионов и случаев наступления беременности соответствуют таковым при применении традиционных схем. Криоконсервацию овоцитов можно рассматривать у пациентки без постоянного партнера, такая техника требует стимуляции яичников и забора овоцитов. В специализированных центрах по репродукции отмечают существенное увеличение частоты успехов этой манипуляции, поэтому при возможности следует рассматривать такой вариант [190].

Достоверных данных об улучшении прогноза в отношении фертильности при супрессии яичников с помощью аналогов ГнРГ у женщин нет, этот метод требует дополнительных исследований. Сохраняется интерес к криоконсервации полосок коры яичников, содержащих много примордиальных фолликулов, которые в дальнейшем можно разморозить и трансплантировать на исходное место (ортотопическая трансплантация) или в другую область (гетеротопическая трансплантация) [191, 192]. Такая техника подходит как взрослым женщинам, так и до наступления пубертата. В настоящее время участки коры яичников хранят во многих крупных центрах, и сообщают о более 20 случаях рождения живых детей после ортотопической трансплантации женщинам, выжившим после рака [193–195]. Сохраняются опасения относительно того, не может ли такая манипуляция теоретически привести к трансплантации раковых клеток обратно реципиенту, однако до настоящего времени у человека подобные случаи не описаны. Только время сможет показать, позволит ли эта техника улучшить перспективу в отношении фертильности у женщин, которым проведена комплексная противораковая терапия.

У женщин в возрасте младше 50 лет с развитием недостаточности гонад отмечают двойной эффект — в отношении фертильности и синтеза половых гормонов. Заместительная терапия половыми гормонами рекомендована для уменьшения выраженности «приливов», колебаний настроения и сухости во влагалище, а также для предотвращения снижения костной массы [151]. Влияние заместительной терапии половыми гормонами на частоту сердечно-сосудистых событий у пациенток в возрасте младше 50 лет остается неясным в свете того, что недавно было показано увеличение частоты сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе, получавших гормональную заместительную терапию [196, 197]. Обнадеживает тот факт, что после стратификации данных исследования Инициативы по охране здоровья женщин по возрасту (Women's Health Initiative study data by age) относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний не увеличивался у женщин в возрасте 50–55 лет [198]. Использование гормональной заместительной терапии у женщин в постменопаузе ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы [196].

Вероятно, что последний описанный риск связан с пожизненным применением эстрогенов, и, таким образом, заместительная терапия эстрогенами в возрасте до 50 лет у этих пациенток не сопряжена с повышением риска. Воздействие на молочные железы вследствие рассеивания волн при мантиевидной лучевой терапии при болезни Ходжкина [199, 200] или облучении всего тела перед проведением ТКМ [201] ассоциируется с повышением риска рака молочной железы. Неизвестно, усиливается ли этот риск при заместительной терапии эстрогенами.

Терапия радиоактивным йодом и ось гонад

Несмотря на то обстоятельство, что радиоактивный йод в дозах, используемых для лечения гипертиреоза, оказывает минимальный эффект или никакого влияния на функцию половых желез, его действие на состояние гонад и репродуктивную функцию важно учитывать при лечении дифференцированного рака щитовидной железы, поскольку при этом заболевании терапию радиоактивным йодом проводят в высоких дозах и часто применяют повторно.

В первый год после применения радиоактивного йода по поводу дифференцированного рака щитовидной железы преходящее отсутствие менструаций регистрируют у 8–27% пациенток [202, 203], чаще всего у женщин, которые ближе к периоду менопаузы. В ряде исследований было показано, что в 1-й год после терапии радиоактивным йодом возрастает частота спонтанных и индуцированных аборт [202]. Вместе с тем лечение радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы не ассоциируется со значительным повышением риска долгосрочного бесплодия, выкидышей, индуцированных аборт, мертворождений, неонатальной детской смертности или врожденных дефектов [202–205]. У женщин, получавших терапию радиоактивным йодом, менопауза может наступить несколько раньше, чем у не получавших [202, 205]. В остальном до настоящего времени получено мало данных, которые позволяли бы предполагать значительное побочное действие радиоактивного йода на функции гонад, фертильность или исходы беременности дольше 12 мес.

Дозы радиоактивного йода, применяемые для лечения тиреотоксикоза, приводят к минимальным и преходящим изменениям герминативного эпителия и функций клеток Лейдига у мужчин [206]. Значительных вариаций в отношении концентрации спермы или доли нормальных форм сперматозоидов не отмечено. После лечения дифференцированного рака щитовидной железы у мужчин однократно высокими дозами уровень ФСГ часто повышен через 6 мес, после чего следует его снижение, и к 18 мес у всех пациентов регистрируют нормальные значения [207–210]. Сходным образом содержание ингибина В существенно снижается через 3–6 мес после лечения, а нормализуется через 12 мес [209], что отражает транзиторное нарушение сперматогенеза. Повышение уровня ЛГ происходит значительно реже, показатель возвращается к норме через 12 мес [207, 209]. Концентрация тестостерона остается в норме. После получения суммарной дозы радиоактивного йода выше 14 Гбк у большей части пациентов сохраняется повышение уровня гонадотропинов [207]. При применении в этих дозах часто возникает краткий период олигоспермии [207], хотя существующие данные не подтверждают возможности долгосрочного нарушения фертильности [208, 210].

ПЕРВИЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Действие комплексной противораковой терапии на щитовидную железу представлено в табл. 4.4. Выявление нежелательных эффектов облучения области головы и шеи, главным образом в отношении вторичных опухолей, привело к отказу от лучевой терапии при доброкачественных заболеваниях, включая юношеские угри, зоб, туберкулезный аденит, увеличение вилочковой железы и гиперплазию миндалин. С 1930-х по 1950-е годы в США часто применяли лучевую терапию в малых дозах (2–7 Гр) для лечения таких доброкачественных заболеваний. С 1960-х годов облучение щитовидной и паращитовидной желез проводят практически исключительно при лечении злокачественных новообразований: чаще всего облучение шеи — у пациентов с болезнью Ходжкина и синоназальными карциномами, краниоспинальное облучение — по поводу определенных форм опухолей головного мозга, облучение всего тела — перед ТКМ и в случаях неизбежного рассеивания волн при лечении первичных опухолей мозга.

Ткани щитовидной железы относятся к числу наиболее радиочувствительных тканей организма. После облучения частота нарушений функций щитовидной железы в сочетании с формированием узлов значительно возрастает [211–213]. Вместе с тем абсолютная частота нарушений функций щитовидной железы после облучения остается неясной из-за различия в отношении доз и схем терапии радиоактивным

Таблица 4.4. Обзор действия комплексной терапии рака на состояние щитовидной и паращитовидных желез у пациентов, перенесших рак

Физиологическая система	Воздействие	Патологические изменения	Комментарии
Узлы в щитовидной железе	Облучение области шеи или всего тела	Злокачественные узлы	Риск достоверно повышается после облучения области шеи (относительный риск ~15) [22]. Частота возрастает через 5–10 лет после облучения. Вероятно, возникает «киллерный» эффект при применении доз выше 30 Гр [23]. Риск значительно выше у детей по сравнению со взрослыми и у женщин по сравнению с мужчинами [23]
		Доброкачественные узлы	Повышается частота развития всех случаев доброкачественных заболеваний щитовидной железы [22]. У 20–30% пациентов, которым проводили облучение области шеи, выявляют пальпируемые узлы. Распространенность зависит от времени после облучения, повышается у женщин и при использовании более высокой дозы облучения
Нарушение функций щитовидной железы	Облучение области шеи или всего тела	Гипотиреоз	Выраженный или компенсированный гипотиреоз развивается у 23% пациентов после облучения всего тела и 30–50% пациентов, которым проводили облучение шеи (30–50 Гр) [22]. Гипотиреоз, как правило, возникает в течение 5 лет после облучения. Терапию левотироксином натрия нужно проводить в ранние сроки в связи с гипотезой о том, что повышение уровня ТТГ может привести к раннему развитию рака щитовидной железы
		Гипертиреоз	Описано повышение частоты болезни Грейвса (относительный риск ~8) [22]
Паращитовидные железы	Облучение шеи	Развитие ГПТ в отдаленные сроки	Латентный период составляет 25–47 лет. Описана зависимость от дозы [24]

йодом (длительность и разделение на сеансы), предшествующих операций на щитовидной железе, объема облучаемой железы, длительности наблюдения, выявления нарушений (клинический и биохимический гипотиреоз) и влияния адъювантной терапии [214]. Такая неточность отражается на результатах опроса специалистов по лучевой терапии, которые оценили риск развития клинического гипотиреоза после проведения облучения всей щитовидной железы в дозе 50 Гр как равный 2–50% [215]. Предполагают, что поражение щитовидной железы при облучении связано с непосредственным влиянием на клетки щитовидной железы, иммуноопосредованным воздействием и повреждением малых артериол железы [214].

Нарушение функций щитовидной железы

ГИПОТИРЕОЗ

Первые сообщения о развитии гипотиреоза при проведении лучевой терапии по поводу рака области головы и шеи были опубликованы в 1960-х годах [216, 217]. Гипотиреоз — наиболее частое последствие облучения щитовидной железы и может как характеризоваться клиническими проявлениями, так и протекать в субклинической форме. Облучение шеи в ходе лечения синоназальной опухоли у взрослых, по данным статистики, сопровождается 5-летним риском развития клинического и субклинического первичного гипотиреоза, составляющим 32 и 29% соответственно [141]. При этом в дальнейшем данный показатель существенно не изменяется (рис. 4.9) [141]. Таким образом, в отдаленные сроки частота выявления биохимиче-

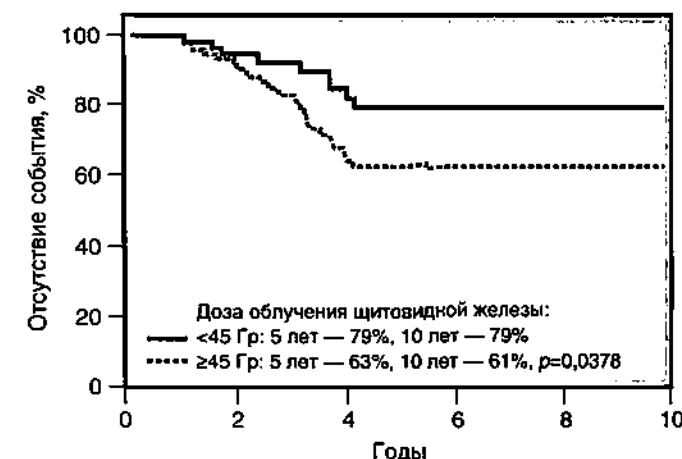


Рис. 4.9. Вероятность отсутствия гипотиреоза у пациентов после лучевой терапии по поводу экстракраниальных злокачественных опухолей головы и шеи. Пациенты разделяются на группы в зависимости от дозы облучения шеи. [Из: Bhandare N., Kennedy L., Malyapa R.S. et al. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. P. 1131–1139; used with permission]

ских признаков первичного гипотиреоза составляет до 60% у пациентов, получивших облучение области шеи по поводу синоназальных опухолей или лимфомы Ходжкина в высоких дозах (30–70 Гр) [125, 213, 214, 218–222]. Сходную частоту регистрируют после краниоспинального облучения по поводу первичных опухолей головного мозга в детстве [47]. Интересно следующее: несмотря на то обстоятельство, что щитовидная железа не располагается непосредственно в области проведения лучевой терапии при облучении черепа по поводу опухолей головного мозга, риск развития гипотиреоза в дальнейшем возрастает [223].

По меньшей мере половина всех случаев гипотиреоза развивалась в течение первых 5 лет после облучения [213, 218, 221, 222, 224, 225], при этом пиковую частоту регистрировали через 2–3 года [218, 221, 222, 224, 225]. В то же время латентный период может быть и дольше [212, 213]. Отмечено дозозависимое увеличение частоты клинически выраженного первичного гипотиреоза [141, 213, 222, 224, 226]. Кроме того, существует обратная связь дозы с длительностью латентного периода до развития дисфункции щитовидной железы [224]. Таким образом, постлучевой гипотиреоз может развиваться в первые 6 мес после высокодозной терапии [218]. Разделение дозы на сеансы оказывает минимальное влияние на риск развития гипотиреоза — в отличие от других радиочувствительных органов [218]. Приблизительно в 20% случаев субклинического гипотиреоза возможны улучшение или нормализация повышенного уровня ТТГ [223, 224].

У взрослых, которым проводили облучение области шеи, не отмечено влияние возраста [141, 219, 221, 227] или пола пациента [219, 221, 226, 227] на риск развития нарушений функций щитовидной железы. Вместе с тем такая патология чаще развивается у пациентов, которым облучение проводили в детстве, по сравнению с теми, кто получал такое лечение во взрослом возрасте [220, 226]. Для детского периода показана обратная взаимосвязь между возрастом проведения лучевой терапии и риском развития гипотиреоза [213, 225, 228]. Важно, что риск развития первичного гипотиреоза зависит от того, какая часть железы подверглась облучению. При этом у тех пациентов, у которых облучению подверглось менее 50% железы, первичный гипотиреоз развивается редко [141, 226]. В соответствии с этими последними данными гипотиреоз чаще развивается у пациентов, которым проводили хирургическую гемитиреоидэктомию в рамках терапии рака до лучевой терапии [229, 230].

Лечение субклинического и клинического гипотиреоза необходимо проводить в ранние сроки с использованием левотироксина натрия. Целью лечения должно быть снижение уровня ТТГ до нижних пределов нормы. В большинстве случаев развития субклинического гипотиреоза вероятно прогрессирование с формированием клинических симптомов болезни, поэтому целесообразно вмешательство на ранних сроках. Более того, даже незначительное повышение содержания ТТГ может означать увеличение риска как доброкачественных, так и злокачественных узлов в щитовидной железе в области облучения [231], при этом применение левотироксина натрия снижает риск. Использование левотироксина натрия для снижения концентрации ТТГ перед облучением предложено как возможный метод подавления обновления клеточной популяции щитовидной железы и, соответственно, уменьшения ее поражения, связанного с облучением. До настоящего времени эффективность такой стратегии не доказана [232].

ГИПЕРТИРЕОЗ

Помимо гипотиреоза, у пациентов после облучения области шеи увеличивается частота развития болезни Грейвса [222, 223], офтальмопатии Грейвса [211, 222, 223] и тиреоидита [212, 222]. Относительный риск гипертиреоза после облучения шеи возрастает в 5–20 раз [213, 222, 233], при этом распределение частоты заболевания по времени соответствует таковому при гипотиреозе, вызванном облучением [213, 222]. Таким образом, статистический риск болезни Грейвса через 10 лет после лучевой терапии составляет приблизительно 2–3% [222, 233]. Гипертиреоз после облучения дозозависим [213], причем его частота возрастает с течением времени после проведения лечения [213]. Возраст проведения лучевой терапии и пол пациента не оказывают влияния на риск развития болезни Грейвса [222]. По клиническим проявлениям офтальмопатия Грейвса после облучения области головы и шеи не отличается от таковой у пациентов, которым лучевую терапию не проводили [233], и развивается как при эутиреоидном, так и при гипертиреоидном статусе [222].

ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Хотя высказывали предположение, что адъювантная терапия может вызывать нарушение функций щитовидной железы или влиять на риск развития гипотиреоза при лучевой терапии [222, 223, 225], окончательного подтверждения этого нет [141, 213, 219, 221, 223, 227]. Применение интерферона и интерлейкина-2 повышает риск развития аутоиммунного гипотиреоза [234, 235]. Как правило, это состояние бывает транзиторным, однако у некоторых пациентов гипотиреоз может длительно сохраняться. Ряд химиотерапевтических препаратов влияет на показатели функций щитовидной железы за счет изменения связывания тиреоидных гормонов. Фторурацил повышает уровень общих трийодтиронина и тироксина, но у пациентов сохраняется эутиреоидный статус: нормальное содержание ТТГ и свободного тироксина. Аспарагиназа снижает выработку тироксин-связывающего глобулина печени и общего тироксина вследствие воздействия на синтез белка и ДНК.

Узлы щитовидной железы

В 1950 г. Даффи (Duffy) и Фитцджеральд (Fitzgerald) сообщили о вероятности того, что облучение щитовидной железы в детстве — этиологический фактор развития рака щитовидной железы в дальнейшем. По данным их наблюдений, в 9 из 28 случаев рака щитовидной железы у детей пациенты ранее подвергались облучению области шеи в низких дозах [236]. С тех пор в ряде эпидемиологических исследований была показана ассоциация между внешним облучением щитовидной железы и развитием

как доброкачественных опухолей щитовидной железы, так и дифференцированного рака [200, 237–240]. Узлы щитовидной железы, обусловленные облучением, в первые 5 лет после воздействия развиваются редко, пиковый уровень дополнительного риска отмечают через 15–20 лет после лучевой терапии [213, 237, 239, 241]. Спустя 20 лет после воздействия относительный риск снижается, однако абсолютный риск продолжает увеличиваться на протяжении по меньшей мере 40 лет [238]. Выявлена практически линейная дозозависимость при применении доз от 0,1 Гр до нескольких грей [237], при этом относительный риск на 1 Гр для карциномы и аденомы возрастает приблизительно от 4 до 8 раз [237]. Риск повышается и при использовании более высоких доз, но более постепенно. Ранние данные показывали, что риск развития рака щитовидной железы линейно зависит от дозы, но результаты недавних исследований подтвердили, что это справедливо только для облучения в дозах от 20 до 29 Гр [242] (рис. 4.10). В дозах выше 30 Гр отмечено снижение дозозависимости, что можно связать с гибелью клеток при облучении высокими дозами [242]. Кумулятивный риск у пациентов, получающих облучение в дозах более 5 Гр, составляет 4–6% через 25–30 лет [237, 239], при этом относительный риск приблизительно в 15–50 раз выше, чем в популяции, в которой не проводили облучение [200, 214, 239]. В отличие от других радиочувствительных эндокринных желез, разделение дозы на несколько сеансов оказывает лишь минимальный эффект на снижение частоты образования узлов [237]. До настоящего времени не показан независимый эффект или очевидное влияние адъювантной химиотерапии на риск развития узлов [237, 239, 242]. Обнаружен половой диморфизм, сходный с таковым в отношении спонтанного развития опухолей у пациентов, не получавших облучение. Развитие опухолей происходит достоверно чаще при облучении в более молодом возрасте [239, 242–244], что отражает более высокую чувствительность растущих тканей к облучению. При воздействии в период лечения онкологических заболеваний у детей риск развития рака щитовидной железы выше при первичном диагнозе нейробластомы или опухоли Вильмса [239], что указывает на возможную предрасположенность таких детей к развитию опухолей.

Приблизительно 2/3 узлов щитовидной железы, которые развиваются после проведения облучения, относятся к доброкачественным, а 1/3 — к злокачественным. Распределение гистологических подтипов рака щитовидной железы после облучения существенно не отличается от такового в популяции в целом, при этом в большинстве

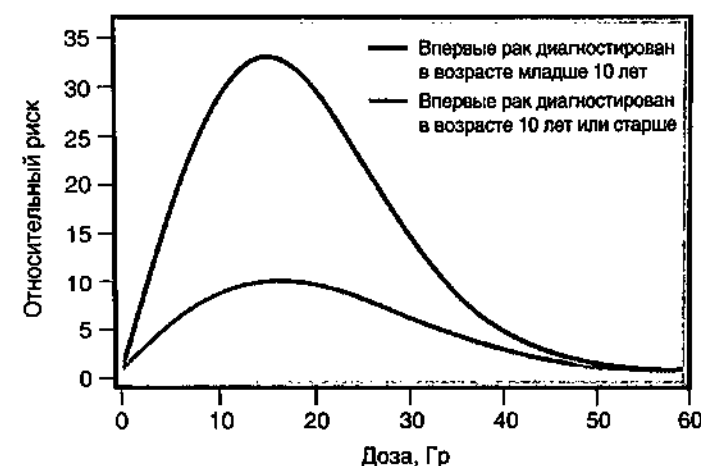


Рис. 4.10. Риск рака щитовидной железы в зависимости от дозы облучения в соответствии с возрастом, когда впервые был установлен диагноз рака. [Из: Sigurdson A.J., Ronckers C.M., Mertens A.C. et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study // Lancet. 2005. Vol. 365. P. 2014–2023]

случаев развивается папиллярный, реже фолликулярный рак [213, 237–239, 241]. По характеру течения эти опухоли не отличаются от не связанных с облучением [244, 245], хотя есть сообщения о том, что регионарные лимфатические узлы поражаются метастазами с большей частотой (до 30%) по сравнению со злокачественными опухолями у пациентов, не получавших облучение [238, 241]. Показано, что ряд RET/PTC-перестроек чаще отмечается при опухолях щитовидной железы, вызванных облучением [246, 247].

Целесообразность использования рутинного УЗИ для мониторинга состояния щитовидных желез у пациентов, которым проводили облучение области шеи, остается предметом спора. Из-за низкой специфичности УЗИ щитовидной железы может оказаться чрезмерно чувствительным методом скрининга, и клиническое значение выявляемых очагов будет неясным [248]. Чтобы подчеркнуть частоту этого явления, необходимо сказать, что УЗИ щитовидной железы у детей, которым проводили облучение по поводу болезни Ходжкина, показало отклонения от нормы во всех случаях, при этом локальные очаги выявлены у 40% пациентов [249]. При обнаружении узлов щитовидной железы во время пальпации или УЗИ показана тонкоигольная биопсия с последующим цитологическим исследованием. Вместе с тем цитологическое исследование может оказаться затруднительным в связи с наличием клеточной атипии [250], связанной с облучением [250], поэтому необходимо быть готовым к проведению диагностической лобэктомии.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Ранние исследования по действию облучения на моделях животных показали, что у 8% облученных крыс развиваются опухоли паращитовидных желез, в то время как у крыс из контрольной группы их не было [251]. Впервые высказали гипотезу о наличии у человека связи между облучением и развитием ГПТ в 1975 г. Rosen и соавт., которые описали развитие радиационного дерматита, полиморфной аденомы подъязычной слюнной железы и ГПТ у молодой женщины, которой проводили облучение области головы и шеи по поводу гирсутизма [252]. Затем последовал ряд наблюдений, в которых облучение в низких дозах с целью лечения доброкачественных состояний ассоциировалось с развитием ГПТ в дальнейшем (см. табл. 4.4). В исследованиях, проводившихся в конце 1970-х и начале 1980-х годов, частота облучения области головы и шеи в низких дозах (<8 Гр) в анамнезе у пациентов, которым по данным хирургического вмешательства или биохимического исследования был установлен диагноз ГПТ, была достоверно выше (11–30%), чем в контрольной популяции (0–8%), включавшей пациентов без ГПТ [253–257]. В более поздних исследованиях вероятность подтверждения полученных данных невелика в связи со все более редким использованием облучения в низких дозах для лечения доброкачественных заболеваний с 1950-х годов. Более того, у пациентов, которым проводили облучение области шеи в низких дозах, частота развития ГПТ составила от 1 до 11%, что достоверно выше, чем в популяции в целом и в контрольных группах [253, 258–260]. Относительный риск ГПТ возрастал на 0,11 на каждый 1 сГр [260]. Наличие взаимосвязи между дозой облучения и риском развития ГПТ подтверждает данные предыдущих наблюдений о существовании причинно-следственной связи. ГПТ, вызванный облучением, протекает доброкачественно и медленно, у многих пациентов нет клинических симптомов [253, 256].

В большинстве исследований рассматривают воздействие облучения в детском или подростковом возрасте. У пациентов среднего возраста, которым проводили облучение области шеи в низких дозах, риск развития ГПТ составлял менее 5% по данным наблюдения через 25 лет, и подавляющему большинству из них оперативное

вмешательство не требовалось [261]. В настоящее время представлено мало надежных данных относительно частоты развития ГПТ после облучения шеи в высоких дозах для лечения злокачественных новообразований, хотя недавно такая связь была описана [262, 263]. Следует отметить, что у пациентов, у которых развился ГПТ, предполагаемая доза облучения щитовидной железы составила лишь 0,9–13,2 Гр. Высказано предположение о том, что «киллерный» эффект высоких доз облучения может предотвращать развитие ГПТ.

Мониторинг уровня кальция и ПТГ в первые 36 мес после облучения шеи в высоких дозах демонстрирует повышение содержания ПТГ при нормальных показателях кальция [264], при этом развитие ГПТ не отмечено.

Латентный период между облучением в низких дозах и развитием ГПТ характеризуется значительной длительностью и, хотя описаны случаи развития заболевания уже через 5 лет после облучения, чаще они проявляются через 24–45 лет [238, 253–255, 258, 259, 265]. Предполагают, что более длительный латентный период характерен для более молодых пациентов [255, 262], хотя возраст, когда проводили облучение, не оказывает значительного влияния на общую частоту развития ГПТ [258, 260]. В популяциях пациентов, которым не проводили облучение, отмечают половые различия, при этом частота ГПТ выше у женщин. Это различие сохраняется и у пациентов после облучения — сходное распределение по полам [253], хотя относительный риск развития ГПТ, вызванного облучением, повышается и у мужчин, и у женщин [258]. ГПТ, вызванный облучением, может быть связан с развитием аденомы или гиперплазии. Изолированные аденомы выявляют приблизительно в 2 раза чаще по сравнению с гиперплазией и вовлечением нескольких желез [238, 255, 257, 260]. Гистологические исследования обычно подтверждают преобладание главных клеток [256, 257], однако описаны случаи со значительной долей оксифильных клеток при аденоме и гиперплазии с гиперфункцией железы [256, 257]. Эти данные трудно интерпретировать в связи с тем, что, как правило, оксифильные клетки остаются нефункциональными. Хотя есть случаи развития рака паращитовидных желез после облучения области шеи [265], они возникают редко и, что удивительно, не зарегистрированы в более крупных исследованиях [253, 254].

Частота выявления синхронных доброкачественных узлов или немедуллярного рака щитовидной железы, по меньшей мере, в 2–3 раза выше у пациентов с ГПТ, вызванным облучением, по сравнению с пациентами, которым не проводили облучение [238, 256, 258, 259, 265–267]. Ассоциация между поражением щитовидной и паращитовидных желез, связанным с облучением, наиболее вероятно, обусловлена чувствительностью обоих эндокринных органов к лучевому воздействию; однако нельзя исключить и генетическую предрасположенность к формированию опухоли под воздействием облучения.

КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Как у больных, которым проводят активную противораковую терапию, так и у пациентов, перенесших такую терапию достаточно давно, возрастает риск поражения костей, который может проявляться снижением костной массы, увеличением частоты переломов и развитием асептического некроза. Как правило, это связано с различными факторами. Влияние оказывают катаболические нарушения, плохое питание, снижение физической активности с весовой нагрузкой, эндокринные нарушения, терапия, направленная на ингибирование половых стероидных гормонов, лучевая терапия, химиотерапия и применение глюкокортикоидов. Риск поражения костей может варьировать даже после проведения лечения по поводу одной и той же опухоли в зависимости от того, какая схема лечения использована, а также при проведении лечения у конкретного пациента.

Цитотоксические химиотерапевтические препараты оказывают прямое и косвенное действие на метаболизм костей. Многокомпонентная химиотерапия непосредственно снижает пролиферацию остеобластов и их функции *in vitro* и *in vivo* [268, 269]. Наиболее надежные данные были получены у пациентов, которым проводили терапию метотрексатом в высоких дозах, на фоне которой было показано неблагоприятное действие на кости как у взрослых, так и у детей. Метотрексат снижает рост костей за счет уменьшения количества клеток — стромальных предшественников, подавляет остеогенез и усиливает формирование жировой ткани, дифференциацию из мезенхимальных стволовых клеток, а также образование остеокластов [270–272]. У детей метотрексат вызывает боли в костях, остеопению и повышает частоту переломов, при этом максимальный риск обнаружен при наивысших кумулятивных дозах [273, 274]. Косвенное действие химиотерапии на костную массу обусловлено возникновением эндокринной дисфункции, преимущественно гонадной недостаточности.

При добавлении в схему лечения рака глюкокортикоидов, обладающих иммуносупрессивным, противоопухолевым, антилейкемическим или противорвотным действием, отмечают прямое действие на кости, что вызывает снижение образования костей и увеличение костной резорбции. Косвенное неблагоприятное действие глюкокортикоидов связано с нарушением функций гонад, снижением всасывания кальция в кишечнике, развитием стероид-индуцированной миопатии и уменьшением синтеза 1,25-дигидроксивитамина D₃ [275]. Снижение МПК и увеличение риска переломов носят дозозависимый характер как у детей, так и у взрослых [276, 277].

Не получено надежных данных, которые позволяли бы предположить прямое действие лучевой терапии на костную массу. Вместе с тем описано, что лучевая терапия оказывает ряд эффектов в отношении костей (как было освещено выше). В детстве при проведении рентгенотерапии нарушается рост облученной кости. Существуют также данные о том, что после облучения кости становятся устойчивы к остеонаблюдательному эффекту гормона роста. Косвенное действие рентгенотерапии может приводить к эндокринной дисфункции и, как следствие, к низкой костной массе.

Дети, перенесшие рак

Поступал ряд сообщений о снижении костной массы у подростков и детей старшего возраста, перенесших рак. Данные по пациентам, перенесшим опухоль мозга, из Childhood Cancer Survivors Study (Исследование по детям, перенесшим рак) указывают на увеличение относительного риска остеопороза в 25 раз [9]. У людей, перенесших в детстве лейкоз и лимфому, также отмечают снижение костной массы [278, 279], хотя эти данные фигурируют не во всех исследованиях [280, 281], и создается впечатление, что очень низкую МПК выявляют сравнительно редко [282, 283]. При обнаружении низкой костной массы наиболее часто была показана связь с облучением черепа или краниоспинальным облучением в высоких дозах, а также с дефицитом гормона роста [279, 282]. Важно отметить, что у детей, получавших лечение по поводу ОЛЛ, риск переломов увеличивается в 2–6 раз и достигает максимума во время и сразу после ранних интенсивных фаз лечения [284, 285]. Независимо от показателей костной массы, у детей, получавших лечение по поводу ОЛЛ, важным заболеванием опорно-двигательного аппарата бывает асептический некроз — с момента внедрения дексаметазона как стандартного глюкокортикоида для схем лечения [286, 287].

Несмотря на то обстоятельство, что существует вероятность снижения костной массы в качестве отдаленного последствия терапии рака в детском возрасте, важно оценить риск для каждого пациента. Благодаря этому мы можем выявить пациентов с наибольшим риском, а также тех, кто нуждается в дальнейшем обследовании и наблюдении. При наличии значимых факторов риска на фоне отсутствия рецидивов необходимо провести ДЭРА для определения исходных данных и с целью

дальнейшего мониторинга состояния. Интерпретацию результатов ДЭРА в детском возрасте следует проводить осторожно, поскольку костная масса зависит от возраста, роста и стадии полового созревания ребенка. С учетом описанных выше вариаций порог МПК, ниже которого повышается риск переломов у детей, перенесших рак, неизвестен. Таким образом, диагноз остеопороза не следует устанавливать на основе изолированных денситометрических критериев у детей и подростков. Для такой диагностики необходимо наличие клинически значимых переломов в анамнезе в сочетании с низким содержанием минералов в костях или низкой МПК (Z-показатель ниже –2,0, скорректированный по возрасту, полу и антропометрическим параметрам) [288].

Костная масса у детей, перенесших рак, увеличивается на протяжении подросткового возраста и в молодом взрослом возрасте [282], что, вероятно, отражает улучшение общего состояния здоровья, питания и половое созревание в случае его задержки. Значительный вклад в снижение костной массы оказывает дефицит гормонов (СТГ, стероидных половых гормонов). За последние 20–30 лет значительно улучшились возможности по раннему распознаванию дефицита гормонов и началу заместительной терапии, что оказало благоприятное действие на состояние костей. При отсутствии переломов ведение большинства детей, перенесших рак, с низкой костной массой должно включать коррекцию образа жизни, в том числе улучшение питания и упражнения с весовой нагрузкой. Следует оптимизировать уровень витамина D. С интервалом 2–4 года необходимо проводить повторную ДЭРА, причем интервал должен зависеть от выраженности дефицита набора костной массы. В случае повторных патологических переломов необходимо выполнить ДЭРА, провести беседу на тему оптимизации образа жизни и восстановить нормальный уровень витамина D. При сочетании патологических переломов с низкой костной массой нужно рассмотреть возможность проведения фармакологического лечения. Как правило, в качестве первой линии терапии рассматривают бисфосфонаты для перорального или внутривенного применения. У детей наибольший опыт был получен с использованием ламидроновой кислоты. Пациентам, которым проводили облучение костей, терипаратид противопоказан в связи с теоретической возможностью повышения риска развития остеосаркомы [289]. На данный момент недостаточно опыта применения деносумаба для снижения частоты патологических переломов у детей, перенесших рак, и в связи с этим его рекомендовать нельзя.

Взрослые пациенты, перенесшие рак

Хорошо известно, что неблагоприятное действие ИА и ААТ на скелет — одна из ведущих причин значимой потери костной массы у взрослых, перенесших рак. Также отмечено повышение риска остеопороза в 2–4 раза после ТКМ [287, 290, 291], в то время как пациенты, перенесшие лимфому, лейкоз и рак яичка, характеризуются нормальной костной массой [292–294]. Большинство исследований, проведенных на пациентах, получавших терапию во взрослом возрасте, указывает на тот факт, что химиотерапия оказывает минимальное воздействие на костную массу.

При отсутствии эндокринных нарушений (ИА, ААТ, гонадная недостаточность и т.д.) клинически значимое поражение костей у взрослых, перенесших рак, возникает редко. В то же время у многих таких пациентов присутствуют многочисленные факторы риска. В связи с этим важно выявлять и проводить скрининг пациентов из группы риска, поскольку существуют эффективные стратегии снижения частоты переломов. На наличие остеопороза указывает T-показатель менее –2,5 по данным денситометрии костей. Вместе с тем однократное измерение плохо коррелирует с риском перелома у пациента. Это наблюдение отчасти связано с тем фактом, что на данные ДЭРА может повлиять ряд показателей, включая рост пациента, ИМТ, дегенеративные

изменения скелета и предшествующие переломы позвонков. Кроме того, факторы, вызывающие вторичный остеопороз, включая терапию глюкокортикоидами и предшествующую противораковую терапию, могут изменять связь между переломами и МПК. Для более точной оценки риска переломов у пациента следует использовать шкалу FRAX Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [295]. Однако данный инструмент неприменим у пациентов моложе 40 лет.

Если FRAX показала повышение риска переломов в ближайшие 10 лет, пациенту необходимо изменить образ жизни и нормализовать уровень витамина D. Рекомендации по коррекции образа жизни должны включать упражнения с весовой нагрузкой, коррекцию диеты с употреблением повышенного количества кальция, а также отказ от курения и употребления алкоголя. У пациентов с патологическими переломами или повышением показателя FRAX следует оценить необходимость проведения лекарственной терапии. В Великобритании FRAX использует Национальная группа по рекомендациям лечения остеопороза (NOGG — от англ. National Osteoporosis Guideline Group), которые предоставляют информацию о порогах для проведения вмешательства у пациента в зависимости от его данных. Вместе с тем окончательное решение о начале терапевтического вмешательства принимает лечащий врач. В качестве стартовой лекарственной терапии используют пероральные или внутривенные бисфосфонаты, выбор зависит от предпочтения врача и пациента. В настоящее время данных за применение деносуема у этих пациентов недостаточно.

АНТИАНДРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Адекватное применение ААТ у пациентов с далеко зашедшим или агрессивным раком предстательной железы может улучшить общую выживаемость. Вместе с тем использование ААТ ассоциируется с рядом неблагоприятных последствий, включая снижение костной и мышечной массы, быструю утомляемость, повышенное потоотделение и горячие «приливы», метаболический синдром (увеличение массы тела, инсулинорезистентность), ухудшение когнитивной деятельности, гинекомастию и сексуальную дисфункцию. В настоящее время обсуждают вопрос о том, приводит ли накопление этих изменений к возрастанию риска сердечно-сосудистых нарушений и, соответственно, смертности в отдаленные сроки.

Результаты проспективных исследований по оценке костной массы у пациентов, которым проводили ААТ, показали снижение МПК на 5–10% за первый год лечения [296, 297]. Данные эпидемиологических исследований подтверждают значительное повышение частоты переломов, при этом относительный риск составляет от 20 до 50% [298, 299]. В ряде исследований изучали возможность профилактического применения препаратов для нормализации костной массы и предотвращения переломов. Рандомизированные исследования, которые позволили бы подтвердить благоприятное действие кальция и добавок, содержащих кальций и витамин D, у этих пациентов не проводили, однако представляется разумным, чтобы мужчины, которым назначили ААТ, получали, по меньшей мере, 1200 мг кальция с пищей или пищевыми добавками, а также 800–1000 ЕД витамина D в добавках. В ряде рандомизированных исследований изучают влияние терапии бисфосфонатами на костную массу при одновременном проведении ААТ. В целом применение бисфосфонатов приводит к сохранению костной массы или небольшому ее увеличению, при этом наибольший эффект показан в исследованиях, где применяли алендроновую или золедроновую кислоту [300, 301]. В опубликованном недавно систематическом обзоре и метаанализе по применению бисфосфонатов у мужчин, получающих ААТ, показан достоверный эффект в отношении предотвращения остеопороза и переломов [302]. В крупном рандомизированном исследовании на мужчинах, получающих ААТ, гуманизированные моноклональные антитела к RANKL — препарат деносумаб повысил МПК в поясничном отделе позвоночника (5,6% за 24 мес), шейке бедра и лучевой кости. Кроме того, через

36 мес деносумаб снижал частоту развития новых переломов позвоночника (относительный риск 0,38) [303]. Было показано, что селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов ралоксифен и торемифен снижают потерю костной массы у мужчин, получающих ААТ, в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости [304, 305]. Также было показано, что торемифен снижает частоту новых переломов позвонков приблизительно на 50%. Таким образом, существует несколько вариантов подхода к терапии для предотвращения снижения костной массы у мужчин, получающих ААТ. Перед лечением необходимо выполнить сканирование (ДЭРА) с последующим наблюдением через 12 мес для оценки риска переломов [306]. В тех случаях, когда 10-летний риск перелома бедра превышает 3% по данным шкалы FRAX, мужчины, получающие ААТ, помимо использования добавок, содержащих кальций и витамин D, должны принимать деносумаб (60 мг подкожно каждые 6 мес), или золедроновую кислоту (5 мг внутривенно ежегодно) или алендроновую кислоту (70 мг внутрь еженедельно).

В первые 12 мес ААТ (в среднем) у пациентов отмечают увеличение массы тела приблизительно на 2% и жировой массы на 9%, снижение безжировой массы тела на 3% [307]. Возрастает уровень триглицеридов и ЛПВП, снижается чувствительность к инсулину [307, 308]. Риск развития сахарного диабета повышается на 30–40% [309, 310]. Несмотря на наличие качественных эпидемиологических данных, которые указывают на тот факт, что метаболические изменения приводят к повышению риска артериальных и венозных сосудистых событий [309–311], влияние на риск смерти от сосудистых причин изучено хуже [312]. Неблагоприятное действие на сосуды чаще отмечают у больных, получающих агонисты ГнРГ, по сравнению с пациентами, которым была проведена орхиэктомия [309], и теми пациентами, которые получают антагонисты ГнРГ (дегареликс) [313]. При необходимости вмешательства лечение сахарного диабета, увеличение массы тела и повышение уровня триглицеридов у мужчин на ААТ не отличаются от такового у пациентов, которые не получают такую терапию. Высказано предположение, что ряд последствий со стороны метаболизма можно уменьшить за счет физических упражнений, что также помогает поддерживать мышечную массу [314, 315], хотя степень воздействия точно неизвестна. Перспективным представляется применение метформина, хотя на данный момент недостаточно доказательств того, что его рутинное использование позволяет улучшить проявления со стороны метаболизма [314]. Всем пациентам, получающим ААТ, необходимо дать рекомендации по коррекции образа жизни в отношении физической активности. Программа упражнений с отягощением может позволить дополнительно уменьшить выраженность утомляемости, связанной с ААТ [316].

Вазомоторные «приливы» могут оказать значительное неблагоприятное действие на качество жизни. Показан эффект габапентина в дозе 900 мг в сутки, венлафаксина 75 мг в сутки, медроксипрогестерона 20 мг в сутки и ципротерона 100 мг в сутки [317, 318]. Также обнаружено уменьшение вазомоторных симптомов в ряде небольших неконтролируемых исследований, в которых применяли акупунктуру. Частота развития гинекомастии может достигать 85% на фоне ААТ, но она снижается при профилактическом применении тамоксифена или однократном сеансе облучения (10–15 Гр) [319, 320]. Такой подход можно применять и при возникновении тяжелой выраженной гинекомастии уже во время проведения ААТ [321].

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ

Комплекс фермента ароматазы (CYP19) играет ключевую роль в биосинтезе стероидных гормонов на этапе превращения предшественников андрогена в эстрадиол. Ароматаза присутствует в яичниках, жировой ткани, мышцах, головном мозге, молочных железах и костях. Подавление этого ферментного комплекса с помощью доступных в клинической практике ИА приводит к выраженному дефициту андрогенов как на системном уровне, так и на тканевом, в том числе в отношении микроокружения кост-

ной ткани. Исследования *in vivo* с ингибированием ароматазы с использованием трех доступных ИА (анастрозола, летрозола и эксместана) у женщин в постменопаузе показало снижение активности фермента более чем на 98% [322]. С физиологической точки зрения эстрогены уменьшают резорбцию костной ткани за счет ингибирования дифференцировки ранних предшественников остеобластов и остеокластов. В основе этого действия лежат супрессия RANKL и индукция остеопротегерина [323, 324] (рис. 4.11). И напротив, дефицит эстрогенов приводит к уменьшению клеточной гибели остеокластов и остеобластов, активации системы RANKL и нарастанию остеокластогенеза.

Применение ИА у пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза. В настоящее время в соответствии с рекомендациями целесообразно использование ИА в виде монотерапии на протяжении 5 лет или после терапии тамоксифеном в качестве стандартного адъювантного лечения у женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным инвазивным раком молочной железы [325]. Почти у 50% женщин, которым начинают терапию ИА, в короткие сроки появляются новые вазомоторные симптомы или проявления со стороны суставов, что часто приводит к прекращению терапии [326, 327]. Более серьезные проблемы связаны с тем, что глубокое подавление активности эстрогенов, вызываемое этими препаратами, приводит к значительному снижению костной массы, что становится причиной остеопороза и переломов. Потеря костной массы сильнее на участках с более высоким содержанием трабекулярной кости (например, в позвоночнике) по сравнению с участками с большим содержанием кортикальной кости, например бедра. Наибольшую проблему эти эффекты представляют у женщин в постменопаузе, у пациенток в пременопаузе, у которых возник дефицит эстрогенов в результате химиотерапии, а также у пациентов, получающих стероидные гормоны в рамках схемы лечения. Следует понимать, что как глюкокортикоиды, так и ИА предрасполагают к переломам при повышенной костной массе по данным ДЭРА — по сравнению с традиционно отмечаемыми при постменопаузальном остеопорозе (Т-показатель менее -2,5). За первые 12–24 мес после начала терапии ИА костная

масса снижается на 3–5% в позвоночнике и на 2–5% в бедренной кости [322, 328, 329]. Следует отметить, что у пациента с нормальной костной массой начало терапии ИА редко приводит к развитию остеопороза. Снижение костной массы и сопутствующие изменения качества кости выражаются в увеличении частоты переломов по сравнению с нелечеными пациентами, а также с пациентами, получающими тамоксифен [328, 330, 331]. Ожидаемая частота переломов может варьировать в разных исследованиях и на протяжении периода наблюдения. Интерпретация результатов этих исследований затруднена в связи с тем, что в большинстве из них проводят сравнение с тамоксифеном — препаратом, оказывающим защитное действие в отношении костной массы и снижающим частоту переломов [332]. По данным долговременных исследований частота переломов в течение 5 лет у пациентов, принимающих ИА, на 40–50% выше, чем у принимающих тамоксифен [333–335]. Частота переломов также превышает таковую в контрольной популяции, однако в меньшей степени [336]. Через 6 мес после прекращения терапии ИА снижение костной массы подвергается обратному развитию, и риск переломов возвращается к норме [337, 338].

Терапия бисфосфонатами позволяет уменьшить потерю костной ткани за счет мощного ингибирования действия остеокластов — основной причины снижения костной массы при дефиците эстрогенов. Таким образом, эмпирически представляется, что бисфосфонаты могут дать возможность уменьшить вызванное ИА снижение костной массы. Исследования по применению ризедроновой и ибандроновой кислот внутрь в качестве адъювантной терапии в сочетании с использованием ИА по поводу рака молочной железы через 12 мес показало улучшение МПК на 2–3% в поясничном отделе позвоночника и на 0,4–2% в бедренной кости по сравнению с исходными значениями [339, 340].

Внутривенное применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг 1 раз в 6 мес на протяжении до 5 лет обеспечивает сохранение МПК в позвоночнике и бедренной кости выше исходного уровня, что на 6–8% выше показателя МПК при изолированном применении ИА [341, 342]. К настоящему времени в исследованиях не было показано снижение частоты переломов при использовании бисфосфонатов, поскольку данные исследования не обладали достаточной мощностью для подтверждения данной конечной точки. Применение бисфосфонатов одновременно с ИА обеспечивало предотвращение снижения МПК в большей степени, чем откладывание лечения до момента существенного снижения МПК или развития переломов [342]. Вместе с тем частота переломов при использовании этих двух стратегий лечения не различается. При назначении моноклонального антитела к RANKL деносумаба действие на МПК существенно не отличается от такового для бисфосфонатов [343, 344]. Возможности исследований по применению терипаратида при индуцированном снижении костной массы ограничены тем фактом, что большинство пациентов получали в рамках своего лечения лучевую терапию, которую считают относительным противопоказанием к применению терипаратида.

Разработан ряд рекомендаций по ведению пациентов с потерей костной массы, связанной с терапией ИА, которые по большей части соответствуют друг другу [345–347]. Необходимо обследовать всех женщин в постменопаузе перед проведением терапии ИА для оценки риска остеопороза и развития переломов. Следует дать пациентам рекомендации по коррекции образа жизни, включая регулярное упражнение с весовой нагрузкой, отказ от курения и уменьшение приема алкоголя. Нужно применять пищевые добавки с содержанием витамина D и кальция, содержащие не менее 800 ЕД колекальциферола. Необходимо провести ДЭРА-денситометрию костей перед началом терапии и оценить риск переломов с помощью шкалы FRAX ВОЗ [295]. Всем женщинам с остеопорозом назначают адъювантную терапию бисфосфонатами. Женщинам с остеопенией показана адъювантная терапия бисфосфонатами при наличии дополнительных факторов риска переломов. При отсутствии таких рисков

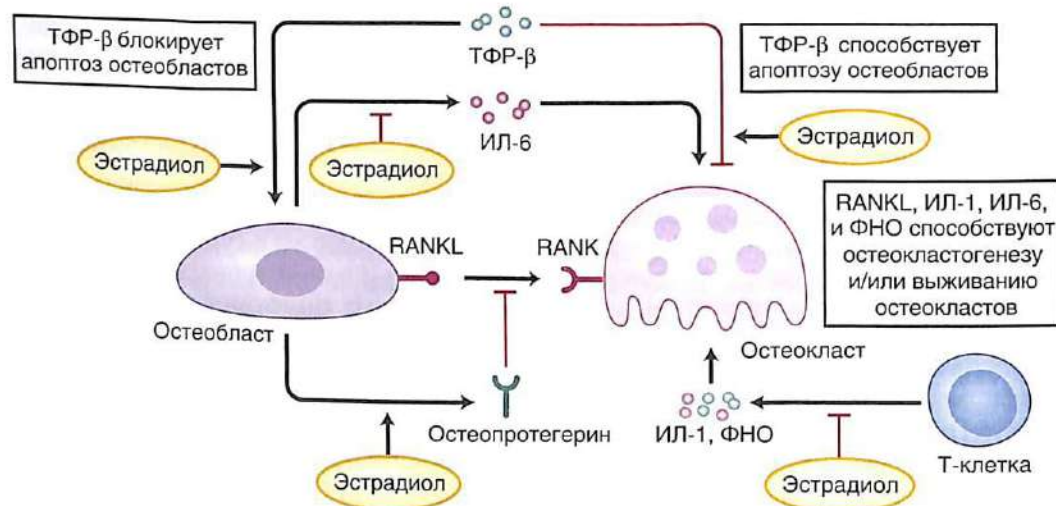


Рис. 4.11. Влияние эстрадиола на функции клеток костной ткани. Эстрадиол стимулирует действие трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) на остеокласты и остеобласты, одновременно ингибируя апоптотический эффект интерлейкина-6 (ИЛ-6) и синтез Т-клетками ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО). Таким образом, в условиях дефицита эстрогенов оказывается больше активных длительно живущих остеокластов, в то время как срок жизни остеобластов снижается. RANK — активатор рецептора ядерного фактора- κ B; RANKL — лиганд RANK. [Перерисовано из: Coleman R.E., Rathbone E., Brown J.E. Management of cancer treatment-induced bone loss // Nat. Rev. Rheum. 2013. Vol. 9, N 6. P. 365–374]

необходимо проводить ДЭРА-сканирование каждые 12–24 мес. и при снижении показателя Т менее –2,0 или в тех случаях, когда ежегодная потеря костной массы превышает 4–5%, необходимо назначить бисфосфонаты.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СОСУДИСТЫЙ РИСК

Данные эпидемиологических исследований показывают, что у детей, перенесших рак, повышается риск, связанный с заболеваниями и смертностью, на протяжении последующих 10–15 лет. При этом у пациентов с длительностью выживания больше 5 лет риск смертности возрастает приблизительно в 10 раз [348, 349]. После исключения случаев смерти, связанных с рецидивом или прогрессированием основной первичной опухоли, сохраняется повышение риска смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных причин, а стандартизованный показатель смертности остается увеличенным в 5–8 раз [348, 349]. При сравнении с контрольной группой, включающей братьев и сестер, у детей, перенесших болезнь Ходжкина, лейкоз и опухоли мозга, повышен риск инсульта в отдаленные сроки [350, 351], а относительный риск составляет 4,3; 6,4 и 29,0 соответственно [355, 351]. Исследование демографических показателей и показателей, связанных с лечением, продемонстрировало, что увеличение частоты сосудистых заболеваний максимально выражено у пациентов, которым проводили облучение грудной клетки и позвоночника [348] или терапию антрациклинами [352]. Относительное значение этих механизмов для повышения риска сосудистых заболеваний у детей, перенесших рак, на данный момент неясно. У пациентов, получавших антрациклины, нарушается функция левого желудочка [92, 94, 353, 354], при этом наиболее значимым фактором риска развития кардиомиопатии в отдаленные сроки после применения антрациклинов бывает общая кумулятивная доза препарата [92, 94, 353]. Токсическое действие антрациклинов на сердце не позволяет объяснить повышение сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов, которые не получали препараты этого класса.

У детей, перенесших рак, отмечают увеличение количества традиционных и нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска в сочетании с метаболическим синдромом, что, как считают, играет ключевую роль в предрасположенности к атеротромбозу. Убедительно показаны случаи нарушения строения тела у детей, перенесших рак. Значительно повышается распространенность ожирения [355–360], при этом преобладает центральное распределение жировой массы [361]. В детском возрасте ожирение развивается в период между проведением лечения и достижением окончательного роста [356, 362, 363], определенную роль оказывает облучение черепа [363]. Наиболее выраженное ожирение регистрируют у детей, которым проводили терапию в более младшем возрасте [356].

У детей, перенесших рак достаточно давно [359], а также у реципиентов костного мозга в детском возрасте [364] повышено содержание глюкозы натощак и инсулина. Данные проспективных исследований в отношении толерантности к глюкозе показывают достоверное увеличение частоты гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета на 18% [365]. Дислипидемия – важный фактор развития сосудистых заболеваний. У детей, перенесших рак, регистрируют нарушение липидного профиля, которое характеризуется повышением уровня ЛПНП и аполипопротеина В, соотношения общего холестерина/ЛПВП и уровня триглицеридов в сочетании со снижением концентрации ЛПВП [359, 361, 364]. Также в некоторых [361], но не во всех исследованиях [358, 359, 365] обнаружено нарушение показателей артериального давления у детей, перенесших рак (опухоли головного мозга). У пациентов, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание, развитие инсулинорезистентности ассоциируется с ожирением, отклонением показателей ЛПВП и гипертриглицеридемией, что соответствует диагнозу метаболического синдрома.

У людей, перенесших рак, повышается концентрация в плазме крови нетрадиционных факторов риска, включая фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора пламиногена-1 и С-реактивный белок, но данные в этой области ограничены, и на их основании нельзя сделать четких выводов. Сосудистые нарушения в раннем возрасте можно подтвердить результатами визуализации крупных артерий. В исследованиях молодых взрослых, перенесших болезнь Ходжкина, которым проводили облучение шеи, частота патологических изменений со стороны сонных артерий (26 против 3% в контроле) и толщина комплекса «интима-медиа» повышаются по сравнению с пациентами контрольной группы [367]. У детей в отдаленные сроки после перенесенной опухоли мозга также отмечают повышение толщины комплекса «интима-медиа» в каротидном синусе [361].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Разработка эффективной процедуры трансплантации костного мозга (ТКМ), главным образом для лечения лейкозов, лимфом и миеломной болезни с неблагоприятным прогнозом и рецидивами, привела к улучшению выживаемости взрослых и детей с гемобластозами. ТКМ подразумевает аллогенную и аутогенную трансплантацию стволовых клеток из костного мозга или периферической крови. Комплексный режим лечения перед проведением ТКМ в процессе его выполнения, необходимый для достижения значимых результатов по излечению, должен включать комбинированную химиотерапию, часто с использованием высокодозных алкилирующих средств, облучения всего тела и иммуносупрессивных препаратов. Относительная частота неблагоприятных явлений в отдаленные сроки при назначении этих схем терапии выше, чем можно было бы ожидать в отношении ее отдельных компонентов, что указывает на возможный синергизм токсического действия компонентов лечения на нормальные ткани.

Рост и соматотропный гормон

У детей, которым проводили облучение всего тела в рамках подготовки к ТКМ, происходит значительное нарушение скорости роста и показателя роста ± стандартное отклонение [368–373]. Интерпретация действия облучения всего тела на скорость роста затруднена в связи с тем, что часто перед проведением ТКМ облучают череп [372, 374]. Как сам рост, так и его скорость существенно нарушаются при комбинированном использовании облучения черепа и всего тела по сравнению с изолированным применением поledного метода [369, 371–373]. При облучении всего тела, проводимого в один сеанс, происходит более выраженное нарушение роста по сравнению с разделением этой манипуляции на несколько сеансов [369, 370, 375]. Неблагоприятное действие облучения всего тела на рост показано в первый год после ТКМ у пациентов, которым также проводили облучение черепа, но в его отсутствие эффект может наступить только через несколько лет [371]. Среднее относительное изменение роста (коэффициент стандартного отклонения) в период между ТКМ и достижением окончательного роста у детей, которым проводили облучение черепа + облучение всего тела за один сеанс: только облучение всего тела за один сеанс; облучение всего тела в несколько сеансов и при отсутствии облучения составляет –2,0; –1,4; –0,9 и –0,1 соответственно [376]. Важно, что степень снижения роста после облучения всего тела выше в тех случаях, когда его проводят в более молодом возрасте [372, 373].

Облучение всего тела при отсутствии облучения черепа приводит к недостаточности СТГ (средний стимулированный уровень СТГ меньше 20 мЕД/л, или 6,7 мкг/л) у 7–66% детей, которым проводят ТКМ, а при оценке показателя только у детей с нарушением роста дефицит гормона роста отмечают в 60–95% случаев [55, 368–371, 374,

377, 378]. Более значительное различие по частоте дефицита СТГ связано с использованием разных дизайнов исследования и популяций пациентов. Данные о сравнении пациентов, которым проводили облучение всего тела за один и несколько сеансов, показывают, что разделение дозы облучения на сеансы снижает риск развития недостаточности СТГ [370]. В условиях нарушения секреции СТГ в исходе облучения всего тела заместительная терапия гормоном роста значительно улучшает скорость роста [369, 371, 379]. В отличие от данных наблюдений у детей, доза в период облучения всего тела 10–13,2 Гр до проведения ТКМ не вызывала дефицита СТГ во взрослом возрасте [132].

Помимо снижения окончательного роста у взрослых, перенесших ТКМ в детстве, возникают другие поражения скелета. Сообщают о нарушениях пропорций строения позвоночника после проведения облучения всего тела в детстве [374, 379], что указывает на то обстоятельство, что этот метод в большей степени влияет на позвоночник по сравнению с длинными костями. Облучение позвоночника, терапия глюкокортикоидами, дефицит половых стероидных гормонов и недостаточность СТГ в детстве [108, 380] ассоциируются с замедлением роста костей в детском возрасте. Данных по пиковой массе костей у взрослых, перенесших ТКМ в детстве, нет, хотя вероятно, что нарушение роста костей приведет к меньшей по сравнению с генетической пиковой массе костей, а это в отдаленные сроки приводит к повышению риска остеопороза и патологических переломов у этих пациентов. У молодых взрослых, которым проводят ТКМ, показатель МПК позвоночника и бедренной кости временно снижается и вновь улучшается в течение последующих 2 лет [381].

Гипопитуитаризм

Несмотря на большой объем информации относительно влияния ТКМ в детстве на ось гормона роста, данных о ее воздействии на другие гормоны передней доли гипофиза значительно меньше. При проведении теста с метирапоном нарушения оси кортизола были выявлены у 24% пациентов, однако во всех случаях симптомов не было [375]. Полученные результаты, вероятно, отражают особенности использованного теста, который характеризуется большим количеством ложноположительных результатов даже у здоровых людей. По данным применения инсулинотолерантного теста были показаны нормальные значения по оси кортизола для всех [368, 370, 371] или почти всех [55, 377] пациентов. В тех случаях, когда были зарегистрированы нарушения ответа кортизола, пациенты принимали глюкокортикоиды в период исследования или раньше по поводу реакции «трансплантат против хозяина» [377]. Если недостаточность кортизола выявляется, она обычно формируется в отдаленные сроки (через 5–10 лет после облучения). Неясно, какова истинная частота развития дефицита кортизола у взрослых, перенесших злокачественные новообразования и ТКМ в детстве. Данных по уровню пролактина у реципиентов ТКМ немного, но его повышение встречается редко, носит легкий и бессимптомный характер [55, 132]. Облучение всего тела в дозе 10–13,2 Гр до проведения ТКМ во взрослом возрасте не приводит к развитию гипопитуитаризма [132].

Первичное поражение щитовидной железы

Нарушение функций щитовидной железы происходит у многих детей и взрослых, перенесших ТКМ. В отношении функционирования щитовидной железы, как и дефицита СТГ, после облучения всего тела в детстве показан значительный разброс данных (5–43%) [55, 368, 370, 371, 374, 375, 378]. Субклинический гипотиреоз развивается гораздо чаще, чем клинически выраженный [132, 382]. Описано развитие тиреоидита

и гипертиреоза при воздействии на щитовидную железу при облучении всего тела [382, 383]. Нарушение функций щитовидной железы чаще происходит у пациентов после облучения всего тела, проводимого за один сеанс, чем после облучения всего тела, разделенного на несколько сеансов [55, 374, 377], а также у больных, которым выполняли ТКМ в более молодом возрасте [382]. Несмотря на то обстоятельство, что нарушение функций щитовидной железы выявляют у многих пациентов, транзиторное повышение ТТГ, которое разрешается в период наблюдения, регистрируют сравнительно часто [374, 377, 382].

При воздействии облучения на щитовидную железу значительно возрастает риск развития как доброкачественных узлов, так и рака [237–239]. Стандартный показатель частоты развития рака щитовидной железы после ТКМ с предшествующим облучением всего тела приблизительно в 7–8 раз выше, чем в популяции в целом [384] (рис. 4.12). Риск значительно повышается при облучении в более молодом возрасте [384, 385] (см. рис. 4.12). Латентный период между ТКМ и диагностикой рака щитовидной железы обычно превышает 5 лет, однако сообщают о случаях развития рака

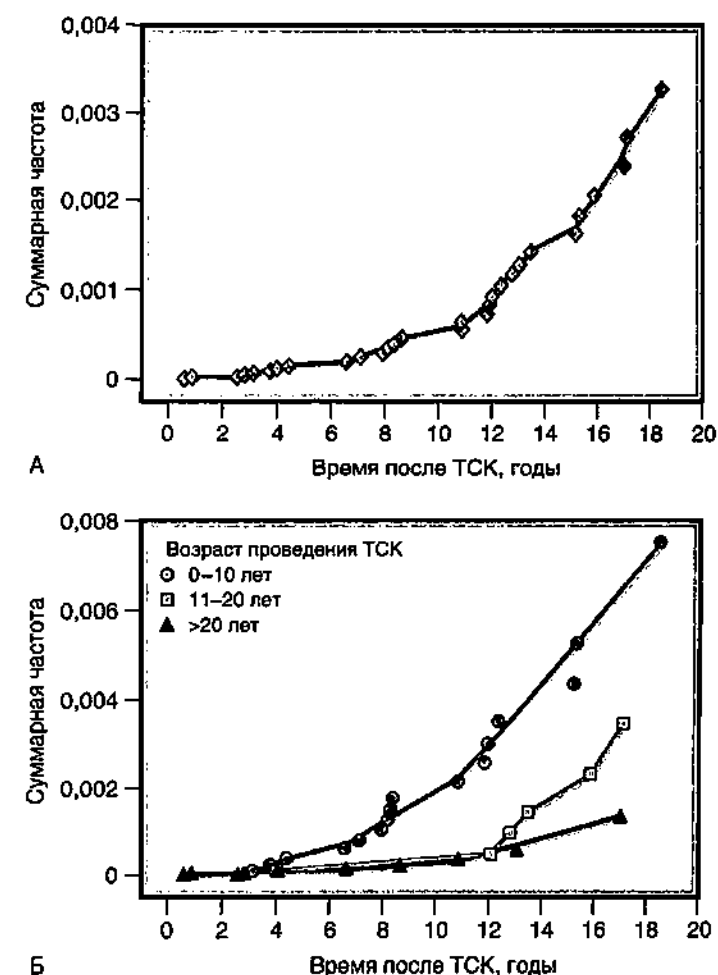


Рис. 4.12. А — суммарная частота развития рака щитовидной железы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТСК); Б — суммарная частота развития рака щитовидной железы в зависимости от возраста проведения трансплантации. [Из: Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F. et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 2449–2454]

в первые несколько лет после облучения всего тела [384–386]. Почти во всех случаях заболевание протекает субклинически [386]. По данным гистологического исследования, в большинстве случаев появлялся папиллярный рак, а также описано несколько случаев фолликулярного рака [384, 386]. ТТГ способствует росту клеток щитовидной железы, и у больных дифференцированным раком щитовидной железы подавление ТТГ с использованием левотироксина натрия снижает частоту рецидивов и смертности. У пациентов, которым проводили облучение всего тела, повышение содержания ТТГ при субклиническом гипотиреозе считают этиологическим фактором риска развития рака щитовидной железы, поэтому им рекомендована терапия левотироксином натрия. С учетом того что развитие субклинического гипотиреоза после ТКМ по большей части носит преходящий характер, у многих пациентов в дальнейшем терапию левотироксином натрия можно будет прекратить. Данных относительно успеха при отмене препарата после лечения субклинического гипотиреоза, связанного с облучением всего тела в более ранние сроки, нет.

Недостаточность половых желез

Яичники особенно чувствительны к радиационному повреждению. Облучение всего тела (10–15 Гр) в комбинации с химиотерапией гонадотоксичными препаратами практически неизбежно приводит к недостаточности яичников [55, 132, 387] (рис. 4.13). Недостаточность яичников в детском возрасте приводит к замедлению

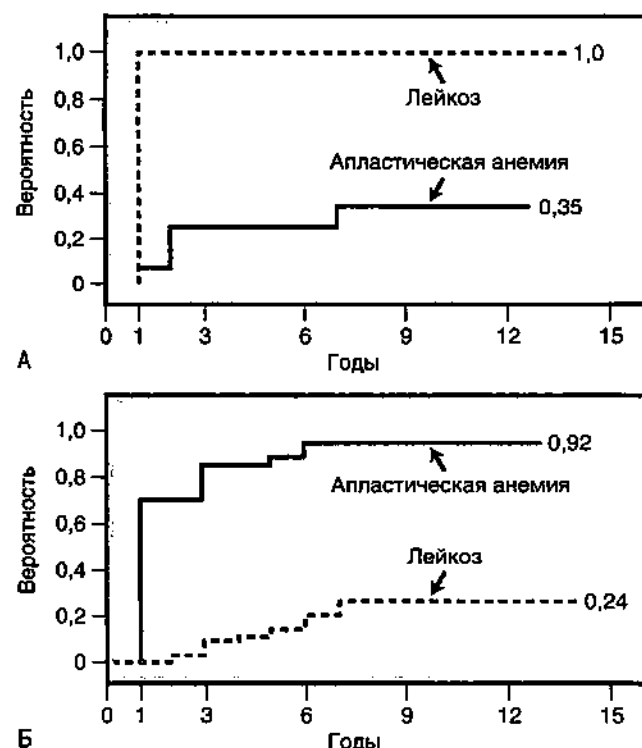


Рис. 4.13. А — вероятность развития недостаточности яичников по данным первого исследования ЛГ/ФСГ через год после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; Б — вероятность восстановления нормальных функций яичников по результатам определения при первой оценке нормального уровня ЛГ/ФСГ через год после трансплантации. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон. [Из: Sanders J.E., Buckner C.D., Amos D. et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 6. P. 813–818]

или отсутствию полового созревания [368, 375] и к аменорее практически у всех пациенток в постпубертате [375, 387]. Особенность заключается в том, что уровень гонадотропина повышается, а содержание эстрадиола остается низким [55, 368, 374, 375]. Отмечают краткосрочное восстановление функций яичников в первые несколько лет после лечения, включающего облучение всего тела [387] (см. рис. 4.13). Восстановление происходит, по меньшей мере, у 50% девочек в препубертатном периоде, которым проводили химиотерапию в высоких дозах и облучение всего тела в несколько сеансов, что приводило к прогрессированию полового созревания и спонтанному возникновению менструаций [388, 389]. По мере увеличения возраста, в котором проводят лечение, частота таких случаев восстановления существенно снижается [387]. Иногда восстановление функций яичников возможно после длительного периода аменореи. Высказано предположение, что облучение всего тела за несколько сеансов может оказывать менее выраженное повреждающее действие на яичники по сравнению с облучением всего тела, проводимым в один сеанс [377]. У молодых женщин, перенесших ТКМ в подростковом или молодом взрослом возрасте, возникают выраженные симптомы дефицита эстрогенов, включая горячие «приливы», ночное потоотделение и сухость во влагалище [390]. Они также предъявляют жалобы на бесплодие, развитие аменореи и снижение женственности. У большинства таких пациенток снижается либидо, половой акт становится болезненным, возникают трудности в достижении оргазма [390, 391]. Прямое облучение матки приводит не только к дефициту эстрогенов, но и к нарушению ее развития, при этом при заместительной терапии эстрогенами ее увеличение может достигать нужного уровня [368].

Заместительная терапия эстрогенами существенно уменьшает выраженность симптомов дефицита эстрогенов у большинства молодых женщин со снижением функций гонад [25]. Кроме того, считают, что она позволяет поддерживать костную массу и потенциально улучшает отдаленный прогноз в отношении состояния сосудов. Сравнительные данные по сексуальному здоровью пациентов, перенесших ТКМ в детстве, которым проводили заместительную терапию эстрогенами, и у здоровых людей, отсутствуют. Риск рака молочной железы у пациентов, перенесших ТКМ, возрастает (относительный риск 2,2), при этом увеличение риска коррелирует с увеличением времени после вмешательства, риск возрастает у людей более молодого возраста проведения ТКМ и при облучении всего тела [201]. Неизвестно, приводит ли заместительная терапия эстрогенами к повышению риска рака молочной железы. Создается впечатление, что возможна заместительная терапия эстрогенами до физиологического уровня, при этом маловероятно, что риск будет выше, чем у женщин с нормальными функциями яичников. Всех женщин, которым проводили облучение всего тела во время ТКМ, независимо от статуса в отношении заместительной терапии эстрогенами, необходимо включать в программу скрининга на рак молочной железы.

У мальчиков герминативный эпителий значительно более чувствителен к облучению по сравнению с клетками Лейдига. Как следствие, синтез тестостерона обычно сохраняется на нормальном уровне, происходит своевременное половое созревание [55, 372, 389]. Яички имеют малый объем, что связано с повреждением герминативного эпителия [55]. По данным биохимического анализа, содержание ФСГ повышается у большинства (68–90%) мальчиков в препубертатном периоде [55, 375], а ЛГ — у 40–50% [55, 375], в то время как снижение уровня тестостерона отмечают редко (0–16%) [55, 132, 375]. Надежных данных относительно количества сперматозоидов во взрослом возрасте, которые позволяли бы определить, у какой части мальчиков, которым проводилась ТКМ, фертильность будет сохраняться или восстановится при использовании дополнительных методов, нет. После облучения всего тела во взрослом возрасте ожидаема выраженная олигоспермия или азооспермия в сочетании со снижением объема яичек (ниже нормы) при нормальном количестве тестостерона [132]. Бесплодие развивается не у всех пациентов [132], поэтому необходима кон-

сультация по вопросам контрацепции. У взрослых мужчин часто отмечают неблагоприятное влияние ТКМ на половую функцию в отдаленные сроки, однако этот эффект выражен в меньшей степени, чем у женщин [391].

Влияние подготовительных схем, включающих только химиотерапию

У детей, которым проводили ТКМ с использованием только химиотерапии в качестве подготовки без предшествующего облучения, не отмечают неблагоприятного действия в отношении роста и его скорости (коэффициент стандартного отклонения) [368, 371, 376]. Фактически у этих пациентов после ТКМ рост часто восстанавливается [368, 370], и окончательный рост существенно не изменяется [376]. Для детей с нормальным ростом после предшествующей изолированной химиотерапии характерен адекватный ответ на тест со стимулированием секреции СТГ [370, 392]. Описаны отдельные случаи, когда после подготовки с использованием только химиотерапии в детском возрасте регистрировали нарушение стимулированного ответа со стороны СТГ [371, 393]. Остается неясным, какой класс препаратов оказывает такое влияние и каковы механизмы развития этого эффекта. Также непонятно, связаны ли нарушения ответа со стороны СТГ с неадекватной или неправильной оценкой состояния оси гормона роста. У детей, получавших изолированную химиотерапию в качестве подготовки к ТКМ, не было нарушений со стороны оси кортизола и функций щитовидной железы [368, 370, 371, 382, 392]. Относительный риск развития рака щитовидной железы при схемах подготовки к ТКМ, не включающих облучение всего тела, достоверно не повышался [384, 386].

У детей редко возникает устойчивое повреждение половых желез, при этом в большинстве случаев пациенты нормально достигают полового созревания [368]. Гонадотоксичные препараты, включая циклофосфамид, бусульфид и цитарабин, оказывают дозозависимое токсическое действие на герминативный эпителий у мужчин, при этом высока частота транзиторной или постоянной олиго- или азооспермии [388]. Часто возникает легкая дисфункция клеток Лейдига, которая характеризуется компенсированным гипергонадотропным гипогонадизмом, однако в таком случае половое созревание происходит вовремя, и в заместительной терапии тестостероном нет необходимости [388].

У большинства взрослых женщин при использовании подготовительных схем на основе циклофосфама развивается аменорея с повышением уровня гонадотропных гормонов [383, 387, 394], но обычно в течение в среднем 6 мес менструальный цикл и содержание гонадотропинов [387] нормализуются (см. рис. 4.11). Вероятность восстановления функций яичников зависит от возраста, при этом более благоприятный прогноз отмечают у более молодых пациенток [387, 394]. Однако во многих случаях гонадотоксичную терапию проводят до начала ТКМ, и такое лечение может оказать значительное влияние на частоту восстановления функций [394]. У больных старше 25 лет восстановление репродуктивной функции, скорее всего, будет носить преходящий характер, хотя часто менструации есть в течение нескольких лет перед наступлением преждевременной менопаузы [387].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Более глубокое понимание клеточной физиологии и патологических механизмов, лежащих в основе заболеваний, позволило разработать специфические таргетные методы лечения заболеваний, включая рак. Моноклональные антитела обеспечива-

ют возможность высокоселективного влияния на течение болезни и ассоциируется с развитием типичных побочных эффектов, которые обычно характеризуют тот или иной класс препаратов. Активация клеточного сигнального пути с использованием тирозинкиназ предоставляет цель для ингибирования рецепторов фактора роста. ИТК оказались эффективными для лечения нескольких видов рака.

Иммуномодулирующая терапия

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К CTLA4

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4 — от англ. Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4), присутствующий на Т-клетках, ингибирует активацию и пролиферацию последних, тем самым ограничивая иммунный ответ. У пациентов со злокачественными новообразованиями CTLA4 обеспечивает определенную степень иммуноtolерантности Т-клеток к клеткам раковой опухоли [395]. Ингибирование CTLA4 приводит к активации иммунной системы и усилению иммуноопосредованного противоопухолевого ответа (рис. 4.14). В клинических исследованиях по злокачественным новообразованиям, включая меланому, почечноклеточный рак, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легких, рак предстательной железы и аденокарциному поджелудочной железы, исследовали два моноклональных антитела к CTLA4 — ипилимумаб и тремелимуаб[®]. После проведения двух клинических исследований III фазы у пациентов с неоперабельной/метастатической злокачественной меланомой, в которых ипилимумаб достоверно улучшал выживаемость, препарат был зарегистрирован для лечения метастатической меланомы [396, 397]. В исследованиях ипилимумаб использовали в дозах 0,3–10 мг/кг. Достоверный объективный клинический ответ и общее улучшение выживаемости зарегистрированы при исполь-

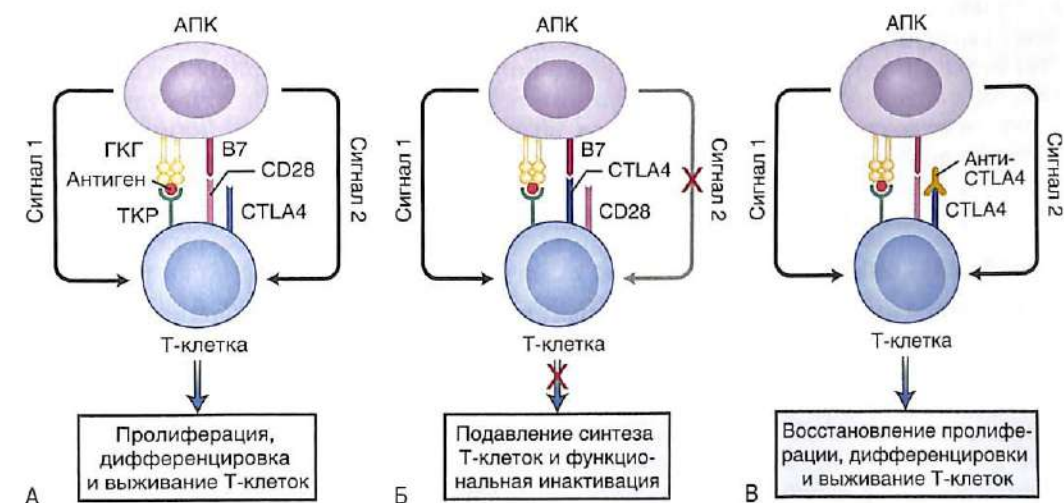


Рис. 4.14. Механизм действия ингибитора CTLA4. А — активация Т-клеток требует двух сигналов: представления антигена ТКР ГКГ и взаимодействия между костимулирующей молекулой B7 и CD28. Б — под действием Т-клеток увеличивается активность CTLA4, которая связывается с B7 с большим сродством, нежели CD28, и блокирует сигнал 2, таким образом снижая содержание Т-клеток. В — антитела к CTLA4 связывают и блокируют CTLA4, разрешая сигнал 2 и восстанавливая активацию Т-клеток. CTLA4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; ТКР — Т-клеточный рецептор; ГКГ — главный комплекс гистосовместимости; B7 — белок периферической мембраны; CD — кластер дифференцировки; АПК — антиген-презентирующие клетки. [Из: Juszczak A., Gupta A., Karaviti N. et al. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review // Eur. J. Endo. 2012. Vol. 167. P. 1–5]

зовании дозы 3 мг/кг [397], более высокие дозы приводили к существенному увеличению частоты побочных эффектов. В отличие от ипилимумаба, ключевое исследование III фазы по тремелимумабу[®] и неоперабельной меланоме показало негативные результаты в отношении контроля роста опухоли [398].

Помимо терапевтического действия, ипилимумаб устраняет защиту, связанную с CTLA4, от аутоиммунных реакций, что приводит к развитию иммуноопосредованных неблагоприятных явлений. Среди них чаще всего отмечают энтероколит, гепатит, сыпь и витилиго [399, 400]. К числу наиболее частых эндокринопатий относится гипопизит с развитием гипопитуитаризма (0–17%) и тиреоидита (3–6%) [396, 397, 401]. В различных исследованиях частота гипопизита существенно варьировала, однако, по данным последних крупных серий наблюдений, она составляет 8–13% [402, 403]. Более высокие показатели частоты заболевания, по данным недавних исследований, скорее всего, отражают увеличение распознавания этого побочного явления. Клинически гипопизит проявляется неспецифическими симптомами: головной болью, астенией, быстрой утомляемостью, слабостью, лихорадкой, тошнотой и снижением либидо. Изменение полей зрения отмечают редко, поскольку увеличение времени до развития гипопизита чаще составляет от 9 до 11 нед после начала терапии ипилимумабом [397, 401, 403]. Гипопизит ассоциируется с дефицитом различных гормонов гипопизита, но чаще всего развивается нарушение со стороны АКТГ и ТТГ, а у мужчин — дефицит гонадотропинов. Данных в отношении оси гормона роста получено меньше. Есть сообщения о развитии несахарного диабета, но он возникает редко [404]. Возможно повышение или снижение уровня пролактина. Визуализация гипопизита дает различные результаты — от нормального внешнего вида до увеличения железы с гомогенным усилением контраста и утолщением ножки [401, 405]. Быстрая и своевременная диагностика этого иммуноопосредованного побочного эффекта необходима для того, чтобы избежать потенциально фатального надпочечникового криза в результате вторичной надпочечниковой недостаточности. Показаны глюкокортикоиды в высоких дозах и гормональная заместительная терапия. Глюкокортикоиды следует медленно титровать в зависимости от клинических и лабораторных показателей. Обычно клиническое улучшение наступает в течение нескольких дней. В отдаленные сроки отмечают улучшение параметров визуализации гипопизита и нормализацию уровня гормонов после проведения глюкокортикоидной терапии в высоких дозах, однако дефицит АКТГ редко носит обратимый характер [403–405], что в результате может привести к пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К PD1

Активация иммунитета также происходит при использовании препаратов, действующих на сигнальный путь запрограммированной смерти (PD1 — от англ. Programmed Death-1). PD1 — ключевой рецептор иммунной регуляции, который экспрессируется активированными Т-клетками. В его состав входит два лиганда: PD1-L1 экспрессируется клетками раковой опухоли и инфильтрирующими опухолевыми макрофагами, PD1-L2 — антиген-презентирующими клетками. Активация рецептора PD1 его лигандами приводит к ингибированию синтеза цитокинов и цитолитической активности Т-клеток. Ниволумаб — моноклональное антитело к PD1, которое предотвращает активацию PD1-рецептора и таким образом усиливает иммунную функцию и противоопухолевый иммунитет. В исследовании фазы I с участием 296 пациентов с далеко зашедшим раком был отмечен только один случай гипопизита [406]. В исследовании фазы I по ламбролизумабу[®], еще одному моноклональному антителу к PD1, не было описано нарушений функций гипопизита [407]. Создается впечатление, что активация иммунитета под действием этих препаратов происходит на периферическом уровне, что существенно снижает риск аутоиммунных реакций в отношении эндокринных органов.

Ингибиторы тирозинкиназы

Активация различных внутриклеточных сигнальных путей определяется переносом фосфата от аденозинтрифосфата (АТФ) к каталитическому домену молекулы тирозинкиназы в составе рецептора фактора роста. Многие из этих путей имеют критическое значение для выживания и пролиферации клетки. ИТК — малые молекулы, которые действуют как аналоги АТФ, предотвращая активацию тирозинкиназ и тем самым ингибируя активацию клеточных сигналов. ИТК были разработаны специально для ингибирования пролиферации клеток, входящих в состав раковых опухолей [408, 409]. В работе таргетных сигнальных путей участвуют: белок слияния области локализации сайта инициации реаранжировки протоонкогена ABL1, рецептор эпидермального фактора роста, рецептор фактора роста эндотелия сосудов, рецептор тромбоцит-опосредованного фактора роста, митоген-активированная протеинкиназа и молекула, гомологичная вирусному онкогену B1 [408]. Следует отметить, что все ИТК, которые в настоящее время используют в клинической практике, обладают различным сродством к описанным ранее тирозинкиназам, но также могут оказывать действие и на тирозинкиназу, участвующую в других клеточных процессах. За последнее десятилетие ИТК заняли важное место в терапии первой и второй линий по поводу солидных опухолей и гемобластозов.

Наиболее надежные данные о нарушениях функций щитовидной железы представлены в отношении пациентов, получающих сунитиниб. Частота гипотиреоза у них составила 7–85% [408–411]. Не во всех случаях отмечали легкое течение, сообщают о развитии тяжелого гипотиреоза и микседемы [412]. Сунитиниб применяют в течение 4 нед с последующим 2-недельным перерывом. Концентрация ТТГ повышается в период приема и снижается до нормальных значений в период перерыва в проведении терапии. Риск развития выраженного гипотиреоза возрастает по мере увеличения продолжительности лечения или количества циклов сунитиниба [413, 414]. Таким образом, время развития этого осложнения варьирует, сообщают о подобных случаях через 94 мес после начала лечения. С учетом выявленных различий длительная кумулятивная частота формирования гипотиреоза на фоне терапии сунитинибом неизвестна. Помимо сунитиниба, сообщают о развитии первичного гипотиреоза при использовании сорафениба, кабозантиниба[®], пазопаниба, акситиниба, нилотиниба и дазатиниба, хотя такие сообщения поступали реже [410, 415–418]. Для сорафениба медиана времени развития гипотиреоза составила 20 мес. Отсутствуют данные о возможности восстановления функций щитовидной железы после отмены сунитиниба, однако, несмотря на малый объем полученных данных, есть информация о таких случаях при применении сорафениба и после его отмены. Нередко гипотиреозу предшествует снижение уровня ТТГ, что указывает на возможность развития тиреоидита. Это происходило в случаях с сунитинибом, сорафенибом и акситинибом [413, 414, 419, 420]. У таких пациентов (сорафениб) были проведены скинтиграфические исследования, которые показали наличие деструктивного тиреоидита [419]. Высказано предположение о том, что описанные случаи тиреоидита и формирования гипотиреоза связаны с дисфункцией капилляров вследствие ингибирования рецептора фактора роста эндотелия сосудов [421, 422] и, как следствие, ишемического тиреоидита. В качестве альтернативных гипотез рассматривают возможность непосредственного токсического действия ИТК на тиреоциты, нарушение захвата йода тканями и снижение активности тиреоидной пероксидазы [413, 423].

После начала терапии иматинибом, сорафенибом, акситинибом, пазопанибом, кабозантинибом[®], мотезанибом[®] и вандетанибом у пациентов после тиреоидэктомии или с гипотиреозом существенно возрастает, реже снижается уровень ТТГ, и нужна соответствующая коррекция дозы левотироксина натрия [410, 415–417, 424–427]. Это указывает на возможное отличие действия на метаболизм тиреоидного гормона по сравнению с сунитинибом. Может потребоваться увеличение дозы левотироксина

натрия на 50%. Следует отметить, что у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы как иматиниб, так и вандетаниб не вызывали развития гипер- или гипотиреоза [427, 428]. Описанные изменения могут отчасти быть связаны с анорексией, снижением массы тела и диареей, которые относятся к числу частых побочных явлений ИТК, однако это вряд ли позволяет полностью объяснить их. Снижение отношений трийодтиронин/тироксин и трийодтиронин/реверсивный трийодтиронин при применении сорафениба и сунитиниба указывает на возможность усиления дезактивации тиреоидных гормонов за счет повышения активности дейодиназы типа 3 [421, 429]. Ряд ИТК ингибирует монокарбоксилазный транспортер 8 (MCT8), преобладающий белок-транспортер тиреоидных гормонов, при этом уменьшается поступление последних в ткани [430]. Кроме того, при ингибировании MCT8 в кишечнике может снижаться всасывание левотироксина натрия.

Случаи развития гипертиреоза, не связанные с формированием тиреоидита, описаны реже. Вместе с тем в когортном исследовании в Германии приблизительно 3% пациентов, получавших сунитиниб или сорафениб, также получали тиреостатики [431]. Это указывает на явное повышение риска гипертиреоза у этих пациентов. С учетом частого выявления нарушений функций щитовидной железы у пациентов, получающих ИТК, целесообразно проводить регулярный мониторинг функций щитовидной железы у этих пациентов ежемесячно на протяжении 4–6 мес и каждые 2 мес в дальнейшем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stiller C.A. Population based survival rates for childhood cancer in Britain, 1980–91 // *BMJ*. 1994. Vol. 309. P. 1612–1616.
2. Stiller C.A., Kroll M.E., Pritchard-Jones K. Population survival from childhood cancer in Britain during 1978–2005 by eras of entry to clinical trials // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. P. 2464–2469.
3. Stiller C.A. *Childhood Cancer in Britain: Incidence, Survival, Mortality*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2007.
4. Roy P., Vaughan Hudson G., Vaughan Hudson B. et al. Long-term survival in Hodgkin's disease patients. A comparison of relative survival in patients in trials and those recorded in population-based cancer registries // *Eur. J. Cancer*. 2000. Vol. 36. P. 384–389.
5. Urba W.J., Longo D.L. Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 678–687.
6. Leung W., Hudson M.M., Strickland D.K. et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3273–3279.
7. Department of Health, Macmillan Cancer Support. NHS Improvement: The National Cancer Survivorship Initiative Vision. London, UK: NHS, 2010.
8. Maddams J., Utley M., Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040 // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 107. P. 1195–1202.
9. Gurney J.G., Kadan-Lottick N.S., Packer R.J. et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer*. 2003. Vol. 97. P. 663–673.
10. Mosier H.D.Jr., Jansons R.A. Stunted growth in rats following x-irradiation of the head // *Growth*. 1967. Vol. 31, N 2. P. 139–148.
11. Yamazaki J.N., Bennett L.R., Mc Fall R.A., Clemente C.D. Brain radiation in newborn rats and differential effects of increased age. I. Clinical observations // *Neurology*. 1960. Vol. 10. P. 530–536.
12. Onoyama Y., Abe M., Takahashi M. et al. Radiation therapy of brain tumors in children // *Radiology*. 1975. Vol. 115. P. 687–693.
13. Bamford F.N., Jones P.M., Pearson D. et al. Residual disabilities in children treated for intracranial space-occupying lesions // *Cancer*. 1976. Vol. 37. P. 1149–1151.
14. Kirk J.A., Raghupathy P., Stevens M.M. et al. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment for acute lymphoblastic leukaemia // *Lancet*. 1987. Vol. 1. P. 190–193.
15. Davies H.A., Didcock E., Didi M. et al. Disproportionate short stature after cranial irradiation and combination chemotherapy for leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1994. Vol. 70. P. 472–475.
16. Gurney J.G., Ness K.K., Stovall M. et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, N 10. P. 4731–4739.
17. Olshan J.S., Gubernick J., Packer R.J. et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma // *Cancer*. 1992. Vol. 70. P. 2013–2017.
18. Ogilvy-Stuart A.L., Shalet S.M. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours // *Arch. Dis. Child.* 1995. Vol. 73. P. 141–146.
19. Robison L.L., Nesbit M.E.Jr., Sather H.N. et al. Height of children successfully treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Late Effects Study Committee of Childrens Cancer Study Group // *Med. Pediatr. Oncol.* 1985. Vol. 13. P. 14–21.
20. Shalet S.M., Price D.A., Beardwell C.G. et al. Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia // *J. Pediatr.* 1979. Vol. 94. P. 719–722.
21. Shalet S.M., Gibson B., Swindell R., Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth // *Arch. Dis. Child.* 1987. Vol. 62. P. 461–464.
22. Wallace W.H., Shalet S.M., Morris-Jones P.H. et al. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms' tumor // *Med. Pediatr. Oncol.* 1990. Vol. 18. P. 441–446.
23. Adan L., Souberbielle J.C., Blanche S. et al. Adult height after cranial irradiation with 24 Gy: factors and markers of height loss // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 85, N 9. P. 1096–1101.
24. Ogilvy-Stuart A.L., Clayton P.E., Shalet S.M. Cranial irradiation and early puberty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 78. P. 1282–1286.
25. Gleeson H.K., Stoeter R., Ogilvy-Stuart A.L. et al. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3682–3689.
26. Swift P.G., Kearney P.J., Dalton R.G. et al. Growth and hormonal status of children treated for acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1978. Vol. 53. P. 890–894.
27. Cicognani A., Cacciari E., Vecchi V. et al. Differential effects of 18- and 24-Gy cranial irradiation on growth rate and growth hormone release in children with prolonged survival after acute lymphocytic leukemia // *Am. J. Dis. Child.* 1988. Vol. 142. P. 1199–1202.
28. Clayton P.E., Shalet S.M., Price D.A. Growth response to growth hormone therapy following craniospinal irradiation // *Eur. J. Pediatr.* 1988. Vol. 147. P. 597–601.
29. Adan L., Sainte-Rose C., Souberbielle J.C. et al. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation // *Med. Pediatr. Oncol.* 2000. Vol. 34. P. 14–19.
30. Leung W., Rose S.R., Zhou Y. et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2959–2964.
31. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 3136–3141.
32. Swerdlow A.J., Reddingius R.E., Higgins C.D. et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 4444–4449.
33. Ogilvy-Stuart A.L. Safety of growth hormone after treatment of a childhood malignancy // *Horm. Res.* 1995. Vol. 44 (Suppl. 3). P. 73–79.
34. Ogilvy-Stuart A.L., Ryder W.D., Gattamaneni H.R. et al. Growth hormone and tumour recurrence // *BMJ*. 1992. Vol. 304. P. 1601–1605.
35. Shalet S.M. Radiation and pituitary dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 131–133.
36. Lam K.S., Tse V.K., Wang C. et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function: a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma // *Q. J. Med.* 1991. Vol. 78. P. 165–176.
37. Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults // *Q. J. Med.* 1989. Vol. 70. P. 145–160.
38. Little M.D., Shalet S.M., Beardwell C.G. et al. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989. Vol. 31. P. 363–373.
39. Pai H.H., Thornton A., Katznelson L. et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49. P. 1079–1092.
40. Jadresic A., Jimenez L.E., Joplin G.F. Long-term effect of 90Y pituitary implantation in acromegaly // *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*. 1987. Vol. 115. P. 301–306.
41. Lam K.S., Ho J.H., Lee A.W. et al. Symptomatic hypothalamic-pituitary dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients following radiation therapy: a retrospective study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987. Vol. 13. P. 1343–1350.
42. Schmiegelm M., Lassen S., Poulsen H.S. et al. Growth hormone response to a growth hormone-releasing hormone stimulation test in a population-based study following cranial irradiation of childhood brain tumors // *Horm. Res.* 2000. Vol. 54. P. 53–59.

43. Darzy K.H., Pezzoli S.S., Thorner M.O., Shalet S.M. The dynamics of growth hormone (GH) secretion in adult cancer survivors with severe GH deficiency acquired after brain irradiation in childhood for nonpituitary brain tumors: evidence for preserved pulsatility and diurnal variation with increased secretory disorderliness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 2794–2803.
44. Chieng P.U., Huang T.S., Chang C.C. et al. Reduced hypothalamic blood flow after radiation treatment of nasopharyngeal cancer: SPECT studies in 34 patients // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1991. Vol. 12, N 4. P. 661–665.
45. Schneider H.J., Rovere S., Corneli G. et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. P. 559–566.
46. Bhandare N., Kennedy L., Malyapa R.S. et al. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers // *Head Neck.* 2008. Vol. 30. P. 1182–1192.
47. Constine L.S., Woolf P.D., Cann D. et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 87–94.
48. Hoeck H.C., Vestergaard P., Jakobsen P.E., Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. Vol. 133. P. 305–312.
49. Rahim A., Toogood A.A., Shalet S.M. The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1996. Vol. 45. P. 557–562.
50. Bhandare N., Kennedy L., Malyapa R.S. et al. Hypopituitarism after radiotherapy for extracranial head and neck cancers in pediatric patients // *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. P. 567–572.
51. Robinson I.C., Fairhall K.M., Hendry J.H., Shalet S.M. Differential radio-sensitivity of hypothalamic-pituitary function in the young adult rat // *J. Endocrinol.* 2001. Vol. 169. P. 519–526.
52. Hochberg Z., Kuten A., Hertz P. et al. The effect of single-dose radiation on cell survival and growth hormone secretion by rat anterior pituitary cells // *Radiat. Res.* 1983. Vol. 94. P. 508–512.
53. Darzy K.H., Shalet S.M. Hypopituitarism following radiotherapy // *Pituitary.* 2009. Vol. 12. P. 40–50.
54. Clayton P.E., Shalet S.M. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency // *J. Pediatr.* 1991. Vol. 118. P. 226–228.
55. Ogilvy-Stuart A.L., Clark D.J., Wallace W.H. et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation // *Arch. Dis. Child.* 1992. Vol. 67. P. 1107–1110.
56. Shalet S.M., Beardwell C.G., Pearson D., Jones P.H. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1976. Vol. 5. P. 287–290.
57. Shalet S.M., Beardwell C.G., Twomey J.A. et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood // *J. Pediatr.* 1977. Vol. 90. P. 920–923.
58. Shalet S.M., Beardwell C.G., Morris-Jones P.H., Pearson D. Pituitary function after treatment of intracranial tumours in children // *Lancet.* 1975. Vol. 2. P. 104–107.
59. Duffner P.K., Cohen M.E., Voorhess M.L. et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study // *Cancer.* 1985. Vol. 56. P. 2189–2193.
60. Schmiegelow M., Lassen S., Poulsen H.S. et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2000. Vol. 53. P. 191–197.
61. Shalet S.M., Beardwell C.G., Jones P.H., Pearson D. Growth hormone deficiency after treatment of acute leukaemia in children // *Arch. Dis. Child.* 1976. Vol. 51. P. 489–493.
62. Brennan B.M., Rahim A., Mackie E.M. et al. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1998. Vol. 48. P. 777–783.
63. Blatt J., Bercu B.B., Gillin J.C. et al. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr.* 1984. Vol. 104. P. 182–186.
64. Spoudeas H.A., Hindmarsh P.C., Matthews D.R., Brook C.G. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study // *J. Endocrinol.* 1996. Vol. 150. P. 329–342.
65. Moell C., Garwicz S., Westgren U., Wiebe T. Disturbed pubertal growth in girls treated for acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1987. Vol. 4. P. 1–5.
66. Moell C., Garwicz S., Westgren U. et al. Suppressed spontaneous secretion of growth hormone in girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1989. Vol. 64. P. 252–258.
67. Giustina A., Veldhuis J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. P. 717–797.
68. Rose S.R., Municchi G., Barnes K.M. et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 73. P. 428–435.
69. Nesbit M.E.Jr., Sather H.N., Robison L.L. et al. Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukaemia: comparison of 1800 rad and 2400 rad. A report for Children's Cancer Study Group // *Lancet.* 1981. Vol. 1. P. 461–466.
70. Crowne E.C., Moore C., Wallace W.H. et al. A novel variant of growth hormone (GH) insufficiency following low dose cranial irradiation // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1992. Vol. 36. P. 59–68.
71. Willoughby J.O., Terry L.C., Brazeau P., Martin J.B. Pulsatile growth hormone, prolactin, and thyrotropin secretion in rats with hypothalamic deafferentation // *Brain Res.* 1977. Vol. 127. P. 137–152.
72. Jorgensen J.O., Pedersen S.A., Thuesen L. et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 1221–1225.
73. Salomon F., Cuneo R.C., Hesp R., Sonksen P.H. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 1797–1803.
74. Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.A. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 382–395.
75. Murray R.D., Skillicorn C.J., Howell S.J. et al. Dose titration and patient selection increases the efficacy of GH replacement in severely GH deficient adults // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1999. Vol. 50. P. 749–757.
76. Drake W.M., Coyte D., Camacho-Hubner C. et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 3913–3919.
77. Toogood A.A., Ryder W.D., Beardwell C.G., Shalet S.M. The evolution of radiation-induced growth hormone deficiency in adults is determined by the baseline growth hormone status // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1995. Vol. 43. P. 97–103.
78. Lam K.S., Tse V.K., Wang C. et al. Early effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64. P. 418–424.
79. Darzy K.H., Pezzoli S.S., Thorner M.O., Shalet S.M. Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1666–1672.
80. Darzy K.H., Murray R.D., Gleeson H.K. et al. The impact of short-term fasting on the dynamics of 24-hour growth hormone (GH) secretion in patients with severe radiation-induced GH deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 987–994.
81. Darzy K.H., Thorner M.O., Shalet S.M. Cranially irradiated adult cancer survivors may have normal spontaneous GH secretion in the presence of discordant peak GH responses to stimulation tests (compensated GH deficiency) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 70. P. 287–293.
82. Ho P.J., Kletter G.B., Hopwood N.J. et al. Somatostatin withdrawal alone is an ineffective generator of pulsatile growth hormone release in man // *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*. 1993. Vol. 129. P. 414–418.
83. Veldhuis J.D., Anderson S.M., Shah N. et al. Neurophysiological regulation and target-tissue impact of the pulsatile mode of growth hormone secretion in the human // *Growth Horm. IGF Res.* 2001. Vol. 11 (Suppl. A). P. S25–S37.
84. Lam K.S., Wang C., Yeung R.T. et al. Hypothalamic hypopituitarism following cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1986. Vol. 24. P. 643–651.
85. Agha A., Sherlock M., Brennan S. et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6355–6360.
86. Brauner R., Rappaport R., Prevot C. et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989. Vol. 68. P. 346–351.
87. Samaan N.A., Schultz P.N., Yang K.P. et al. Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck // *J. Lab. Clin. Med.* 1987. Vol. 109. P. 364–372.
88. Shalet S.M., Toogood A., Rahim A., Brennan B.M. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. P. 203–223.
89. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, N 2. P. 379–381.

90. Ho K.K. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia // *Eur. J. Endocrinol.* 2007. Vol. 157. P. 695–700.
91. Shah A., Stanhope R., Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood // *BMJ.* 1992. Vol. 304. P. 173–174.
92. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2629–2636.
93. Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M., Voute P.A. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. P. 503–512.
94. Kremer L.C., van der Pal H.J., Offringa M. et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. P. 819–829.
95. Lissett C.A., Saleem S., Rahim A. et al. The impact of irradiation on growth hormone responsiveness to provocative agents is stimulus dependent: results in 161 individuals with radiation damage to the somatotrophic axis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 663–668.
96. Darzy K.H., Aimaretti G., Wieringa G. et al. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 95–102.
97. Bjork J., Link K., Erfurth E.M. The utility of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine test for diagnosing GH deficiency in adults with childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial irradiation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6048–6054.
98. Achermann J.C., Brook C.G., Hindmarsh P.C. The GH response to low-dose bolus growth hormone-releasing hormone (GHRH(1–29)NH₂) is attenuated in patients with longstanding post-irradiation GH insufficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol. 142. P. 359–364.
99. Ham J.N., Ginsberg J.P., Hendell C.D., Moshang T.Jr. Growth hormone releasing hormone plus arginine stimulation testing in young adults treated in childhood with cranio-spinal radiation therapy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 62. P. 628–632.
100. Hoffman D.M., O'Sullivan A.J., Baxter R.C., Ho K.K. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults // *Lancet.* 1994. Vol. 343. P. 1064–1068.
101. Murray R.D., Brennan B.M., Rahim A., Shalet S.M. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic problems dwarf the growth disturbance // *Acta. Paediatr. Suppl.* 1999. Vol. 88. P. 5–12.
102. Murray R.D., Darzy K.H., Gleeson H.K., Shalet S.M. GH-deficient survivors of childhood cancer: GH replacement during adult life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 129–135.
103. Mukherjee A., Tolhurst-Cleaver S., Ryder W.D. et al. The characteristics of quality of life impairment in adult growth hormone (GH)-deficient survivors of cancer and their response to GH replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 1542–1549.
104. Attanasio A.F., Shavrikova E., Blum W.F. et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4857–4862.
105. Shalet S.M., Shavrikova E., Cromer M. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4124–4129.
106. Gleeson H.K., Gattamaneni H.R., Smethurst L. et al. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 662–666.
107. Clayton P.E., Cuneo R.C., Juul A. et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. P. 165–170.
108. Murray R.D., Adams J.E., Smethurst L.E., Shalet S.M. Spinal irradiation impairs the osteo-anabolic effects of low-dose GH replacement in adults with childhood-onset GH deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2002. Vol. 56. P. 169–174.
109. Chan J.M., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study // *Science.* 1998. Vol. 279. P. 563–566.
110. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 1393–1396.
111. Jenkins P.J., Fairclough P.D., Richards T. et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1997. Vol. 47. P. 17–22.
112. Estrov Z., Meir R., Barak Y. et al. Human growth hormone and insulin-like growth factor-1 enhance the proliferation of human leukemic blasts // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. P. 394–399.
113. Chung T.T., Drake W.M., Evanson J. et al. Tumour surveillance imaging in patients with extra-pituitary tumours receiving growth hormone replacement // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 63. P. 274–279.
114. Wang Z.F., Chen H.L. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors // *J. Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 21. P. 2155–2159.
115. Patterson B.C., Chen Y., Sklar C.A. et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 2030–2037.
116. Harrop J.S., Davies T.J., Capra L.G., Marks V. Hypothalamic-pituitary function following successful treatment of intracranial tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1976. Vol. 5. P. 313–321.
117. Perry-Keene D.A., Connelly J.F., Young R.A. et al. Hypothalamic hypopituitarism following external radiotherapy for tumours distant from the adenohypophysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1976. Vol. 5. P. 373–380.
118. Brauner R., Czernichow P., Rappaport R. Greater susceptibility to hypo-thalamopituitary irradiation in younger children with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr.* 1986. Vol. 108. P. 332.
119. Kanumakala S., Warne G.L., Zacharin M.R. Evolving hypopituitarism following cranial irradiation // *J. Paediatr. Child Health.* 2003. Vol. 39. P. 232–235.
120. Withers H.R. Biology of radiation oncology // Tobias J.S., Thomas P.R. (eds). *Current Radiation Oncology*. London, UK: Edward Arnold, 1994. P. 5–23.
121. Brada M., Rajan B., Traish D. et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1993. Vol. 38. P. 571–578.
122. Madaschi S., Fiorino C., Losa M. et al. Time course of hypothalamic-pituitary deficiency in adults receiving cranial radiotherapy for primary extrasellar brain tumors // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 99. P. 23–28.
123. Snyers A., Janssens G.O., Twickler M.B. et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome and morbidity with emphasis on hypothalamic-pituitary deficiency // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73. P. 1343–1351.
124. Woo E., Lam K., Yu Y.L. et al. Temporal lobe and hypothalamic-pituitary dysfunctions after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a distinct clinical syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988. Vol. 51. P. 1302–1307.
125. Samaan N.A., Vieto R., Schultz P.N. et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. P. 1857–1867.
126. Gross K.M., Matsumoto A.M., Southworth M.B., Bremner W.J. Evidence for decreased luteinizing hormone-releasing hormone pulse frequency in men with selective elevations of follicle-stimulating hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 60. P. 197–202.
127. Wildt L., Hausler A., Marshall G. et al. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey // *Endocrinology.* 1981. Vol. 109. P. 376–385.
128. Hall J.E., Martin K.A., Whitney H.A. et al. Potential for fertility with replacement of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone in long term female survivors of cranial tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. P. 1166–1172.
129. Brauner R., Rappaport R. Precocious puberty secondary to cranial irradiation for tumors distant from the hypothalamopituitary area // *Horm. Res.* 1985. Vol. 22. P. 78–82.
130. Leiper A.D., Stanhope R., Kitching P., Chessells J.M. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1987. Vol. 62. P. 1107–1112.
131. Livesey E.A., Hindmarsh P.C., Brook C.G. et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours // *Br. J. Cancer.* 1990. Vol. 61. P. 622–625.
132. Little M.D., Shalet S.M., Morgenstern G.R., Deakin D.P. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults // *Q. J. Med.* 1991. Vol. 78. P. 265–274.

133. Darzy K.H., Shalet S.M. Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neuro-secretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in ACTH-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 5217-5225.
134. Lee K.O., Persani L., Tan M. et al. Thyrotropin with decreased biological activity, a delayed consequence of cranial irradiation for nasopharyngeal carcinoma // *J. Endocrinol. Invest.* 1995. Vol. 18. P. 800-805.
135. Darzy K.H., Shalet S.M. Circadian and stimulated thyrotropin secretion in cranially irradiated adult cancer survivors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6490-6497.
136. Rose S.R., Lustig R.H., Pitukcheewanont P. et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4472-4479.
137. Oberfield S.E., Allen J.C., Pollack J. et al. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function // *J. Pediatr.* 1986. Vol. 108. P. 219-223.
138. Mohn A., Chiarelli F., Di Marzio A. et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia // *J. Endocrinol. Invest.* 1997. Vol. 20. P. 215-219.
139. Carter E.P., Leiper A.D., Chessells J.M., Hurst A. Thyroid function in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1989. Vol. 64. P. 631.
140. Voorhess M.L., Brecher M.L., Glicksman A.S. et al. Hypothalamic-pituitary function of children with acute lymphocytic leukemia after three forms of central nervous system prophylaxis. A retrospective study // *Cancer.* 1986. Vol. 57. P. 1287-1291.
141. Bhandare N., Kennedy L., Malyapa R.S. et al. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P. 1131-1139.
142. Howell S.J., Shalet S.M. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis // *Int. J. Androl.* 2002. Vol. 25. P. 269-276.
143. Rivkees S.A., Crawford J.D. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage // *JAMA.* 1988. Vol. 259. P. 2123-2125.
144. Ortin T.T., Shostak C.A., Donaldson S.S. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990. Vol. 19. P. 873-880.
145. Chemaitilly W., Mertens A.C., Mitby P. et al. Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 1723-1728.
146. Byrne J., Fears T.R., Gail M.H. et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166. P. 788-793.
147. Rowley M.J., Leach D.R., Warner G.A., Heller C.G. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis // *Radiat. Res.* 1974. Vol. 59. P. 665-678.
148. Shalet S.M. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer // *Eur. Urol.* 1993. Vol. 23. P. 148-151; discussion 152.
149. Pedrick T.J., Hoppe R.T. Recovery of spermatogenesis following pelvic irradiation for Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986. Vol. 12. P. 117-121.
150. Centola G.M., Keller J.W., Henzler M., Rubin P. Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma // *J. Androl.* 1994. Vol. 15. P. 608-613.
151. Mulder J.E. Benefits and risks of hormone replacement therapy in young adult cancer survivors with gonadal failure // *Med. Pediatr. Oncol.* 1999. Vol. 33. P. 46-52.
152. Van der Kaaij M.A., Heutte N., Le Stang N. et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2825-2832.
153. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male // *Cancer.* 1982. Vol. 49. P. 418-422.
154. Viviani S., Santoro A., Ragni G. et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985. Vol. 21. P. 601-605.
155. Wallace W.H., Shalet S.M., Lendon M., Morris-Jones P.H. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Int. J. Androl.* 1991. Vol. 14. P. 312-319.
156. Waxman J., Terry Y., Rees L.H., Lister T.A. Gonadal function in men treated for acute leukaemia // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* 1983. Vol. 287. P. 1093-1094.
157. Howell S.J., Radford J.A., Ryder W.D., Shalet S.M. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 1493-1498.
158. Howell S.J., Radford J.A., Adams J.E. et al. Randomized placebo-controlled trial of testosterone replacement in men with mild Leydig cell insufficiency following cytotoxic chemotherapy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2001. Vol. 55. P. 315-324.
159. Loren A.W., Mangu P.B., Beck L.N. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 2500-2510.
160. Blackhall F.H., Atkinson A.D., Maaya M.B. et al. Semen cryopreservation, utilisation and reproductive outcome in men treated for Hodgkin's disease // *Br. J. Cancer.* 2002. Vol. 87. P. 381-384.
161. Botchan A., Hauser R., Gamzu R. et al. Sperm quality in Hodgkin's disease versus non-Hodgkin's lymphoma // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 73-76.
162. Hallak J., Kolettis P.N., Sekhon V.S. et al. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? // *Cancer.* 1999. Vol. 85. P. 1973-1978.
163. Ogawa T., Dobrinski I., Avarbock M.R., Brinster R.L. Transplantation of male germ line stem cells restores fertility in infertile mice // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 29-34.
164. Radford J., Shalet S., Lieberman B. Fertility after treatment for cancer. Questions remain over ways of preserving ovarian and testicular tissue // *BMJ.* 1999. Vol. 319. P. 935-936.
165. Ward J.A., Robinson J., Furr B.J. et al. Protection of spermatogenesis in rats from the cytotoxic procarbazine by the depot formulation of Zoladex, a gonadotropin-releasing hormone agonist // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. P. 568-574.
166. Johnson D.H., Linde R., Hainsworth J.D. et al. Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: preliminary observations // *Blood.* 1985. Vol. 65. P. 832-836.
167. Blumenfeld Z., Avivi I., Linn S. et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. P. 1620-1626.
168. Bhasin S., Storer T.W., Berman N. et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 407-413.
169. Behre H.M., Kliesch S., Leifke E. et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 2386-2390.
170. Howell S.J., Radford J.A., Smets E.M., Shalet S.M. Fatigue, sexual function and mood following treatment for haematological malignancy: the impact of mild Leydig cell dysfunction // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 82. P. 789-793.
171. Howell S.J., Radford J.A., Adams J.E., Shalet S.M. The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2000. Vol. 52. P. 609-616.
172. Lushbaugh C.C., Casarett G.W. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review // *Cancer.* 1976. Vol. 37. P. 1111-1125.
173. Wallace W.H., Shalet S.M., Hendry J.H. et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte // *Br. J. Radiol.* 1989. Vol. 62. P. 995-998.
174. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62. P. 738-744.
175. Li F.P., Gimbrere K., Gelber R.D. et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor // *JAMA.* 1987. Vol. 257. P. 216-219.
176. Critchley H.O., Wallace W.H., Shalet S.M. et al. Abdominal irradiation in childhood // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 99. P. 392-394.
177. Andrieu J.M., Ochoa-Molina M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease // *Cancer.* 1983. Vol. 52. P. 435-438.
178. Koyama H., Wada T., Nishizawa Y. et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer // *Cancer.* 1977. Vol. 39. P. 1403-1409.
179. Mackie E.J., Radford M., Shalet S.M. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease // *Med. Pediatr. Oncol.* 1996. Vol. 27. P. 74-78.
180. Whitehead E., Shalet S.M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease // *Cancer.* 1983. Vol. 52. P. 988-993.
181. Santoro A., Bonadonna G., Valagussa P. et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. P. 27-37.

182. Wallace W.H., Shalet S.M., Tetlow L.J., Morris-Jones P.H. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Med. Pediatr. Oncol.* 1993. Vol. 21. P. 333–339.
183. Bath L.E., Wallace W.H., Shaw M.P. et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 2368–2374.
184. Anderson R.A., Themmen A.P., Al-Qahtani A. et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. P. 2583–2592.
185. Haie-Meder C., Mlika-Cabanne N., Michel G. et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 25. P. 419–424.
186. Williams R.S., Littell R.D., Mendenhall N.P. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 2138–2142.
187. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2630–2635.
188. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Lostritto K., Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before *in vitro* fertilization // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 2197–2200.
189. Oktay K., Hourvitz A., Sahin G. et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 3885–3890.
190. Rudick B., Oppen N., Paulson R. et al. The status of oocyte cryopreservation in the United States // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 2642–2646.
191. Radford J.A., Lieberman B.A., Brison D.R. et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 1172–1175.
192. Falcone T., Attaran M., Bedaiwy M.A., Goldberg J.M. Ovarian function preservation in the cancer patient // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 243–257.
193. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 1405–1410.
194. Meirou D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 318–321.
195. Oktay K., Turkcuoglu I., Rodriguez-Wallberg K.A. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N 2. P. 804.
196. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.* 2002. Vol. 288, N 3. P. 321–333.
197. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group // *JAMA.* 1998. Vol. 280, N 7. P. 605–613.
198. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* 2007. Vol. 297. P. 1465–1477.
199. Alm El-Din M.A., El-Badawy S.A., Taghian A.G. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. P. 1291–1297.
200. Sankila R., Garwicz S., Olsen J.H. et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 1442–1446.
201. Friedman D.L., Rovo A., Leisenring W. et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party // *Blood.* 2008. Vol. 111, N 2. P. 939–944.
202. Sawka A.M., Lakra D.C., Lea J. et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2008. Vol. 69. P. 479–490.
203. Vini L., Hyer S., Al-Saadi A. et al. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer // *Postgrad. Med. J.* 2002. Vol. 78. P. 92–93.
204. Bal C., Kumar A., Tripathi M. et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63. P. 449–455.
205. Manuel Garcia-Quiros Munoz J., Martin Hernandez T., Torres Cuadro A. et al. Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine // *Endocrinol. Nutr.* 2010. Vol. 57. P. 105–109.
206. Ceccarelli C., Canale D., Battisti P. et al. Testicular function after ¹³¹I therapy for hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. Vol. 65. P. 446–452.
207. Rosario P.W., Barroso A.L., Rezende L.L. et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer // *Thyroid.* 2006. Vol. 16. P. 667–670.
208. Hyer S., Vini L., O'Connell M. et al. Testicular dose and fertility in men following I(¹³¹) therapy for thyroid cancer // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2002. Vol. 56. P. 755–758.
209. Wichers M., Benz E., Palmedo H. et al. Testicular function after radio-iodine therapy for thyroid carcinoma // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. P. 503–507.
210. Pacini F., Gasperi M., Fugazzola L. et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine // *J. Nucl. Med.* 1994. Vol. 35. P. 1418–1422.
211. Nelson D.F., Reddy K.V., O'Mara R.E., Rubin P. Thyroid abnormalities following neck irradiation for Hodgkin's disease // *Cancer.* 1978. Vol. 42. P. 2553–2562.
212. Fleming I.D., Black T.L., Thompson E.I. et al. Thyroid dysfunction and neoplasia in children receiving neck irradiation for cancer // *Cancer.* 1985. Vol. 55. P. 1190–1194.
213. Sklar C., Whitton J., Mertens A. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 3227–3232.
214. Jereczek-Fossa B.A., Alterio D., Jassem J. et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders // *Cancer Treat. Rev.* 2004. Vol. 30. P. 369–384.
215. Shakespeare T.P., Dwyer M., Mukherjee R. et al. Estimating risks of radiotherapy complications as part of informed consent: the high degree of variability between radiation oncologists may be related to experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 54. P. 647–653.
216. Einhorn J., Wilkholm G. Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region // *Radiology.* 1967. Vol. 88. P. 326–328.
217. Markson J.L., Flatman G.E. Myxoedema after deep x-ray therapy to the neck // *Br. Med. J.* 1965. Vol. 1. P. 1228–1230.
218. Colevas A.D., Read R., Thornhill J. et al. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P. 599–604.
219. Smith R.E. Jr., Adler A.R., Clark P. et al. Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease // *JAMA.* 1981. Vol. 245. P. 46–49.
220. Shalet S.M., Rosenstock J.D., Beardwell C.G. et al. Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood // *Clin. Radiol.* 1977. Vol. 28. P. 511–515.
221. Mercado G., Adelstein D.J., Saxton J.P. et al. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma // *Cancer.* 2001. Vol. 92. P. 2892–2897.
222. Hancock S.L., Cox R.S., McDougall I.R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 599–605.
223. Ogilvy-Stuart A.L., Shalet S.M., Gattamaneni H.R. Thyroid function after treatment of brain tumors in children // *J. Pediatr.* 1991. Vol. 119. P. 733–737.
224. Constine L.S., Donaldson S.S., McDougall I.R. et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease // *Cancer.* 1984. Vol. 53. P. 878–883.
225. Paulino A.C. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53. P. 543–547.
226. Glatstein E., McHardy-Young S., Brast N. et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971. Vol. 32. P. 833–841.
227. Bethge W., Guggenberger D., Bamberg M. et al. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease // *Ann. Hematol.* 2000. Vol. 79. P. 114–118.

228. Green D.M., Brecher M.L., Yakar D. et al. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin disease // *Med. Pediatr. Oncol.* 1980. Vol. 8. P. 127–136.
229. Thorp M.A., Levitt N.S., Mortimore S., Isaacs S. Parathyroid and thyroid function five years after treatment of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1999. Vol. 24. P. 104–108.
230. Biel M.A., Maisel R.H. Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy // *Am. J. Surg.* 1985. Vol. 150. P. 435–439.
231. Constine L.S. What else don't we know about the late effects of radiation in patients treated for head and neck cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 31. P. 427–429.
232. Bantle J.P., Lee C.K., Levitt S.H. Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985. Vol. 11. P. 1999–2002.
233. Loeffler J.S., Tarbell N.J., Garber J.R., Mauch P. The development of Graves' disease following radiation therapy in Hodgkin's disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. Vol. 14. P. 175–178.
234. Koh L.K., Greenspan F.S., Yeo P.P. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature // *Thyroid.* 1997. Vol. 7. P. 891–896.
235. Krouse R.S., Royal R.E., Heywood G. et al. Thyroid dysfunction in 281 patients with metastatic melanoma or renal carcinoma treated with interleukin-2 alone // *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* 1995. Vol. 18. P. 272–278.
236. Duffy B.J., Jr., Fitzgerald P.J. Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1950. Vol. 10. P. 1296–1308.
237. De Vathaire F., Hardiman C., Shamsaldin A. et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. P. 2713–2719.
238. De Jong S.A., Demeter J.G., Jarosz H. et al. Thyroid carcinoma and hyperparathyroidism after radiation therapy for adolescent acne vulgaris // *Surgery.* 1991. Vol. 110. P. 691–695.
239. Tucker M.A., Jones P.H., Boice J.D. Jr. et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. P. 2885–2888.
240. Rubino C., Adjadj E., Guerin S. et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 107. P. 791–796.
241. Black P., Straaten A., Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.* 1998. Vol. 31. P. 91–95.
242. Sigurdson A.J., Ronckers C.M., Mertens A.C. et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 2014–2023.
243. Hancock S.L., McDougall I.R., Constine L.S. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 31. P. 1165–1170.
244. Inskip P.D. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 36. P. 568–573.
245. Acharya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M. et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 2397–2403.
246. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E.P., Rabes H.M. A new form of RET rearrangement in thyroid carcinomas of children after the Chernobyl reactor accident // *Oncogene.* 1996. Vol. 13. P. 1099–1102.
247. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E.P., Rabes H.M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident // *Oncogene.* 1995. Vol. 11. P. 2459–2467.
248. Roman S.A. Endocrine tumors: evaluation of the thyroid nodule // *Curr. Opin. Oncol.* 2003. Vol. 15. P. 66–70.
249. Shafford E.A., Kingston J.E., Healy J.C. et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. P. 808–814.
250. Carr R.F., LiVolsi V.A. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma // *Cancer.* 1989. Vol. 64. P. 825–829.
251. Berdjis C.C. Parathyroid diseases and irradiation // *Strahlentherapie.* 1972. Vol. 143, N 1. P. 48–62.
252. Rosen I.B., Strawbridge H.G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area // *Cancer.* 1975. Vol. 36. P. 1111–1114.
253. Rao S.D., Frame B., Miller M.J. et al. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation // *Arch. Intern. Med.* 1980. Vol. 140. P. 205–207.
254. Christensson T. Hyperparathyroidism and radiation therapy // *Ann. Intern. Med.* 1978. Vol. 89. P. 216–217.
255. Fiorica V., Males J.L. Hyperparathyroidism after radiation of the head and neck: a case report and review of the literature // *Am. J. Med. Sci.* 1979. Vol. 278. P. 223–228.
256. Russ J.E., Scanlon E.F., Sener S.F. Parathyroid adenomas following irradiation // *Cancer.* 1979. Vol. 43. P. 1078–1083.
257. Netelenbos C., Lips P., van der Meer C. Hyperparathyroidism following irradiation of benign diseases of the head and neck // *Cancer.* 1983. Vol. 52. P. 458–461.
258. Cohen J., Gierlowski T.C., Schneider A.B. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood // *JAMA.* 1990. Vol. 264. P. 581–584.
259. Palmer J.A., Mustard R.A., Simpson W.J. Irradiation as an etiologic factor in tumours of the thyroid, parathyroid and salivary glands // *Can. J. Surg.* 1980. Vol. 23. P. 39–42.
260. Schneider A.B., Gierlowski T.C., Shore-Freedman E. et al. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 254–257.
261. Hedman I., Fjalling M., Lindberg S. et al. An assessment of the risk of developing hyperparathyroidism and thyroid disorders subsequent to neck irradiation in middle-aged women // *J. Surg. Oncol.* 1985. Vol. 29. P. 78–81.
262. McMullen T., Bodie G., Gill A. et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 72. P. 1164–1168.
263. Karstrup S., Hegedus L., Sehested M. Hyperparathyroidism after neck irradiation for Hodgkin's disease // *Acta. Med. Scand.* 1984. Vol. 215. P. 287–288.
264. Holten I., Petersen L.J. Early changes in parathyroid function after high-dose irradiation of the neck // *Cancer.* 1988. Vol. 62. P. 1476–1478.
265. Christmas T.J., Chapple C.R., Noble J.G. et al. Hyperparathyroidism after neck irradiation // *Br. J. Surg.* 1988. Vol. 75. P. 873–874.
266. Tsunoda T., Mochinaga N., Eto T., Maeda H. Hyperparathyroidism following the atomic bombing in Nagasaki // *Jpn. J. Surg.* 1991. Vol. 21. P. 508–511.
267. Stephen A.E., Chen K.T., Milas M., Siperstein A.E. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation // *Surgery.* 2004. Vol. 136. P. 1143–1153.
268. Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. Effects of chemotherapeutic agents on the function of primary human osteoblast-like cells derived from children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 6088–6097.
269. Crofton P.M., Ahmed S.F., Wade J.C. et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 3121–3129.
270. Georgiou K.R., Scherer M.A., Fan C.M. et al. Methotrexate chemotherapy reduces osteogenesis but increases adipogenic potential in the bone marrow // *J. Cell Physiol.* 2012. Vol. 227. P. 909–918.
271. King T.J., Georgiou K.R., Cool J.C. et al. Methotrexate chemotherapy promotes osteoclast formation in the long bone of rats via increased pro-inflammatory cytokines and enhanced NF-kappa B activation // *Am. J. Pathol.* 2012. Vol. 181. P. 121–129.
272. Fan C., Georgiou K.R., King T.J., Xian C.J. Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011.
273. Ragab A.H., Frech R.S., Vietti T.J. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission // *Cancer.* 1970. Vol. 25. P. 580–585.
274. Ecklund K., Laor T., Goorin A.M. et al. Methotrexate osteopathy in patients with osteosarcoma // *Radiology.* 1997. Vol. 202. P. 543–547.
275. Leonard M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119 (Suppl. 2). P. S166–S174.
276. Van Staa T.P., Cooper C., Leufkens H.G., Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. P. 913–918.
277. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010. Vol. 6. P. 82–88.
278. Gilsanz V., Carlson M.E., Roe T.F., Ortega J.A. Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr.* 1990. Vol. 117. P. 238–244.
279. Nysom K., Molgaard C., Holm K. et al. Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer // *Int. J. Cancer Suppl.* 1998. Vol. 11. P. 40–43.

280. Henderson R.C., Madsen C.D., Davis C., Gold S.H. Bone density in survivors of childhood malignancies // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1996. Vol. 18. P. 367–371.
281. Muszynska-Roslan K., Panasiuk A., Latoch E. et al. Little evidence of low bone mass in acute lymphoblastic leukemia survivors // *J. Clin. Densitom.* 2012. Vol. 15, N 1. P. 108–115.
282. Gurney J.G., Kaste S.C., Liu W. et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study // *Pediatr. Blood Cancer.* 2014. Vol. 61. P. 1270–1276.
283. Henderson R.C., Madsen C.D., Davis C., Gold S.H. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998. Vol. 20. P. 322–326.
284. Hogler W., Wehl G., van Staa T. et al. Incidence of skeletal complications during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of fracture risk with the General Practice Research Database // *Pediatr. Blood Cancer.* 2007. Vol. 48. P. 21–27.
285. Van der Sluis I.M., van den Heuvel-Eibrink M.M., Hahlen K. et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr.* 2002. Vol. 141. P. 204–210.
286. Elmantaser M., Stewart G., Young D. et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 2010. Vol. 95. P. 1898–1906.
287. Baker K.S., Gurney J.G., Ness K.K. et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study // *Blood.* 2004. Vol. 104. P. 1898–1906.
288. Rauch F., Plotkin H., DiMeglio L. et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions // *J. Clin. Densitom.* 2008. Vol. 11. P. 22–28.
289. Tastekin N., Zateri C. Probable osteosarcoma risk after prolonged teriparatide treatment: comment on the article by Saag et al. // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62, N 6. P. 1837; author reply 1837–1838.
290. Baker K.S., Ness K.K., Weisdorf D. et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study // *Leukemia.* 2010. Vol. 24. P. 2039–2047.
291. Majhail N.S., Ness K.K., Burns L.J. et al. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007. Vol. 13. P. 1153–1159.
292. Greenfield D.M., Walters S.J., Coleman R.E. et al. Prevalence and consequences of androgen deficiency in young male cancer survivors in a controlled cross-sectional study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3476–3482.
293. Brown J.E., Ellis S.P., Silcocks P. et al. Effect of chemotherapy on skeletal health in male survivors from testicular cancer and lymphoma // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. P. 6480–6486.
294. Murugaesu N., Powles T., Bestwick J. et al. Long-term follow-up of testicular cancer patients shows no predisposition to osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. P. 1627–1630.
295. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. P. 385–397.
296. Goldray D., Weisman Y., Jaccard N. et al. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-Trp6-GnRH) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 76. P. 288–290.
297. Daniell H.W., Dunn S.R., Ferguson D.W. et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. P. 181–186.
298. Smith M.R., Lee W.C., Brandman J. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7897–7903.
299. Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 154–164.
300. Smith M.R., Eastham J., Gleason D.M. et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. P. 2008–2012.
301. Klotz L.H., McNeill I.Y., Kebabdjian M. et al. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. P. 927–935.
302. Serpa Neto A., Tobias-Machado M., Esteves M.A. et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012. Vol. 15. P. 36–44.
303. Smith M.R., Egerdie B., Hernandez Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 745–755.
304. Smith M.R., Fallon M.A., Lee H., Finkelstein J.S. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 3841–3846.
305. Smith M.R., Morton R.A., Barnette K.G. et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. P. 1316–1321.
306. Mohler J.L., Armstrong A.J., Bahnson R.R. et al. Prostate cancer, version 3: featured updates to the NCCN guidelines // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012. Vol. 10, N 9. P. 1081–1087.
307. Smith M.R., Finkelstein J.S., McGovern F.J. et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 599–603.
308. Smith M.R., Lee H., Nathan D.M. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 1305–1308.
309. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 4448–4456.
310. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102. P. 39–46.
311. Tsai H.K., D'Amico A.V., Sadetsky N. et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1516–1524.
312. Punnen S., Cooperberg M.R., Sadetsky N., Carroll P.R. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3510–3516.
313. Albertsen P.C., Klotz L., Tombal B. et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65. P. 565–573.
314. Nobes J.P., Langley S.E., Klopfer T. et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy // *BJU Int.* 2012. Vol. 109. P. 1495–1502.
315. Segal R.J., Reid R.D., Courneya K.S. et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 1653–1659.
316. Baumann F.T., Zopf E.M., Bloch W. Clinical exercise interventions in prostate cancer patients – a systematic review of randomized controlled trial // *Support Care Cancer.* 2012. Vol. 20. P. 221–233.
317. Loprinzi C.L., Dueck A.C., Khojasteh B.S. et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB) // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 542–549.
318. Irani J., Salomon L., Oba R. et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 147–154.
319. Tyrrell C.J., Payne H., Tammela T.L. et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 60. P. 476–483.
320. Boccardo F., Rubagotti A., Battaglia M. et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 808–815.
321. Di Lorenzo G., Perdoni S., De Placido S. et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. P. 2197–2203.
322. Lonning P.E., Geisler J., Krag L.E. et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone bio-markers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 5126–5137.
323. Di Gregorio G.B., Yamamoto M., Ali A.A. et al. Attenuation of the self-renewal of transit-amplifying osteoblast progenitors in the murine bone marrow by 17 beta-estradiol // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 803–812.
324. Jilka R.L., Takahashi K., Munshi M. et al. Loss of estrogen upregulates osteoblastogenesis in the murine bone marrow. Evidence for autonomy from factors released during bone resorption // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 1924–1950.

325. Burstein H.J., Prestrud A.A., Seidenfeld J. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 3784–3796.
326. Crew K.D., Greenlee H., Capodice J. et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3877–3883.
327. Henry N.L., Giles J.T., Ang D. et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 111. P. 365–372.
328. Chien A.J., Goss P.E. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 5305–5312.
329. Eastell R., Hannon R.A., Cuzick J. et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230) // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. P. 1215–1223.
330. Baum M., Buzdar A., Cuzick J. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses // *Cancer.* 2003. Vol. 98. P. 1802–1810.
331. Thurlimann B., Keshaviah A., Coates A.S. et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2747–2757.
332. Cooke A.L., Metge C., Lix L. et al. Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 5227–5232.
333. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 60–62.
334. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 559–570.
335. Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 486–492.
336. Mincey B.A., Duh M.S., Thomas S.K. et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors // *Clin. Breast Cancer.* 2006. Vol. 7. P. 127–132.
337. Eastell R., Adams J., Clack G. et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. P. 857–862.
338. Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 124. P. 153–161.
339. Lester J.E., Dodwell D., Purohit O.P. et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. P. 6336–6342.
340. Van Poznak C., Hannon R.A., Mackey J.R. et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risidronate: the SABRE trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 967–975.
341. Brufsky A.M., Bosserman L.D., Caradonna R.R. et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results // *Clin. Breast Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 77–85.
342. Brufsky A.M., Harker W.G., Beck J.T. et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole // *Cancer.* 2012. Vol. 118. P. 1192–1201.
343. Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4875–4882.
344. Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 118. P. 81–87.
345. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 4042–4057.
346. Reid D.M., Doughty J., Eastell R. et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group // *Cancer Treat. Rev.* 2008. Vol. 34 (Suppl. 1). P. S3–S18.
347. Gralow J.R., Biermann J.S., Farooki A. et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2009. Vol. 7 (Suppl. 3). P. S1–S32; quiz S33–S35.
348. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 3163–3172.
349. Moller T.R., Garwicz S., Barlow L. et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 3173–3181.
350. Bowers D.C., McNeil D.E., Liu Y. et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 6508–6515.
351. Bowers D.C., Liu Y., Leisenring W. et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 5277–5282.
352. Green D.M., Hyland A., Chung C.S. et al. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 3207–3215.
353. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention // *Pediatr. Blood Cancer.* 2005. Vol. 44. P. 600–606.
354. Hamada H., Ohkubo T., Maeda M., Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer // *Pediatr. Int.* 2006. Vol. 48. P. 313–320.
355. Meacham L.R., Gurney J.G., Mertens A.C. et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer.* 2005. Vol. 103. P. 1730–1739.
356. Didi M., Didcock E., Davies H.A. et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood // *J. Pediatr.* 1995. Vol. 127. P. 63–67.
357. Nysom K., Holm K., Michaelsen K.F. et al. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4591–4596.
358. Haddy T.B., Mosher R.B., Reaman G.H. Hypertension and prehypertension in long-term survivors of childhood and adolescent cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* 2007. Vol. 49. P. 79–83.
359. Talvensaaari K.K., Lanning M., Tapanainen P., Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 3051–3055.
360. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 1359–1365.
361. Heikens J., Ubbink M.C., van der Pal H.P. et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease // *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 2116–2121.
362. Sainsbury C.P., Newcombe R.G., Hughes I.A. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from acute lymphoblastic leukaemia // *Arch. Dis. Child.* 1985. Vol. 60. P. 832–836.
363. Sklar C.A., Mertens A.C., Walter A. et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation // *Med. Pediatr. Oncol.* 2000. Vol. 35. P. 91–95.
364. Taskinen M., Saarinen-Pihkala U.M., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 993–997.
365. Neville K.A., Cohn R.J., Steinbeck K.S. et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 4401–4407.
366. Nuver J., Smit A.J., Sleijfer D.T. et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer // *Eur. J. Cancer.* 2004. Vol. 40. P. 701–706.
367. King L.J., Hasnain S.N., Webb J.A. et al. Asymptomatic carotid arterial disease in young patients following neck radiation therapy for Hodgkin lymphoma // *Radiology.* 1999. Vol. 213. P. 167–172.

368. Liesner R.J., Leiper A.D., Hann I.M., Chessells J.M. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12. P. 916–924.
369. Huma Z., Boulad F., Black P. et al. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia // *Blood.* 1995. Vol. 86. P. 819–824.
370. Brauner R., Fontoura M., Zucker J.M. et al. Growth and growth hormone secretion after bone marrow transplantation // *Arch. Dis. Child.* 1993. Vol. 68. P. 458–463.
371. Giorgiani G., Bozzola M., Locatelli F. et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone // *Blood.* 1995. Vol. 86. P. 825–831.
372. Cohen A., Rovelli A., Van-Lint M.T. et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood // *Arch. Dis. Child.* 1996. Vol. 74. P. 437–440.
373. Holm K., Nysom K., Rasmussen M.H. et al. Growth, growth hormone and final height after BMT. Possible recovery of irradiation-induced growth hormone insufficiency // *Bone Marrow Transplant.* 1996. Vol. 18. P. 163–170.
374. Leiper A.D., Stanhope R., Lau T. et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function // *Br. J. Haematol.* 1987. Vol. 67. P. 419–426.
375. Sanders J.E., Pritchard S., Mahoney P. et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia // *Blood.* 1986. Vol. 68. P. 1129–1135.
376. Cohen A., Rovelli A., Bakker B. et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT // *Blood.* 1999. Vol. 93. P. 4109–4115.
377. Thomas B.C., Stanhope R., Plowman P.N., Leiper A.D. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood // *Acta. Endocrinol. (Copenh.).* 1993. Vol. 128. P. 508–512.
378. Wingard J.R., Plotnick L.P., Freemer C.S. et al. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation // *Blood.* 1992. Vol. 79. P. 1068–1073.
379. Papadimitriou A., Urena M., Hamill G. et al. Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation // *Arch. Dis. Child.* 1991. Vol. 66. P. 689–692.
380. Kaufman J.M., Taelman P., Vermeulen A., Vandeweghe M. Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. P. 118–123.
381. Gandhi M.K., Lekamwasam S., Inman I. et al. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation: long-term follow-up of a prospective study // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 121. P. 462–468.
382. Ishiguro H., Yasuda Y., Tomita Y. et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5981–5986.
383. Tauchmanova L., Salleri C., Rosa G.D. et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases // *Cancer.* 2002. Vol. 95. P. 1076–1084.
384. Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F. et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2449–2454.
385. Bhatia S., Louie A.D., Bhatia R. et al. Solid cancers after bone marrow transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 464–471.
386. Cohen A., Rovelli A., van Lint M.T. et al. Secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood // *Bone Marrow Transplant.* 2001. Vol. 28. P. 1125–1128.
387. Sanders J.E., Buckner C.D., Amos D. et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1988. Vol. 6. P. 813–818.
388. Cohen A., Rovelli R., Zecca S. et al. Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation: review // *Bone Marrow Transplant.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. S64–S67.
389. Sarafoglou K., Boulad F., Gillio A., Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood // *J. Pediatr.* 1997. Vol. 130. P. 210–216.
390. Cust M.P., Whitehead M.I., Powles R. et al. Consequences and treatment of ovarian failure after total body irradiation for leukaemia // *BMJ.* 1989. Vol. 299. P. 1494–1497.
391. Watson M., Wheatley K., Harrison G.A. et al. Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial // *Cancer.* 1999. Vol. 86. P. 1231–1239.
392. Lahteenmaki P.M., Chakrabarti S., Cornish J.M., Oakhill A.H. Outcome of single fraction total body irradiation-conditioned stem cell transplantation in younger children with malignant disease – comparison with a busulphan-cyclophosphamide regimen // *Acta. Oncol.* 2004. Vol. 43. P. 196–203.
393. Rose S.R., Schreiber R.E., Kearney N.S. et al. Hypothalamic dysfunction after chemotherapy // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 17. P. 55–66.
394. Tauchmanova L., Salleri C., De Rosa G. et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. P. 1410–1416.
395. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator // *Immunity.* 1997. Vol. 7. P. 445–450.
396. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. P. 2517–2526.
397. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 711–723.
398. Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 616–622.
399. Torino F., Barnabei A., Paragliola R.M. et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169. P. R153–R164.
400. Juszczak A., Gupta A., Karavitaki N. et al. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. P. 1–5.
401. Min J.L., Vaidya A., Becker C. Association of ipilimumab therapy for advanced melanoma with secondary adrenal insufficiency: a case series // *Endocr. Pract.* 2012. Vol. 18. P. 351–355.
402. Ryder M., Callahan M., Postow M.A. et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution // *Endocr. Relat. Cancer.* 2014. Vol. 21. P. 371–381.
403. Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 24, N 4. P. 749–755.
404. Dillard T., Yedinak C.G., Alumkal J., Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes // *Pituitary.* 2010. Vol. 13. P. 29–38.
405. Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K. et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer // *J. Immunother.* 2005. Vol. 28. P. 593–598.
406. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 2443–2454.
407. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 134–144.
408. Hamnvik O.P., Larsen P.R., Marqusee E. Thyroid dysfunction from anti-neoplastic agents // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. P. 1572–1587.
409. Ilouz F., Braun D., Briet C. et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 171. P. R91–R99.
410. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 722–731.
411. Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P. et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 81–83.
412. Chen S.Y., Kao P.C., Lin Z.Z. et al. Sunitinib-induced myxedema coma // *Am. J. Emerg. Med.* 2009. Vol. 27, N 3. P. 370.e1–370.e3.
413. Mannavola D., Coco P., Vannucchi G. et al. A novel tyrosinekinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 3531–3534.

414. Desai J., Yassa L., Marqusee E. et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145. P. 660–664.
415. Elisei R., Schlumberger M.J., Muller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 3639–3646.
416. Kim T.D., Schwarz M., Nogai H. et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. P. 1209–1214.
417. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // *Lancet. Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 552–562.
418. Tamaskar I., Bukowski R., Elson P. et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 265–268.
419. Iavarone M., Perrino M., Viganò M. et al. Sorafenib-induced destructive thyroiditis // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. P. 1043–1044.
420. Ohba K., Takayama T., Matsunaga H. et al. Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib // *Thyroid.* 2013. Vol. 23. P. 443–448.
421. Kappers M.H., van Esch J.H., Smedts F.M. et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 3087–3094.
422. Makita N., Miyakawa M., Fujita T., Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. P. 323–326.
423. Wong E., Rosen L.S., Mulay M. et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity // *Thyroid.* 2007. Vol. 17. P. 351–355.
424. Gupta-Abramson V., Troxel A.B., Nellore A. et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4714–4719.
425. Schneider T.C., Abdulrahman R.M., Corssmit E.P. et al. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. P. 643–650.
426. Sherman S.I., Wirth L.J., Droz J.P. et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 31–42.
427. Brassard M., Neraud B., Trabado S. et al. Endocrine effects of the tyrosine kinase inhibitor vandetanib in patients treated for thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 2741–2749.
428. Dora J.M., Leie M.A., Netto B. et al. Lack of imatinib-induced thyroid dysfunction in a cohort of non-thyroidectomized patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2008. Vol. 158. P. 771–772.
429. Abdulrahman R.M., Verloop H., Hoftijzer H. et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 3758–3762.
430. Braun D., Kim T.D., le Coutre P. et al. Tyrosine kinase inhibitors non-competitively inhibit MCT8-mediated iodothyronine transport // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. E100–E105.
431. Feldt S., Schussel K., Quinzler R. et al. Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: a cohort study // *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48. P. 974–981.

Глава 5

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких (карциноидные опухоли), карциноидный синдром и сходные расстройства

КЬЕЛЛ ЭБЕРГ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Система классификации ВОЗ (2010) по нейроэндокринным опухолям (NET-G1, NET-G2) и нейроэндокринной карциноме (NEC-G3) приводит данные по клиническому ведению пациента с нейроэндокринными карциноидными опухолями желудочно-кишечного тракта и легких.
- К наиболее важным циркулирующим маркерам относятся CgA (общий) и мочевая 5-гидроксининдолуксусная кислота (5-ГИУК).
- Карциноидный синдром включает «приливы», диарею, фиброз правых отделов сердца и свистящие хрипы.
- Методы молекулярной визуализации с применением ¹¹¹In-DTPA-Phe октреотида (октреоскан) и позже ⁶⁸Ga-DOTA-октреотат ПЭТ — процедуры, имеющие большое значение для определения стадии заболевания, а также возможных подходов к лечению с применением пептидной рецепторной целевой лучевой терапии.
- В качестве первой линии терапии для нейроэндокринных опухолей тонкой кишки с низкой степенью пролиферации (NET-G1) применяют аналоги соматостатина.
- Химиотерапию, как правило, используют при NET-G2, главным образом с поражением легких (атипичный карциноид).
- Возможно применение пептидной рецепторной лучевой терапии для лечения NET-G1 и NET-G2.

Первое клиническое и патогистологическое описание карциноидной опухоли было сделано Otto Lubarsch в 1888 г. [1]. Его удивили мультицентривой характер карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, отсутствие образования желез и сходства с обычными вариантами аденокарциномы пищеварительной системы.

Термин «*karzinoide*» был введен в практику в 1907 г. специалистом по патологической анатомии Siegfried Oberndorfer [2] как описательное название для того, что он считал доброкачественной опухолью подвздошной кишки, которая, тем не менее, могла вести себя как рак. В дальнейшем исследователи по большей части считали, что карциноидная опухоль — медленно растущее и доброкачественное новообразование, которое не обладает инвазивностью и не ведет к формированию метастазов. Этот миф

о доброкачественности сохранился до нашего времени, даже несмотря на то факт, что в 1949 г. Пирсон (Pearson) и Фитцджеральд (Fitzgerald) [3] описали большую группу пациентов с метастазами карциноидной опухоли.

В дальнейшем сообщали о развитии карциноидных опухолей в различных органах, главным образом с поражением легких и желудочно-кишечного тракта. Также описаны карциноидные опухоли вилочковой железы, яичников, яичек, сердца и среднего уха. Хорошо известный с клинической точки зрения *карциноидный синдром* был описан Thorson и соавт. [4] в 1954 г., а через год Lembeck [5] выделил серотонин из карциноидной опухоли.

ФИЛОГЕНЕЗ И ЭМБРИОЛОГИЯ

Карциноидные опухоли развиваются из нейроэндокринных клеток, Gosset и Masson [6] в 1914 г. впервые описали нейроэндокринные свойства карциноидных опухолей. Позже Masson [7] отметил значительное сродство внутрицитоплазматических гранул в опухолевых клетках к солям серебра и отметил, что карциноидные опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток — клеток Кульчицкого в криптах Либержюна в эпителии кишечника. Кроме того, он предположил, что эти опухоли имеют эндокринную природу (рис. 5.1).

Желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа млекопитающих содержат 14 типов эндокринных клеток, которые, как считают, изначально произошли из нейроэктодермы. Это наблюдение положило начало так называемой *концепции APUD* (от англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation — усвоение и декарбоксилирование предшественников аминов) в связи с тем, что эти клетки могут захватывать и декарбоксилировать аминокислотные предшественники биогенных аминов, например серотонин и катехоламины [8]. В дальнейшем другие специалисты пересмотрели концепцию APUD и установили, что эти эндокринные клетки могут также происходить из мезодермы и эндодермы. Нейрональный фенотип четко виден при культивировании

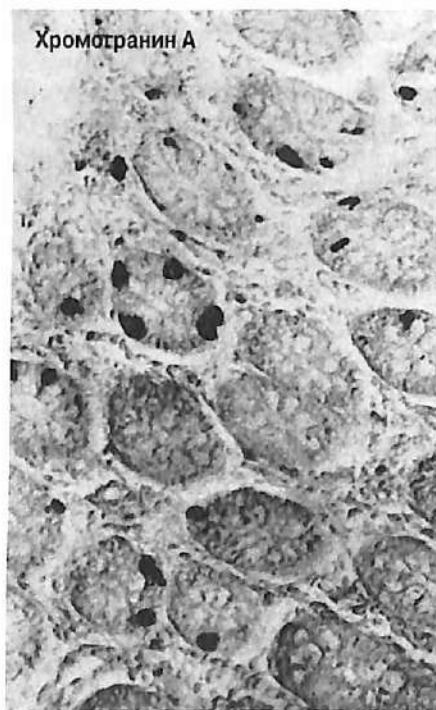


Рис. 5.1. Нормальные ткани кишечника человека с окраской хромогранин-А, что позволяет выявить нейроэндокринные клетки. Эти клетки распределены в слизистой оболочке кишечника

клеток карциноидной опухоли *in vitro*. Энтерохромаффинные клетки, из которых происходят многие карциноидные опухоли, способны вырабатывать и секретировать амины (например, серотонин) и полипептиды (например, нейрокинин А и вещество Р).

Карциноидные опухоли могут происходить и из других нейроэндокринных клеток, например энтерохромаффиноподобных (ECL — от англ. EnteroChromaffin-Like) клеток кишечника и эндокринных клеток бронхов. Опухоли, которые развиваются из этих клеток, способны секретировать разнообразные гормоны, в частности гастрин, гастрин-высвобождающий пептид, грелин, кальцитонин, панкреатический полипептид, АКТГ, КРГ и СТРГ, а также соматостатин, глюкагон и кальцитонин ген-рилизинг пептид [10]. Карциноидные опухоли всех типов часто секретируют гликопротеин CgA — наиболее важный, общий для различных опухолей маркер у этих пациентов (см. далее).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Несмотря на достижения в области диагностики, локализации и лечения карциноидных опухолей, этиологические факторы, ассоциированные с развитием этих заболеваний, не выявлены. Мало что известно о молекулярных генетических изменениях, предшествующих формированию опухоли. У 1/3 пациентов со спорадическими опухолями, происходящими из передней кишки, а также с синдромом МЭН1 семейного типа часто отмечают потерю аллелей в хромосоме 11q13, а у 1/3 пациентов со спорадическими опухолями, происходящими из передней кишки, выявляют мутации гена *MEN1* [11]. В отличие от этих опухолей, молекулярные и цитогенетические данные по карциноидным опухолям, происходящим из средней кишки, достаточно ограничены, и эти опухоли не входят в синдром МЭН1. У 38 и 33% пациентов с карциноидными опухолями желудочно-кишечного тракта обнаружены делеции хромосом 18q и 18p соответственно [12].

В одной публикации делеции хромосомы 18 были выявлены в 88% случаев карциноидных опухолей, происходящих из средней кишки, однако локус *SMAD4/DPC4* удален не был [13]. Помимо постоянного выявления делеции в хромосоме 18, отмечены множественные случаи делеций в других хромосомах (4, 5, 7, 9, 14, 20) при изолированных опухолях. Необходимо провести дальнейшее исследование региона, расположенного теломерно от локусов *SMAD4/DPC4/DCC* на предмет выявления утрат гена-супрессора опухолевого роста в этой области. Характер экспрессии генов в карциноидных опухолях показал увеличение стимуляции протоонкогена *RET*, однако до настоящего времени мутаций не выявлено. По данным отчетов, сигнальный путь Notch — важный регулятор дифференцировки нейроэндокринных клеток и синтеза серотонина в карциноидных опухолях желудочно-кишечного тракта [14, 15]. Сигнальный путь Wnt, так же как и сигнальный путь трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), в карциноидных опухолях усиливается [16].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В 1963 г. Williams и Sandler сообщили о наличии взаимосвязей между эмбриональной природой карциноидных опухолей и гистологическими, биохимическими и в некоторой степени клиническими проявлениями этих опухолей [17]. Выделены три отдельные группы (табл. 5.1): карциноидные опухоли передней кишки (например, внутригрудного отдела пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки), карциноиды средней кишки (карциноиды тонкой кишки, червеобразного отростка и проксимального отдела толстой кишки), а также карциноиды нижней части кишечника (карциноидные опухоли дистальных отделов толстой кишки и прямой кишки).

Таблица 5.1. Классификация карциноидных опухолей

Передняя кишка	Средняя кишка	Задняя кишка
Патогистология		
Аргентофильные	Положительная аргентофильная реакция	Аргентофильные
CgA-позитивные	CgA-позитивные	SVP-2-позитивные
NSE-позитивные	NSE-позитивные	CgA-позитивные, NSE-позитивные
Молекулярная генетика		
Делеция в хромосоме 11q13	Делеция в хромосомах 18q, 18p	Неизвестно
Продукты секреции		
CgA, 5-гидрокситриптофан, 5-гидрокситриптофан, гистамин, АКГ, СТГ, кальцитонин ген-рилизинг-пептид, соматостатин, аргинин-вазопрессин, глюкагон, гастрин, нейрокинин, вещество P, нейротензин, гастрин-рилизинг-пептид	CgA, 5-гидрокситриптофан, нейрокинин, вещество P, проста-гландин E1 и F2, брадикинин	Панкреатический пептид, пептид YY, соматостатин
Карциноидный синдром		
Выявляется (30%)	Выявляется (70%)	Отсутствует

Примечание. SVP-2 — синаптический везикулярный протеин 2; NSE — нейрон-специфическая енолаза.

Несмотря на то обстоятельство, что исходная классификация была удобной для клинической оценки состояния пациентов с карциноидными опухолями, она имеет ряд ограничений. В результате была разработана новая система классификации (классификация ВОЗ, 2010), в которой принимают во внимание не только расположение опухолей, но и вариации их патогистологических характеристик [18]. Согласно этой новой системе, типичные опухоли рассматривают как опухоли NET-G1, для которых характерна типичная модель роста (рис. 5.2). Эти опухоли обычно растут медленно

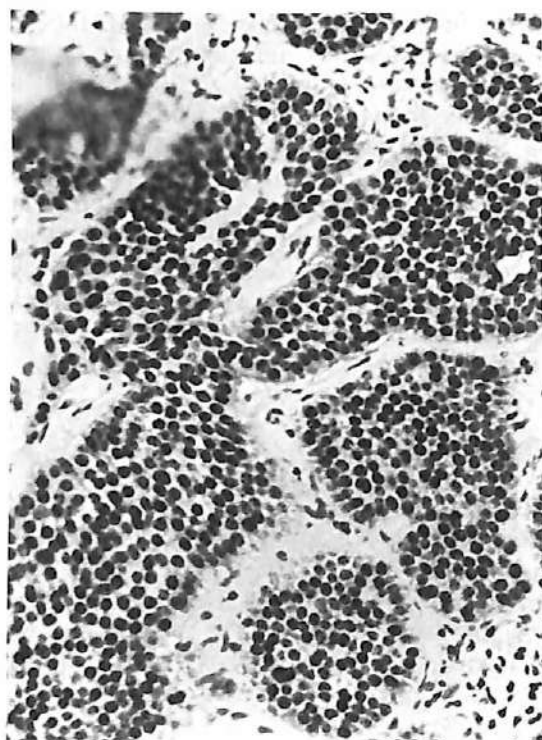


Рис. 5.2. Патогистологическая картина классической высокодифференцированной карциноидной опухоли, происходящей из средней кишки

и обладают низкой способностью к пролиферации (индекс пролиферации <2%). Их рост, как правило, ограничивается слизистой оболочкой и подслизистым слоем, при этом диаметр составляет <1–2 см (классическая карциноидная опухоль, происходящая из средней кишки). Для опухоли NET-G2 характерны в значительной степени инвазивный рост и высокий индекс пролиферации (2–20%). К низкодифференцированным карциномам (NET-G3) относятся крупные опухоли с метастазами и индексом пролиферации выше 20% (табл. 5.2). Европейское общество по нейроэндокринным опухолям предложило новую классификацию и систему оценки опухоли, учитывающую величину опухоли, поражение лимфатических узлов и наличие метастазов [TNM, от англ. Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы], которую широко применяют в клинической практике [19].

Таблица 5.2. Классификация нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения

ВОЗ, 1980	ВОЗ, 2000	Гистологическая дифференцировка	Размер	Метастазы	ВОЗ, 2010	Индекс Ki-67, %
Карциноидные опухоли	WDNET	Четкая	≤1–2 см	—	NET-G1	≤2
	WDEC	Четкая	>2 см	+	NET-G2	3–20
	PDEC	Слабая. Мелко- или крупноклеточный фенотип	Любой	+	NEC-G3	>20

Примечание. WNET — высокодифференцированная опухоль из эндокринных клеток; NET — нейроэндокринная опухоль; WDEC — высокодифференцированный рак из эндокринных клеток; PDEC — низкодифференцированный рак из эндокринных клеток; NEC — нейроэндокринная карцинома.

Среди нейроэндокринных опухолей легких выделяют типичные карциноидные опухоли, атипичные карциноидные опухоли, крупноклеточные нейроэндокринные карциномы и мелкоклеточный рак легкого. Различие между типичным и атипичным карциноидом определяется патогистологическими характеристиками, при этом более выраженную пролиферацию и некроз выявляют в атипичных карциноидных опухолях [20]. Частота развития карциноидных опухолей в западных странах сходна и составляет 2,8–4,5 на 100 000 человек (база данных SEER) [21] (рис. 5.3). С учетом того что многие карциноидные опухоли относятся к медленно растущим, истинная распространенность может быть выше. В частности, во многие исследования не включали карциноидные опухоли червеобразного отростка, однако, по данным исследования по аутопсиям, при включении таких опухолей их частота оказалась более высокой и составила 8,2 на 100 000 человек [22]. Доля пациентов с карциноидным синдромом составила 0,5 на 100 000 населения [23]. Данные из США, основанные на результатах группы исследований по конечным результатам и материалам, полученным при использовании Третьего национального опросника по раку, представленные за периоды с 1950 по 1969 г. и с 1969 по 1971 г., показали, что наиболее часто карциноидные опухоли развиваются в желудке, реже в прямой кишке, подвздошной кишке, легких и бронхах [25].

Анализ, проведенный в рамках программы SEER Национального института рака в период с 1973 по 2000 г., показал увеличение доли карциноидов легких и желудка и снижение доли карциноидов червеобразного отростка [21]. Оценка зависимости частоты от возраста продемонстрировала, что пик заболеваемости приходится на возраст 65–75 лет (7,5–9,5/100 000), при этом чаще заболевание развивается у мужчин. Среди людей моложе 50 лет описано преобладание заболевания у женщин при карциноидных опухолях червеобразного отростка и легких [24]. По данным SEER, частота заболевания составила 5,2/100 000, а распространенность — 35/100 000, что существенно превышает результаты 2000 г. [21, 25].



Рис. 5.3. Частота развития гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей в зависимости от возраста в соответствии с первичной локализацией (регистр SEER 9). Обратите внимание на существенное увеличение показателей за последние несколько десятилетий. [SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results]

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Синтез гормонов — высокоорганизованная функция клеток карциноида. В 1953 г. Lembeck выделил серотонин из карциноидной опухоли, с тех пор карциноидный синдром связывают с гиперпродукцией серотонина [5]. Биосинтез и метаболизм серотонина представлены на рис. 5.4.

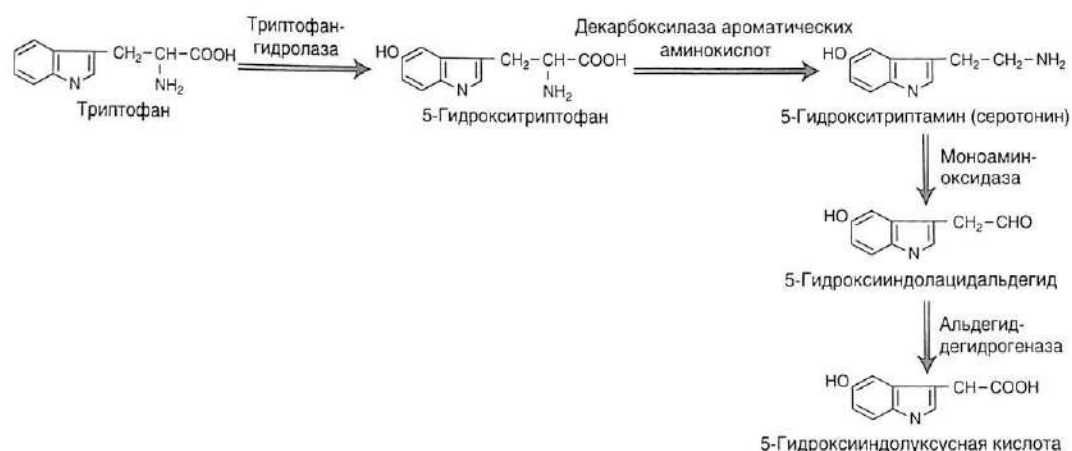


Рис. 5.4. Биосинтез и метаболизм 5-гидрокситриптамина (серотонина)

Карциноидные опухоли, происходящие из средней и передней кишки, с метастазами секретируют серотонин и демонстрируют повышение секреции 5-ГИУК у 76 и 30% соответственно [26]. В карциноидных опухолях передней кишки в то же время, как правило, отмечают низкий уровень L-аминоацилдекарбоксилазы, которая превращает 5-гидрокситриптофан в серотонин. Таким образом, эти опухоли секретируют преимущественно 5-гидрокситриптофан [27, 28].

В течение многих лет считали, что все проявления карциноидного синдрома можно объяснить секрецией биологически активных аминов. Однако дальнейшие исследования показали, что серотонин главным образом определяет патогенез диареи, а другие биологически активные вещества играют более важную роль в развитии «приливов» и бронхokonстрикции.

Oates и соавт. [29] предположили, что калликреин — фермент, выявляемый в карциноидных опухолях, — связан с развитием «приливов» и стимулирует кининоген плазмы крови к высвобождению лизил-брадикинина и брадикинина. Эти биологически активные вещества вызывают вазодилатацию, артериальную гипотензию, тахикардию и отек [29–31]. Кроме того, простагландины (E_1 , E_2 , F_1 , F_2) также могут играть роль в развитии карциноидного синдрома [32]. Обнаружено, что карциноидные опухоли желудка и легких содержат и выделяют гистамин, который может определять характерное яркое покраснение кожи у этих пациентов [33–35]. Метаболиты гистамина часто в больших концентрациях содержатся в моче у таких больных, также у них выявляют дофамин и норадреналин [36].

Наличие вещества P в карциноидных опухолях было впервые показано Håkansson и соавт. в 1977 г. [37]. Вещество P относится к семейству полипептидов, которые характеризуются наличием одинакового углеродного конца и носят название тахикинины (рис. 5.5). В карциноидных опухолях найден ряд тахикинин-связанных пептидов, в частности нейрокинин А, нейропептид К и эледионин. Выброс различных тахикининов в кровоток происходит во время развития «приливов» у пациентов с карциноидными опухолями-производными средней кишки (рис. 5.6) [38–40].

С помощью иммуногистохимических исследований карциноидных опухолей, а также в удаленных опухолях были выявлены различные полипептиды (например, инсулин, гастрин, соматостатин, белок S100, полипептид YY, панкреатический полипептид, α -субъединица хронического гонадотропина человека, мотилин, кальцитонин, ВИП и эндорфины). При карциноидных опухолях-производных передней кишки возможен эктопический синтез АКГГ или КРГ, в частности у пациентов с карциноидами бронхов или вилочковой железы повышается частота развития синдрома Кушинга [41]. У пациентов с карциноидными опухолями, происходящими из передней кишки, возможна акромегалия в связи с эктопической секрецией опухолью СТРГ [42]. Карциноидные опухоли двенадцатиперстной кишки в рамках болезни фон Реклингхаузена могут секретировать соматостатин [43].

Семейство белков хромогранины/секретогранины включает CgA, CgB (иногда называемый секретогранином 1), секретогранин 2 (иногда называемый CgC), а также ряд других белков. CgA впервые был выделен в 1965 г. как водорастворимый белок, обна-

Вещество P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
Нейрокинин А	His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Нейрокинин В	Asp-Met-His-Asp-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Эледионин	Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂
Кассинин	Asp-Val-Pro-Lys-Ser-Asp-Glu-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
Физалемин	Pyr-Ala-Asp-Pro-Asn-Lys-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met-NH ₂
Нейропептид К	Arg-His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
	¹ Lys-His-Ser-Ile-Gln-Gly-His-Gly-Tyr-Leu-Ala-Lys
	Asp-Ala-Asp-Ser-Ser-Ile-Glu-Lys-Gln-Val-Ala-Leu-Leu

Рис. 5.5. Семейство пептидов тахикининов содержит тот же углеродный конец. Нейропептид К — прогормон, содержащий нейрокинин А, который может отделяться

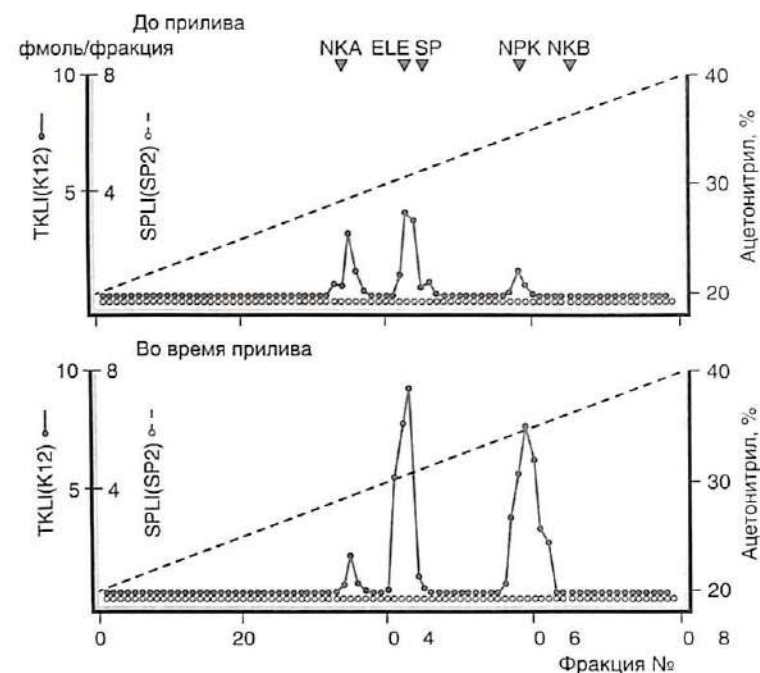


Рис. 5.6. Данные хроматографии плазмы крови получены у пациента с карциноидными опухолями перед возникновением (верхний рисунок) и во время «приливов» (нижний рисунок). Обратите внимание на существенное увеличение содержания эledoизин-подобного пептида, а также нейропептида K. ELE — эledoизин; NKA — нейрокинин A; NKB — нейрокинин B; NPK — нейропептид K; SP — вещество P; SPL (SP2) — вещество P-подобная иммунореактивность; TKL (K12) — тахикинин-подобная иммунореактивность

руженный в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников крупного рогатого скота [44]. Его иммунореактивность была подтверждена для всех сегментов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также это вещество было выделено из всех эндокринных желез [45].

CgA — кислый гликопротеин, содержащий 439 аминокислот, с молекулярной массой 48 кДа. На двух основных участках рестрикции может быть разделен на меньшие фрагменты, что приводит к созданию большого количества биоактивных элементов, например вазостатинов, хромостатинов и панкреостатинов (рис. 5.7) [45–49].

Амины и гормоны хранятся внутриклеточно в пузырьках двух типов: крупных везикулах с плотным ядром и мелких синапсоподобных везикулах. Эти везикулы при стимулирующем воздействии высвобождают амины и гормоны. Крупные везикулы

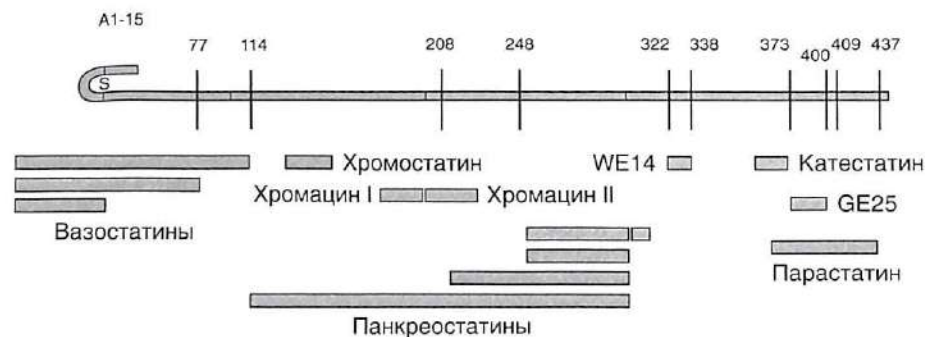


Рис. 5.7. Гликопротеин хромографин А и родственные белки, включая GE25 и WE14

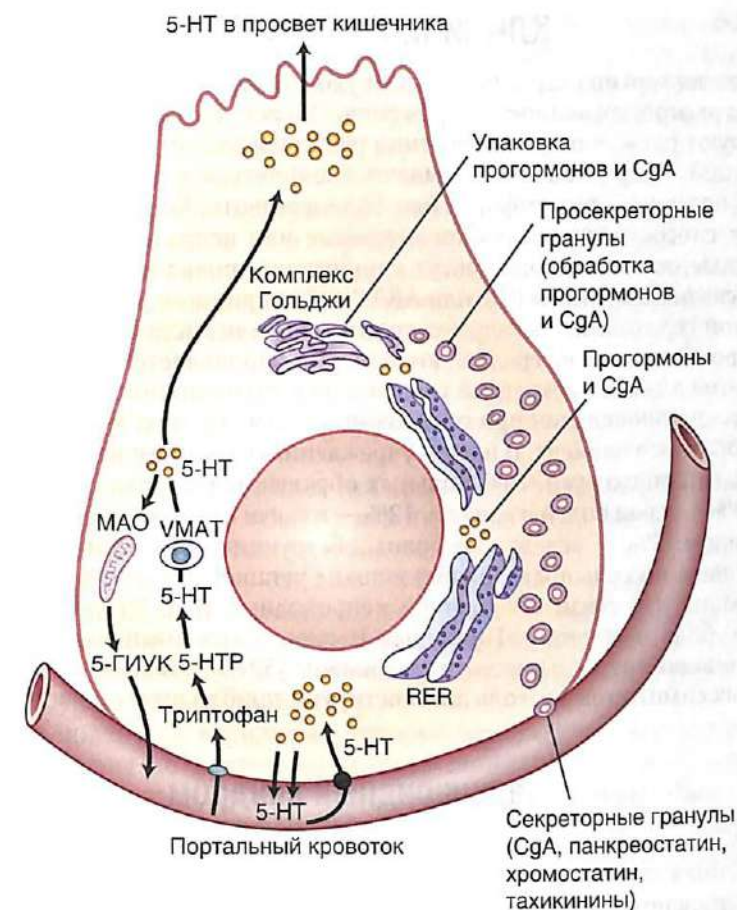


Рис. 5.8. Схематичное изображение энтерохромоаффинной клетки. Исходный этап в синтезе 5-гидрокситриптамина (5-HT) — перенос аминокислоты триптофана из крови в клетку через клеточную мембрану. Внутриклеточно триптофан в первую очередь превращается в 5-гидрокситриптофан (5-HTP), который, в свою очередь, превращается в 5-HT и хранится в секреторных гранулах. Для транспорта 5-HT в гранулы необходимо наличие везикулярных моноаминовых транспортеров (VMAT). 5-HT может высвобождаться в кровоток через базальную латеральную мембрану. В мембране клетки также содержится механизм на основе мембранного насоса, который отвечает за обратный захват аминов. Небольшая часть 5-HT также может высвобождаться в просвет кишечника. Моноаминоксидаза (MAO) превращает 5-HT в 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-ГИУК). Белки-предшественники гормонов синтезируются в шероховатой эндоплазматической сети (RER) совместно с хромограгином А (CgA) и другими белками гранул. Продукты транспортируются в комплекс Гольджи, где из них образуются просекреторные гранулы. При стимуляции из гранул путем экзоцитоза высвобождаются продукты секреции

содержат гормоны и один или несколько членов семейства белков хромограгинов/секретогранинов [46, 50]. Высвобождение тех и других проходит одновременно (рис. 5.8).

Физиологическая функция CgA полностью не изучена. Он присутствует во всех нейроэндокринных тканях и секретируется одновременно с белковыми гормонами и аминами, что указывает на роль хранения пептида в составе секреторных гранул [45, 46, 50]. Он также действует как прогормон, вырабатывая биоактивные мелкие фрагменты. CgA — важный тканевой и сывороточный маркер различных типов карциноидных опухолей, включая опухоль, происходящую из передней, средней и нижней кишки (см. табл. 5.1 и дальнейшее обсуждение).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина карциноидных опухолей зависит от их локализации, синтеза гормонов и распространенности поражения. Обычно карциноидную опухоль легкого диагностируют случайно при проведении рентгенографии, в то время как карциноид, происходящий из средней кишки, может проявляться кишечной непроходимостью либо стать причиной дискомфорта или боли в животе. Карциноидные опухоли прямой кишки способны вызывать кровотечение или непроходимость. В то же время карциноидные опухоли легких могут клинически проявляться развитием синдрома Кушинга в связи с секрецией КРГ или АКТГ либо карциноидным синдромом — в связи с выработкой серотонина, 5-гидрокситриптофана или гистамина [51]. Карциноидная опухоль, происходящая из средней кишки, часто проявляется развитием карциноидного синдрома в связи с секрецией серотонина и тахикининов.

Клинические проявления при обращении зависят от типа медицинского центра, в который обратился пациент. В нашем учреждении, в котором ведут пациентов со злокачественными опухолями, 74% больных обращаются в связи с карциноидным синдромом, 13% — из-за болей в животе, 12% — в связи с поражением сердца, связанным с карциноидом, 2% — вследствие бронхообструкции [25]. Наиболее часто диагноз «карциноидная опухоль подвздошной кишки» устанавливают у пациентов, изначально обратившихся в связи с кишечной непроходимостью. Второй наиболее частый симптом — боль в животе. «Приливы» и диарея как компоненты карциноидного синдрома — лишь треть по частоте проявления [52–54]. В то же время из-за нечетко выраженных симптомов опухоль диагностируют приблизительно через 2–3 года [23].

Карциноидный синдром

В 1954 г. Thorson и соавт. впервые описали проявление карциноидного синдрома: злокачественная карциноидная опухоль тонкой кишки с метастазами в печень, поражение клапанов правой половины сердца (стеноз легочного ствола и недостаточность трехстворчатого клапана без дефекта перегородки), периферические вазомоторные проявления, бронхообструкция и цианоз необычного типа [4]. Через год доктор William Bean [55] дал следующее красочное описание карциноидного синдрома: «Это дьявольская смесь несочетаемых проявлений, которая покажется интересной даже для самого искушенного знатока клинической эзотерики: кожа при ней претерпевает быстрые и чрезвычайно выраженные изменения — эдакая “фантазмагория осадков” северного сияния».

Таким образом, этот синдром хорошо описан и включает «приливы», диарею, недостаточность правых отделов сердца, иногда бронхоконстрикцию и увеличение содержания 5-ГИУК в моче [56, 57]. Это классический карциноидный синдром, но у некоторых пациентов выявляют только одно или два проявления. Другие симптомы включают снижение массы тела, повышенное потоотделение и поражение кожи по типу пеллагры.

Развитие карциноидного синдрома определяется массой опухоли, ее распространенностью и локализацией метастазов, а также расположением первичной опухоли. Карциноидный синдром наиболее часто развивается при опухолях тонкой кишки и проксимальных отделов толстой кишки, у 40–60% пациентов с этими опухолями диагностируют данный синдром [25, 53, 56, 57]. Такие нарушения реже развиваются при бронхиальном карциноиде и не возникают у пациентов с карциноидами прямой кишки [51, 58, 59]. Этот синдром редко поражает пациентов с карциноидными опухолями-производными средней кишки и малой опухолевой нагрузкой, например при патологии исключительно регионарных лимфатических узлов [54]. Обычно у больных со всеми проявлениями данного синдрома присутствуют множественные мета-

стазы в печени. Ассоциация с печеночными метастазами обусловлена эффективной инаktivацией печенью аминов и пептидов, которые попадают в портальный кровоток. По венам кровь проходит через метастазы в печени непосредственно в системный кровоток, при этом данные вещества не подвергаются инаktivации в печени [60].

К числу других карциноидных опухолей, вероятно, ассоциированных с развитием соответствующего синдрома при отсутствии метастазов в печени, относятся карциноиды яичников и бронхов, которые обеспечивают высвобождение медиаторов непосредственно в системный, а не в портальный кровоток. Ретроперитонеальные метастазы из классических карциноидных опухолей средней кишки также секретируют медиаторы непосредственно в кровоток, что может вызывать развитие карциноидного синдрома при отсутствии каких-либо метастазов в печени [56, 57].

«ПРИЛИВЫ»

В литературе описано четыре типа «приливов»: эритематозные, фиолетовые, длительные и ярко-красные [56, 57].

Первый, наиболее хорошо известный тип представляет собой внезапные диффузные эритематозные «приливы», обычно вовлекающие кожу лица, шеи и верхней части грудной клетки (то есть обычную область «приливов») (рис. 5.9). «Приливы» этого типа обычно длятся недолго (от 1 до 5 мин) и связаны с карциноидными опухолями средней кишки на ранних стадиях. У пациентов во время «приливов» обычно отмечают чувство тепла и иногда учащенное сердцебиение. Этот тип «приливов» регистрируют у 20–70% пациентов с карциноидными опухолями средней кишки на момент начала заболевания [23, 56, 58].

Второй тип — фиолетовые «приливы», которые поражают те же участки тела. Они приблизительно сходны по длительности, хотя иногда длятся несколько дольше. У пациентов также появляются телеангиэктазии на лице. Эти «приливы» развиваются на более поздних этапах карциноидных опухолей, исходящих из средней кишки (рис. 5.10), и в обычных условиях не ощущаются пациентами, потому что они привыкают к таким реакциям.

Третий тип — пролонгированные «приливы», которые обычно длятся несколько часов, но могут сохраняться на протяжении нескольких дней. Как правило, при этом страдает все тело, что сопровождается обильным потоотделением, отеком слюнных



Рис. 5.9. Карциноидный синдром до и после провокации. А — до провоцирования «прилива». Б — тот же пациент после стимуляции «прилива» пентагастрином

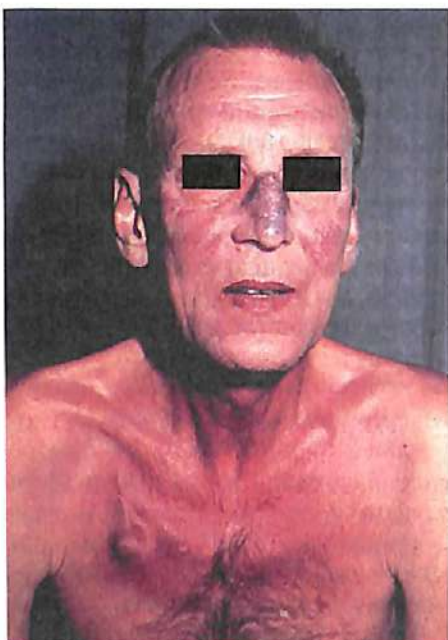


Рис. 5.10. Длительные хронические «приливы» у пациента с долго существующей карциноидной опухолью. Обратите внимание на наличие телангиэктазий



Рис. 5.11. У пациентки с карциноидной опухолью легкого и карциноидным синдромом тяжелые длительные «приливы», слезоотделение и отеки лица

желез, артериальной гипотензией и отеком лица (рис. 5.11). Эти симптомы, как правило, ассоциируются со злокачественными карциноидными опухолями бронхов.

Четвертый тип «приливов» — ярко-красные очаговые «приливы», которые отмечают у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и гипертрофией клеток ECL, или ECLомой (из ECL-клеток). Этот тип «приливов» связан с повышением синтеза гистамина и его метаболитов.

«Приливы» могут возникать спонтанно или вызываться стрессовым воздействием (физическим или психическим), инфекцией, употреблением алкоголя, определенных продуктов (острых) или лекарственных препаратов, в частности инъекций катехоламинов, препаратов кальция или пентагастрина (см. далее). Патофизиология «приливов» при карциноидном синдроме до конца не изучена [61–63]. Ранее считали, что это явление полностью обусловлено избыточным синтезом серотонина или его метаболитов [62]. Однако у ряда пациентов с высоким уровнем серотонина в плазме крови «приливов» нет вообще, а кроме того, антагонисты серотонина (метисергид®, ципрогептадин или кетансерин) не оказывают эффекта на развитие «приливов» [61, 64].

В исследовании, в котором мы оценивали высвобождение тахикининов, нейропептида К и вещества Р во время «приливов», вызванных действием пентагастрина или алкоголя, была выявлена четкая корреляция между развитием и интенсивностью «приливов» и высвобождением тахикининов (см. рис. 5.6). Кроме того, в тех случаях, когда перед стимулирующим воздействием назначали октреотид, высвобождение тахикининов блокировалось, и у тех же самых пациентов не наблюдалось «приливов», или они были выражены значительно меньше (рис. 5.12) [38–40]. К числу других медиаторов «приливов» могут относиться калликреин и брадикинины, которые также высвобождаются при стимуляции «приливов» [29–31].

Развитие «приливов» при карциноидных опухолях легкого и желудка (ECLомах) может быть связано с действием гистамина [33–35]. Тахикинины, брадикинины и

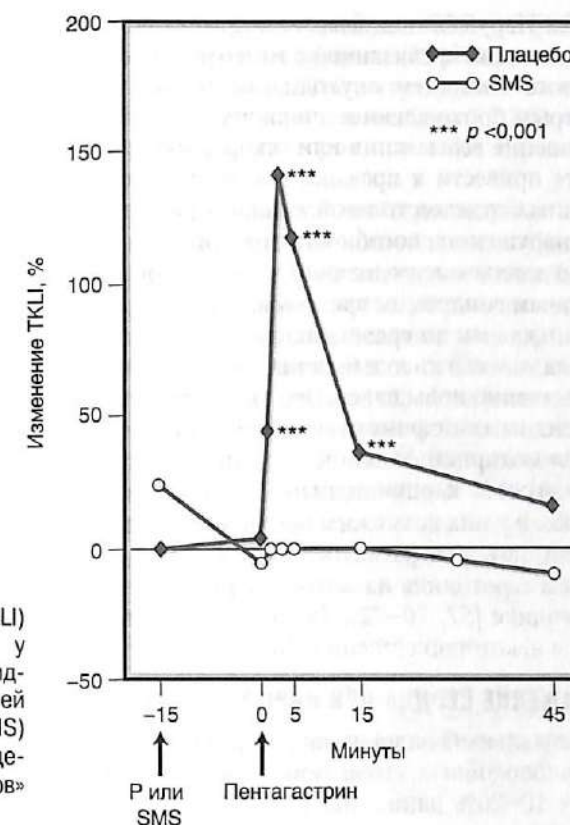


Рис. 5.12. Уровни тахикининов (ТКЛ) после стимуляции пентагастрином у пациентов с классическими карциноидными опухолями-производными средней кишки. Введение соматостатина (SMS) вызывает ингибирование высвобождения тахикининов и развития «приливов» (кружочки). Р — плацебо

производные гистамина относятся к числу хорошо известных вазодилататоров, и аналоги соматостатина могут уменьшать выраженность «приливов» за счет снижения концентрации этих веществ в крови (см. далее) [38–40, 63–68]. Furschgott и Zawadski предположили, что «приливы» вызваны непосредственной вазодилатацией, связанной с действием эндотелиального релаксирующего фактора или оксида азота, который высвобождается 5-гидрокситриптофаном при активации тромбоцитов [69].

«Приливы» в области лица, ассоциированные с карциноидными опухолями, следует отличать от идиопатических «приливов» и горячих «приливов» в период менопаузы. У людей с идиопатическими «приливами» обычно отмечают длительный анамнез существования «приливов» с раннего возраста, иногда у них отсутствуют случаи онкологических заболеваний в семейном анамнезе. Горячие «приливы» при менопаузе обычно распространяются на все тело и сопровождаются интенсивным потоотделением. У женщин в постменопаузе с развитием истинного карциноидного синдрома могут встречаться оба вида «приливов».

ДИАРЕЯ

Диарея развивается у 30–80% пациентов с карциноидным синдромом [23, 25, 56, 57]. Патопизиология этого состояния плохо изучена, однако оно, вероятно, связано с действием различных факторов. Диарея часто сопровождается спазмами в животе, и это состояние определяется действием эндокринных, паракринных и механических факторов. Ряд веществ, секретируемых опухолью, включая серотонин, тахикинины, гистамин, калликреин и простагландины, могут стимулировать перистальтику, электромеханическую активность и повышать тонус кишечника [63, 70–72]. Развитие секреторной диареи возможно вследствие нарушения баланса жидкости и электро-

литов. Нарушения всасывания может быть обусловлено резекцией кишечника, лимфангиэктазией, связанной с мезентериальным фиброзом, усилением роста бактерий, а также наличием опухоли, частично закрывающей просвет тонкой кишки, или быстрым прохождением пищи через кишечник. Усиленная секреция в тонкой кишке, нарушение всасывания или ускоренное прохождение пищевого комка по кишечнику могут привести к превышению возможностей по хранению и всасыванию проксимальных отделов толстой кишки и развитию диареи, которая способна усиливаться при нарушении способности толстой кишки к реабсорбции.

По данным исследования, у пациентов с повышением уровня серотонина и карциноидным синдромом время прохождения пищи тонкой и толстой кишки существенно снижалось по сравнению с таковым у здоровых людей [73]. Объем восходящего отдела толстой кишки был значительно ниже, чем в норме, и постпрандиальный тонус существенно повышался. Это указывает на то обстоятельство, что у пациентов с карциноидным синдромом, ассоциированным с диареей, происходят значительные изменения моторной функции кишечника как в тонкой, так и в толстой кишке. Многим пациентам с карциноидными опухолями выполняют обширную резекцию тонкой кишки, и у них возможны проявления синдрома короткой кишки.

Считают, что развитие диареи при карциноидном синдроме определяется действием серотонина на моторику кишечника и секрецией электролитов и жидкости в кишечнике [57, 70–72]. Такие антагонисты серотонина, как ондансетрон и кетансерин, в некоторой степени снижают выраженность диареи [70, 74–76].

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ КАРЦИНОИДНОМ СИНДРОМЕ

Уникальный эндокринный эффект карциноидных опухолей состоит в развитии бляшкоподобных утолщений эндокарда, створок клапанов, предсердий и желудочков у 10–20% пациентов [77, 78]. Это фибротическое поражение вызывает стеноз и регургитацию кровотока. Наличие новых отложений коллагена под эндотелием эндокарда — практически патогномоничный признак карциноидного поражения сердца [77–79]. Частота выявления этих очагов зависит от того, какой метод диагностики применяют. С помощью эхокардиографии можно выявить очаги на ранних стадиях приблизительно у 70% пациентов с карциноидным синдромом, в то время как стандартное клиническое обследование позволяет сделать это только в 30–40% случаев [77, 78, 80]. Эти показатели значительно снизились — до 5–10%, что, возможно, связано с более ранней диагностикой и использованием биологических противоопухолевых препаратов, например аналогов соматостатина и интерферонов α . Оба этих класса препаратов регулируют синтез гормонов и не допускают их гиперсекреции, которая, как считают, способствует развитию фибротического процесса.

В исследовании 1987 г. [23] 40% пациентов с карциноидными опухолями умерли в связи с кардиальными осложнениями, связанными с карциноидным поражением. Данные 2008 г. показали, что это осложнение развивается редко, и обычно пациенты умирают от прогрессирования самой опухоли [25].

Точный механизм развития фиброза правых отделов сердца до настоящего времени не определен, однако фиброз развивается преимущественно у пациентов с метастазами в печени, у которых также диагностирован карциноидный синдром [77, 78]. Считают, что вещества, вызывающие развитие фиброза, выделяются непосредственно в правые отделы сердца, а затем нейтрализуются или разлагаются по мере прохождения в легочной циркуляции, поскольку сходные изменения левых отделов сердца встречаются редко [77, 78]. Вместе с тем аналогичные фибротические изменения левых отделов сердца иногда выявляют у пациентов с карциноидными опухолями легких. Гистологические исследования показывают, что бляшкоподобные утолщения эндокарда состоят из миофибробластов и фибробластов, погруженных в строму, богатую мукополисахаридами и коллагеном [77].

Ранее было показано, что содержание факторов роста семейства ТФР- β в фиброзных карциноидных бляшках в правых отделах сердца возрастает [81]. Известно, что факторы роста семейства ТФР- β стимулируют образование матрицы и отложение коллагена. Неизвестно, какие вещества могут стимулировать выброс ТФР- β непосредственно в сердце, но в качестве возможных медиаторов называют серотонин, тахикинины и ИФР-1 [77, 82].

Выявлена корреляция между содержанием циркулирующих серотонина и тахикининов и степенью выраженности и частотой развития карциноидного поражения сердца. Показано, что препараты, снижающие массу тела (фенфлурамин и дексфенфлурамин), влияют на нормальный метаболизм серотонина, и их применение ассоциируется с развитием очагов в клапанах сердца, сходных с таковыми при карциноидном поражении [83, 84]. В то же время лечение, обеспечивающее снижение экскреции 5-ГИУК с мочой, не приводит к регрессии очагов в сердце [85]. Результаты двух исследований на животных демонстрируют, что серотонин может играть значительную роль в развитии карциноидного поражения сердца. Также было показано, что серотонин индуцирует секрецию ТФР- β , по данным экспериментов *in vitro* [86–88]. Фактор роста соединительной ткани вырабатывается клетками карциноидной опухоли, и у пациентов с далеко зашедшим фиброзом обнаружено увеличение секреции этого вещества. Известно, что фактор роста соединительной ткани стимулирует секрецию ТФР- β [89].

БРОНХОКОНСТРИКЦИЯ

Истинные астматические приступы у пациентов с карциноидным синдромом возникают редко [23, 56, 57]. Неизвестно, что именно вызывает бронхоконстрикцию, но в качестве медиаторов предполагают тахикинины и брадикинины [90, 91]. Эти вещества могут вызывать сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, а также развитие локального отека.

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАРЦИНОИДНОГО СИНДРОМА

У пациентов с карциноидными опухолями, помимо поражения сердца, возможны другие фибротические осложнения: интраабдоминальный и ретроперитонеальный фиброз, окклюзия мезентериальных артерий и вен, болезнь Пейрони и карциноидная артропатия [56, 57].

Интраабдоминальный фиброз ведет к развитию спаек в кишечнике и непроходимости, а также бывает более частой причиной кишечной непроходимости по сравнению с первичной карциноидной опухолью [54, 92, 93]. Ретроперитонеальный фиброз может привести к обструкции мочеточника, что вызывает нарушение функций почек и иногда требует установки мочеточниковых стентов.

Сужение и окклюзия артерий и вен при развитии фиброза способны угрожать жизни пациента. При развитии ишемии может потребоваться удаление петель кишечника, что в конечном итоге приводит к развитию синдрома короткой кишки [54, 93].

К числу других редких проявлений синдрома относятся пеллагроподобные очаги на коже с явлениями гиперкератоза и пигментации, миопатия и нарушение сексуальной функции [57].

Карциноидный криз

С момента введения в практику терапии аналогами соматостатина карциноидный криз стали отмечать редко [94]. Он может развиваться как спонтанно, так и при внешних воздействиях, например при применении наркоза, эмболизации, химиотерапии или развитии инфекции. Карциноидный криз — клиническое состояние, которое

характеризуется развитием тяжелых «приливов», диареей, артериальной гипотензией, повышением температуры тела и тахикардией. Без лечения пациенты могут умереть в период развития криза [94–96].

Для предотвращения карциноидного криза перед, во время и после хирургических вмешательств внутривенно и/или подкожно вводят аналоги соматостатина [94, 96–98]. У пациентов с метастатическими опухолями легких лечение в период кризиса представляет особые сложности. Этим пациентам рекомендованы внутривенные инфузии октреотида в дозах 50–100 мкг/ч с применением блокаторов H_1 - и H_2 -гистаминовых рецепторов и внутривенное введение натрия хлорида [99].

Другие клинические проявления карциноидных опухолей

1% всех случаев развития синдрома Кушинга связан с эктопической секрецией КРГ и АКТГ карциноидными опухолями легких и вилочковой железы [41, 100]. У пациентов с карциноидными опухолями-производными передней кишки возможно развитие акромегалии в связи с эктопической секрецией СТГРГ [42, 101]. Доля карциноидных опухолей желудка составляет менее 1% среди всех новообразований желудка. Они происходят из энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток, и их можно разделить на три группы в зависимости от клинико-гистологических характеристик [102]. Опухоли 1-го типа ассоциируются с развитием хронического атрофического гастрита типа А (80%). Опухоли 2-го типа ассоциируются с синдромом Золлингера–Эллисона в рамках синдрома МЭН1 (6%). К 3-му типу относятся спорадические карциноидные опухоли желудка, которые развиваются без гипергастринемии и характеризуются более злокачественным течением, при этом в 50–60% случаев развиваются метастазы [102, 103].

Приблизительно 80% карциноидных опухолей желудка ассоциируется с хроническим атрофическим гастритом типа А, и более чем в 50% случаев у таких пациентов выявляют пернициозную анемию. Эти опухоли чаще развиваются у женщин, чем у мужчин; их выявляют при эндоскопическом исследовании по поводу анемии или болей в животе [102, 104]. Они часто развиваются из ECL-клеток, бывают многоочаговыми и локализуются в области дна желудка. Для пациентов характерны гипохлоридрия и гипергастринемия. Предполагают, что гиперсекреция гастрина приводит к гиперплазии ECL-клеток, а это в дальнейшем ведет к развитию карциноидных опухолей [105, 106]. Гиперплазию ECL-клеток выявляют у пациентов, длительно получавших терапию ингибиторами H^+, K^+ -АТФазы (так называемыми ингибиторами протонной помпы) [107, 108].

ДИАГНОСТИКА

При диагностике у пациентов с подозрением на карциноидную опухоль необходимо учитывать данные молекулярных генетических исследований, биологию опухоли, патогистологические, биохимические показатели и ее локализацию. Подозрение на карциноидную опухоль может быть связано с клиническими проявлениями, прямо указывающими на карциноидный синдром, а также с наличием других проявлений, или такой диагноз может быть установлен у пациентов с относительным отсутствием симптомов — по данным патогистологического исследования после оперативного вмешательства или биопсии печени в связи с наличием очагов неясного генеза.

По данным одного исследования с участием 154 пациентов с карциноидными опухолями желудочно-кишечного тракта, диагностированными по результатам хирургического вмешательства, в 60% случаев заболевание протекало бессимптомно [109].

У пациентов с наличием симптомов опухоли время от их выявления до установления диагноза в среднем составляет от 1 до 2 лет [23]. Программа исследования биологии опухоли в настоящее время включает изучение факторов роста (таких, как тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, ИФР-1, ТФР) [110] и факторов пролиферации (определение ядерного антигена Ki-67) для вычисления индекса пролиферации. Этот индекс коррелирует с агрессивностью, ростом опухоли и выживаемостью больных [111, 112]. Показано, что наличие молекул адгезии, например CD44, особенно изоформ последней, содержащих экзоны V6 и V9, улучшает выживаемость [113]. Программа биологии опухоли также должна включать определение экспрессии ангиогенных факторов, базового фактора роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов. Краеугольным камнем лечения карциноидного синдрома служат аналоги соматостатина. Таким образом, рекомендовано определение различных подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR1–5) с использованием специфических антител [114, 115]. В редких случаях развития семейных карциноидных опухолей нужно провести исследование с целью выявления утраты гетерозиготности в хромосомах 11q13 и 18.

Патогистологическая диагностика

Патогистологическая диагностика карциноидных опухолей основана на иммуногистохимических исследованиях с использованием антител к CgA, синаптофизину и нейрон-специфической енолазе. Эти иммуногистохимические исследования вытеснили более старые методы окраски серебром, аргирофильной окраской по Гримелиусу и окраской по Севье–Мунгеру. Окраска по методу Массона для выявления аргентофильных гранул и обнаружения содержания серотонина также была вытеснена иммуногистохимическим методом исследования с определением антител к серотонину [10]. В дополнение к изучению этих нейроэндокринных маркеров возможно применение специфического иммуногистохимического метода для определения таких гормонов, как вещество Р, гастрин и АКТГ. Решение в отношении лечения принимают на основе классификации ВОЗ (см. ранее), таким образом, определение Ki-67 (MIB-1) для анализа пролиферации клеток является обязательным. Выявление антител к TTF-1 и CDX-2 позволяет определить локализацию первичной опухоли у пациентов, у которых она неизвестна [116].

Биохимическая диагностика

У пациентов с «приливами» и другими проявлениями карциноидного синдрома для установления диагноза используют определение содержания 5-ГИУК в моче, поскольку этот показатель при наличии таких симптомов обязательно будет повышен [117]. Обычно у пациентов с карциноидными опухолями уровень 5-ГИУК в моче составляет 100–3000 мкмоль/24 ч (15–60 мг/24 ч) при его референтном значении <50 мкмоль/24 ч (10 мг/24 ч).

Анализ на наличие 5-ГИУК в моче включает жидкостную хроматографию высокого давления с электрохимическим определением и использованием колориметрического и флюоресцентного методов [118]. Показатели содержания 5-ГИУК в моче могут изменяться при приеме различных препаратов и пищевых продуктов, пациентам следует избегать этих веществ в течение 24 ч в период проведения этого анализа (табл. 5.3) [119]. Обычно рекомендуют двукратный анализ суточной мочи. В исследованиях пациентов со злокачественными карциноидными опухолями-производными средней кишки у 60–73% выявляют повышение уровня 5-ГИУК в суточной моче [25, 56, 57], специфичность данного метода составляет почти 100%.

Таблица 5.3. Факторы, влияющие на определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче

Продукты питания	Лекарственные вещества
Факторы, вызывающие ложноположительный результат	
Авокадо. Банан. Шоколад. Кофе. Баклажаны. Орех-пекан. Ананас. Сливовый компот. Грецкие орехи	Парацетамол. Ацетанилид*. Кофеин. Фторурацил. Гвайфенезин. Леводопа. Мелфалан. Мефенезин*. Метамфетамин*. Метокاربамол*. Матисергида малеат*. Фенметразин*. Резерпин. Салицилаты
Факторы, вызывающие ложноотрицательный результат	
Нет	Кортикотропин. p-Хлорфенилаланин*. Хлорпромазин. Гепарин натрия. Имипрамин. Изониазид. Метенамин. Метилдопа. Ингибиторы моноаминоксидазы. Фенотиазин*. Прометазин

В настоящее время определение уровня 5-ГИУК в моче служит ведущим биохимическим методом исследования для диагностики карциноидных опухолей. Вместе с тем дополнительную информацию может предоставить измерение концентрации серотонина в моче и тромбоцитах. По данным некоторых исследований, определение содержания серотонина в тромбоцитах оказалось более чувствительным методом, чем измерение уровня 5-ГИУК и серотонина в моче, при этом на него не влияли характер питания пациентов и содержание 5-ГИУК.

В сравнительном исследовании с участием 44 пациентов с карциноидными опухолями определяли содержание серотонина в тромбоцитах, 5-ГИУК и серотонина в моче. Чувствительность у пациентов с карциноидными опухолями-производными первой передней кишки составила 50, 29 и 55% соответственно. В случае опухолей, происходящих из средней кишки, чувствительность оказалась равна 100, 92 и 82% соответственно, а при опухолях-производных задней кишки — 20, 0 и 60% соответственно [120].

Был разработан метод определения содержания 5-ГИУК в сыворотке крови, в настоящее время рассматривают возможность его использования в клинической практике [121]. Повышение уровня 5-ГИУК отмечают при нарушении всасывания и ряде других состояний. При карциноидных опухолях, происходящих из передней кишки, развивается атипичный карциноидный синдром с повышением количества 5-гидрокситриптофана в плазме крови, но не серотонина, поскольку у этих опухолей отсутствует декарбоксилаза, что приводит к нормальному уровню 5-ГИУК в моче [27, 36]. Вместе с тем часть 5-гидрокситриптофана подвергается декарбоксилированию в кишечнике и других тканях, и у многих из этих пациентов отмечают незначительное повышение уровня 5-гидрокситриптамина или 5-ГИУК.

Предпринимали попытки выявления более специфичных и чувствительных сывороточных маркеров карциноидных опухолей, которые позволили бы раньше уста-

навливать диагноз. Один из таких маркеров — CgA. Было показано, что содержание CgA и CgB в нейроэндокринных тканях человека превышает таковое для CgC [45, 46, 121]. Среди 44 пациентов с карциноидными опухолями уровень CgA повышался у 99%, CgB — у 88%, CgC только у 6% (рис. 5.13) [122]. Высказано предположение, что содержание CgA в плазме крови может отражать размер опухоли. В исследовании с участием 75 пациентов с карциноидными опухолями-производными средней кишки и карциноидным синдромом уровень CgA повышался в 87% случаев. Кроме того, была выявлена корреляция между уровнем CgA в плазме крови и длительностью течения заболевания ($p < 0,0001$) [25]. В том же исследовании показано повышение уровня 5-ГИУК в моче у 76% пациентов с карциноидными опухолями, происходящими из средней кишки, при этом корреляция с размером опухоли или распространенностью заболевания не обнаружена.

CgA — более чувствительный маркер по сравнению с 5-ГИУК для выявления карциноидных опухолей, однако, поскольку первое вещество выделяется и секрети-

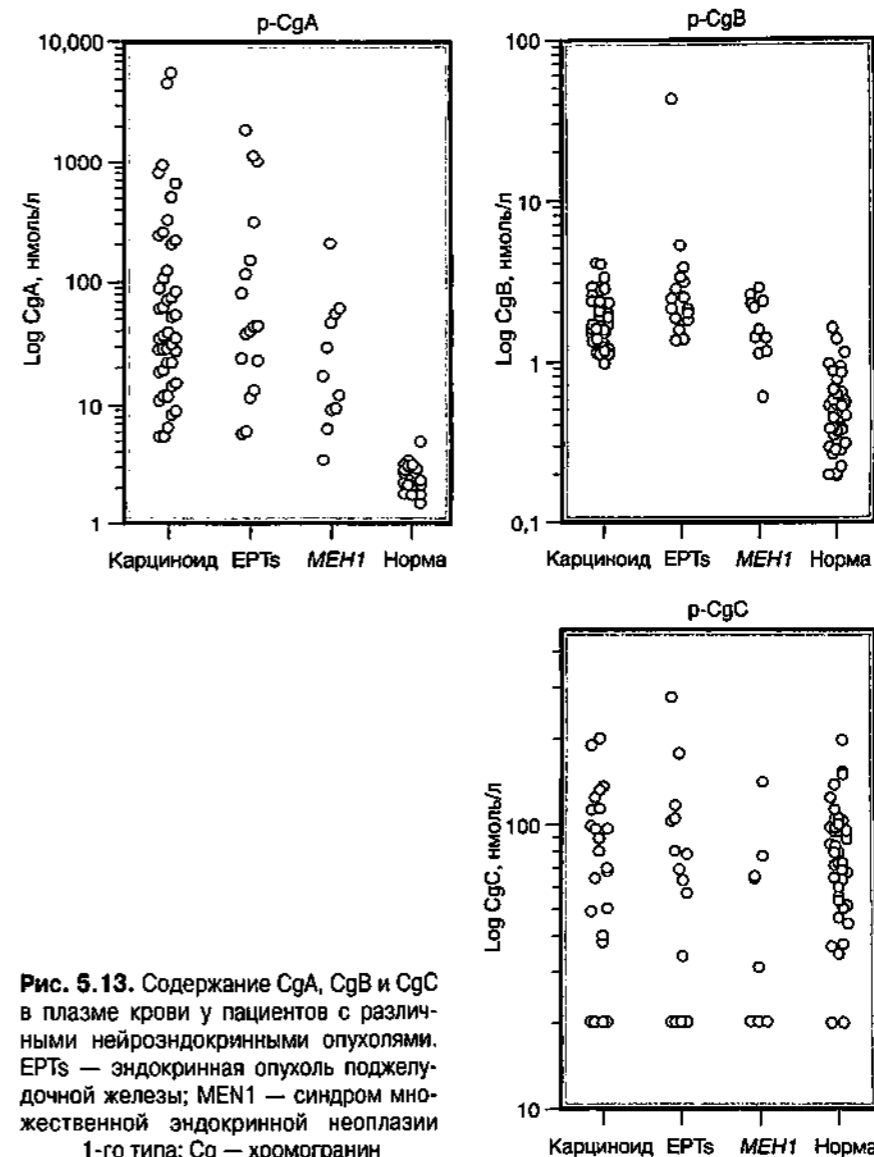


Рис. 5.13. Содержание CgA, CgB и CgC в плазме крови у пациентов с различными нейроэндокринными опухолями. EPTs — эндокринная опухоль поджелудочной железы; MEN1 — синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа; Cg — хромогранин

руется нейроэндокринными опухолями различных типов, его специфичность ниже [122, 125]. Таким образом, при обследовании пациентов с карциноидным синдромом следует определять и уровень CgA в плазме крови, и содержание 5-ГИУК или серотонина в моче. Исследование содержания нейрон-специфической енолазы в плазме крови оказалось менее чувствительным и менее специфичным методом по сравнению с исследованием CgA в плазме [122]. Сообщают, что уровень α -субъединицы хронического гонадотропина человека в сыворотке крови повышается у 60% пациентов с карциноидными опухолями-производными передней кишки и у 50% пациентов с карциноидными опухолями, происходящими из задней кишки, но при карциноидном синдроме и карциноидах-производных средней кишки этот показатель составляет всего 11%. Отмечено повышение количества нейропептида К в плазме крови у 46% пациентов с карциноидными опухолями-производными средней кишки и всего у 9% пациентов с опухолями-производными передней кишки [123, 126]. Измерение содержания вещества Р в плазме обладает чувствительностью 32% и специфичностью 85% [25, 38–40]. Также приблизительно у 1/3 пациентов с карциноидными опухолями, происходящими из средней кишки, и у такой же части при карциноидных опухолях из передней кишки отмечают повышение уровней панкреатического полипептида [127, 128].

В период лечения аналогами соматостатина ни CgA, ни 5-ГИУК в моче не показали себя надежными маркерами размера опухоли, поскольку соматостатин ингибирует синтез и высвобождение гормонов, не влияя на величину опухоли.

Исследования для выявления локализации опухоли

У пациентов с карциноидными опухолями для выявления локализации первичного очага и метастазов применяли ряд визуализационных методов исследований, включая эндоскопическое, рентгеновское с контрастированием барием, рентгенографию грудной клетки, УЗИ, КТ, МРТ и ангиографию. Позже для локализации и определения стадии поражения также использовали SRS и сканирование с метайодбензилгуанидином (^{131}I -MIBG — от англ. Meta-IodoBenzylGuanidine) [127–130]. Карциноидные опухоли бронхов обычно выявляют при рентгенографии грудной клетки, КТ и иногда бронхоскопии [131]. Первичная опухоль, происходящая из средней кишки, как правило, имеет малые размеры и с трудом локализуется с использованием таких традиционных методов диагностики, как рентгеноскопия с бариевой взвесью, КТ или МРТ. В некоторых случаях определение расположения опухоли возможно при использовании ангиографии, капсульной эндоскопии или SRS. Метастазы в печени обычно выявляют с помощью КТ или МРТ. В настоящее время основными диагностическими методами, позволяющими оценить стадии опухоли, служат КТ или МРТ и SRS (рис. 5.14).

Более чувствительным методом служит ПЭТ с использованием 5-гидрокситриптофана, меченного ^{11}C , — предшественника синтеза серотонина (рис. 5.15) [132, 133]. Данный изотоп накапливается в карциноидных опухолях, и по мере разработки новых ПЭТ-камер могут выявляться опухоли, диаметр которых не превышает 0,5 см [132]. В период лечения была обнаружена тесная взаимосвязь между изменениями показателей по данным ПЭТ, константы скорости переноса и содержанием 5-ГИУК в моче, что указывает на возможность применения ПЭТ для мониторинга эффективности терапии. ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой неприменима для выявления низкопролиферативных нейроэндокринных опухолей, но может помочь обнаружить низкодифференцированные анапластические опухоли.

Карциноидные опухоли содержат рецепторы с высоким сродством к соматостатину в 80–100% случаев [114, 115, 134]. Рецепторы выявляются как в первичной опухоли, так и в метастазах. С помощью клонирования были получены пять подтипов рецеп-

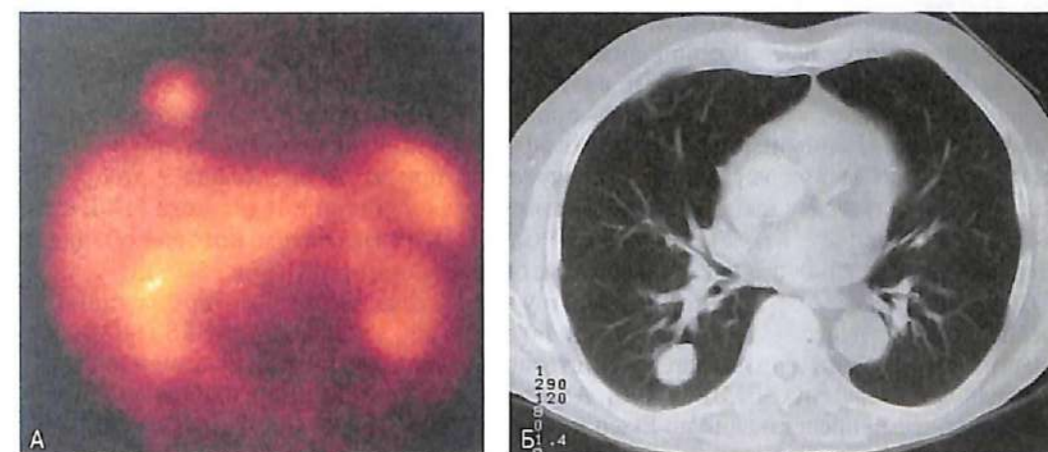


Рис. 5.14. Карциноиды в бронхах. А — скintiграфия рецепторов к соматостатину у пациента с карциноидом бронхов. Б — компьютерная томография у того же пациента

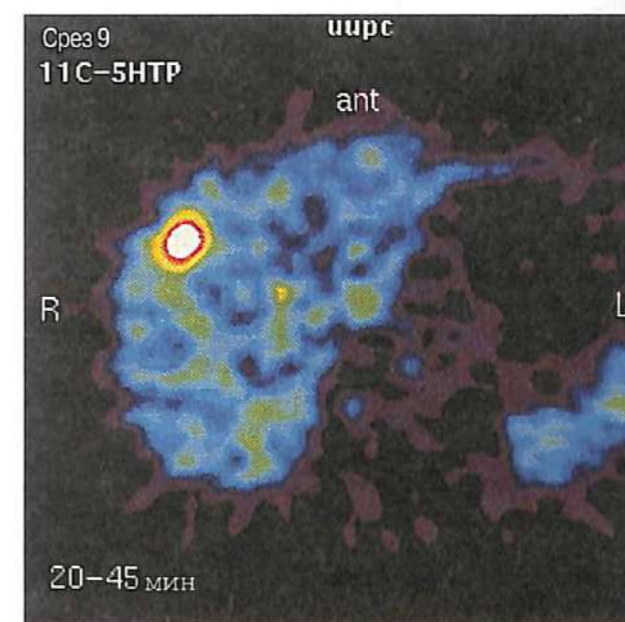


Рис. 5.15. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием ^{11}C -5-гидрокситриптофана (^{11}C -5HTRP). Обратите внимание на метастазы в печени

торов соматостатина (SSTR1–5), и преимущественным подтипом, выявляемым в карциноидных опухолях, является тип 2.

Наиболее широкодоступный аналог соматостатина, *октреотид*, обладает высоким сродством к SSTR2 и несколько меньшим — к SSTR3 и SSTR5 [135–137]. Сообщают, что применение SRS с ^{111}In -DTPA-Phe-октреотидом (октреоскан) позволяет выявить карциноидную опухоль с чувствительностью 80–90% [137, 138]. Во многих исследованиях было показано, что при применении SRS чувствительность в отношении выявления локализации карциноидных опухолей выше, чем при использовании традиционных методов визуализации [138–142]. У пациентов с гранулемами (например, при саркоидозе, туберкулезе), активацией лимфоцитов (лимфомы, хроническая инфекция), заболеваниями щитовидной железы (зоб, тиреоидит), эндокринными

опухолями поджелудочной железы и другими эндокринными опухолями результаты исследования могут быть ложноположительными. Поскольку SRS всего тела обладает высокой чувствительностью и визуализирующей способностью, именно это исследование нужно в первую очередь проводить для определения локализации и стадии болезни. Данный метод позволяет эффективно выявлять метастазы в кости, часто встречаемые при карциноидных опухолях, при этом он обладает такой же чувствительностью, как и традиционная скинтиграфия костей с технецием [140, 143, 144]. Кроме того, была разработана ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-октреотатом, которая обладает большей чувствительностью по сравнению с октреосканом [145] (рис. 5.16).

Скintiграфию с ^{123}I -MIBG использовали у пациентов с опухолями-производными средней кишки с чувствительностью около 50%, что ниже таковой для SRS (80–90%). Вместе с тем этот метод позволяет выявлять карциноидные опухоли у пациентов, чувствительных к терапии ^{123}I -MIBG [146]. Алгоритм визуализационного обследования в настоящее время представлен Van Essen и соавт. [147].

Диагностический алгоритм представлен на рис. 5.17.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение карциноидных опухолей с карциноидным синдромом требует комплексного подхода, направленного на уменьшение размеров опухоли и подавление симптомов. У большинства пациентов с карциноидным синдромом развиваются метастазы. Терапевтические цели включают уменьшение выраженности клинических симптомов, прекращение роста опухоли, улучшение качества жизни и, при возможности, увеличение выживаемости.

С целью уменьшения выраженности симптомов карциноидного синдрома применяют изменение образа жизни, коррекцию диеты и проведение специфической лекарственной терапии, которая снижает выраженность клинических проявлений, связанных с различными компонентами карциноидного синдрома. На ранних этапах может оказаться эффективным исключение стресса, как психологического, так и физического, а также отказ от употребления алкоголя, острой пищи и препаратов, которые могут усилить выраженность «приливов» [57].

Секреция серотонина опухолью приводит к поглощению триптофана. В норме приблизительно 1% триптофана в организме используется для выработки серотонина, однако в карциноидных опухолях до 60% доступного триптофана может идти на синтез серотонина, что способно привести к дефициту триптофана и ниацина. Таким образом, может потребоваться назначение ниацина для профилактики пеллагры в течение нескольких лет. Многим пациентам выполняют резекцию терминальных отделов подвздошной кишки, что приводит к дефициту витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Таким больным необходим заместительный прием этих витаминов.

Может потребоваться назначение диуретиков или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в связи с сердечной недостаточностью, вызванной поражением сердца при карциноидной болезни. Ряду пациентов назначают бронходилататоры, например сальбутамол, который взаимодействует с α -адренорецепторами и не вызывает развития «приливов». Для подавления диареи при карциноидном синдроме возможно применение лоперамида или дифеноксилата[®] [148]. При наличии у пациентов карциноидного синдрома, несмотря на проводимую терапию, назначают аналоги соматостатина, которые вытеснили большинство из более ранних типов ингибиторов серотонина и серотониновых рецепторов. В настоящее время в клинической практике широко не применяют ингибиторы серотонина (такие, как параклорофенилаланин[®] и α -метилдопа), которые ингибируют синтез серотонина, и антагонисты рецепторов серотонина (например, ципрогептадин, метисергид[®] и кетансерин).

Рис. 5.16. ^{68}Ga -DOTA-октреотат ПЭТ/КТ-сканирование пациента с карциноидными опухолями. Обратите внимание на метастазы в печени и лимфатические узлы. КТ — компьютерная томография; NET — нейроэндокринная опухоль; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

NET—тонкая кишка

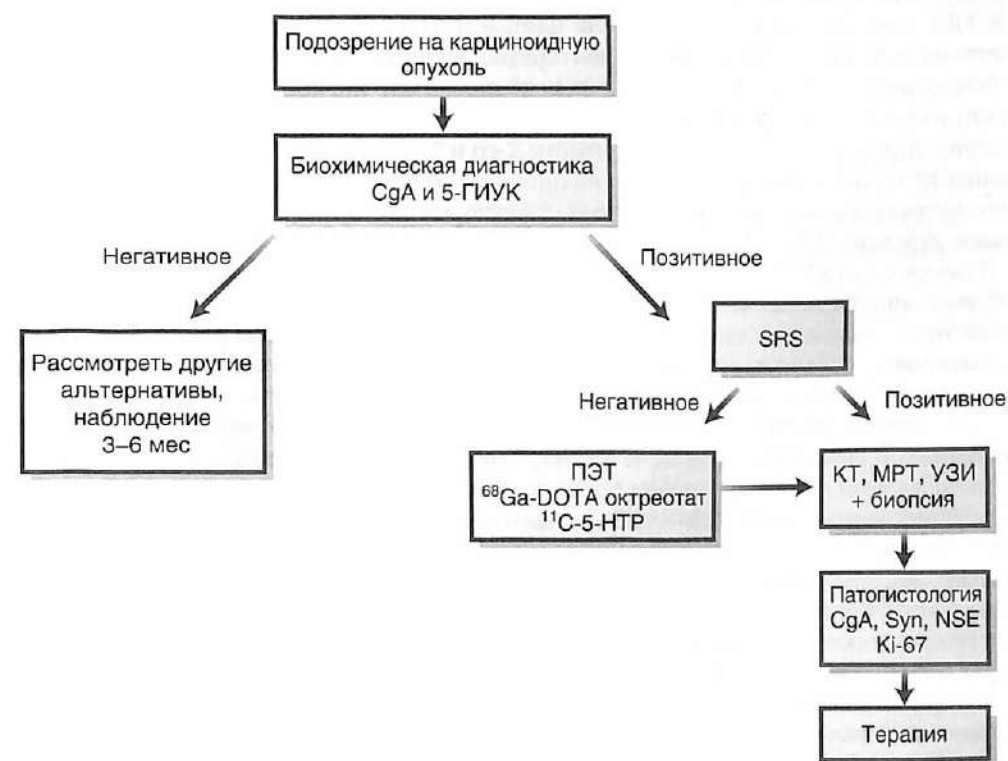


Рис. 5.17. Алгоритм диагностики нейроэндокринных опухолей (карциноидных) тонкой кишки. CgA — хромогранин А; ^{11}C -5-НТП — ^{11}C -5-гидрокситриптофан; КТ — компьютерная томография; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота; МРТ — магнитно-резонансная томография; NSE — нейрон-специфическая енолаза; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; SRS — соматостатин-рецепторная скинтиграфия; Syn — синаптофизин; УЗИ — ультразвуковое исследование

Эти более ранние методы лечения характеризуются ограниченной эффективностью в отношении подавления «приливов» и диарей, сопровождаются развитием выраженных побочных эффектов. Телострилат этипрат[®] — ингибитор фермента триптофангидролазы, снижает содержание серотонина. По данным одного исследования, применение этого препарата вызвало уменьшение моторики кишечника на 44% и содержания 5-ГИУК в моче — на 75%. У пациентов было отмечено существенное улучшение [147]. Комбинация антагонистов гистаминовых H_1 - и H_2 -рецепторов показала свою эффективность при карциноидном синдроме, вызванном опухолями-производными передней кишки в связи с одновременной секрецией гистамина и серотонина. В некоторых случаях с тяжелой диареей и выраженностью «приливов» отмечают улучшение при применении преднизолона в дозах 15–30 мг/сут [148].

Аналоги соматостатина

Хотя природный соматостатин-14 уменьшает выраженность симптомов у пациентов с карциноидным синдромом [67], его использование ограничено коротким периодом полувыведения (~2,5 мин). За последние 20 лет были разработаны синтетические аналоги соматостатина (октапептиды) для применения в клинической практике. Наиболее широко распространенный препарат — октреотид, другие аналоги — ланреотид и вапреотид[®] [149–151].

Применяемые в клинической практике аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид; рис. 5.18) связываются с рецепторами SSTR1 и SSTR5, а также в меньшей степени с SSTR3. Они оказывают действие на клетки путем взаимодействия с отдельными клетками и трансмембранными рецепторами, которые относятся к суперсемейству G-белок-сопряженных мембранных рецепторов. Они ингибируют активность аденилатциклазы и фосфотирозинфосфатазы, моделируют митоген-активированные протеинкиназы [135, 152–154]. Рецепторы 2-го и 5-го подтипов действуют на ионные потоки K^+ и Ca^{2+} в клетке [148]. Активация всех этих путей приводит к ингибированию синтеза и высвобождению известных факторов роста, оказывает антипролиферативное действие [154–157].

Известно, что SSTR3 — медиатор зависимого от фосфотирозинфосфатаз апоптоза, который сопровождается активацией TP53 и BAX [158]. Четыре из пяти подтипов рецепторов соматостатина (SSTR2–5) подвергаются быстрой интернализации после связывания с лигандом, что было показано при проведении терапии таргетными радиоактивными аналогами соматостатина [152, 154, 159].

Сообщают о развитии антипролиферативного действия, возможно, связанного с сочетанной активацией SSTR2 и SSTR5, что приводит к ингибированию митоген-активированной протеинкиназы и ионных потоков K^+ и Ca^{2+} , а соответственно к остановке клеточного цикла [154–157], однако точный механизм противоопухолевого действия неизвестен.

Известно, что различные подтипы рецепторов к соматостатину (SSTR1 и SSTR5) формируют гетеродимеры с рецептором дофамина D2. Такие перекрестные взаимодействия влияют на внутриклеточный сигнал и обеспечивают точную настройку эффектов препаратов [160].

Все пять подтипов рецепторов к соматостатину синтезируются карциноидными опухолями в различных комбинациях, хотя некоторые опухоли экспрессируют все пять подтипов [115, 152, 161, 162]. Рецепторы экспрессируются не только на опухолевых клетках, но и в венах, расположенных около опухоли [163]. Другим механизмом противоопухолевого действия аналогов соматостатина может служить антиангиогенез [164].

Подкожное применение октреотида и ланреотида 1 раз в 8–12 ч может обеспечивать подавление клинических симптомов приблизительно у 60–70% пациентов с

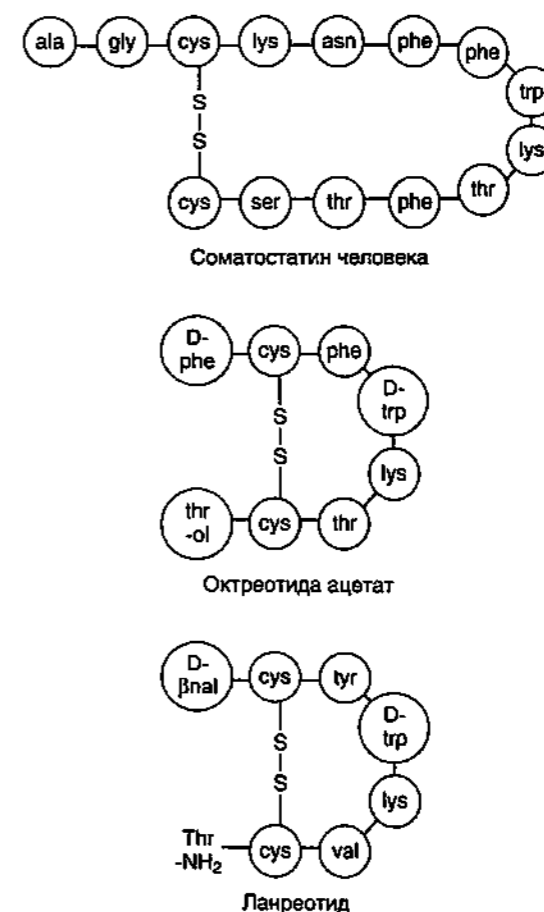


Рис. 5.18. Молекулярная структура соматостатина-14, октреотида ацетата и ланреотида человека

карциноидным синдромом, эти средства рассматривают как препараты выбора [97, 165–169]. Октреотид и ланреотид подавляют содержание серотонина и 5-ГИУК в моче, а также концентрацию тахикинина и CgA в плазме крови. Рекомендуемая доза октреотида составляет 100–150 мкг 2–3 раза в день — это стандартное лечение для подавления клинических симптомов [97]. Однако некоторым пациентам для устранения клинических проявлений и уменьшения роста опухоли, особенно при долгосрочной терапии, нужна более высокая доза — до 3000 мкг/сут.

При длительной терапии аналогами соматостатина может развиваться тахифилаксия (снижение чувствительности) [154]. Были разработаны длительно действующие лекарственные формы октреотида и ланреотида с медленным высвобождением. Применение октреотида (Сандостатина ЛАР[®]) в дозе 20–30 мг 1 раз в месяц или ланреотида (Соматулина Аутожея[®]) по 90–120 мг 1 раз в месяц позволяет контролировать клинические симптомы и содержание гормонов у 50–60% пациентов с карциноидным синдромом [170–172]. Длительно действующие лекарственные формы с аналогов соматостатина обеспечивают четкое улучшение качества жизни пациентов за счет снижения числа инъекций и более устойчивый контроль над выраженностью клинических проявлений [171]. В ряде клинических исследований при карциноидных опухолях изучали новый аналог соматостатина (SOM230), который связывается с SSTR1, SSTR2, SSTR3 и SSTR5. В исследовании II фазы у пациентов с карциноидными опухолями, рефрактерными к действию октреотида, было отмечено уменьшение моторики кишечника и количества эпизодов «приливов» у 1/3 пациентов [173].

Терапия ланреотидом (12 мг/сут) и октреотидом (3 мг/сут) в высоких дозах привела к повышению доли пациентов с существенным уменьшением размеров опухоли (12 и 5% для стандартной дозы) [174–177]. Сообщают об индукции апоптоза при назначении высоких доз [178], что опосредовано активацией SSTR3. Октреотид в сверхвысоких дозах вызывал выраженный противоопухолевый ответ у пациентов, устойчивых к стандартной терапии [179]. Проспективное рандомизированное исследование у пациентов с карциноидами средней кишки (PROMID) показало значительное удлинение времени до прогрессирования при применении октреотида (Сандостатина ЛАР*) по сравнению с плацебо [180]. Эти данные позволили внести изменения в рекомендации Американской национальной онкологической сети по лечению карциноидных опухолей. Октреотид можно применять для лечения карциноидных опухолей любого типа, независимо от функций клеток. Ранние результаты, показавшие противоопухолевое действие аналогов соматостатина, подтверждаются данными исследования 2014 г. (CLARINET) [183]. Ланреотид существенно увеличивает длительность безрецидивной выживаемости пациентов с гормонально-неактивными нейроэндокринными опухолями [181].

У пациентов с риском карциноидного криза аналоги соматостатина служат препаратами выбора. Карциноидный криз — угрожающее жизни осложнение карциноидного синдрома, которое развивается спонтанно или в связи со стрессом, наркозом, химиотерапией или инфекционными осложнениями (см. ранее). У пациентов обычно возникают выраженные «приливы», диарея, боли в животе и артериальная гипотензия. Рекомендована длительная инфузия аналогов соматостатина в дозе 50–100 мкг/ч, которая обычно позволяет устранить угрозу жизни. Также пациентам показано подкожное введение аналогов соматостатина перед проведением хирургического вмешательства или другими стрессовыми ситуациями.

В целом побочные эффекты терапии аналогами соматостатина не были серьезными и возникали у 20–40% пациентов. Они включали боль в месте инъекции, газообразование, диарею и спастические боли в животе. Значимые побочные эффекты при длительном применении включают образование камней в желчном пузыре, сладж-синдром, стеаторею, снижение толерантности к глюкозе и гипокальциемию [97, 170, 171]. У пациентов, находящихся на длительной терапии, частота выявления камней в желчном пузыре составила 5–7%, из них симптомы желчнокаменной болезни, требующей хирургического вмешательства, регистрируют менее чем у 10% больных [182].

Интерфероны

Интерферон альфа в виде монотерапии или в комбинации с аналогом соматостатина — эффективный препарат для лечения карциноидного синдрома. У 40–50% пациентов удавалось контролировать симптомы и биохимические показатели при применении рекомбинантного интерферона альфа-2а или интерферона альфа-2b 3–5 раз в неделю подкожно в рекомендуемых дозах 3–5 млн ЕД [183–189]. У 10–20% пациентов происходило выраженное уменьшение размеров опухоли [183, 189].

Интерферон α оказывает непосредственное действие на опухолевые клетки путем блокирования их размножения в фазе G1/S путем ингибирования синтеза гормонов и белков, снижения ангиогенеза за счет ингибирования ангиогенных факторов — базового фактора роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов. Он также оказывает не прямое действие за счет стимуляции иммунной системы, в частности Т-клеток и естественных киллеров [190–192]. Анализ индукции 2',5'-олигоденилат-синтетазы или протеинкиназы р68 — ферментов, участвующих в регуляции клеточного цикла и синтеза белков, позволяет прогнозировать ответ на терапию интерфероном

альфа [193, 194]. В настоящее время доступны длительно действующие препараты интерферона альфа (пегилированные интерфероны), которые можно применять в дозах 80–150 мкг в неделю подкожно.

Применение интерферона альфа вызывает развитие фиброза внутри опухоли, который не выявляется при обычных КТ или УЗИ, при этом размер опухоли остается неизменным [195]. Побочные действия интерферонов альфа более выражены, чем при применении аналогов соматостатина, и включают синдром хронической усталости, анемию, лейкопению и тромбоцитопению, а также развитие аутоиммунных реакций у 10–15% больных [184, 196]. По большей части побочные эффекты дозозависимы, их можно корректировать путем индивидуального подбора дозы.

Пациентам с карциноидным синдромом, не ответившим на терапию октреотидом или интерфероном альфа, можно назначить комбинированную терапию, включающую оба препарата. Такое лечение позволяет контролировать симптомы у 70% больных и достичь стабилизации опухолевого роста в 40–50% случаев [197, 198]. Комбинированное лечение также улучшает переносимость интерферонов альфа при добавлении аналогов соматостатина. Кроме этого, терапия аналогами соматостатина в течение длительного времени может быть затруднена в связи с развитием тахифилаксии, что означает снижение чувствительности к аналогам соматостатина, необходимость в повышении дозы и в конечном счете отмену препарата на протяжении нескольких месяцев, в течение которых пациент может получать интерферон альфа. Также возможны отмена этого препарата и продолжение терапии аналогами соматостатина при развитии тяжелых побочных эффектов интерферона (главным образом, синдрома хронической усталости или депрессии) [199].

Химиотерапия

Считают, что не следует проводить химиотерапию пациентам с классическими карциноидными опухолями-производными средней кишки и карциноидным синдромом при низкой пролиферативной активности опухоли. Результаты ряда исследований не оправдали ожидания: частота ответа составила не более 5–10%, ответ на лечение регистрировали в течение короткого времени, терапия сопровождалась выраженными побочными эффектами [200, 201]. Комбинированное применение стрептозоцина и фторурацила, которые оказывали противоопухолевый эффект при опухолях из эндокринных клеток поджелудочной железы, не показало сходного эффекта при классических карциноидных опухолях, происходящих из средней кишки [202]. При карциноидных опухолях-производных передней кишки, как правило, характеризующихся более злокачественным течением, возможна попытка лечения цитотоксическими препаратами. К числу возможных вариантов относится терапия стрептозоцином и фторурацилом, доксорубицином, цисплатином и этопозидом, дакарбазином и фторурацилом [203–205]. Был показан выраженный эффект темозоломида при карциноидных опухолях-производных передней кишки [206]. Все эти препараты можно применять в комбинации с аналогами соматостатина.

Другие препараты

Рецепторы тирозинкиназы (рецептор тромбоцит-опосредованного фактора роста α/β , рецептор эпидермального фактора роста, рецептор фактора роста эндотелия сосудов) экспрессируются в клетках карциноида и стромальных клетках. В связи с этим была предпринята попытка терапии ингибиторами рецепторов тирозинкиназы, при этом частота объективного ответа составила около 10–15%

[207]. Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих — новые препараты, которые блокируют сигнальные пути мишени рапамицина, активирующиеся у пациентов со многими опухолями. Применение эверолимуса в монотерапии или в комбинации с октреотидом позволило достичь ответа у 15–20% пациентов [208, 209].

Хирургическое лечение

Поскольку у большинства пациентов с карциноидным синдромом на момент появления клинических симптомов опухоли бывают злокачественными, достичь излечения путем хирургического вмешательства удается редко. У некоторых больных может оказаться эффективной резекция участка поражения или метастазов в регионарные лимфатические узлы, однако даже при невозможности радикального вмешательства следует рассмотреть вариант циторедуктивной операции и наложения обходного анастомоза, которые можно провести в любое время в ходе заболевания [54, 93, 209].

В настоящее время хирурги часто используют более активный подход и проводят более широкие резекции и циторедуктивные операции [54, 210, 211]. В отличие от других метастатических опухолей печени, при которых трансплантация печени в целом давала неблагоприятные результаты, возрастает интерес к этому вмешательству у пациентов с метастатическими карциноидными опухолями [212, 213]. По данным обзора 103 пациентов со злокачественными нейроэндокринными опухолями, включая карциноидные и опухоли из эндокринных клеток поджелудочной железы, 5- и 2-летняя выживаемость составила соответственно 16 и 47%, однако безрецидивная выживаемость была менее 24% [212]. Следует рассмотреть возможность трансплантации печени у пациентов более молодого возраста (<50 лет) с угрожающим жизни неконтролируемым карциноидным синдромом при проведении лекарственной терапии или таргетной лучевой терапии опухоли, для которой не показано распространение метастазов, то есть при опухолях без подтвержденных метастазов за пределами печени (миланский критерий). В то же время результаты исследования нашей группы подвергают сомнению результаты трансплантации печени. 5-летняя выживаемость у пациентов младше 55 лет без оперативного вмешательства составила 92±9 мес, в то время как у пациентов после трансплантации печени, отвечающей миланским критериям, она была 97±6 мес [214].

Другой способ уменьшения размеров опухоли — эмболизация печеночных артерий, которая не только уменьшает выраженность карциноидного синдрома приблизительно у 50% пациентов, но и снижает размер опухоли у такого же числа больных. Терапевтический эффект может длиться от 9 до 12 мес, и процедуру можно повторить [215, 216]. Химеоэмболизация, одновременная эмболизация с применением хирургического геля «Гельфоум» и химиотерапия [доксорубицин, митомидин (Митомидин С*), цисплатин, фторурацил] или интерферон альфа обеспечивают симптоматическое улучшение у значительной доли пациентов с карциноидным синдромом [217, 218]. Вместе с тем окклюзия или эмболизация печеночной артерии может привести к серьезным побочным эффектам (таким, как тошнота, рвота, боль в области печени, лихорадка) и значительным осложнениям (гепаторенальный синдром, сепсис, перфорация желчного пузыря и некроз кишечника). Осложнения развиваются у 5–7% пациентов [216–218].

К числу других видов циторедуктивного лечения относятся криотерапия и радиочастотная абляция [219]. Однако эти процедуры можно проводить только больным с относительно небольшой опухолевой нагрузкой, при опухолях диаметром меньше 5 см и ограниченном количестве метастазов.

Лучевая терапия

Показана ограниченная эффективность внешнего облучения, которое в основном используют для уменьшения выраженности симптомов, возникающих в связи с метастазами в кости и головной мозг [220, 221]. MIBG захватывается карциноидной опухолью и концентрируется в ней. Исследована терапия MIBG с радиоизотопами на ограниченном количестве пациентов. Сообщают, что частота ответа при применении ^{125}I -MIBG или ^{131}I -MIBG составляет около 30% [222–224].

Проводили таргетную лучевую терапию опухоли на основе аналогов соматостатина с использованием ^{111}In -DTPA-октреотида. Приблизительно у 40% больных отмечено симптоматическое улучшение, а стабилизация опухоли — примерно у 30% [219]. Индий-111 (^{111}In) — слабый облучатель (электроны Оже) и вытесняется иттрием-90 (^{90}Y) и лютецием-177 (^{177}Lu) (α - и β -передатчики).

Сообщают о многообещающих результатах исследований с ^{90}Y -DOTA-октреотидом [225–227]. В клиническую практику был введен сравнительно новый изотоп ^{177}Lu -DOTA-октреотат (α -излучатель), который показал улучшенные результаты. У 30–40% пациентов с далеко зашедшим поражением отмечали значительное уменьшение размеров опухоли. Однако препарат оказался более эффективным при небольших опухолях. Его механизм действия представляется многообещающим, поскольку радиоактивный лиганд после связывания с рецептором интернализируется и доставляется в клеточное ядро, вызывая повреждение ДНК [221]. Поскольку опухолевые клетки обычно содержат более плотные рецепторы соматостатина (SSTR2 и SSTR5), чем окружающие нормальные ткани, лечение может лучше переноситься.

При преимущественном поражении печени в качестве эффективной альтернативы можно использовать радиоэмболизацию с применением ^{90}Y -микрошаров в форме стеклянных гранул и ионообменных смол, которые вводят в печеночную артерию [228]. Существующая тактика лечения метастатических карциноидных опухолей представлена в виде алгоритма (рис. 5.19).

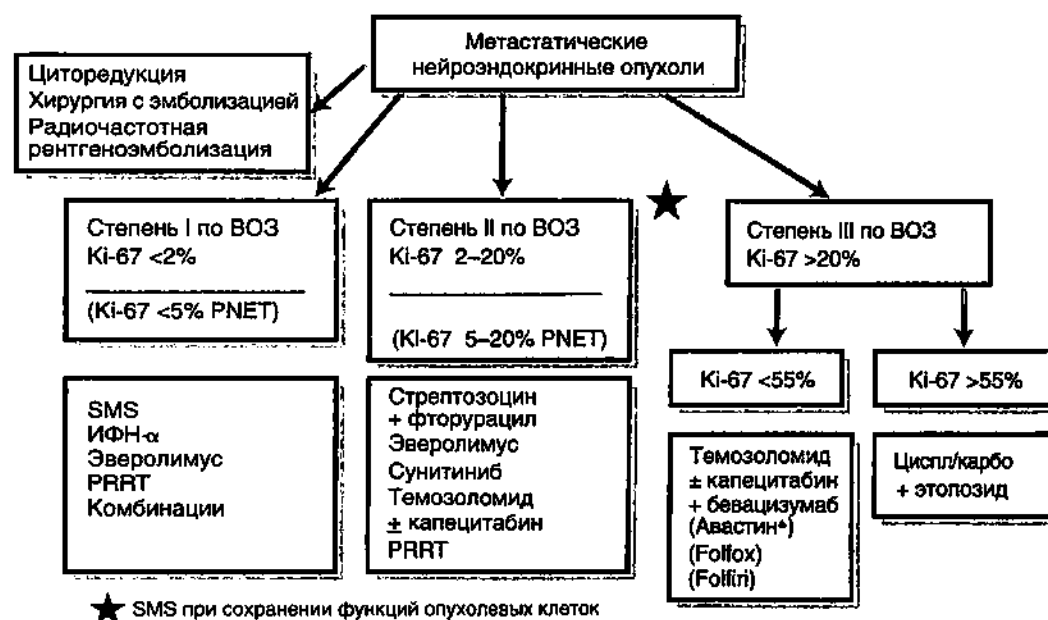


Рис. 5.19. Алгоритм лечения метастатических нейроэндокринных опухолей (NET). Цисп/карбо — цисплатин/карбоплатин; ИФН — интерферон; PNET — примитивная нейроэктодермальная опухоль; PRRT — лучевая терапия с пептидными рецепторами; SMS — соматостатин; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ПРОГНОЗ

С клинической точки зрения карциноидный синдром — проявление далеко зашедшего заболевания. Карциноидные опухоли разных локализаций различаются не только по частоте развития карциноидного синдрома, но и по агрессивности. Частота выживания у пациентов с различными карциноидными опухолями зависит от локализации, степени распространенности и биологических свойств опухоли. У пациентов с изолированным локализованным поражением 5-летняя выживаемость при карциноидной опухоли, исходящей из средней кишки, составляет около 65%, что ненамного выше, чем у пациентов с регионарными метастазами. При наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 39% [10, 19, 20, 23, 25]. Относительная выживаемость через 5, 10 и 15 лет при карциноидах-производных средней кишки составляет 67, 54 и 44% соответственно [229]. Показатели 5- и 10-летней выживаемости при типичном бронхиальном карциноиде составляют 95 и 80%. Выживаемость существенно ниже при атипичных карциноидных опухолях легких, 5-летний показатель составляет 50% [18].

Один из главных факторов, определяющих выживаемость пациентов с карциноидными опухолями, — наличие метастазов. Женский пол и молодой возраст ассоциируются с лучшими прогнозами. К числу других факторов, которые коррелируют со снижением продолжительности жизни, относятся высокий уровень CgA в момент установления диагноза и высокий индекс пролиферации (Ki-67) [34, 111]. В 1990-е годы произошло снижение частоты смертельных исходов, связанных с поражением сердца при карциноиде, что, возможно, обусловлено более ранней диагностикой, активным хирургическим вмешательством и началом применения аналогов соматостатина и интерферона альфа. В более раннем исследовании, которое проводили с участием нашей группы, 30% пациентов умерли от кардиальных осложнений карциноидной опухоли [22]. В более позднем исследовании 2008 г. этот показатель составил менее 10% [25]. В настоящее время клинически выраженное поражение сердца при карциноидных опухолях отмечают редко. Приблизительно у 5–10% пациентов с карциноидами возрастает риск одновременного развития аденокарциномы толстой кишки. Возникновение второй опухоли ассоциируется с ухудшением прогноза [20, 23]. По данным двух исследований (2011 и 2014 гг.), где сравнивали около 900 пациентов с опухолями-производными средней и задней кишки, выживаемость коррелировала со степенью по ВОЗ, а также со стадией по системе TNM. При степени I (G1) 10-летняя выживаемость составила 80%, при степени 2 — 50–60%, при степени 3 — 35%; для опухолей I и II стадий выживаемость составила 100%, для стадии III — 85%, для стадии IV — 35% [216, 230].

К числу значимых отрицательных прогностических факторов для общей выживаемости относятся пожилой возраст на момент установления диагноза, поражение сердца, связанное с карциноидной опухолью, значительная опухолевая нагрузка на печень, высокая степень по ВОЗ и наличие карциноматоза брюшины [228, 231]. Оперативное вмешательство на регионарных лимфатических узлах продемонстрировало благоприятный эффект в отношении выживаемости [228].

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ «ПРИЛИВАМИ»

Медуллярный рак щитовидной железы и випома

«Приливами» могут проявляться и другие нейроэндокринные опухоли, например МТС и ВИП-синтезирующие опухоли (такие, как ганглиоцитомы, опухоль из эндокринных клеток поджелудочной железы) (рис. 5.20) [230, 232]. У пациентов также

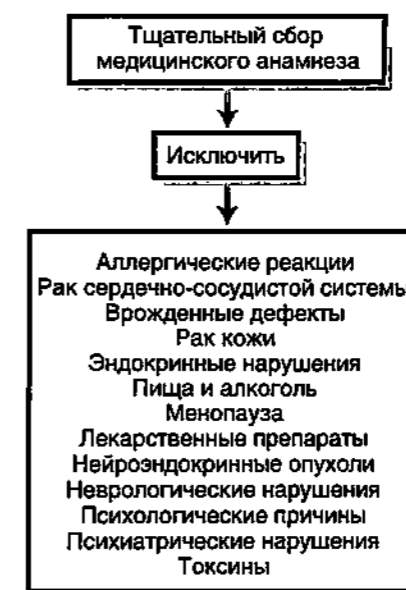


Рис. 5.20. Обследование пациентов с «приливами». [Из: Yale S.H., Vasudeva S., Mazza J.J. et al. Disorders of flushing // Compr. Ther. 2005. Vol. 31, N 1. P. 59–71]

может развиваться диарея, особенно при ВИП-синтезирующих опухолях, сопровождающихся тяжелой секреторной диареей. У пациентов с МТС «приливы» и диарея возникают редко, как правило, при высоких показателях кальцитонина и кальцитонин-ген-рилизинг пептида в кровотоке.

Механизм развития «приливов» и диареи неизвестен, однако считают, что в формировании этих симптомов участвуют простагландины при стимуляции кальцитонином. «Приливы» и диарею регистрируют менее чем у 5% пациентов с далеко зашедшим метастатическим МТС [230, 233]. Лечение направлено на подавление опухолевого роста и может включать хирургическую резекцию, эмболизацию метастазов в печень и цитотоксическую терапию (комбинированное лечение на основе доксорубина). Применение аналогов соматостатина может обеспечить уменьшение выраженности диареи. Терапия ИТК вандетанибом снижает выраженность симптомов и оказывает противоопухолевое действие [234].

Випома, или синдром WDHA (от англ. Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria — водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия; синдром Вернера–Моррисона), ассоциируется с тяжелой секреторной диареей (до 15 л/сут), у некоторых пациентов возникают продолжительные приступы «приливов» с фиолетовым окрашиванием кожи всего тела и развитием артериальной гипотензии [232, 235]. К числу проявлений также относятся ахлоргидрия, гипокалиемия и метаболический ацидоз, что связано с чрезмерным образованием ВИП и пептид-пептид-гистидинметеоина. У этих пациентов выявляют опухоли в поджелудочной железе, легких и симпатических ганглиях [232, 235].

Для подтверждения диагноза определяют уровень ВИП в плазме крови, который обычно превышает 70 пмоль/л [236].

Лечение обычно направлено на подавление роста опухоли и уменьшение избытка секреции гормонов. В худших случаях применение аналогов соматостатина в виде подкожного введения или внутривенных инфузий позволяет уменьшать выраженность клинических проявлений [237]. При злокачественном поражении рекомендуют использовать цитотоксические препараты в виде комбинаций на основе стрептозоцина, фторурацила или доксорубина [197]. Такие ингибиторы, как эверолимус,

демонстрируют противоопухолевый эффект при выпомах со снижением выраженности клинических симптомов [237].

Мастоцитоз и сходные нарушения

Мастоцитоз, так же как и другие варианты системной активации мастоцитов, клинически сопровождается развитием «приливов». У большинства пациентов с мастоцитозом заболевание протекает медленно, однако описаны случаи агрессивного течения. Проявление главным образом связано с проксимальной активацией мастоцитов [238, 239].

У большинства пациентов с мастоцитозом развивается поражение кожи, чаще всего множественные слабо пигментированные очаги, в которых возникают симптомы крапивницы при раздражении тупым предметом (симптом Дарье); это состояние носит название *пигментной крапивницы* [240]. Кожный мастоцитоз может также проявляться формой с выраженными телеангиэктазиями — *telangiectasia macularis eruptiva perstans*. Инфильтрация мастоцитами способна вызвать гепато- и спленомегалию, часто развивается фиброз печени [241, 242].

Возможно поражение костей в виде остеопороза или остеосклероза [243]. При системном мастоцитозе страдает желудочно-кишечный тракт с формированием узлов в слизистых оболочках подвздошной кишки, желудка и толстой кишки [244].

Отмечают неспецифические гематологические нарушения с выраженной инфильтрацией мастоцитами кости, анемии, лейкоцитозом, иногда лимфаденопатией и эозинофилией [245]. У ряда пациентов мастоцитоз бывает вторичным проявлением первичного гемобластоза, обычно миелопролиферативного или миелодиспластического заболевания [246, 247]. В редких случаях описан тучноклеточный лейкоз [248]. Иногда при перекресте *FIP1*-подобного гена 1 и гена рецептора тромбоцит-опосредованного фактора роста α (*FIP1L1-PDGFR*) с хроническим эозинофильным лейкозом регистрируют повышение содержания триптазы в сыворотке крови [230]. У большинства пациентов (>80%) с системным мастоцитозом выявляют активирующую мутацию рецепторной тирозинкиназы в мастоцитах [228, 232, 249].

Клинические проявления системного мастоцитоза включают «приливы», тахикардию, артериальную гипотензию, иногда тошноту, рвоту и диарею. Этот синдром напоминает карциноидный. Гистамин — мощный вазодилататор, высвобождающийся из мастоцитов. К числу других медиаторов этого синдрома относится высвобождение простагландина D_2 , триптазы и гепарина [25]. Простагландин D_2 — более мощный медиатор по сравнению с гистамином.

Для установления диагноза определяют уровень гистамина и его метаболитов в моче [250, 251]. Создается впечатление, что количественное измерение уровня метаболитов гистамина (*N*-метилгистамина и метилимидазола уксусной кислоты) более чувствительно в отношении чрезмерного образования гистамина у пациентов с мастоцитозом [251]. Эндогенный синтез простагландина D_2 можно оценить по количественному определению содержания основного метаболита в моче (9 α -гидрокси-11,15-диоксо-2,3,18,19-тетранорпрост-5-эне-1,20-диоевой кислоты) [252]. Однако такие измерения проводят только в специализированных лабораториях. Легче оценить высвобождение триптазы, и для выявления повышенного содержания этого гранул-ассоциированного фермента триптазы используют иммунохимический анализ. Анализ костного мозга на наличие клеток CD25 позволяет подтвердить диагноз «мастоцитоз» [254].

Лечение зависит от тяжести заболевания. Как и в случае с лечением аллергической анафилаксии, в отношении артериальной гипотензии, ассоциированной с высвобождением медиатора мастоцитов, эффективен эпинефрин [255]. Таким образом, этим

пациентам необходим постоянный доступ к проведению подкожного введения или ингаляции эпинефрина. Длительная терапия, направленная на предотвращение приступов, включает антигистаминовую терапию и подавление биосинтеза простагландинов. Для профилактики вазодилатационного действия гистамина необходима блокада рецепторов гистамина типов H_1 и H_2 [99, 254].

Нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют фермент циклооксигеназу, которая катализирует образование простагландинов. Для этой цели использовали ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]), но некоторые пациенты не переносят этот препарат в связи с развитием побочных эффектов со стороны кишечника и аллергических реакций [256]. При устойчивости к терапии антигистаминными и нестероидными противовоспалительными средствами применяли интерферон альфа, который обеспечивал снижение количества мастоцитов и уменьшение экскреции медиаторов мастоцитов. Лечение интерфероном альфа в настоящее время рассматривают как экспериментальное [254, 257]. У подгруппы пациентов с онкогеном *FIP1L1-PDGFR* удается достичь полной клинической, гистологической и молекулярной ремиссии при применении иматиниба (Иматиниба мезилата[®]), что не характерно для пациентов с D816V-мутацией рецепторной тирозинкиназы [254].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkuolose // Virchow Archiv Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1867. Vol. 111. P. 280–317.
2. Oberndorfer S. Karzenoide Tumoren des Dünndarms // Frankf. Zschr. Pathol. 1907. Vol. 1. P. 426–430.
3. Pearson C.M., Fitzgerald P.J. Carcinoid tumors — a re-emphasis of their malignant nature: review of 140 cases // Cancer. 1949. Vol. 2, N 6. P. 1005–1026.
4. Thorson A., Biorck G., Bjorkman G., Waldenström J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome // Am. Heart J. 1954. Vol. 47, N 5. P. 795–817.
5. Lembeck F. 5-Hydroxytryptamine in carcinoid tumor // Nature. 1953. Vol. 172. P. 910–911.
6. Gosset A., Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice // Presse Med. 1914. Vol. 25. P. 237–239.
7. Masson P. Carcinoid (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa // Am. J. Pathol. 1928. Vol. 4. P. 181–212.
8. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // J. Histochem. Cytochem. 1969. Vol. 17, N 5. P. 303–313.
9. Andrew A. The APUD concept: where has it led us? // Br. Med. Bull. 1982. Vol. 38, N 3. P. 221–225.
10. Wilander E., Lundqvist M., Oberg K. Gastrointestinal carcinoid tumours. Histogenetic, histochemical, immunohistochemical, clinical and therapeutic aspects // Prog. Histochem. Cytochem. 1989. Vol. 19, N 2. P. 1–88.
11. Debelenko L.V., Brambilla E., Agarwal S.K. et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6, N 13. P. 2285–2290.
12. Zhao J., de Krijger R.R., Meier D. et al. Genomic alterations in well-differentiated gastrointestinal and bronchial neuroendocrine tumors (carcinoids): marked differences indicating diversity in molecular pathogenesis // Am. J. Pathol. 2000. Vol. 157, N 5. P. 1431–1438.
13. Lollgen R.M., Hessman O., Szabo E. et al. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors // Int. J. Cancer. 2001. Vol. 92, N 6. P. 812–815.
14. Gartner W., Mineva I., Daneva T. et al. A newly identified RET proto-oncogene polymorphism is found in a high number of endocrine tumor patients // Hum. Genet. 2005. Vol. 117, N 2–3. P. 143–153.
15. Nakakura E.K., Sriuranpong V.R., Kunnimalaiyaan M. et al. Regulation of neuroendocrine differentiation in gastrointestinal carcinoid tumor cells by notch signaling // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 7. P. 4350–4356.

16. Grande E., Capdevila J., Berriuso J. et al. Gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumor cancer stem cells: do they exist? // *Cancer Metastasis Rev.* 2012. Vol. 31, N 1-2. P. 47-53.
17. Williams E.D., Sandler M. The classification of carcinoid tumours // *Lancet*. 1963. Vol. 1. P. 238-239.
18. Bosnen F., Carneiro F., Hruban R.M. et al. WHO-Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press, 2010.
19. Rindi G., Kloppel G., Couvelard A. et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system // *Virchows Arch.* 2007. Vol. 451. P. 757-762.
20. Travis W.D., Rush W., Flieder D.B. et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998. Vol. 22, N 8. P. 934-944.
21. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A. et al. The epidemiology of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011. Vol. 40, N 1. P. 1-18.
22. Berge T., Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand. [A]*. 1976. Vol. 84, N 4. P. 322-330.
23. Norheim I., Oberg K., Theodorsson-Norheim E. et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival // *Ann. Surg.* 1987. Vol. 206, N 2. P. 115-125.
24. Quaendvlieg P.F., Visser O., Lamers C.B. et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12, N 9. P. 1295-1300.
25. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, N 18. P. 3063-3072.
26. Janson E.T., Holmberg L., Stridsberg M. et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center // *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8, N 7. P. 685-690.
27. Sandler M., Scheuer P.J., Wat P.J. 5-Hydroxytryptophan-secreting bronchial carcinoid tumour // *Lancet*. 1961. Vol. 2, N 7211. P. 1067-1069.
28. Oates J.A., Sjoerdsma A. A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids // *Am. J. Med.* 1962. Vol. 32. P. 333-342.
29. Oates J.A., Melmon K., Sjoerdsma A. et al. Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome // *Lancet*. 1964. Vol. 1, N 7332. P. 514-517.
30. Lucas K.J., Feldman J.M. Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein // *Cancer*. 1986. Vol. 58, N 10. P. 2290-2293.
31. Gustafsen J., Boesby S., Nielsen F., Giese J. Bradykinin in carcinoid syndrome // *Gut*. 1987. Vol. 28, N 11. P. 1417-1419.
32. Metz S.A., McRae J.R., Robertson R.P. Prostaglandins as mediators of paraneoplastic syndromes: review and up-date // *Metabolism*. 1981. Vol. 30, N 3. P. 299-316.
33. Roberts L.J. 2nd, Bloomgarden Z.T., Marney S.R. Jr. et al. Histamine release from a gastric carcinoid: provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin // *Gastroenterology*. 1983. Vol. 84, N 2. P. 272-275.
34. Gilligan C.J., Lawton G.P., Tang L.H. et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90, N 3. P. 338-352.
35. Todd T.R., Cooper J.D., Weissberg D. et al. Bronchial carcinoid tumors: twenty years' experience // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980. Vol. 79, N 4. P. 532-536.
36. Kema I.P., de Vries E.G., Slooff M.J. et al. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors // *Clin. Chem.* 1994. Vol. 40, N 1. P. 86-95.
37. Håkansson R., Bergmark S., Brodin E. et al. Substance-P-like immuno-reactivity in intestinal carcinoid tumors // Von Euler U., Pernow B. (eds). *Substance-P*. New York: Raven, 1977. P. 55-58.
38. Norheim I., Theodorsson-Norheim E., Brodin E., Oberg K. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63, N 3. P. 605-612.
39. Theodorsson-Norheim E., Norheim I., Oberg K. et al. Neuropeptide K: a major tachykinin in plasma and tumor tissues from carcinoid patients // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. Vol. 131, N 1. P. 77-83.

40. Conlon J.M., Deacon C.F., Richter G. et al. Measurement and partial characterization of the multiple forms of neurokinin A-like immuno-reactivity in carcinoid tumours // *Regul. Pept.* 1986. Vol. 13, N 2. P. 183-196.
41. Becker M., Aron D.C. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994. Vol. 23, N 3. P. 585-606.
42. Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, N 24. P. 2558-2573.
43. Mao C., Shah A., Hanson D.J., Howard J.M. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas // *J. Surg. Oncol.* 1995. Vol. 59, N 1. P. 67-73.
44. Banks P., Helle K. The release of protein from the stimulated adrenal medulla // *Biochem. J.* 1965. Vol. 97, N 3. P. 40C-41C.
45. Fischer-Colbrie R., Hagn C., Schober M. Chromogranins A, B, and C: widespread constituents of secretory vesicles // *Ann. NY Acad. Sci.* 1987. Vol. 493. P. 120-134.
46. Iacangelo A.L., Eiden L.E. Chromogranin A. Current status as a precursor for bioactive peptides and a granulogenic/sorting factor in the regulated secretory pathway // *Regul. Pept.* 1995. Vol. 58, N 3. P. 65-88.
47. Tatemoto K., Efendic S., Mutt V. et al. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion // *Nature*. 1986. Vol. 324, N 6096. P. 476-478.
48. Angeletti R.H., Mints L., Aber C., Russell J. Determination of residues in chromogranin A-(16-40) required for inhibition of parathyroid hormone secretion // *Endocrinology*. 1996. Vol. 137, N 7. P. 2918-2922.
49. Aardal S., Helle K.B., Elsayed S. et al. Vasostatsins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments // *J. Neuroendocrinol.* 1993. Vol. 5, N 4. P. 405-412.
50. Wiedenmann B., Huttner W.B. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins: widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis // *Virchows Arch.* 1989. Vol. 58, N 2. P. 95-121.
51. Harpole D.H.Jr., Feldman J.M., Buchanan S. et al. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients // *Ann. Thorac. Surg.* 1992. Vol. 54, N 1. P. 50-54, discussion 54-55.
52. Barclay T.H., Schapira D.V. Malignant tumors of the small intestine // *Cancer*. 1983. Vol. 51, N 5. P. 878-881.
53. Moertel C.G., Sauer W.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine // *Cancer*. 1961. Vol. 14. P. 901-912.
54. Makridis C., Oberg K., Juhlin C. et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors // *World J. Surg.* 1990. Vol. 14, N 3. P. 377-383, discussion 384-385.
55. Bean W.B., Olch D., Weinberg H.B. The syndrome of carcinoid and acquired valve lesions of the right side of the heart // *Circulation*. 1955. Vol. 12, N 1. P. 1-6.
56. Grahame-Smith D.G. The carcinoid syndrome // *Am. J. Cardiol.* 1968. Vol. 21, N 3. P. 376-387.
57. Feldman J.M. Carcinoid tumors and syndrome // *Semin. Oncol.* 1987. Vol. 14, N 3. P. 237-246.
58. Smith R.A. Bronchial carcinoid tumours // *Thorax*. 1969. Vol. 24, N 1. P. 43-50.
59. Caldarola V.T., Jackman R.J., Moertel C.G., Dockerty M.B. Carcinoid tumors of the rectum // *Am. J. Surg.* 1964. Vol. 107. P. 844-849.
60. Levin R., Elsas L., Duvall C. et al. Malignant carcinoid tumors with and without flushing // *JAMA*. 1963. Vol. 186. P. 905-907.
61. Matuchansky C., Launay J.M. Serotonin, catecholamines, and spontaneous midgut carcinoid flush: plasma studies from flushing and non-flushing sites // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 108, N 3. P. 743-751.
62. Robertson J.I., Peart W.S., Andrews T.M. The mechanism of facial flushes in the carcinoid syndrome // *Q. J. Med.* 1962. Vol. 31. P. 103-123.
63. Makridis C., Theodorsson E., Akerstrom G. et al. Increased intestinal non-substance P tachykinin concentrations in malignant midgut carcinoid disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 14, N 5. P. 500-507.
64. Creutzfeldt W., Stockmann F. Carcinoids and carcinoid syndrome // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82, N 5B. P. 4-16.
65. Emson P.C., Gilbert R.F., Martensson H., Nobin A. Elevated concentrations of substance P and 5-HT in plasma in patients with carcinoid tumors // *Cancer*. 1984. Vol. 54, N 4. P. 715-718.

66. Schaffalitzky De Muckadell O.B., Aggestrup S., Stentoft P. Flushing and plasma substance P concentration during infusion of synthetic substance P in normal man // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21, N 4. P. 498–502.
67. Frolich J.C., Bloomgarden Z.T., Oates J.A. et al. The carcinoid flush. Provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin // *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 299, N 19. P. 1055–1057.
68. Nawa H., Doteuchi M., Igano K. et al. Substance K: a novel mammalian tachykinin that differs from substance P in its pharmacological profile // *Life Sci.* 1984. Vol. 34, N 12. P. 1153–1160.
69. Fuschgott R., Zawadzki J.U. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.* 1980. Vol. 288. P. 373–376.
70. Jensen R.T. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuro-endocrine neoplasms // *Semin. Gastrointest. Dis.* 1999. Vol. 10, N 4. P. 156–172.
71. Donowitz M., Binder H.J. Jejunal fluid and electrolyte secretion in carcinoid syndrome // *Am. J. Dig. Dis.* 1975. Vol. 20, N 12. P. 1115–1122.
72. Debonnie J.C., Phillips S.F. Capacity of the human colon to absorb fluid // *Gastroenterology.* 1978. Vol. 74, N 4. P. 698–703.
73. Von der Ohe M.R., Camilleri M., Kvols L.K., Thomforde G.M. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329, N 15. P. 1073–1078.
74. Wymenga A.N., de Vries E.G., Leijssma M.K. et al. Effects of ondansetron on gastrointestinal symptoms in carcinoid syndrome // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34, N 8. P. 1293–1294.
75. Wilde M.I., Markham A. Ondansetron: a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications // *Drugs.* 1996. Vol. 52, N 5. P. 773–794.
76. Gustafsen J., Lendorf A., Raskov H., Boesby S. Ketanserin versus placebo in carcinoid syndrome. A clinical controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21, N 7. P. 816–818.
77. Lundin L., Norheim I., Landelius J. et al. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities // *Circulation.* 1988. Vol. 77, N 2. P. 264–269.
78. Roberts W.C., Sjoerdsma A. The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome (carcinoid heart disease) // *Am. J. Med.* 1964. Vol. 36. P. 5–34.
79. Ferrans V.J., Roberts W.C. The carcinoid endocardial plaque: an ultra-structural study // *Hum. Pathol.* 1976. Vol. 7, N 4. P. 387–409.
80. Lundin L., Landelius J., Andren B., Oberg K. Transoesophageal echocardiography improves the diagnostic value of cardiac ultrasound in patients with carcinoid heart disease // *Br. Heart J.* 1990. Vol. 64, N 3. P. 190–194.
81. Waltenberger J., Lundin L., Oberg K. et al. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease // *Am. J. Pathol.* 1993. Vol. 142, N 1. P. 71–78.
82. Robiolio P.A., Rigolin V.H., Wilson J.S. et al. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography // *Circulation.* 1995. Vol. 92, N 4. P. 790–795.
83. Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenentermine // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337, N 9. P. 581–588.
84. Khan M.A., Herzog C.A., St Peter J.V. et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339, N 11. P. 713–718.
85. Pellikka P.A., Tajik A.J., Khandheria B.K. et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients // *Circulation.* 1993. Vol. 87, N 4. P. 1188–1196.
86. Musunuru S., Carpenter J.E., Sippel R.S. et al. A mouse model of carcinoid syndrome and heart disease // *J. Surg. Res.* 2005. Vol. 126, N 1. P. 102–105.
87. Gustafsson B.I., Tommeras K., Nordrum I. et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 12. P. 1517–1522.
88. Jian B., Xu J., Connolly J. et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease I: serotonin-induced up-regulation of transforming growth factor-beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161, N 6. P. 2111–2121.
89. Kidd M., Modlin I.M., Shapiro M.D. et al. CTGF, intestinal stellate cells and carcinoid fibrogenesis // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, N 39. P. 5208–5216.
90. Hua X., Lundberg J.M., Theodorsson-Norheim E., Brodin E. Comparison of cardiovascular and bronchoconstrictor effects of substance P, substance K and other tachykinins. Naunyn Schmiedeberg's // *Arch. Pharmacol.* 1984. Vol. 328, N 2. P. 196–201.
91. Gardner B., Dollinger M., Silen W. et al. Studies of the carcinoid syndrome: its relationship to serotonin, bradykinin, and histamine // *Surgery.* 1967. Vol. 61, N 6. P. 846–852.
92. Vinik A.I., McLeod M.K., Fig L.M. et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1989. Vol. 18, N 4. P. 865–896.
93. Andaker L., Lamke L.O., Smeds S. Follow-up of 102 patients operated on for gastrointestinal carcinoid // *Acta. Chir. Scand.* 1985. Vol. 151, N 5. P. 469–473.
94. Kvols L.K., Martin J.K., Marsh H.M., Moertel C.G. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313, N 19. P. 1229–1230.
95. Vaughan D.J., Brunner M.D. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome // *Int. Anesthesiol. Clin.* 1997. Vol. 35, N 4. P. 129–142.
96. Veall G.R., Peacock J.E., Bax N.D., Reilly C.S. Review of the anaesthetic management of 21 patients undergoing laparotomy for carcinoid syndrome // *Br. J. Anaesth.* 1994. Vol. 72, N 3. P. 335–341.
97. Harris A.G., Redfern J.S. Octreotide treatment of carcinoid syndrome: analysis of published dose-titration data // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 9, N 4. P. 387–394.
98. Kvols L.K. Therapy of the malignant carcinoid syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989. Vol. 18, N 2. P. 557–568.
99. Roberts L.J. 2nd, Marney S.R.Jr., Oates J.A. Blockade of the flush associated with metastatic gastric carcinoid by combined histamine H1 and H2 receptor antagonists. Evidence for an important role of H2 receptors in human vasculature // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 300, N 5. P. 236–238.
100. Limper A.H., Carpenter P.C., Scheithauer B., Staats B.A. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumors // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 117, N 3. P. 209–214.
101. Carroll D.G., Delahunt J.W., Teague C.A. et al. Resolution of acromegaly after removal of a bronchial carcinoid shown to secrete growth hormone releasing factor // *Aust. NZJ Med.* 1987. Vol. 17, N 1. P. 63–67.
102. Rindi G., Bordini C., Rappel S. et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20, N 2. P. 168–172.
103. Granberg D., Wilander E., Stridsberg M. et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids // *Gut.* 1998. Vol. 43, N 2. P. 223–228.
104. Thomas R.M., Baybick J.H., Elsayed A.M., Sobin L.H. Gastric carcinoids. An immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients // *Cancer.* 1994. Vol. 73, N 8. P. 2053–2058.
105. Sjoblom S.M., Sipponen P., Karonen S.L., Jarvinen H.J. Mucosal argyrophil endocrine cells in pernicious anaemia and upper gastrointestinal carcinoid tumours // *J. Clin. Pathol.* 1989. Vol. 42, N 4. P. 371–377.
106. Solcia E., Fiocca R., Villani L. et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1991. Vol. 180. P. 146–159.
107. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion // *Digestion.* 1986. Vol. 35, Suppl. 1. P. 42–55.
108. Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M. et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study // *Gastroenterology.* 1993. Vol. 104, N 4. P. 994–1006.
109. Thompson G.B., van Heerden J.A., Martin J.K.Jr. et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis // *Surgery.* 1985. Vol. 98, N 6. P. 1054–1063.
110. Chaudhry A., Oberg K., Gobl A. et al. Expression of transforming growth factors beta 1, beta 2, beta 3 in neuroendocrine tumors of the digestive system // *Anticancer Res.* 1994. Vol. 14, N 5B. P. 2085–2091.
111. Chaudhry A., Oberg K., Wilander E. A study of biological behavior based on the expression of a proliferating antigen in neuroendocrine tumors of the digestive system // *Tumour Biol.* 1992. Vol. 13, N 1–2. P. 27–35.
112. Von Herbay A., Sieg B., Schurmann G. et al. Proliferative activity of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic endocrine system: DNA flow cytometric and immunohistological investigations // *Gut.* 1991. Vol. 32, N 8. P. 949–953.
113. Granberg D., Wilander E., Oberg K., Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, N 9. P. 3425–3430.
114. Patel Y.C., Srikant C.B. Somatostatin receptors // *Trends Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 8, N 10. P. 398–405.

115. Schaer J.C., Waser B., Mengod G., Reubi J.C. Somatostatin receptor sub types sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography // *Int. J. Cancer*. 1997. Vol. 70, N 5. P. 530-537.
116. Saqi A., Alexis D., Remotti F. et al. Usefulness of CDx2 and TTF1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids // *Am. J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 123. P. 394-404.
117. Feldman J.M. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors // *Clin. Chem.* 1986. Vol. 32, N 5. P. 840-844.
118. Mailman R.B., Kilts C.D. Analytical considerations for quantitative determination of serotonin and its metabolically related products in biological matrices // *Clin. Chem.* 1985. Vol. 31, N 11. P. 1849-1854.
119. Nuttall K.L., Pingree S.S. The incidence of elevations in urine 5-hydroxyindoleacetic acid // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1998. Vol. 28, N 3. P. 167-174.
120. De Vries E.G., Kema I.P., Slooff M.J. et al. Recent developments in diagnosis and treatment of metastatic carcinoid tumours // *Scand. J. Gastroenterol.* 1993. Vol. 200. P. 87-93.
121. Tohmola N., Itkonen O., Sane T. et al. Analytical and preanalytical validation of a new mass spectrometric serum 5-hydroxyindoleacetic acid assay as neuroendocrine tumor marker // *Clin. Chim. Acta*. 2014. Vol. 428. P. 38-43.
122. Stridsberg M., Oberg K., Li Q. et al. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours // *J. Endocrinol.* 1995. Vol. 144, N 1. P. 49-59.
123. Nobels F.R., Kwekkeboom D.J., Coopmans W. et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, N 8. P. 2622-2628.
124. Baudin E., Gigliotti A., Ducreux M. et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours // *Br. J. Cancer*. 1998. Vol. 78, N 8. P. 1102-1107.
125. Oberg K., Stridsberg M. Chromogranins as diagnostic and prognostic markers in neuroendocrine tumours // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000. Vol. 482. P. 329-337.
126. Grossmann M., Trautmann M.E., Poertl S. et al. Alpha-subunit and human chorionic gonadotropin-beta immunoreactivity in patients with malignant endocrine gastroenteropancreatic tumours // *Eur. J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 24, N 2. P. 131-136.
127. Feldman J.M., O'Dorisio T.M. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 81, N 6B. P. 41-48.
128. Oberg K., Grimelius L., Lundqvist G., Lorelius L.E. Update on pancreatic polypeptide as a specific marker for endocrine tumours of the pancreas and gut // *Acta. Med. Scand.* 1981. Vol. 210, N 3. P. 145-152.
129. Mani S., Modlin I.M., Ballantyne G. et al. Carcinoids of the rectum // *J. Am. Coll. Surg.* 1994. Vol. 179, N 2. P. 231-248.
130. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Oei H.Y. et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol. 733. P. 416-424.
131. Westlin J.E., Janson E.T., Arnberg H. et al. Somatostatin receptor scintigraphy of carcinoid tumours using the [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1993. Vol. 32, N 7-8. P. 783-786.
132. Taal B.G., Hoefnagel C.A., Valdes Olmos R.A., Boot H. Combined diagnostic imaging with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In-pentetreotide in carcinoid tumours // *Eur. J. Cancer*. 1996. Vol. 32A, N 11. P. 1924-1932.
133. Nessi R., Basso Ricci P., Basso Ricci S. et al. Bronchial carcinoid tumors: radiologic observations in 49 cases // *J. Thorac. Imaging*. 1991. Vol. 6, N 2. P. 47-53.
134. Orlefors H., Sundin A., Garske U. et al. Whole-body (11)C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, N 6. P. 3392-3400.
135. Eriksson B., Bergstrom M., Orlefors H. et al. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies // *Q. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 44, N 1. P. 68-76.
136. Reubi J.C., Kvols L.K., Waser B. et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50, N 18. P. 5969-5977.
137. Reisine T., Bell G.I. Molecular biology of somatostatin receptors // *Endocr. Rev.* 1995. Vol. 16, N 4. P. 427-442.
138. Patel Y.C., Srikant C.B. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1-5) // *Endocrinology*. 1994. Vol. 135, N 6. P. 2814-2817.
139. Kubota A., Yamada Y., Kagimoto S. et al. Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93, N 3. P. 1321-1325.
140. Janson E.T., Westlin J.E., Eriksson B. et al. [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment // *Eur. J. Endocrinol.* 1994. Vol. 131, N 6. P. 577-581.
141. Kisker O., Weinel R.J., Geks J. et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20, N 2. P. 162-167.
142. Lebtahi R., Cadiot G., Delahaye N. et al. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40, N 10. P. 1602-1608.
143. Nilsson O., Kolby L., Wangberg B. et al. Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours // *Br. J. Cancer*. 1998. Vol. 77, N 4. P. 632-637.
144. Gibril F., Doppman J.L., Reynolds J.C. et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16, N 3. P. 1040-1053.
145. Janson E.T., Gobl A., Kalkner K.M., Oberg K. A comparison between the efficacy of somatostatin receptor scintigraphy and that of *in situ* hybridization for somatostatin receptor subtype 2 messenger RNA to predict therapeutic outcome in carcinoid patients // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56, N 11. P. 2561-2565.
146. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48, N 4. P. 508-518.
147. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, N 2. P. 895-902.
148. Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasising carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment // *Digestion*. 1994. Vol. 55, Suppl. 3. P. 60-63.
149. Pavel M., Hirsch D., Caplin M. et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm phase 2 trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015 [Epub ahead of print].
150. Bauer W., Briner U., Doepfner W. et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Sci.* 1982. Vol. 31, N 11. P. 1133-1140.
151. Murphy W.A., Heiman M.L., Lance V.A. et al. Octapeptide analogs of somatostatin exhibiting greatly enhanced in vivo and in vitro inhibition of growth hormone secretion in the rat // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1985. Vol. 132, N 3. P. 922-928.
152. Cai R.Z., Szoke B., Lu R. et al. Synthesis and biological activity of highly potent octapeptide analogs of somatostatin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83, N 6. P. 1896-1900.
153. Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family // *Front. Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 20, N 3. P. 157-198.
154. Coy D.H., Taylor J.E. Receptor-specific somatostatin analogs: correlations with biological activity // *Metabolism*. 1996. Vol. 45, N 8, Suppl. 1. P. 21-23.
155. Scarpignato C., Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview // *Chemotherapy*. 2001. Vol. 47, Suppl. 2. P. 1-29.
156. Buscail L., Esteve J.P., Saint-Laurent N. et al. Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by somatostatin receptor subtypes SSTR2 and SSTR5 through different mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92, N 5. P. 1580-1584.
157. Cordelier P., Esteve J.P., Bousquet C. et al. Characterization of the anti-proliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94, N 17. P. 9343-9348.
158. Cattaneo M.G., Amoroso D., Gussoni G. et al. A somatostatin analogue inhibits MAP kinase activation and cell proliferation in human neuroblastoma and in human small cell lung carcinoma cell lines // *FEBS Lett.* 1996. Vol. 397, N 2-3. P. 164-168.

160. Sharma K., Patel Y.C., Srikant C.B. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3 // *Mol. Endocrinol.* 1996. Vol. 10, N 12. P. 1688–1696.
161. Hofland L.J., van Koetsveld P.M., Waaijers M. et al. Internalization of the radioiodinated somatostatin analog [125I-Tyr3] octreotide by mouse and human pituitary tumor cells: increase by unlabeled octreotide // *Endocrinology*. 1995. Vol. 136, N 9. P. 3698–3706.
162. Rocheville M., Lange D.C., Kumar U. et al. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity // *Science*. 2000. Vol. 288, N 5463. P. 154–157.
163. Janson E.T., Stridsberg M., Gobl A. et al. Determination of somatostatin receptor subtype 2 in carcinoid tumors by immunohistochemical investigation with somatostatin receptor subtype 2 antibodies // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58, N 11. P. 2375–2378.
164. Reubi J.C., Kappeler A., Waser B. et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptors sst2A in human tumors // *Am. J. Pathol.* 1998. Vol. 153, N 1. P. 233–245.
165. Denzler B., Reubi J.C. Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors. *Cancer*. 1999. Vol. 85, N 1. P. 188–198.
166. Fassler J., Hughes J., Cataland S. et al. Somatostatin analogue: an inhibitor of angiogenesis? // *Biomed. Res.* 1988. Vol. II (Suppl.). P. 181–185.
167. Lamberts S.W., van der Lely A.J., de Herder W.W., Hofland L.J. Octreotide // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334, N 4. P. 246–254.
168. Kvols L.K., Moertel C.G., O'Connell M.J. et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315, N 11. P. 663–666.
169. Oberg K., Norheim I., Lundqvist G., Wide L. Treatment of the carcinoid syndrome with SMS 201–995, a somatostatin analogue // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 119. P. 191–192.
170. Scarpignato C. Somatostatin analogues in the management of endocrine tumors of the pancreas // Mignon M., Jensen R.T. (eds). *Endocrine Tumors of the Pancreas*. Basel: Karger, 1995. P. 385–414.
171. Lamberts S.W., Krenning E.P., Reubi J.C. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors // *Endocr. Rev.* 1991. Vol. 12, N 4. P. 450–482.
172. Ruzsniowski P., Ducreux M., Chayvialle J.A. et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the long-acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients // *Gut*. 1996. Vol. 39, N 2. P. 279–283.
173. Wymenga A.N., Eriksson B., Salmela P.I. et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuro-endocrine tumors and hormone-related symptoms // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, N 4. P. 1111.
174. Rubin J., Ajani J., Schirmer W. et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, N 2. P. 600–606.
175. Kvols L.K., Oberg K.E., O'Dorisio T.M. et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study // *Endocr. Relat. Cancer*. 2012. Vol. 19. P. 657–666.
176. Faiss S., Wiedenmann B. Dose-dependent and antiproliferative effects of somatostatin // *J. Endocrinol. Invest.* 1997. Vol. 20. P. 68–70.
177. Eriksson B., Renstrup J., Imam H., Oberg K. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects // *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8, N 10. P. 1041–1044.
178. Anthony L., Johnson D., Hande K. et al. Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1993. Vol. 32, N 2. P. 217–223.
179. Eriksson B., Janson E.T., Bax N.D. et al. The use of new somatostatin analogues, lanreotide and octastatin, in neuroendocrine gastrointestinal tumours // *Digestion*. 1996. Vol. 57, Suppl. 1. P. 77–80.
180. Imam H., Eriksson B., Lukinius A. et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1997. Vol. 36, N 6. P. 607–614.
181. Welin S.V., Janson E.T., Sundin A. et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 151, N 1. P. 107–112.
182. Arnold R., Miller H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 4656–4663.
183. Caplin M., Ruzniowski P., Pavel M. et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of lanreotide antiproliferative response in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Abstract presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) meeting. Amsterdam, 2013.
184. Oberg K., Norheim I., Lind E. et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon: long-term results // *Cancer Treat. Rep.* 1986. Vol. 70, N 11. P. 1297–1304.
185. Oberg K., Eriksson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumors // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1991. Vol. 30, N 4. P. 519–522.
186. Nobin A., Lindblom A., Mansson B., Sundberg M. Interferon treatment in patients with malignant carcinoids // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1989. Vol. 28, N 3. P. 445–449.
187. Hanssen L.E., Schrupf E., Jacobsen M.B. et al. Extended experience with recombinant alpha-2b interferon with or without hepatic artery embolization in the treatment of midgut carcinoid tumors. A preliminary report // *Acta. Oncol. (Stockholm)*. 1991. Vol. 30, N 4. P. 523–527.
188. Oberg K., Eriksson B., Janson E.T. The clinical use of interferons in the management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol. 733. P. 471–478.
189. Hanssen L.E., Schrupf E., Kolbenstvedt A.N. et al. Treatment of malignant metastatic midgut carcinoid tumors with recombinant human alpha 2b interferon with or without prior hepatic artery embolization // *Scand. J. Gastroenterol.* 1989. Vol. 24, N 7. P. 787–795.
190. Moertel C.G., Rubin J., Kvols L.K. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon // *J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 7, N 7. P. 865–868.
191. Fleischmann D., Fleischmann C. Mechanism of interferon's antitumor actions // Baron S., Coppenhaver D., Dianzani F. (eds). *Interferon: Principles and Medical Application*. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch, 1992. P. 299–310.
192. Oberg K. The action of interferon alpha on human carcinoid tumours // *Semin. Cancer Biol.* 1992. Vol. 3, N 1. P. 35–41.
193. Grander D., Sangfelt O., Erickson S. How does interferon exert its cell growth inhibitory effect? // *Eur. J. Haematol.* 1997. Vol. 59, N 3. P. 129–135.
194. Hobeika A.C., Subramaniam P.S., Johnson H.M. IFN alpha induces the expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in human prostate cancer cells // *Oncogene*. 1997. Vol. 14, N 10. P. 1165–1170.
195. Grander D., Oberg K., Lundqvist M.L. et al. Interferon-induced enhancement of 2',5'-oligoadenylate synthetase in mid-gut carcinoid tumours // *Lancet*. 1990. Vol. 336, N 8711. P. 337–340.
196. Zhou Y., Gobl A., Wang S. et al. Expression of p68 protein kinase and its prognostic significance during IFN-alpha therapy in patients with carcinoid tumours // *Eur. J. Cancer*. 1998. Vol. 34, N 13. P. 2046–2052.
197. Andersson T., Wilander E., Eriksson B. et al. Effects of interferon on tumor tissue content in liver metastases of human carcinoid tumors // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50, N 11. P. 3413–3415.
198. Ronnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115, N 3. P. 178–183.
199. Tiensuu Janson E.M., Ahlstrom H., Andersson T., Oberg K.E. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours // *Eur. J. Cancer*. 1992. Vol. 28A, N 10. P. 1647–1650.
200. Frank M., Klose K.J., Wied M. et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94, N 5. P. 1381–1387.
201. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review // *Digestion*. 2000. Vol. 62, Suppl. 1. P. 92–97.
202. Oberg K. The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22, N 4. P. 941–952.
203. Rougier P., Ducreux M. Systemic chemotherapy of advanced digestive neuroendocrine tumours // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 31, Suppl. 2. P. S202–S206.
204. Engstrom P.F., Lavin P.T., Moertel C.G. et al. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor // *J. Clin. Oncol.* 1984. Vol. 2, N 11. P. 1255–1259.
205. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer*. 1991. Vol. 68, N 2. P. 227–232.

206. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Boichicchio A.M. et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group // *Ann. Oncol.* 1995. Vol. 6, N 1. P. 77-79.
207. Bajetta E., Rimassa L., Carnaghi C. et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors // *Cancer*. 1998. Vol. 83, N 2. P. 372-378.
208. Ekeblad S., Sundin A., Janson E.T. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, N 10. P. 2986-2991.
209. Yao J.C. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 21, N 1. P. 163-172.
210. Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, N 26. P. 4311-4318.
211. Pavel M.E., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (ADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 2005-2012.
212. Wangberg B., Westberg G., Tylen U. et al. Survival of patients with disseminated midgut carcinoid tumors after aggressive tumor reduction // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20, N 7. P. 892-899, discussion 899.
213. Norlen O., Stalberg P., Oberg K. et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36, N 6. P. 1419-1431.
214. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients // *Transplantation*. 1998. Vol. 66, N 10. P. 1307-1312.
215. Anthuber M., Jauch K.W., Briegel J. et al. Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20, N 1. P. 73-76.
216. Norlen O., Daskalakis K., Oberg K. et al. Indication for liver transplantation in young patients with small intestinal NETs is rare? // *World J. Surg.* 2014. Vol. 38. P. 742-747.
217. Drougas J.G., Anthony L.B., Blair T.K. et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors // *Am. J. Surg.* 1998. Vol. 175, N 5. P. 408-412.
218. Eriksson B.K., Larsson E.G., Skogseid B.M. et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors // *Cancer*. 1998. Vol. 83, N 11. P. 2293-2301.
219. Kim Y.H., Ajani J.A., Carrasco C.H. et al. Selective hepatic arterial chemo-embolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma // *Cancer Invest.* 1999. Vol. 17, N 7. P. 474-478.
220. Diamandidou E., Ajani J.A., Yang D.J. et al. Two-phase study of hepatic artery vascular occlusion with microencapsulated cisplatin in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors // *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998. Vol. 170, N 2. P. 339-344.
221. Seifert J.K., Cozzi P.J., Morris D.L. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases // *Semin. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 14, N 2. P. 175-183.
222. Schupak K.D., Wallner K.E. The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 20, N 3. P. 489-495.
223. Kimmig B.N. Radiotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol. 733. P. 488-495.
224. Hoefnagel C.A., den Hartog Jager F.C., Taal B.G. et al. The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids // *Eur. J. Nucl. Med.* 1987. Vol. 13, N 4. P. 187-191.
225. Taal B.G., Hoefnagel C.A., Valdes Olmos R.A. et al. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14, N 6. P. 1829-1838.
226. Krenning E.P., Valkema R., Kooij P.P. et al. Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotide // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 31, Suppl. 2. P. S219-S223.
227. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L. et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, N 13. P. 2124-2130.
228. Kennedy A.S., Dezarn W.A., McNeillie P. et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y- microspheres: early results in 148 patients // *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. P. 271-279.
229. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., van Eijck C.H. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* 2010. Vol. 40. P. 78-88.
230. Jann H., Roll S., Couvelard A. et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 3332-3341.
231. Zar N., Garmo H., Holmberg L. et al. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors // *World J. Surg.* 2004. Vol. 28, N 11. P. 1163-1168.
232. Williams E.D. Medullary carcinoma of the thyroid // *J. Clin. Pathol.* 1996. Vol. 20. P. 395-398.
233. Verner J.V., Morrison A.B. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia // *Am. J. Med.* 1958. Vol. 25, N 3. P. 374-380.
234. Gray T.K., Bieberdorf F.A., Fordtran J.S. Thyrocalcitonin and the jejunal absorption of calcium, water, and electrolytes in normal subjects // *J. Clin. Invest.* 1973. Vol. 52, N 12. P. 3084-3088.
235. Long R.G., Bryant M.G., Mitchell S.J. et al. Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (VIPomas) // *Br. Med. J.* 1981. Vol. 282, N 6278. P. 1767-1771.
236. Krejs G.J., Fordtran J.S., Fahrenkrug J. et al. Effect of VIP infusion in water and ion transport in the human jejunum // *Gastroenterology*. 1980. Vol. 78, N 4. P. 722-727.
237. Maton P.N., Gardner J.D., Jensen R.T. Use of long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in patients with pancreatic islet cell tumors // *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34, Suppl. 3. P. 28S-39S.
238. Friedman B.S., Metcalfe D.D. Mastocytosis // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989. Vol. 297. P. 163-173.
239. Metcalfe D.D. Classification and diagnosis of mastocytosis: current status // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96, N 3. P. 2S-4S.
240. Soter N.A. The skin in mastocytosis // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96, N 3. P. 32S-38S, discussion 38S-39S.
241. Mican J.M., Di Bisceglie A.M., Fong T.L. et al. Hepatic involvement in mastocytosis: clinicopathologic correlations in 41 cases // *Hepatology*. 1995. Vol. 22, N 4. Pt. 1. P. 1163-1170.
242. Metcalfe D.D. The liver, spleen, and lymph nodes in mastocytosis // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96, N 3. P. 45S-46S.
243. Sostre S., Handler H.L. Bony lesions in systemic mastocytosis: scintigraphic evaluation // *Arch. Dermatol.* 1977. Vol. 113, N 9. P. 1245-1247.
244. Ammann R.W., Vetter D., Deyhle P. et al. Gastrointestinal involvement in systemic mastocytosis // *Gut*. 1976. Vol. 17, N 2. P. 107-112.
245. Czarnetzki B.M., Kolde G., Schoemann A. et al. Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988. Vol. 18, N 1. Pt. 1. P. 45-51.
246. Travis W.D., Li C.Y., Yam L.T. et al. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders // *Cancer*. 1988. Vol. 62, N 5. P. 965-972.
247. Hutchinson R.M. Mastocytosis and co-existent non-Hodgkin's lymphoma and myeloproliferative disorders // *Leuk. Lymphoma*. 1992. Vol. 7, N 1-2. P. 29-36.
248. Travis W.D., Li C.Y., Hoagland H.C. et al. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature // *Mayo Clin. Proc.* 1986. Vol. 61, N 12. P. 957-966.
249. Valent P., Akin C., Sperr W.R. et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy // *Leuk. Lymphoma*. 2005. Vol. 46, N 1. P. 35-48.
250. Roberts L.J. 2nd, Oates J.A. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96, N 3. P. 19S-24S, discussion 25S.
251. Keyzer J.J., de Monchy J.G., van Doormaal J.J., van Voorst Vader P.C. Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of urinary histamine metabolites // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309, N 26. P. 1603-1605.
252. Awad J.A., Morrow J.D., Roberts L.J. 2nd. Detection of the major urinary metabolite of prostaglandin D2 in the circulation: demonstration of elevated levels in patients with disorders of systemic mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994. Vol. 93, N 5. P. 817-824.
253. Schwartz L.B., Metcalfe D.D., Miller J.S. et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316, N 26. P. 1622-1626.
254. Pardanani A. Systemic mastocytosis: bone marrow pathology, classification, and current therapies // *Acta. Haematol.* 2005. Vol. 114, N 1. P. 41-51.
255. Turk J., Oates J.A., Roberts L.J. 2nd. Intervention with epinephrine in hypotension associated with mastocytosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983. Vol. 71, N 2. P. 189-192.
256. Butterfield J.H., Kao P.C., Klee G.C., Yocum M.W. Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization // *Mayo Clin. Proc.* 1995. Vol. 70, N 5. P. 481-487.
257. Czarnetzki B.M., Algermissen B., Jeep S. et al. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994. Vol. 30, N 3. P. 500-501.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Акромегалия 36
- Амиллоидоз кожи узелковый 62
- Ангиофиброма 38
- Антиген карциноэмбриональный 66
- Аутоантитела к рецептору инсулина 130
- Випома 32, 286
- ВИЧ-инфекция 139
 - заболевания сердечно-сосудистые 176
 - лечение 141, 176
 - надпочечники 140
 - избыток глюкокортикоидов 141
 - недостаточность 140
 - функции 140
- Гастронома 26, 30
 - диагностика 30
 - картина клиническая 30
 - лечение 31
- Ген
 - AIRE 110
 - FOXP3 129
 - MEN1 42
 - гиперплазия и восстановление ДНК 47
 - инактивация 43
 - мутация 44, 47, 51
 - потеря гетерозиготности 46
 - при патологии 43
 - RET 54, 68
 - анализ ДНК 68
 - клонирование 57
 - мутация 57
 - развитие рака железы щитовидной медуллярной 57
 - структура 54
 - функции 54
 - ингибитор киназы циклинзависимой 48
 - супрессор опухоли 48
- Гиперкортицизм 36
- Гиперпаратиреоз 22, 40, 74, 220
 - ведение 26
 - диагностика 27
 - картина клиническая 23
 - лечение 26
 - оценка опухоли 27
 - семейный изолированный 41
- Гиперпролактинемия 205
- Гипертиреоз 218
- Гипопитуитаризм 230
- Гипотиреоз 216
- Глюкагонома 32
- Гормон
 - адренкортикотропный 203
 - кортикотропин 36
 - роста 36, 193, 229
 - взрослые 195
 - дети 193
 - тиреотропный 204
- Гормоны
 - гонадотропные 202
 - эктопические 33
- Дефицит
 - гонадотропинов 202
 - гормона роста 193, 195, 197
 - после лучевой терапии 197
 - терапия заместительная 198
 - гормонов передней доли гипофиза 200
- Дислипидемия 228
- Дисфункция нейросекреторная 194
- Железа щитовидная
 - заболевание первичное 215
 - нарушение функций 216
 - поражение первичное 230
 - узлы 218
 - химиотерапия 218
- Железы половые
 - женские 211
 - мужские 207
 - недостаточность 232
 - функции 205
- Заболевания аутоиммунные 113
 - генетика 113
 - факторы риска 116
- Ингибиторы ароматазы 225
- Инсулинома 31
- Йод радиоактивный 214
- Кальцитонин 65, 67
- Коллагенома 38
- Консультирование генетическое 68
- Кортикотропин 36
- Криз карциноидный 271
- Лейомиома 39
- Липома 38
- Мастоцитоз 288
- Меланома 39
- Менин 42
- Менингиома 39
- Микроаденома мультифокальная 29
- Нарушение
 - иммуноэндокринное 109
 - история 109
 - состояния костей 221
- Недостаточность
 - желез половых 232
 - надпочечников 140
 - лечение 141
- Незидиобластоз 29
- Неоплазии эндокринные множественные 19
- Облучение
 - черепа 200
 - яичек 207
 - яичников 211
- Опухоль
 - гипофиза 35
 - семейная изолированная 42

- гормонально-неактивная 33
- железы
 - вилочковой 37, 131
 - паращитовидной 23
 - щитовидной 38, 54, 215
- желудка 37
- карциноидная 257
 - аналоги соматостатина 280
 - биохимия 262, 273
 - вмешательство хирургическое 284
 - генетика молекулярная 259
 - диагностика 272, 273, 276
 - интерфероны 282
 - картина клиническая 266
 - классификация 259
 - лечение 278
 - локализация 276
 - патогистология 273
 - терапия лучевая 285
 - филогенез 258
 - химиотерапия 283
 - эмбриология 258
- коры надпочечников 35
- легких 257
- нейроэндокринная 257
- панкреатодуоденальная 29
 - ведение 33
 - диагностика 34
 - лечение 34
- производные кишки
 - передней 37
 - средней 260
- спорадическая 40
- тракта желудочно-кишечного 257
- Ось
 - гипоталамо-гипофизарная 192
 - гонад 214
- Паратиреоидэктомия 27
- Пищевод Берретта 39
- Пролактинома 36, 40
- Рак
 - в анамнезе у
 - взрослых 223
 - детей 222
 - железы щитовидной медуллярной 54, 57, 286
 - антиген карциноэмбриональный 66
 - биопсия 67
 - ведение 69, 77
 - генотип 62
 - диагностика 66
 - кальцитонин 65, 67
 - лечение 69, 76, 78
 - метастазы 76, 77, 78
 - наследственный 62
 - обследование 75
 - патогистология 60
 - продукты секреции 65
 - спорадический 62
 - тиреоидэктомия 70, 75
- фенотип 62
- последствия терапии комплексной 187
- Реакции аутоиммунные 111
 - органоспецифические 117
- Риск сосудистый 228
- Рост 189, 229
- Синдром
 - ROEMS 131
 - Вермера 21
 - Вольфрама 132
 - Дауна 133
 - Золлингера-Эллисона 27, 30
 - иммунодефицита человека приобретенного (СПИД) 139
 - карциноидный 257, 266
 - бронхоконстрикция 271
 - диарея 269
 - поражение сердца 270
 - приливы 267
 - прогноз 286
 - Кэрнса-Сэйра 131
 - метаболический 228
 - неоплазий эндокринных множественных 19
 - 1-го типа 19, 21
 - 2-го типа 19, 53, 62
 - диагностика 39
 - история 20, 53
 - наблюдение 53
 - носители гена 49, 50, 52, 53
 - особенности 22
 - пенетрантность опухолей 39
 - скрининг 49
 - фенкопии 39
 - фенотипы 40
 - Оменна 133
 - полигландулярный аутоиммунный 110, 119
 - генетика 122
 - диагностика 123, 126
 - картина клиническая 119, 124
 - лечение 123, 127
 - наблюдение 123
 - полиэндокринопатии дисрегуляторной и энтеропатии, связанной с X-хромосомой 129
 - Тернера 133
- Соматотропин-рилизинг-гормон 33, 36
- Терапия
 - антиандрогенная 224
 - антителами моноклональными 235, 236
 - иммуномодулирующая 235
 - ингибиторами тирозинкиназы 237
 - таргетная 234
- Тимэктомия 28
- Тиреоидэктомия 70
- Трансплантация мозга костного 229
 - влияние химиотерапии 234
- Феохромоцитома 38, 72
- Фертильность
 - женская 213

– оценка 213
– сохранение 213
– мужская 210
– сохранение 210
– терапия заместительная 210
Эпендимомы 39
Эритема некротическая мигрирующая 32

Яички
– недостаточность 233
– облучение 207
– химиотерапия 209
Яичники
– недостаточность 232
– облучение 211
– химиотерапия 212

Научно-практическое издание

Серия «Эндокринология по Вильямсу»

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

ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Перевод с английского под редакцией
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *И.О. Ксендзова*
Выпускающий редактор *Е.А. Мартынова*
Редактор *И.В. Кислицына*
Корректор *М.Ю. Никитина*
Компьютерная верстка *Д.М. Ивановский*
Дизайн обложки *Д.Т. Халмурзина*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 31.01.2019. Формат 70×100 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 24,51 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 985

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Саловническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru; <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-4952-3



9 785970 449523 >

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ И ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Более 65 лет «Эндокринология по Вильямсу» является «золотым стандартом» в эндокринологии и авторитетным руководством по всем аспектам ведения взрослых пациентов и детей с эндокринными заболеваниями. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» рада представить вам перевод на русский язык последнего, 13-го издания этого руководства. В нем изложена современная информация по заболеваниям репродуктивной системы, минерального обмена, полиэндокринопатиям, отражены актуальные вопросы детской эндокринологии и многое другое, что поможет врачу подобрать оптимальный курс лечения для пациентов. В книге связаны воедино базовые знания и клинические данные, она содержит необходимый материал для эндокринологов, эндокринных хирургов, гинекологов, терапевтов и педиатров — для всех врачей, которым требуются надежные сведения по различным аспектам эндокринных заболеваний.

Издание на русском языке включает несколько книг:

- Репродуктивная эндокринология
- Минеральный обмен
- Полиэндокринопатии и паранеопластические синдромы
- Эндокринологические проблемы: при беременности; при старении; в спорте
- Детская эндокринология

Особенности книг серии «Эндокринология по Вильямсу»

- Облегчают принятие клинических решений благодаря подробной конкретной практической и теоретической информации.
- Представляют собой максимально полное и современное освещение эндокринологических заболеваний и синдромов в изложении ведущих мировых экспертов.
- Наглядность, структурирование материала значительно облегчают поиск нужной информации.
- Содержат цветные фотографии, схемы, таблицы, графики и т.д.

"Книжный Мир"

Полиэндокринопатии



Цена: 533 000

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru

Данное издание представляет собой перевод глав 39—43 английского оригинального издания «Williams Textbook of Endocrinology». Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier.

ELSEVIER

ISBN 978-5-9704-4952-3



9 785970 449523 >

