

ПРАКТИЧЕСКИЕ  РУКОВОДСТВА



ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Под редакцией И.И. Дедова,
Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко



Эндокринная хирургия

Под редакцией И.И. Дедова,
Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко



Москва
Издательство «Литтерра»
2011

УДК 616.43-089(083.132)
ББК 54.57я81+54.15я81
Э 64

*Федеральное государственное учреждение «Эндокринологический научный центр»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации*

Авторы

Адамян Р.Т., Бельцевич Д.Г., Бутрова С.А., Ванушко В.Э., Газизова Д.О., Герасименко О.А., Григорьев А.Ю., Деркач Д.А., Егоров А.В., Калинин С.Ю., Леонтьева М.С., Молашенко Н.В., Рожинская Л.Я., Смрщок В. Н., Фадеев В.В.

Э 64 **Эндокринная хирургия** / Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2011. — 352 с. — (Серия «Практические руководства»).

ISBN 978-5-904090-72-2

В настоящем руководстве авторский коллектив предпринял попытку изложения современных взглядов на основные нозологические формы, в лечении которых задействованы эндокринные хирурги. Содержание глав опирается на большой опыт ведущих специализированных центров по каждой нозологии с одной стороны, с другой — на существующие практические рекомендации, принятые в результате консенсуса ведущих мировых экспертов профессиональных ассоциаций по каждой проблеме, основанные на принципах доказательной медицины.

Предназначена для эндокринологов, кардиологов, хирургов, морфологов, специалистов лабораторной и функциональной диагностики и т.д.

УДК 616.43-089(083.132)
ББК 54.57я81+54.15я81

При оформлении обложки использована репродукция картины А. Джентилески «Юдифь и служанка», 1613.

ISBN 978-5-904090-72-2

© Коллектив авторов, 2010
© ООО «Издательство «Литтерра», 2011
© ООО «Издательство «Литтерра», оформление, 2011

Содержание

Список сокращений	4
Предисловие	6
Раздел 1. Заболевания щитовидной железы	7
Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб	7
Фолликулярная неоплазия	15
Рак щитовидной железы	21
Медуллярный рак щитовидной железы	36
Болезнь Грейвса	52
Раздел 2. Заболевания околощитовидных желез	66
Гипопаратиреоз	66
Гиперпаратиреоз	71
Раздел 3. Заболевания надпочечников	91
Эндогенный гиперкортицизм	91
Феохромоцитома	106
Первичный гиперальдостеронизм	131
Инциденталома надпочечников	154
Адренокортикальный рак	162
Раздел 4. Заболевания поджелудочной железы	173
Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	173
Раздел 5. Аденомы гипофиза	202
Раздел 6. Синдром множественных эндокринных неоплазий	247
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (синдром Вермера)	247
Раздел 7. Современные методы лечения больных ожирением	271
Раздел 8. Коррекция пола	293
Транссексуализм	293
Гермафродитизм	314
Раздел 9. Гинекомастия	329
Предметный указатель	336

Список сокращений

AGBS	— Adjustable Gastric Banding System (англ.) — система регулируемого желудочного бандажа
IDF	— International Diabetes Federation — Международная диабетическая Федерация
IL	— интерлейкин
Ki-67	— антитела к антигенам ядер пролиферирующих клеток
RET	— Rearranged during transfection — ген
α -su	— α -субъединица
γ -IFN	— γ -интерферон
АГ	— артериальная гипертензия
АКБ	— адинамическая костная болезнь
АКР	— аденокортикальный рак
АКТГ	— аденокортикотропный гормон
АПА	— альдостеронпродуцирующая аденома
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АРП	— активность ренина плазмы
АРС	— альдостерон-рениновое соотношение
АТ-рТТГ	— антитела к рецептору ТТГ
АТ-ТГ	— антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО	— антитела к тиреоидной пероксидазе
БГ	— болезнь Грейвса
ВГПТ	— вторичный гиперпаратиреоз
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интестинальный полипептид
ВМК	— ванилилминдальная кислота
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГЗГА	— глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм
ГПТ	— гиперпаратиреоз
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИГА	— идиопатический гиперальдостеронизм
ИМТ	— индекс массы тела
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ	— компьютерная томография
КЭА	— канцерэмбриональный антиген
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРЩЖ	— медуллярный рак щитовидной железы
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
МЭН	— множественная эндокринная неоплазия

НЭО	— нейроэндокринная опухоль
ОГТТ	— оральный тест на толерантность к глюкозе
ОНГ	— односторонняя надпочечниковая гиперплазия
ОЩЖ	— околощитовидные железы
ПГА	— первичный гиперальдостеронизм
ПКР	— прямая концентрация ренина
ПРЛ	— пролактин
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ПТЭ	— паратиреоидэктомия
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РАС	— ренин-ангиотензиновая система
рТТГ	— рецептор ТТГ
РЩЖ	— рак щитовидной железы
СГГ	— семейная гипокальциурическая гиперкальциемия
СД	— сахарный диабет
СКГ	— С-клеточная гиперплазия
ССК	— синдром пре-Кушинг
СТГ	— соматотропный гормон
Т3	— трийодтиронин
Т4	— тироксин
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТАО	— тиреоид-ассоциированная офтальмопатия
ТПБ	— тонкоигольная пункционная биопсия
ТРГ	— тиреотропин-релизинг-гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФДГ	— фтор-дезоксиглюкоза
ФКО	— фиброзно-кистозная остеодистрофия
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХАИТ	— хронический аутоиммунный тиреоидит
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКГ	— электрокардиография
ЭУЗИ	— эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭХО-КГ	— эхокардиография
⊗	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
⊗	— лекарственное средство в России аннулировано, то есть исключено из официального Регистра лекарственных средств
♣	— торговое название лекарственного средства

Предисловие

Широкое внедрение высоких технологий в диагностику привело к значительному увеличению количества пациентов с заболеваниями эндокринных желез, вследствие этого в России появилось большое число специалистов и неформальных сообществ, основные усилия которых концентрируются в области эндокринной хирургии. Закономерно, что в связи с этим выделились отделения и целые лечебные учреждения, которые приобрели статус (на момент публикации руководства — неформальный) специализированных. Большое количество научных и практических школ привело к различным, порой диаметрально противоположным, подходам к диагностике и лечению одних и тех же эндокринных заболеваний.

К сожалению, в России пока не прижилась практика формирования постоянно обновляемых практических рекомендаций по проблемам эндокринной хирургии, зачастую диагностическая и лечебная тактика основывается на индивидуальном опыте (справедливости ради нужно отметить, что иногда достаточно большом) без серьезной доказательной базы.

В настоящем руководстве авторский коллектив предпринял попытку изложить современные взгляды на основные нозологические формы, в лечении которых задействованы эндокринные хирурги. Содержание глав опирается на большой опыт ведущих специализированных центров по каждой нозологии, с одной стороны, а с другой — на существующие практические рекомендации, принятые в результате консенсуса ведущих мировых экспертов профессиональных ассоциаций по каждой проблеме, основанные на принципах доказательной медицины. Освещение конкретных диагностических и лечебных вопросов рассчитано на достаточно высокий уровень осведомленности о проблеме и не содержит хорошо известных анатомических и физиологических учебных сведений.

Целевая аудитория предлагаемого руководства имеет междисциплинарный характер: диагностическая и лечебная тактика — результат согласованных действий эндокринологов, кардиологов, хирургов, морфологов, специалистов лабораторной и функциональной диагностики и т.д.

Авторы выражают благодарность всем, кто принимал участие в создании настоящего руководства, и тем врачам — сотрудникам диагностических и парамедицинских служб, без повседневного тяжелого труда которых невозможно лечение и выздоровление больных.

Любая конструктивная критика и доброжелательные замечания будут приняты с благодарностью.

Раздел 1. Заболевания щитовидной железы

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по строению узловые образования щитовидной железы (ЩЖ), выявляемые с помощью пальпации и инструментальных диагностических методов (прежде всего ультразвукового исследования — УЗИ), протекающие на фоне нормальной функции ЩЖ. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие «узловой (многоузловой) зоб» объединяет следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб;
- фолликулярные аденомы;
- злокачественные опухоли.

Кроме того, при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ), а также при подостром тиреоидите могут формироваться так называемые псевдоузлы (лимфоидные инфильтраты). При большинстве заболеваний ЩЖ, протекающих с образованием узлов, возможно развитие кистозных изменений; истинные кисты ЩЖ практически не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ (например, один узел — рак ЩЖ (РЩЖ), другой — коллоидный зоб). В данном случае речь идет о сочетании нескольких заболеваний в одной ЩЖ. Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, чаще всего (около 90%) узловые образования ЩЖ представлены узловым коллоидным пролиферирующим зобом — неопухолевым поражением ЩЖ, патологическое значение которого весьма сомнительно.

Этиология

Этиология большинства опухолей ЩЖ неизвестна. Развитие токсических аденом обусловлено мутациями гена рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) и α -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы. Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаружен при РЩЖ, в первую очередь при медуллярном. Причина развития узлового коллоидного зоба неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом (у лиц старших возрастных групп, по данным УЗИ и аутопсий, встречается в 40–60% случаев), узловой коллоидный зоб некоторыми исследователями рассматривается в качестве возрастной трансформации ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба и йодный дефицит. Тем не менее его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. Коллоидный пролиферирующий зоб является патологией всей ЩЖ, поскольку вероятность развития новых узловых образований у пациентов с исходно обнаруженным солитарным узлом достигает 50–80%.

Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. Фолликулярная аденома — доброкачественная опухоль из фолликулярного эпителия, которая чаще всего происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитомы, аденома из клеток Гюртле-Ашкенази). Патологическое значение фолликулярной аденомы ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома при достижении больших размеров. Она не может подвергаться злокачественному перерождению, тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дооперационной диагностики — по результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) невозможно дифференцировать аденому от РЩЖ.

Наиболее часто встречающийся узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб не считают опухолевым заболеванием. При цитологическом исследовании он не отличается по строению от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба; по данным гистологического исследования, его отличает наличие капсулы. Основу его патогенеза составляет избыточное накопление коллоида в полости фолликулов и пролиферация тиреоцитов. Последняя, как правило, носит мультифокальный характер, вследствие чего зобные изменения выявляют в ткани ЩЖ и за пределами узла.

Эпидемиология

Узловой зоб при пальпации выявляют не менее чем у 2–5% пациентов в общей популяции; по данным УЗИ, в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50% и более. С возрастом распространенность узлового зоба увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5–10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре встречаемости узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится около 85–90%, на аденомы — 5–8%; на злокачественные опухоли — 1–5%.

Клинические проявления

В подавляющем большинстве случаев клинические проявления отсутствуют. На сегодняшний день подавляющее большинство случаев узлового зоба выявляют при случайно выполненном УЗИ. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. Также при узловом (многоузловом) коллоидном зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

Диагностика

Пальпация ЩЖ — основной метод первичной диагностики узлового зоба. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ ЩЖ, которое поз-

волит точно оценить размер и ультразвуковую семиотику самого узла, определять объем ЩЖ и состояние регионарных лимфатических узлов. Существует ряд ультразвуковых признаков, характерных для опухолей ЩЖ, но их диагностическая чувствительность и специфичность не высоки. В связи с этим при выявлении пальпируемого узлового образования и/или превышающего по данным УЗИ 1 см в диаметре и более показана ТАБ. Проведение ТАБ при узловых образованиях меньшего размера целесообразно только при наличии подозрительных ультразвуковых признаков или же у пациентов, входящих в группу риска по развитию РЩЖ. Проводить ТАБ необходимо под контролем УЗИ независимо от пальпаторных данных, что существенно увеличивает информативность исследования.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ ЩЖ была впервые описана в 1948 году, начала разрабатываться в начале 1970-х годов, а в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод диагностики узловых поражений ЩЖ. В настоящее время ТАБ — самый эффективный метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Точность этого метода целиком зависит от квалификации специалистов, выполняющих процедуру и цитологическое исследование полученных пунктатов. ТАБ, наряду с определением концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, используют в качестве первого диагностического метода у больных с выявленными узловыми образованиями в ЩЖ для получения цитологического диагноза и оценки уровня риска злокачественности. Метод позволяет установить цитологический диагноз у пациентов, которым оперативное лечение планируется по другим показаниям (к примеру, при наследственных формах РЩЖ или медуллярном РЩЖ, входящем в синдром множественных эндокринных неоплазий [МЭН] 2 типа).

Процедура позволяет:

- проводить дифференциальную диагностику тиреоидных и внетиреоидных поражений (околощитовидные железы, регионарные лимфатические узлы) и выявлять метастазы РЩЖ в регионарные лимфатические узлы;
- установить цитологический диагноз при неадекватных или неинформативных первичных пункциях;
- аспирировать жидкость из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием;
- диагностировать острый гнойный тиреоидит.

Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимия, полимеразная цепная реакция — ПЦР), использующих материал ТАБ, позволяет выявлять редкие опухоли ЩЖ (к примеру, проводить дифференциальную диагностику между лимфомой и ХАИТ), а также проводить дифференциальную диагностику при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как фолликулярная неоплазия.

Показания

- Все пальпируемые узлы ЩЖ более 1 см.
- Все узлы ЩЖ более 1 см, случайно выявленные при УЗИ.

- Все узлы ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии подозрительных ультразвуковых признаков узлового образования.
- Все узлы ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.
- Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ (при наличии одного из указанных признаков, вероятность того, что узел является злокачественным, увеличивается приблизительно в 7 раз; при выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%):
 - ◆ плотный узел ЩЖ;
 - ◆ быстрорастущий узел ЩЖ (прогрессивный рост узла в течение периода наблюдения (6–12 мес), внезапное увеличение размеров узла связано, вероятно, с возможным кровоизлиянием в его паренхиму, и это не считают подозрительным опухолевым признаком);
 - ◆ узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
 - ◆ увеличение регионарных лимфатических узлов;
 - ◆ узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
 - ◆ другие симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония и т.д.).
- Анамнестические данные, повышающие вероятность обнаружения РЩЖ в узле ЩЖ:
 - ◆ наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
 - ◆ семейный анамнез РЩЖ;
 - ◆ наличие заболеваний, ассоциированных с РЩЖ в рамках синдрома МЭН 2 типа (нейрофиброматоз, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз и т.д.);
 - ◆ семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
 - ◆ комплекс Карни, болезнь Ковдена.

В некоторых случаях к лабораторным признакам можно отнести повышенную базальную концентрацию кальцитонина крови (выше 100 пг/мл) — один из признаков медуллярного РЩЖ.

Методика выполнения

ТАБ предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Специальной подготовки больного не требуется. Пациента необходимо проинформировать о возможности получения неадекватного для цитологического исследования пунктата (неинформативный результат), а также о безопасности процедуры и отсутствии каких-либо значимых осложнений. Пациента располагают в лежащем положении с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. ТАБ выполняют под ультразвуковым контролем по так называемой методике *free hand* — без специальных насадок на датчик ультразвукового аппарата. Под ультразвуковым контролем иглу вводят в узел, после чего осуществляют аспирацию. Большинство авторов рекомендуют использовать иглы 22–23 G и шприц 5–10 мл.

Около трети всех узловых образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате некроза солидных участков. При микроскопии

центрифугатов аспирированной из узлов жидкости, как правило, выясняется, что этот осадок содержит лишь небольшое количество фолликулярных клеток, не пригодное для интерпретации результатов биопсии. Получить более адекватный клеточный материал возможно путем прицельного выполнения пункции солидных участков узлов, используя ультразвуковой контроль.

Полученный при ТАБ материал переносят на предметные стекла в виде однонаправленных мазков, для изготовления которых лучше использовать стекла со шлифованным краем. Далее препарат фиксируют в зависимости от планируемого метода окрашивания.

Наиболее часто используют методику окраски по Папаниколау и по Май–Грюнвальду–Гимза. Окраска по Папаниколау позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения, характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска позволяет лучше охарактеризовать коллоид. С другой стороны, лимфоидные клетки лучше распознаются при окраске по Май–Грюнвальду–Гимза. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску Diff–Quick для срочной оценки адекватности полученного материала сразу после пункции. Если полученный материал не пригоден для цитологического исследования, пункцию сразу же повторяют.

Интерпретация результатов

На основании цитологического исследования пунктатов формулируют цитологический диагноз:

- узловой коллоидный зоб;
- рак щитовидной железы:
 - папиллярный;
 - фолликулярный (в том числе, из В-клеток);
 - медуллярный;
 - анапластический;
- фолликулярная неоплазия (опухоль, новообразование):
 - подозрительная в отношении малигнизации;
 - В-клеточная (из клеток Гюртле–Ашкенази);
 - неопределенная;
- тиреоидит:
 - хронический аутоиммунный;
 - острый гнойный;
 - подострый (ДеКервена);
- лимфома ЩЖ;
- метастазы нетиреоидных опухолей.

При невозможности цитологической верификации делают заключение о неинформативности пунктата с рекомендацией повторить ТАБ.

Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивают как неинформативный. В подобных случаях необходимо проконсультироваться о пригодности цитологического материала у альтернативного морфолога или повторить ТАБ в специализированном отделении или учреждении.

По сводным литературным данным, чувствительность ТАБ составляет 65–98%, специфичность — 75–100%, положительная прогностическая ценность — 50–96%. Среднее число ложноположительных и ложноотрицательных заключений по отношению к РЩЖ составляет не более 5%.

Факторы, влияющие на результат исследования

Рутинное использование ТАБ значительно изменило подходы к лечению узлового зоба и снизило его стоимость, благодаря существенному уменьшению количества ненужных оперативных вмешательств. Несмотря на относительную простоту этой методики, ТАБ дает наилучшие результаты при ее проведении в специализированных учреждениях.

ТАБ, по различным оценкам, не может дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ в 15–30% случаев. В этих случаях заключения по цитологическому исследованию формулируются как «фолликулярная неоплазия», «фолликулярная опухоль» или «новообразование ЩЖ», которые представляют собой гетерогенную группу так называемых неопределенных изменений — как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний, имеющих сходную цитоморфологическую картину. Только 10–15% из них при гистологическом исследовании действительно оказываются злокачественными.

Большинство исследователей при получении неопределенных цитологических заключений рекомендуют оперативное лечение. Таким образом, большая часть операций, проведенных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий», оказывается неоправданной. Для опухолей ЩЖ описан целый ряд генетических и молекулярных изменений, которые могут характеризовать их развитие и прогрессирование. В связи с этим активно проводятся исследования, направленные на определение ряда этих маркеров в препаратах, полученных при ТПБ.

Осложнения

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К ним можно отнести гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся некоторое время локальную болезненность. В редких случаях после аспирации кистозных образований могут развиваться острые воспалительные процессы.

Сцинтиграфия щитовидной железы

Сцинтиграфия показана для дифференциальной диагностики причины тиреотоксикоза. В типичных ситуациях больным в эутиреозе сцинтиграфия щитовидной железы не показана (подробно см. в разделе «Болезнь Грейвса»).

Лечение

Подавляющее большинство образований, классифицируемых как узловой коллоидный зоб, не нарушают функцию ЩЖ, имеют небольшой размер и не представляющий угрозу компрессии или косметическую проблему. Их патологическое значение для организма зачастую сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба активное медикаментозное и, тем более, инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не показаны. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (1 раз в 1–2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ.

Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно невысоким риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- определенным риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза.

Исходя из патологического значения, можно выделить следующие **показания к хирургическому лечению узлового коллоидного зоба**:

- узловой коллоидный зоб с формированием функциональной автономии, проявляющейся тиреотоксикозом (как манифестным, так и субклиническим);
- узловой коллоидный зоб с объективными компрессионными признаками;
- узловой коллоидный зоб с косметическим дефектом.

Альтернативным методом лечения в таких случаях считают лечение I^{131} , успешно применяемое в США и европейских странах. Также можно рассматривать применение различных минимально инвазивных вмешательств (чрескожное введение склерозантов, лазеродеструкция, диатермокоагуляция и др.), которые должны быть направлены на ликвидацию основного патологического симптома, которым проявляет себя коллоидный узел — тиреотоксикоза, компрессии соседних органов или косметического дефекта. При этом добиваться полной регрессии узла необязательно. Эффективность минимально инвазивных вмешательств необходимо оценивать по степени ликвидации этих патологических симптомов. Поскольку минимально инвазивное вмешательство должно быть альтернативой максимально инвазивному (традиционная операция), показания к применению этих методов должны быть аналогичными.

Лечение опухолей ЩЖ — оперативное, а при высокодифференцированном раке ЩЖ после тиреоидэктомии проводят терапию I^{131} (см. соответствующие разделы).

Оптимальный объем оперативного вмешательства

Оптимальный объем оперативного вмешательства необходимо определять на основании характера морфологических изменений ЩЖ. Морфологически при узловом коллоидном зобе процесс узлообразования не ограничивается каким-нибудь определенным участком ЩЖ. Помимо доминирующих узлов, в перинодулярной тиреоидной ткани существуют так называемые *зобные изменения*, что и служит морфологической основой для появления новых коллоидных узлов. Именно этот морфологический факт и объясняет высокую частоту рецидивов узлового коллоидного зоба после органосохраняющих операций и экономных резекций. Любое органосохраняющее оперативное вмешательство при узловом коллоидном зобе, проводимое с целью сохранить гормонпродуцирующую функцию ЩЖ, должно быть расценено как симптоматическое, **НЕИЗБЕЖНО ВЕДУЩЕЕ К РЕЦИДИВУ!!!**

Оптимальный объем оперативного вмешательства при узловом коллоидном зобе и двухстороннем поражении обеих долей ЩЖ — **тиреоидэктомия**, при одностороннем поражении — **гемитиреоидэктомия**.

Рекомендуемый нами подход к хирургическому лечению узлового зоба позволит не только снизить частоту рецидивов, но и значительно

сократить количество неоправданных оперативных вмешательств и минимально инвазивных процедур, которые выполняют при этом заболевании.

Прогноз

Чаще всего узловый коллоидный эутиреоидный зоб, не относящийся к опухолевым заболеваниям, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома крайне низок. В регионах йодного дефицита прогноз может определяться относительно низким риском развития тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется, как правило, их морфологической формой, возрастом пациента и стадией заболевания (см. соответствующие разделы руководства).

Фолликулярная неоплазия

Введение

Тонкоигольная пункционная биопсия (ТПБ) ЩЖ была впервые описана в 1948 году, начала разрабатываться в начале 1970-х годов, а в дальнейшем была внедрена в широкую клиническую практику как наиболее точный и относительно простой метод дифференциальной диагностики при узловом зобе. Рутинное использование ТПБ значительным образом изменило подходы к лечению узлового зоба и снизило его стоимость благодаря существенному уменьшению количества ненужных оперативных вмешательств. Несмотря на относительную простоту этой методики, при проведении в специализированных учреждениях ТПБ дает наилучшие результаты.

По различным оценкам, ТПБ в 15–30% случаев не может дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ. В этих случаях заключения по цитологическому исследованию формулируются как «фолликулярная неоплазия», «фолликулярная опухоль» или «новообразование ЩЖ», которые представляют собой гетерогенную группу так называемых «неопределенных» изменений — как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний, имеющих сходную цитоморфологическую картину. Только 10–15% из них при гистологическом исследовании действительно оказываются злокачественными. В эту группу могут попасть следующие заболевания:

- собственно фолликулярные опухоли (новообразования);
- фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ;
- опухоли и неопухолевые образования из клеток Гюртле–Ашкенази;
- инсулярный рак щитовидной железы;
- медуллярный рак щитовидной железы.

Собственно фолликулярные опухоли (новообразования)

Наиболее частый вариант «неопределенных» изменений, на который приходится около 10–15% всех заключений цитологического исследования. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественной опухоли (фолликулярной аденоме) или активно пролиферирующем (гиперпластическом) узлом коллоидном зобе. Тем не менее примерно в одном из 10–15% случаев фолликулярной неоплазии выявляют высокодифференцированный фолликулярный рак. Последний отличается от фолликулярной аденомы способностью к инвазивному росту в капсулу ЩЖ и кровеносные сосуды. По степени этой инвазии фолликулярные аденокарциномы подразделяют на инвазивные и минимально инвазивные. Клеточная атипия довольно редко выявляется в минимально инвазивных фолликулярных аденокарциномах. Последняя категория опухолей может быть верифицирована только при гистологическом исследовании.

Фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы

На долю фолликулярного варианта приходится около 20% всех случаев папиллярного рака ЩЖ, который также, по данным цитологического исследования, может относиться к группе неопределенных изменений. Морфологическая

особенность этой формы папиллярного рака ЩЖ состоит в недостаточной выраженности таких характерных признаков, как псаммомные тельца, многоядерные клетки и ядерные включения. В отдельных редких случаях этих особенностей лишен и классический папиллярный рак.

Опухоли и неопухолевые образования из клеток Гюртле—Ашкенази

Встречаются примерно в 2–3% случаев всех узловых образований ЩЖ. Включают доброкачественные и злокачественные опухоли, а также неопухолевые изменения, наблюдаемые при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАИТ) и, реже, при активно пролиферирующем узловом коллоидном зобе. Аденокарцинома из клеток Гюртле—Ашкенази — очень редкая опухоль, которая цитологически, как и фолликулярная аденокарцинома, не может быть дифференцирована от доброкачественных Гюртле-клеточных опухолей и неопухолевых изменений.

Инсулярный рак щитовидной железы

Редкая злокачественная опухоль, на которую приходится до 2–4% случаев всех аденокарцином ЩЖ. Существует мнение, что инсулярный низкодифференцированный рак — это промежуточное звено между высокодифференцированным фолликулярным и анапластическим раком ЩЖ. Инсулярный рак гистологически характеризуется ростом в виде островков (гнезд) круглой или овальной формы, а клинически — быстро прогрессирующим ростом и ранним отдаленным метастазированием. Цитологические препараты, как правило, изобилуют разрозненными клетками и содержат мало коллоида. Микрофолликулы встречаются редко, доминируют отдельные клетки. Ядра, как правило, круглые, мономорфные, содержат маленькие ядрышки. Тенденция относить инсулярный рак к группе неопределенных заключений продиктована тем, что для него не характерна выраженная клеточная атипия, определяемая при цитологическом исследовании, что существенно затрудняет его диагностику.

Медулярный рак щитовидной железы

На долю медулярного рака приходится не более 5% всех раков ЩЖ. Цитологические препараты, как правило, содержат большое количество клеток с типичными цитологическими характеристиками. Тем не менее существуют различные морфологические варианты медулярного рака. Отнесение этой морфологической формы рака к группе неопределенных изменений продиктовано недостаточным на сегодняшний день опытом диагностики всех морфологических вариантов этой редкой опухоли.

Диагностика

Большинство исследователей при получении неопределенных цитологических заключений рекомендуют проведение тиреоидэктомии. В этой связи следует заметить, что такие заключения можно получить по результатам до 15–25% всех цитологических исследований, при этом действительно злокачественными оказываются только 10–15% из обнаруженных опухолей. Таким образом, большая часть операций, проведенных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий», оказывается неоправданной. Чтобы решить

эту проблему, проведено много исследований и предложено много методов. Все они пока находятся в стадии разработки, при этом некоторые из них весьма многообещающие и со временем, вероятно, смогут войти в широкую клиническую практику.

Выделение подгрупп пациентов по степени риска наличия рака щитовидной железы

Неопределенные заключения по ТПБ ЩЖ можно достаточно просто классифицировать по морфологическим и клиническим параметрам.

Морфологические критерии

Наиболее удобно в практическом плане выделить три группы больных в зависимости от степени выраженности типичных морфологических изменений (микрофолликулы, клеточная атипия, клетки Гюртле–Ашкенази (В-клетки), «голые» ядра и др.) и вероятности наличия рака щитовидной железы (РЩЖ):

- группа высокого риска — подозрительные в отношении РЩЖ (около 0,5% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ 60–90%);
- группа умеренного риска — опухоли из клеток Гюртле–Ашкенази (около 1,5% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ около 20–25%);
- группа низкого риска — собственно неопределенная «фолликулярная неоплазия» (около 15% узловых образований, вероятность наличия РЩЖ около 10%).

В случае отнесения узла ЩЖ к двум первым группам, пациенту показано безотлагательное оперативное вмешательство. Решение о необходимости операции у пациентов последней группы принимают с учетом индивидуального риска хирургического вмешательства, степени подозрения на рак по данным клинического обследования, УЗИ и изучения молекулярных и генетических опухолевых маркеров.

Клинические критерии

Клинические данные существенно увеличивают точность цитологической диагностики, и последняя должна осуществляться только в свете клинической картины. Для интеграции данных цитологической и клинической диагностики можно использовать статистические методы. Используя статистический анализ связи между несколькими независимыми переменными, было установлено, что *возраст и пол статистически значимо влияют на риск наличия рака при неопределенных изменениях*. Риск злокачественного поражения выше у пациентов моложе 15 и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет.

Физикальные признаки, повышающие вероятность наличия РЩЖ:

- плотный узел ЩЖ;
- быстрорастущий узел ЩЖ;
- узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
- узел ЩЖ, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов;

- узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
- симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония).

При наличии одного из указанных признаков, вероятность того, что узел окажется злокачественным, увеличивается в 7 раз. При выявлении у пациента двух и более из перечисленных признаков вероятность наличия РЩЖ достигает практически 100%.

Анамнестические данные, повышающие вероятность развития РЩЖ:

- наличие в анамнезе облучения головы и шеи;
- семейный анамнез РЩЖ;
- наличие заболеваний, ассоциированных в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий (нейрофиброматоз, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз и т.д.);
- семейный аденоматозный полипоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его подтипы (синдром Гарднера, синдром Туркота);
- комплекс Карни, болезнь Ковдена.

Тем не менее, в случае обнаружения неопределенных изменений, клинические критерии, которые могут быть использованы для выбора оптимальной лечебной тактики, в настоящее время не стандартизованы и не общеприняты.

Ультразвуковые критерии

При УЗИ принято выделять следующие критерии злокачественности, которые необходимо учитывать для проведения прицельной ТПБ, а также для определения дальнейшей тактики лечения в случае неопределенного заключения цитологического исследования пунктатов: *гипоэхогенный узел с нечеткими контурами, наличием микрокальцинатов и выраженным интранодулярным кровотоком.*

Вспомогательные методы диагностики

Содержание кальцитонина в крови повышено в подавляющем большинстве случаев медулярного РЩЖ, и его базальную концентрацию целесообразно определять во всех случаях обнаружения неопределенных изменений. Кроме того, для опухолей ЩЖ описан целый ряд молекулярных изменений, которые могут характеризовать их развитие и прогрессирование. В связи с этим возможность определения ряда молекулярных маркеров злокачественности в сыворотке крови и препаратах, полученных при ТПБ, составляет актуальную проблему современной тиреоидологии.

Генетический анализ на наличие онкогенных мутаций

Фолликулярный рак щитовидной железы

Недавно в небольшом исследовании была описана генетическая перегруппировка, характерная для фолликулярного РЩЖ, которая затрагивала гомеобокс ДНК гена *PAX-8* и домены гена *PPAR-γ*, ответственные за связывание ДНК, связывание лиганда, димеризацию RXR и его трансактивацию. Белок, образующийся в результате этой перегруппировки, не обладает активностью, свойственной для продукта нормального гена *PPAR-γ*, и, возможно, играет определенную роль в развитии фолликулярного рака. До настоящего времени

возможность определения перегруппировки *PAX-8/PPAR-γ* с использованием цитологических препаратов, полученных при ТПБ, не описана.

Папиллярный рак щитовидной железы

Для папиллярного РЩЖ описана перегруппировка нуклеотидов в генах *RET/PTC*, происходящая в результате сбалансированной инверсии или транслокации, включающей 11-й интрон гена *RET*. Это приводит к трансляции белка с активностью конститутивной тирозинкиназы. Описано 11 вариантов перегруппировок *RET/PTC*, самая частая из которых — *RET/PTC-1*. Определение при помощи иммуногистохимического метода и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР) перегруппировки *RET/PTC* рекомендуется в качестве дополнительного метода диагностики папиллярного рака в сомнительных случаях. Тем не менее *RET/PTC* обнаруживается только в 20–30% папиллярных аденокарцином. Кроме того, этот метод обладает низкой чувствительностью, поскольку *RET/PTC* можно обнаружить при ХАИТ, неоплазиях из клеток Гюртле–Ашкенази и гиалинизированных трабекулярных аденомах ЩЖ.

Медуллярный рак щитовидной железы

Активирующие точечные мутации *RET*-протоонкогена рассматривают в качестве основного патогенетического механизма развития медуллярного РЩЖ, как спорадического варианта, так и в рамках синдрома МЭН 2 типа. Выявление этой мутации в предоперационном периоде позволяет дифференцировать указанные варианты медуллярного рака и определить оптимальную лечебную тактику.

Другие молекулярные маркеры

Наряду с описанными молекулярными маркерами для диагностики потенциально можно использовать определение большого числа молекул, обладающих разнообразными биологическими функциями (клеточная трансформация, пролиферация, гибель, резистентность к апоптозу, дифференцировка), которые способны аномально экспрессироваться при РЩЖ. Экспрессию этих молекул можно обнаружить стандартными иммуноцитохимическими методами, которые достаточно просто интегрировать в процесс цитологического исследования пунктатов. Большая часть этих маркеров позволяет достаточно точно диагностировать папиллярный рак, в том числе его фолликулярный вариант. Это оправдывает их широкое использование, поскольку не менее 50% всех раков, которые исходно классифицировали как неопределенные изменения, в итоге оказываются папиллярными. Эти маркеры можно обнаружить и при крупных инвазивных фолликулярных аденокарциномах. Однако ценность этих маркеров в диагностике минимально инвазивных фолликулярных аденокарцином, которая бывает затруднена даже при срочном гистологическом исследовании, достаточно низка. Иммуноцитохимическое определение концентрации кальцитонина — очень ценное исследование, подтверждающее диагноз медуллярного РЩЖ. Ряд обсуждаемых молекулярных маркеров представлен в *табл. 1.1*.

К сожалению, показатели чувствительности и специфичности маркеров, указанных в *табл. 1.1*, определяли на достаточно небольших выборках пациентов. Для более точного определения их диагностического значения необходимы проспективные исследования, включающие большое число больных, что позволит

значительно улучшить диагностику «неопределенных» изменений ЩЖ, обнаруживаемых при ТПБ. На *рис. 1.1* представлен рабочий алгоритм диагностики и лечения при так называемой фолликулярной неоплазии или фолликулярной опухоли ЩЖ.

Таблица 1.1.

Молекулярные маркеры, предлагаемые для уточнения «неопределенного» заключения цитологического исследования пунктатов

Маркер	Методика	Чувствительность	Специфичность
RET/PTC	ПЦР	ПРЩЖ — 52%	
Кальцитонин	ПЦР/ИЦХ	МРЩЖ — 100%	
Цитокератин-17	ИЦХ	ПРЩЖ — 92%	ФА — 7%
Met/HGF рецептор	ИЦХ	ПРЩЖ — 85% ФРЩЖ — 28%	ФА — 100%
Галектин-3	ИЦХ	ПРЩЖ — 98% ФРЩЖ — 50–85%	ФА — 11%
Белки NMG	ИЦХ	ПРЩЖ — 95% ФРЩЖ — 95%	ФА — 20% УКЗ — 5%
Пероксидаза	ИЦХ	ПРЩЖ — 99% фвПРЩЖ — 100%	ФА — 20% АГА — 50%
CD26	ИЦХ	ФРЩЖ — 100%	ФА — 10%

фвПРЩЖ — фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы; МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы; ФРЩЖ — фолликулярный рак щитовидной железы; ФА — фолликулярная аденома; УКЗ — узловой коллоидный зоб; АГА — аденома из клеток Гюртле-Ашкенази; ИЦХ — иммуноцитохимическое исследование; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

В аспиратах из подозрительных шейных лимфатических узлов клетки неизвестного происхождения могут быть идентифицированы как эпителиальные при помощи методов иммуноцитохимии с использованием антицитокератиновых антител, а фолликулярные или парафолликулярные клетки ЩЖ — с использованием антител к тиреоглобулину и кальцитонину соответственно. Кроме того, присутствие в пунктате тиреоглобулина и/или кальцитонина может быть выявлено при помощи стандартных иммунорадиометрических методов или ПЦР.

Заключение

Два основных потенциальных недостатка ТПБ — получение неадекватного для цитологического исследования материала и так называемые неопределенные заключения — могут быть сведены до минимума при достаточном опыте, но никогда не будут упразднены полностью. Использование иммуноцитохимического исследования и ПЦР могут помочь в интерпретации неопределенных изменений, однако общепринятые стандартные молекулярные маркеры в настоящее время не разработаны. Оптимальные клинические рекомендации по диагностике и лечению узловых образований ЩЖ должны учитывать результаты ТПБ, клинического исследования и местных данных по эпидемиологии РЩЖ.

Рак щитовидной железы

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

Эпидемиология

По оценкам различных исследователей, узловые образования ЩЖ встречаются у 3–7% людей в популяции. Однако широко применяемое в клинической практике УЗИ, равно как и результаты аутопсийных исследований, показали, что распространенность узловых поражений ЩЖ значительно выше и составляет около 50%, особенно в возрасте старше 50 лет. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2–4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост заболеваемости узловым зобом составляет приблизительно 0,1% в год в молодом возрасте и постепенно достигает 2%. Распространенность РЩЖ среди узлового зоба, по данным разных авторов, составляет от 1 до 6%. Следует заметить, что распространенность узлового зоба в популяции в равной степени высока как в регионах йодного дефицита, так и при нормальном йодном обеспечении, но в первом случае она несколько выше. Заболеваемость же РЩЖ в абсолютных цифрах не зависит от уровня йодного обеспечения. Таким образом, в ситуации несколько большей заболеваемости банальным узловым коллоидным зобом в регионах йодного дефицита, доля рака среди всех случаев узлового зоба здесь будет меньше. Важно отметить, что эти данные позволяют в равной мере использовать результаты исследований, посвященные РЩЖ, полученные в регионах с разным йодным обеспечением.

Клинически диагностированный РЩЖ составляет менее 1% всех злокачественных опухолей человека. Морфологическое изучение удаленной ткани ЩЖ показало, что распространенность микрокарцином достигает 10%. При этом РЩЖ становится причиной смерти только в 0,3–0,5% всех смертей в результате онкологических заболеваний. Ежегодное выявление РЩЖ варьирует в различных странах от 0,5 до 10 на 100 000 населения. РЩЖ столь же распространен, как и миеломная болезнь, рак пищевода, гортани, рта, шейки матки. РЩЖ — наиболее часто встречающееся эндокринное злокачественное заболевание (около 90% всех эндокринных злокачественных опухолей). По данным Американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируют около 17 000 новых случаев заболевания и около 1300 смертных случаев, связанных с РЩЖ. Однако благодаря адекватному лечению выживаемость при РЩЖ достаточно высока. В США приблизительно 190 000 пациентов, больных РЩЖ, прожили более 40 лет после установки диагноза.

Этиология, патогенез, морфология

РЩЖ может развиваться как из фолликулярных (А- и В-клетки), так и парафолликулярных клеток (С-клетки). Различают четыре морфологические формы РЩЖ из фолликулярных клеток:

- папиллярный рак (в том числе и фолликулярный вариант);



Рис. 1.1. Алгоритм диагностики и лечения при «неопределенных» заключениях цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

- фолликулярный рак;
- рак из клеток Гюртле–Ашкенази (оксифильноклеточный);
- анапластический рак.

Из парафолликулярных клеток происходит медуллярный РЩЖ.

По данным национальной базы данных по раку США (NCDB), из 53 856 пациентов, получавших лечение по поводу РЩЖ в 1985–1995 годах, 80% имели папиллярную аденокарциному, 11% — фолликулярную аденокарциному, 3% — аденокарциному из клеток Гюртле–Ашкенази, 4% — медуллярную аденокарциному и 2% — анапластическую аденокарциному. Смертность от РЩЖ в США в 2001 году (по данным NCDB) составила около 1300 смертельных случаев на 135 000 больных (около 1%).

Несмотря на то что РЩЖ болеют чаще женщины, смертность выше среди мужчин. По всей видимости, это связано с тем, что мужчины, у которых выявлен РЩЖ, относятся к более старшей возрастной группе, чем женщины.

Каждый морфологический вариант РЩЖ имеет свои характерные особенности развития, что значительно образом сказывается на прогнозе.

За последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости РЩЖ почти на 28%, при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Причины этого явления статистически изучены плохо. Наиболее вероятно это связано с тем, что широкое внедрение в клиническую практику УЗИ и пункционной биопсии ЩЖ обусловило значительно более эффективное выявление ранних стадий заболевания, при которых прогноз хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом наиболее благоприятен.

Диагностика

Клиническая манифестация

Дифференцированная аденокарцинома ЩЖ, как правило, остается бессимптомной в течение длительного времени и клинически представляет собой обычный узел в ЩЖ. Оценка злокачественности при физикальном исследовании представляет значительные трудности. И доброкачественные, и злокачественные узлы ЩЖ в большинстве случаев не имеют никаких клинических проявлений и специфических симптомов, если речь не идет о запущенных стадиях РЩЖ. Длительное развитие и бессимптомное течение дифференцированной аденокарциномы ЩЖ часто приводит к позднему ее выявлению. Это, в свою очередь, существенно ухудшает результаты лечения.

Факторы, подозрительные в отношении рака щитовидной железы

Случайно выявленные узлы менее 1 см, называемые инциденталомами, в большинстве случаев оказываются не опухолями и обычно не требуют биопсии и последующего лечения. По данным различных авторов, узлы более 4 см в диаметре предполагают более высокий риск злокачественности. Несмотря на то что более чем половина всех опухолей ЩЖ не сопровождается клинической симптоматикой, вероятность РЩЖ значительно повышается в тех случаях, когда имеются определенные признаки, выявляемые при физикальном исследовании (см. раздел «Фолликулярные опухоли»).

Исследователи указывают на закономерную связь между возрастом пациента и вероятностью злокачественности поражения ЩЖ. Риск РЩЖ выше у пациентов моложе 15 и старше 60 лет, особенно у мужчин. Риск развития РЩЖ у мужчин старше 60 лет приблизительно в 4 раза выше, чем у женщин средних лет с узлом в ЩЖ. Другие факторы, повышающие риск наличия РЩЖ у пациента, описаны в разделе «Фолликулярные опухоли».

Первичное обследование

ТПБ узлов ЩЖ или клинически подозрительных лимфатических узлов у пациентов с пальпируемыми узлами ЩЖ следует использовать как первую инструментальную диагностическую процедуру (см. соответствующую главу руководства). Некоторые клиницисты, особенно европейские, рекомендуют всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ на первичном диагностическом этапе определить базальную и стимулированную концентрацию кальцитонина

в крови. Но, как показывает практика, этот диагностический тест оказывается не обоснованным с клинической и экономической точек зрения.

Результаты ТПБ обычно представляют в следующих вариантах:

- аденокарцинома;
- фолликулярная или Гюртле-клеточная неоплазия (подозрительная в отношении малигнизации или неопределенная);
- доброкачественный результат (узловой коллоидный зоб);
- неинформативная пункция.

В последнем случае ТПБ необходимо повторить, так как более половины повторных пунктатов адекватны для последующего цитологического исследования и постановки диагноза. Среди пациентов с повторными неинформативными пунктатами около 5% женщин и 30% мужчин могут иметь злокачественные поражения. Узлы с выраженной пролиферацией тиреоцитов с низким содержанием коллоида или вовсе без него почти невозможно дифференцировать на доброкачественные и злокачественные. В данном случае речь идет о «фолликулярной неоплазии» (см. соответствующую главу руководства). Повторять ТПБ не следует, потому что она не решит диагностическую проблему. Эти специфические узлы требуют оперативного лечения, потому что приблизительно 20% из них — фолликулярные аденокарциномы.

Благодаря внедрению ТПБ в большинстве случаев удается установить диагноз РЩЖ на ранних стадиях. Но независимо от времени постановки диагноза у 5% пациентов с папиллярной аденокарциномой и приблизительно у 10% с фолликулярной или Гюртле-клеточной аденокарциномой, опухоль выходит за пределы капсулы ЩЖ, прорастая в соседние анатомические структуры, и/или имеет отдаленные метастазы, что значительно уменьшает возможности радикального лечения.

Спорные вопросы диагностики и лечения

Несмотря на единодушное признание ТПБ «золотым стандартом» в диагностике опухолей ЩЖ, детали лечебной тактики остаются предметом дискуссии среди исследователей. Не существует единого мнения по следующим вопросам:

- выбор оптимального объема операции при РЩЖ — тиреоидэктомия или органосохраняющая операция;
- показания к вмешательству на лимфатических узлах шеи;
- роль послеоперационной терапии радиоактивным йодом;
- принципы длительной супрессивной терапии;
- протокол наблюдения за пациентом (набор и кратность контрольных исследований, продолжительность диспансерного учета и др.).

К сожалению, число длительных проспективных рандомизированных исследований, оценивающих отдаленные результаты лечения пациентов, получавших различные варианты терапии РЩЖ, весьма ограничено. Поэтому для решения указанных спорных вопросов диагностики и лечения РЩЖ необходимо проанализировать именно эти немногочисленные исследования и материалы некоторых национальных баз данных по РЩЖ.

Для прогнозирования результатов лечения больных РЩЖ необходимо проанализировать определенные факторы, на основании которых выбирают ту

или иную лечебную тактику и характер последующего наблюдения пациентов. Несмотря на оптимистичные показатели выживаемости, вероятность рецидива заболевания остается достаточно высокой в течение многих десятилетий. Наблюдение за пациентами и изучение отдаленных результатов лечения РЩЖ необходимо в сроки от 10 до 30 лет и более, что продиктовано достаточно длительным развитием заболевания. Адекватное наблюдение нужно осуществлять с применением современных возможностей медицины и привлечением различных специалистов — эндокринологов, хирургов, онкологов, радиологов.

Лечение дифференцированного рака щитовидной железы

Лечению других форм РЩЖ посвящены отдельные главы настоящего раздела.

Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия

В одном проспективном исследовании Hay I.D. с соавт. (1998) были изучены отдаленные результаты лечения по протоколу AMES (возраст, местное распространение и размер опухоли, наличие метастазов), проанализировано влияние объема первичной операции на летальность и вероятность рецидива заболевания в группе пациентов с дифференцированными формами РЩЖ. Все больные до лечения были определены в группу низкого риска. В результате проведенного исследования установлено, что при отсутствии достоверных различий в показателях смертности и вероятности отдаленного метастазирования имеются достоверные различия в показателях местного рецидива опухоли и метастазов в регионарные лимфатические узлы. После удаления одной доли показатели местного рецидива и местного метастазирования достоверно выше ($p=0,0001$) и составляют 14 и 19% соответственно, против 2 и 6% после удаления всей железы. На основе этих наблюдений был сделан вывод, что тиреоидэктомия — оптимальный объем операции у пациентов с низким риском смертности и рецидива при дифференцированном РЩЖ.

Другие исследователи, используя такие протоколы, как TNM, не соглашались с радикальным подходом в группе пациентов с низким риском смертности и рецидива. Основываясь на низких показателях летальности и высоком числе осложнений при тиреоидэктомии, авторы предлагают гемитиреоидэктомию в качестве приемлемого объема хирургического вмешательства. Однако все больше экспертов сходятся во мнении, что если диагноз РЩЖ поставлен на дооперационном этапе, единственным приемлемым объемом планируемой операции должна быть тиреоидэктомия. В проведенных ими исследованиях было установлено, что наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения отмечены именно после тиреоидэктомии, включая детей и пациентов с низким риском летальности и рецидива.

В исследованиях Hay I.D. с соавт. (1987) и Mazzaferri E.L. (1993) показано, что после гемитиреоидэктомии вероятность местного рецидива РЩЖ (в оставшейся доле) составляет 5–10%. Вероятность рецидива заболевания после гемитиреоидэктомии в целом, включая и местный рецидив, и метастазирование, составляет более 30% против 1% после тиреоидэктомии с последующей терапией радиоактивным йодом. Кроме того, после удаления одной доли отмечена самая высокая частота легочных метастазов — до 11%. Учитывая высокое

число местных рецидивов и метастазирования в шейные лимфатические узлы после удаления одной доли ЩЖ, указанные исследователи аргументированно склоняются к первичной тиреоидэктомии.

Исследователи ограничивают показания к гемитиреоидэктомии следующей ситуацией — пациенты с дифференцированными формами РЩЖ, не входящие в группу высокого риска, с опухолями 1–2 см (как правило, при T₁), без признаков инвазивного роста. Но оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для проведения радиойодтерапии и мониторинга концентрации тиреоглобулина в крови, о чем обязательно должен быть информирован пациент.

Повторные тиреоидэктомии

Выполнение повторных тиреоидэктомий необходимо во всех случаях, когда послеоперационная радиойодтерапия невозможна из-за большого количества оставленной тиреоидной ткани. При выполнении повторных тиреоидэктомий было установлено, что более чем у половины больных с первичными опухолями диаметром около 1 см имеются очаги рака в контрлатеральной доле ЩЖ. Результаты проведенных исследований стали еще одним аргументом в пользу первичного удаления всей ЩЖ.

При изучении отдаленных результатов лечения детей с дифференцированным РЩЖ (последствия Чернобыльской катастрофы), которым была выполнена первичная гемитиреоидэктомия, установлено, что после повторных тиреоидэктомий в 61% наблюдений были выявлены метастазы в легкие и лимфатические узлы. Указанные метастазы были диагностированы при скинтиграфии с I¹³¹. Остаточная тиреоидная ткань после гемитиреоидэктомии не позволяла выполнить скинтиграфию с I¹³¹ и, соответственно, становилась препятствием для выявления метастазов РЩЖ.

Scheumann G.F. с соавт. (1996) установили, что пациенты, которым была выполнена повторная тиреоидэктомия в течение 6 мес после первичной операции, имеют более низкую частоту местного и отдаленного метастазирования по отношению к группе пациентов, которым повторная тиреоидэктомия была выполнена в сроки позднее 6 мес.

Осложнения хирургического лечения

Основные осложнения хирургического лечения — гипопаратиреоз и повреждение возвратных гортанных нервов. Частота гипопаратиреоза в ближайшем послеоперационном периоде достаточно высока — 5% у взрослых и до 10–15% у детей. В обзоре Udelsman R. с соавт. (1996) из 7 проспективных исследований частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза после тиреоидэктомии составила 3 и 2,6% соответственно (транзиторные и постоянные формы в целом) и 1,9 и 0,2% — после предельно-субтотальной резекции ЩЖ. Частота постоянной дисфонии и постоянного гипопаратиреоза отмечается гораздо реже. В исследовании Pattou F. и соавт. (1998) показано, что частота гипокальциемии в ближайшем послеоперационном периоде составила 5,4%. При изучении указанной группы пациентов через 1 год гипокальциемия сохранялась только у 0,5% больных. С целью снижения числа осложнений хирургического лечения при выполнении тиреоидэктомии авторы рекомендуют сохранять претрахеальный листок капсулы ЩЖ с одной стороны или у верхней

околощитовидной железы, что может предотвратить нарушение ее кровоснабжения (предельно-субтотальная резекция ЩЖ).

Количество осложнений напрямую зависит от опыта и квалификации хирурга. Изучение данных 5860 пациентов, пролеченных в клиниках штата Мэриленд (США), показало, что самое низкое число осложнений (4,3%) возникает у пациентов, оперированных хирургами, выполняющими более 100 тиреоидэктомий в год. Среди пациентов, оперированных хирургами, выполняющими не более 10 подобных операций в год, осложнения встречаются в 4 раза чаще.

Радиойодтерапия

Радиойодтерапию необходимо проводить всем пациентам с потенциально возможным рецидивом опухоли. Многие исследователи отмечают снижение числа рецидивов и летальности в группе больных, где на начальном этапе лечения была применена послеоперационная радиойодтерапия.

В исследовании Mazzaferri E.L. (1997) при сравнении результатов лечения 1004 пациентов с дифференцированным РЩЖ, частота развития рецидивов опухоли была достоверно втрое ниже в группе пациентов, которым провели послеоперационную радиойодтерапию, по отношению к группе пациентов, получавших только супрессивные дозы L-тироксина ($p < 0,001$). Кроме того, в группе пациентов, которым провели терапию I^{131} , отмечено снижение числа отдаленных метастазов по сравнению с группами пациентов, получавших другие виды послеоперационного лечения ($p < 0,002$). Схожие результаты наблюдались только при опухолях менее 1,5 см в диаметре.

Исследователи выделяют три основные причины необходимости выполнения радиойодтерапии.

- С практической точки зрения невозможно полностью удалить ЩЖ. Этот факт подтвержден результатами сцинтиграфии с I^{131} , который практически всегда накапливается в ложе удаленной ЩЖ. Уничтожение остаточной тиреоидной ткани необходимо для максимальной концентрации радиоактивного йода в возможных метастазах.
- Эндогенная стимуляция секреции ТТГ при проведении радиойодтерапии необходима для увеличения поглощения опухолью I^{131} и не может быть реализована при большом объеме оставшейся тиреоидной ткани (поглощение I^{131} через 24 ч увеличивается на 25%).
- Радиойодтерапия необходима для последующего наблюдения за пациентами с определением концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови, что невозможно в принципе при сохранении даже минимального количества тиреоидной ткани.

Послеоперационная консервативная терапия и динамическое наблюдение

Определение концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови и сцинтиграфия всего тела с I^{131} позволяют диагностировать местный рецидив и метастазы РЩЖ на ранних стадиях у пациентов, перенесших тиреоидэктомию. Напротив, оба исследования неинформативны после удаления лишь одной доли ЩЖ. Метастазы дифференцированного ЩЖ редко накапливают радиоактив-

ный йод при наличии остаточной тиреоидной ткани. Захват I^{131} тиреоидными клетками и клетками дифференцированного РЩЖ можно стимулировать двумя способами:

- отменить L-тироксин, что неизбежно приведет к развитию гипотиреоза и повышению концентрации эндогенного ТТГ;
- вводить рекомбинантный ТТГ, что позволит пациенту продолжать терапию L-тироксином.

Рекомбинантный ТТГ по результатам мультицентровых международных исследований одобрен как лекарственное средство для применения в клинической практике.

Сывороточный тиреоглобулин — самый высокочувствительный маркер персистенции заболевания. На информативность исследования влияет наличие антител к тиреоглобулину. Эти антитела выявляют у 25% больных с РЩЖ, значительно уменьшая диагностическую значимость тиреоглобулинового теста.

Супрессивная терапия L-тироксином

По сообщениям различных исследователей, летальность от дифференцированных форм РЩЖ и частота их рецидивов значительно уменьшаются при использовании супрессивной терапии L-тироксином. Средняя дозировка L-тироксина при заместительной терапии составляет 1,6–1,7 мкг/(кг×сут), при супрессивной — 2–2,5 мкг/(кг×сут). В исследовании Pujoil P. и соавт. (1996) показано, что при постоянном подавлении секреции ТТГ (концентрация в крови не более 0,05 мЕД/л) выживаемость сравнительно выше, чем при концентрации ТТГ более 1 мЕД/л. Cooper D.S. и соавт. (1999) при изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с дифференцированным РЩЖ показали, что подавление секреции ТТГ улучшает отдаленные результаты лечения и снижает летальность в группе больных с высоким риском с III и IV стадиями РЩЖ. Эти данные подтверждают концепцию, что супрессивная терапия L-тироксином может предотвращать прогрессирование заболевания. На практике для большинства пациентов адекватная доза L-тироксина — та, благодаря которой концентрация ТТГ в крови несколько ниже нижней границы нормы. У некоторых пациентов, в связи с сопутствующей патологией, постоянное поддержание медикаментозного тиреотоксикоза невозможно; в этой группе больных допустимо неполное подавление секреции ТТГ.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционную лучевую терапию в комплексном лечении дифференцированных форм РЩЖ следует применять по строгим показаниям. В целом, в настоящее время ее используют крайне редко. В нескольких исследованиях показано, что применение лучевой терапии в комплексе с тотальной тиреоидэктомией, радиоiodтерапией и ТТГ-супрессией снижает смертность в группе пациентов старше 45 лет с инвазивным папиллярным РЩЖ при первичной опухоли T_4 и регионарными метастазами N_1 .

При проведении лучевой терапии пациентам с остаточными злокачественными опухолями ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли) отмечены положительные результаты. Выживаемость при папил-

лярном РЩЖ повысилась с 26 до 90%, при фолликулярном РЩЖ — с 38 до 53%. Другие исследователи сообщают, что применение лучевой терапии не сказывается на показателях смертности. Однозначного мнения о целесообразности применения лучевой терапии при дифференцированных формах РЩЖ на сегодняшний день нет. Многие исследователи склоняются к ограничению ее применения.

Химиотерапия и лечение отдаленных метастазов

Основное показание для применения химиотерапии — лечение опухолей, которые невозможно удалить хирургическим путем, которые не захватывают радиоактивный йод и не поддаются лучевой терапии. Подобные наблюдения крайне редки, авторы обычно сообщают о низкой эффективности химиотерапии. Опухоли ЩЖ, невосприимчивые ко всем формам лечения, можно паллиативно лечить доксорубицином с достаточно слабым эффектом. В исследовании Ahuja S. с соавт. (1987) сообщают, что на фоне лечения доксорубицином около 38% пациентов отметили уменьшение опухоли в размерах. В исследовании Droz J.P. с соавт. (1990) среди 49 пациентов с метастатическим дифференцированным РЩЖ, получившим пять курсов химиотерапии, только 2 пациента имели объективные положительные результаты.

Метастазы, не концентрирующие радиоактивный йод, а также метастазы в кости следует расценивать как показания к хирургическому их удалению или дистанционной лучевой терапии (если хирургическое лечение невыполнимо). Лечение метастазов в головной мозг — особая проблема, так как применение I^{131} может вызвать отек мозга. Летальность при наличии метастазов в головной мозг достаточно высока — около 67%, со средней продолжительностью жизни от момента выявления — 12,4 мес. Летальность среди указанной группы пациентов значительно снижается благодаря нейрохирургическому удалению метастатических образований.

Прогноз

По результатам различных исследователей, 10-летняя выживаемость при папиллярной, фолликулярной и Гюртле-клеточной аденокарциноме составляет 93–95%, 85–87% и 74–76% соответственно. Смертность при анапластической карциноме достигает 100%, но болеют этой формой РЩЖ крайне редко. В структуре смертности от всех форм РЩЖ дифференцированный рак составляет почти 95%.

В зависимости от начальной терапии и других прогностических факторов приблизительно у 30% пациентов с дифференцированными формами РЩЖ возникают рецидивы опухоли через одно или несколько десятилетий. Две трети рецидивов выявляют в течение первых 10 лет после начального лечения. Mazzaferri E.L. и Jhiang S.M. (1994) проанализировали отдаленные (более 10 лет) результаты лечения дифференцированных форм РЩЖ. В группе с местными рецидивами заболевания в 74% наблюдений выявлены метастазы в шейные лимфатические узлы, местный рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани отмечен в 20% наблюдений, рецидив опухоли в стенке трахеи и мышцах выявлен в 6% наблюдений. Смертность в группе с местным рецидивом

заболевания составила около 10%. Отдаленные метастазы выявлены в 20–25% наблюдений, преимущественно это метастазы в легкие (около 65%). Смертность в группе с отдаленными метастазами составила около 50%.

Возраст и стадия

Необходимо выделить два наиболее важных фактора, обуславливающих прогноз при дифференцированном РЩЖ: возраст пациента в начале лечения и степень распространенности процесса. Большинство исследователей сообщают, что возраст — один из наиболее важных прогностических показателей, отражающий смертность от РЩЖ. Установлено, что смертность от РЩЖ значительно выше у лиц, заболевших после 40 лет, и прогрессирующе увеличивается с каждым последующим десятилетием, достигая максимальных значений у пациентов старше 60 лет.

Другая зависимость наблюдается при анализе рецидивов заболевания. Наибольшая частота рецидивов отмечена в возрасте моложе 40 и старше 60 лет. В первом случае это можно объяснить большей предполагаемой продолжительностью жизни, на протяжении которой успевает развиться рецидив медленно прогрессирующей опухоли; пациенты более старших возрастных групп просто не доживают до рецидива по причинам, не связанным с РЩЖ. Это один из серьезных аргументов за максимально агрессивную тактику лечения пациентов указанных возрастных групп, особенно детей и молодых взрослых, с целью снижения числа рецидивов РЩЖ. Этот факт, на наш взгляд, следует расценивать как один из основных аргументов в пользу радикальных операций на ЩЖ с последующим применением радиоактивного йода. Эта позиция значительным образом ограничивает возможности применения органосохраняющих операций при РЩЖ. У детей, несмотря на большую вероятность рецидива РЩЖ после первичного лечения, в отличие от взрослых, прогноз лечения более оптимистичен. Schlumberger M. с соавт. (1997) сообщили, что реальный показатель смертности у детей, несмотря на высокую выживаемость (90% через 20 лет после первичного лечения), оказался в несколько раз выше стандартизированного по возрасту показателя. Некоторые исследователи полагают, что молодой возраст к моменту начала заболевания в гораздо большей степени влияет на прогноз, чем степень распространенности опухоли.

Пол пациента

Прогноз менее благоприятен у мужчин, но это различие довольно незначительно. Во многих исследованиях было установлено, что пол — независимый фактор, не влияющий на выживание. Но учитывая, что смертность от РЩЖ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, любой мужчина с РЩЖ старше 40 лет должен находиться под более пристальным наблюдением после первичного радикального лечения.

Семейные синдромы

Семейная папиллярная аденокарцинома ЩЖ составляет около 5% всех папиллярных аденокарцином. Семейные формы папиллярной аденокарциномы, в отличие от спорадических, протекают клинически более агрессивно. Исследователи сообщают, что семейная папиллярная аденокарцинома имеет

тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. Соответственно, вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах. Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах:

- семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы — синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающегося с доброкачественными опухолями лицевых костей (главным образом нижней челюсти), доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей;
- комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортицизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек;
- болезнь Ковдена (Cowden) — редко встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами и высокой частотой доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы.

Прогноз при этих синдромах не отличается от прогноза при спорадической папиллярной аденокарциноме.

Характеристики опухоли, влияющие на прогноз

Некоторые характеристики опухоли оказывают существенное влияние на прогноз. Самые важные из них — морфологическая форма, размер в момент первичной диагностики, характер роста (местное распространение, инвазия) и возможное метастазирование.

Морфология

Несмотря на достаточно благоприятный прогноз при папиллярном РЩЖ, показатели летальности в значительной степени зависят от некоторых опухолевых характеристик. Четкая капсула опухоли, выявляемая приблизительно у 10% папиллярных аденокарцином, считается особенно благоприятным прогностическим фактором. Менее оптимистический прогноз связан со следующими факторами:

- анапластическая трансформация опухоли и так называемая tall-cell вариант папиллярной аденокарциномы, при которых смертность пациентов в течение 10 лет достигает 25%;
- столбчатый (колонно-клеточный) вариант папиллярной аденокарциномы — быстрорастущая опухоль, смерть от которой наступает в 90% случаев;
- первично-множественные варианты склерозирующих микрокарцином, тотально инфильтрирующих ткань ЩЖ.

По сообщениям различных исследователей, прогноз при фолликулярном варианте папиллярного рака не хуже, чем при чисто папиллярных поражениях.

Фолликулярный РЩЖ — типично солитарная инкапсулированная опухоль, которая может быть более агрессивна, чем папиллярный рак. Фолликулярная аденокарцинома обычно имеет микрофолликулярную гистологическую структуру, характеризующуюся инвазивным ростом в капсулу опухоли и/или наличием кровеносных сосудов (последний признак свидетельствует о худшем прогнозе, чем при капсулярной инвазии). Большинство фолликулярных

раков — минимально инвазивные опухоли, характеризующиеся незначительной капсулярной инвазией без проникновения в сосуды. По своим морфологическим характеристикам фолликулярные раки напоминают фолликулярные аденомы. При фолликулярной аденокарциноме редко встречаются отдаленные метастазы и летальные исходы.

При цитологическом исследовании и интраоперационном изучении замороженных срезов удаленной тиреоидной ткани не всегда возможно дифференцировать минимально инвазивный фолликулярный РЩЖ от фолликулярной аденомы. В цитологическом и срочном гистологическом заключении опухоль описывают как «фолликулярную неоплазию» или «фолликулярную опухоль». Диагноз рака может быть поставлен только при плановом гистологическом исследовании после получения информации об инвазивном характере роста опухоли. Этот факт значительно осложняет хирургическую тактику во время операции.

Фолликулярный РЩЖ с выраженным инвазивным ростом встречается достаточно редко. Он характеризуется агрессивным ростом в окружающие ткани и обширной сосудистой инвазией. До 80% наблюдений при данной морфологической форме РЩЖ характеризуются отдаленным метастазированием, которое приводит к смерти около 20% пациентов, в основном в течение первых нескольких лет после установления диагноза. Наихудший прогноз в старшей возрастной группе (старше 60 лет), когда диагноз устанавливают уже, как правило, на запущенных стадиях фолликулярного РЩЖ.

Смертность от папиллярного и фолликулярного РЩЖ в группах больных с сопоставимым возрастом и стадиями процесса схожая. Дифференцированные формы РЩЖ имеют благоприятный прогноз, если опухоли ограничены ЩЖ, небольшого размера (меньше 1 см) и/или минимально инвазивны. И папиллярный, и фолликулярный РЩЖ имеют худший прогноз, если обнаружены признаки агрессивного инвазивного роста и отдаленные метастазы.

РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази рассматривают как один из вариантов фолликулярного рака. В дифференциальной диагностике возникают аналогичные сложности. Для верификации аденокарциномы необходимы данные о капсулярной или сосудистой инвазии. Существует мнение, что опухоль из клеток Гюртле–Ашкенази диаметром более 4 см с большей вероятностью злокачественная. Противоречивые мнения существуют относительно прогноза при данной морфологической форме РЩЖ. Некоторые исследователи сообщают, что РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази агрессивен и непредсказуем в прогнозе, другие считают его не более агрессивным, чем фолликулярный рак. По данным NCDB, 10-летняя выживаемость для пациентов с фолликулярным РЩЖ составляет 85%, с раком из клеток Гюртле–Ашкенази — 76%. В нескольких работах сообщают, что при РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази метастазирование в легкие выявлено в 25–35% наблюдений, что приблизительно в 2 раза чаще, чем при фолликулярном раке. Есть данные о меньшей способности РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази (в отличие от папиллярного и фолликулярного рака) накапливать радиоактивный йод. Так, в одном исследовании при изучении отдаленных метастазов в группе из 100 пациентов получены следующие данные: поглощение радиоактивного йода легочными метастазами отмечено у 64% пациентов с фолликулярным раком, у 60% — с папиллярным раком и только у 36% — с РЩЖ из клеток Гюртле–Ашкенази.

Первичный размер опухоли

Папиллярные раки менее 1 см в диаметре принято называть микропораками. Обычно выявляют их случайно при окончательном гистологическом исследовании после операций по поводу неопухолевых заболеваний ЩЖ. Вероятность рецидива заболевания и летальность, по сообщениям различных авторов, близка к нулю. При этом около 20% микропораков — первично-множественные поражения, часто метастазирующие в шейные лимфатические узлы. Метастазирование в шейные лимфатические узлы происходит примерно в 60% случаев, при этом высока вероятность и отдаленного метастазирования.

По результатам других исследований, солитарные раки папиллярного и фолликулярного строения размерами до 1,5 см в диаметре редко проявляются отдаленными метастазами. В одном из исследований частота рецидивов РЩЖ после 30-летнего наблюдения составила около 1/3 в основном за счет опухолей диаметром более 3–4 см. Смертность после 30-летнего наблюдения при микропораках составила 0,4% против 7% для опухолей более 1,5 см в диаметре ($p < 0,001$).

Прогноз и вероятность рецидива находятся в линейной зависимости от размеров опухоли, как при фолликулярном, так и при папиллярном раке.

Местное распространение опухоли

До 10% дифференцированных РЩЖ прорастают непосредственно в окружающие ткани, тем самым оказывая серьезное влияние на прогноз. Инвазия может быть как микро-, так и макроскопическая и встречаться как при папиллярном, так и при фолликулярном раке. Вероятность рецидива в 2 раза выше при инвазивном характере роста, чем при инкапсулированных опухолях. По некоторым данным, до 1/3 пациентов с инвазивными опухолями ЩЖ умирают в течение первого десятилетия после установления диагноза.

Метастазы в шейные лимфатические узлы

В исследовании Mazzaferrri E.L. (1993) был проведен анализ метастазирования дифференцированных форм РЩЖ в шейные лимфатические узлы. Из 8029 взрослых пациентов с папиллярным РЩЖ и 1540 пациентов с фолликулярным РЩЖ метастазы в шейные лимфатические узлы были выявлены в 36 и 17% наблюдений соответственно. Также отмечено, что у детей с папиллярным РЩЖ метастазирование в шейные лимфатические узлы выявлено в 80% наблюдений. Увеличенный шейный лимфатический узел может быть единственным признаком метастаза РЩЖ. Как правило, у таких пациентов на операции выявляются множественные регионарные метастазы.

Прогностическая ценность наличия метастазов в шейные лимфатические узлы дискутируется. Некоторые исследователи сообщают, что наличие регионарных метастазов не влияет на прогноз заболевания. Другие авторы делают заключение, что наличие регионарных метастазов значительно влияет на прогноз и смертность при дифференцированных формах РЩЖ. Регионарное метастазирование — один из факторов риска для местного рецидива опухоли, особенно при двустороннем поражении лимфатических узлов на шее или медиастинальных метастазах. Наиболее часто местное рецидивирование происходит при экспансивном росте опухоли, когда она выходит за пределы капсулы ЩЖ и лимфатического узла. По сообщениям Mazzaferrri E.L. и Jhiang S.M. (1994),

за период 30-летнего наблюдения смертность от РЩЖ у пациентов с шейными и медиастинальными метастазами составила 10%. Смертность в группе пациентов без метастазов составила 6% ($p < 0,01$).

Отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы — основная причина смерти при дифференцированных формах РЩЖ. Почти 10% пациентов с папиллярным раком и около 25% с фолликулярным раком имеют отдаленные метастазы. Приблизительно половину отдаленных метастазов диагностируют при первичном обращении. Отдаленные метастазы встречаются чаще среди пациентов с раком из клеток Гюртле–Ашкенази (35%) и у пациентов старше 40 лет. В одном из исследований при изучении характера отдаленного метастазирования у 1231 пациента установлено, что легкие поражаются в 49%, кости — в 25%, головной мозг и другие мягкие ткани — в 10%. Сочетанные поражения легких и костей выявлены в 15% наблюдений.

Некоторые пациенты, особенно дети и молодые взрослые, с отдаленными метастазами живут в течение нескольких десятилетий, хотя есть сообщения о том, что приблизительно половина этих пациентов умирают в течение 5 лет от постановки диагноза независимо от морфологической формы опухоли. Даже наличие метастазов в легкие совместимо с длительным выживанием. Например, в исследовании Brown A.P. (1984) показано, что более 50% пациентов с изолированными метастазами в легкие были живы и не имели каких-либо проявлений болезни в течение 10 лет, тогда как ни один пациент с метастазами в кости не пережил этот период.

Вероятность выживания наиболее высока среди молодых пациентов с диффузными рентген-негативными метастазами в легкие, выявленными при сцинтиграфии с ^{131}I . Прогноз значительно хуже у пациентов с большими костными и легочными метастазами, которые не накапливают ^{131}I .

Стадия распространенности

Существует несколько различных протоколов определения стадии опухолевого процесса и клинических прогностических стратегий с целью предположения риска смерти пациентов с дифференцированным РЩЖ. По сообщениям многих исследователей, прогноз для группы пациентов моложе 40 лет значительно отличается от такового для группы старше 40 лет. Пациенты моложе 40 лет составляют группу с низким риском смерти и рецидива при РЩЖ, пациенты старше 40 — группу с высоким риском. Nau I.D. с соавт. (1993) проанализировали 20-летнюю выживаемость в группах пациентов с низким и высоким риском при папиллярном РЩЖ с использованием четырех основных протоколов EORTC, TNM, AMES, AGES. Было установлено, что в группе пациентов с низким риском смертность составила около 1%, против 30% в группе высокого риска. В исследовании DeGroot L.J. с соавт. (1994), классифицирующем 269 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, было установлено, что некоторые пациенты, относящиеся к группе низкого риска, тем не менее умерли от рака. Исследователи заключают, что ошибочные прогнозы характерны для протоколов с двоичным распределением пациентов на группы низкого и высокого риска (к примеру, TNM протокол].

Американская объединенная комиссия по раку в свое время предложила TNM-классификацию РЩЖ, и сейчас эту схему наиболее широко используют в клинической практике. Отправной точкой в данной схеме служит возрастной критерий — 45 лет. В TNM-классификации в возрастной группе моложе 45 лет дифференцированные опухоли любых размеров определены как I–II стадия (т.е. с благоприятным прогнозом) даже при наличии отдаленных метастазов. Эта позиция была проверена на практике и, по сообщениям некоторых авторов, определение стадийности по классификации TNM не предсказывало высокого числа рецидивов в возрастной группе моложе 20 лет. В 2002 году с существенными изменениями выпущена 6 редакция TNM-классификации РЩЖ (*UICC International Union Against Cancer Sixth Edition 2002*). Кроме того, прогностические протоколы не в состоянии учитывать все возможные варианты папиллярного и фолликулярного РЩЖ, которые могут значительно влиять на прогноз. Все вышеизложенное демонстрирует ограниченную прогностическую ценность TNM-классификации. Вероятно, самая большая польза классификаций и различных протоколов заключается в изучении эпидемиологии РЩЖ и выборе направления для дальнейших проспективных исследований.

Классификации и общепринятые лечебно-диагностические протоколы могут отрицательно влиять на выбор индивидуальной тактики лечения каждого конкретного пациента. В связи с этим исследователи предпочитают в качестве лечения выполнять тотальную тиреоидэктомию, как правило, сопровождаемую терапией радиоактивным йодом, особенно в следующих случаях:

- у пациентов с дифференцированным РЩЖ в стадиях более $T_1N_0M_0$ (независимо от возраста пациента);
- при первично-множественных опухолях;
- при аденокарциноме фолликулярного строения любого размера.

Хотя TNM-классификацию используют во многих лечебных учреждениях (к примеру, во многих онкологических центрах США, объединенных в единую рабочую сеть — *National Comprehensive Cancer Network*), некоторые практические рекомендации при выборе тактики лечения ее не учитывают. Это связано с тем, что возрастной критерий, указанный в классификации, оказывается чаще всего достаточно «грубой» двоичной переменной. Вместе с тем стадия распространения опухоли играет доминирующую роль в выборе адекватного лечения. По сообщениям Американской тиреоидологической ассоциации, большинство врачей в США все чаще отказываются от возрастных критериев при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента.

Медуллярный рак щитовидной железы

Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В., Ванушко В.Э., Герасименко О.А.

Наследственный и спорадический медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) — редко встречающееся и сложное для лечения злокачественное новообразование. На сегодняшний день МРЦЖ составляет около 4% всех случаев рака ЩЖ. МРЦЖ, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, составляет 20–25% случаев всех наблюдений этого заболевания. Наследственная форма заболевания, проявляющаяся преимущественно как компонент синдрома МЭН 2 типа (МЭН 2), поражает приблизительно 1 из 30 000 человек. Она характерна как для синдрома МЭН 2А (синдром Сиппла), так и МЭН 2В. Семейная форма МРЦЖ — это вариант синдрома МЭН 2А, при котором во многих поколениях развивается МРЦЖ, но без феохромоцитомы или первичного гиперпаратиреоза.

Этиология и патогенез

У пациентов вначале развивается первичная С-клеточная гиперплазия (СКГ), которая прогрессирует в минимально инвазивную медуллярную микрокарциному и, в конечном счете, в инвазивный МРЦЖ, определяемый макроскопически.

Вторичная СКГ описана при старении, гиперпаратиреозе, гипергастринемии и при хроническом лимфоцитарном тиреоидите.

Семейная форма СКГ (отличается от первичной СКГ при МРЦЖ и вторичной СКГ) — редкое генетическое заболевание, обладающее гораздо меньшим злокачественным потенциалом, чем СКГ при наследственных формах МРЦЖ. Данные о клиническом значении семейной формы СКГ достаточно противоречивы. Дифференциальная диагностика форм СКГ базируется на генетическом определении мутации *RET*-протоонкогена.

RET-ген был впервые обнаружен в 1985 году. В 1987 году на 10-й хромосоме обнаружен генетический дефект, приводящий к синдрому МЭН 2А. В 1993 и в 1994 годах продемонстрировано, что МЭН 2А, семейная форма МРЦЖ и МЭН 2В вызваны герминальной мутацией *RET* (происходит в зародышевых клетках). Мутация приводит к экспрессии патологически измененного сверхактивного *RET*-протеина в тканях, что, в свою очередь, обуславливает появление наследственных синдромов. Интересен тот факт, что мутирует только отцовская аллель гена. *RET*-ген может мутировать и в соматических клетках, однако такие нарушения обычно ограничены С-клетками; такие мутации обнаруживаются в 40–50% случаев МРЦЖ.

В настоящей главе руководства внимание сосредоточено в основном на спорадических вариантах МРЦЖ, семейные формы рассматриваются в соответствующей главе, посвященной синдромам МЭН 2.

Клиническая картина

Первично выявленный МРЦЖ чаще всего проявляет себя как узловое образование ЩЖ без какой-либо специфической симптоматики. Крайне редко паци-

енты предъявляют жалобы на боль, дисфагию и дисфонию. Еще реже появляются симптомы, связанные с нейроэндокринной секрецией МРЩЖ.

Клетки МРЩЖ обладают очень высокой биосинтетической активностью. Кроме кальцитонина С-клетки могут секретировать такие гормоны, как кортикотропин (наиболее часто встречающийся вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), меланокортестимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простагландины, хромогранин А. При продукции этих гормонов пациентов могут беспокоить соответствующие симптомы, однако эти варианты встречаются достаточно редко и проявляются уже при запущенных формах МРЩЖ. Тем не менее особого внимания и настороженности в отношении МРЩЖ заслуживают случаи, подозрительные в отношении синдрома эктопированной секреции АКТГ. МРЩЖ является вторым по частоте встречаемости источником эктопированной секреции АКТГ после овсяноклеточного рака легких.

Примерно у 25–30% больных распространенными формами МРЩЖ отмечается выраженная диарея. Гипермоторика ЖКТ может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами.

Диагностика

Лабораторное обследование в предоперационном периоде несет следующие задачи:

- предположить степень метастатического распространения процесса, так как это будет определять объем лучевых методов обследования и может повлиять на хирургическую тактику;
- выявить сопутствующие заболевания (такие как первичный гиперпаратиреоз и/или феохромоцитома при МЭН 2), что также будет влиять на хирургическую тактику и на приоритеты;
- определение носителей мутации гена *RET* у членов семьи для ранней диагностики и лечения.

Несмотря на то что опухолевые клетки при МРЩЖ секретируют большое количество таких веществ, как хромогранин А, амилоид, соматостатин, серотонин, ВИП и другие, кальцитонин остается главным биохимическим маркером, используемым для выявления, стадирования процесса, послеоперационного ведения, оценки прогноза у пациентов с МРЩЖ. Только в очень редких наблюдениях при клинически явном МРЩЖ отсутствует повышение концентрации кальцитонина в крови.

Предоперационное обследование при подозрении на МРЩЖ (если данные ТАБ или концентрация кальцитонина оказываются диагностическими или подозрительными) должно включать определение базальной концентрации сывороточного кальцитонина, канцерэмбрионального антигена (КЭА), кальция (ионизированного или общего), исследование на носительство мутации гена *RET*.

Для исключения феохромоцитомы можно использовать любой из следующих методов:

- отрицательный тест на наличие *RET*-мутации и отсутствие данных в семейном анамнезе;
- нормальное содержание свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови или в суточной моче;

- отсутствие патологических изменений по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) надпочечников.

Основным методом выявления опухоли ЩЖ и увеличенных шейных лимфатических узлов остается УЗИ. МРЩЖ при УЗИ выглядит как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами. Узел при размере более 0,5 см, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании по скорости кровотока. Высказать подозрение о метастатическом поражении лимфатических узлов можно на основании увеличения их размеров, закругленной формы, неоднородности внутренней структуры. Однако ультразвуковые критерии поражения лимфатических узлов не специфичны. Основным методом, позволяющим верифицировать диагноз, считают прицельную ТПБ узла ЩЖ и измененных лимфатических узлов под ультразвуковым контролем.

Данные обзорной рентгенографии шеи, КТ и МРТ могут помочь заподозрить МРЩЖ. Как первичная, так и метастатическая опухоль имеет тенденцию к развитию кальцинатов. К сожалению, выявление подобной опухоли с кальцинатами — неблагоприятный прогностический фактор. При метастазировании в средостение можно определить дополнительные объемные образования в переднем средостении и его расширение.

Методы определения концентрации кальцитонина

Точное определение концентрации кальцитонина в крови играет большую роль в долговременном наблюдении пациентов с МРЩЖ. В течение последних десятилетий коммерческие методы определения концентрации кальцитонина были значительно усовершенствованы. С началом использования хемилюминесцентного иммунометрического анализа для определения концентрации кальцитонина достигнута высокая специфичность в отношении мономера кальцитонина. Перекрестные реакции или изменения результатов сведены к минимуму, но все же возможны ввиду некоторых причин:

- СКГ;
- аутоиммунный тиреоидит;
- почечная недостаточность;
- перекрестная реакция с прокальцитонином (инфекционный процесс, сепсис);
- большая концентрация родственных пептидов;
- гиперпаратиреоз;
- беременность или лактация;
- гипербилирубинемия;
- гемолиз;
- гиперлипидемия;
- мастоцитоз.

Повышение концентрации кальцитонина выше верхней границы в этих случаях часто происходит лишь в несколько раз, но иногда бывает более чем десятикратным. Занижение истинной концентрации кальцитонина возможно у здоровых людей с гипергастринемией. Такой hook-эффект редко встречается при использовании современных двушаговых двухсторонних моноклональных методов, однако необходимо иметь в виду возможность ложного занижения концентрации кальцитонина у пациентов с распространенным заболеванием.

ем. Известно, что гетерофильные антитела могут вызвать ложное повышение (иногда ложное понижение) концентрации кальцитонина в крови. Доказано, что нейроэндокринные опухоли внетиреоидной локализации секретируют кальцитонин, включая опухоли верхних отделов пищеварительного тракта, поджелудочной железы, инсулиному, глюкагоному, ВИП-ому, карциноид, опухоли простаты, мелкоклеточный рак легких и крупноклеточный рак легких с нейроэндокринной дифференцировкой. Дифференциальная диагностика может быть проведена по двум признакам — данные опухоли в типичных случаях не увеличивают секрецию кальцитонина в ответ на стимуляцию, а также секретируют меньшее количество кальцитонина на грамм ткани, чем при МРЦЖ.

Референсные значения концентрации кальцитонина варьируют в зависимости от пола: норма выше у мужчин (возможно, ввиду большего количества С-клеток). Была также отмечена незначительная корреляция между концентрацией кальцитонина и возрастом, индексом массы тела и курением. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что у детей концентрация кальцитонина зависит от возраста. При наличии неизменной ЦЖ концентрацию кальцитонина следует интерпретировать в пределах референсных значений для взрослых (с учетом пола).

Для лиц с подозрением на МРЦЖ определение базальной концентрации кальцитонина должно быть обязательной процедурой. Определение концентрации кальцитонина на фоне стимуляции в настоящий момент ограничено наблюдениями с сомнительными результатами определения базальной концентрации кальцитонина (у женщин до 50 пг/мл, у мужчин — до 100 пг/мл) для дифференциальной диагностики с симптоматической СКГ. Наиболее простую стимуляционную пробу выполняют путем внутривенного введения кальция глюконата (15 мг/кг болюсно, с определением концентрации кальцитонина на 5-й и 10-й мин после введения). Пептид пентагастрин является более мощным стимулятором секреции кальцитонина клетками МРЦЖ. После однократного введения пентагастрина (0,8 мкг/кг массы тела) пик концентрации кальцитонина отмечается уже через 1–3 мин по сравнению с 5–30 мин (по различным данным) после введения кальция глюконата. Более эффективным считают стимуляцию выброса кальцитонина одновременной инфузией пентагастрина и ионов кальция (0,5 и 2 мг/кг, соответственно).

Генетическое исследование на наличие мутации *RET*-гена показано всем больным МРЦЖ, всем лицам с семейной предрасположенностью к МЭН 2 и пациентам с феохромоцитомой (даже при отсутствии данных о семейной форме заболевания и при отсутствии клинических и биохимических проявлений МРЦЖ). Экономическая эффективность такого скрининга доказана в авторитетных исследованиях (подробнее в главе, посвященной синдрому МЭН 2).

Лечение

Метод выбора для лечения МРЦЖ — оперативное вмешательство. Алгоритм первичной диагностики и лечения МРЦЖ на преклинической стадии представлен на *рис. 1.2*. Алгоритм первичной диагностики и лечения в клинически выраженных случаях — на *рис. 1.3*.

При выборе хирургической тактики и объема оперативного вмешательства необходимо учитывать много факторов. В свете последних данных, накопленных в ходе межклинических исследований и при анализе данных националь-

ных регистров больных с синдромами МЭН — представления о хирургической тактике в отношении различных по клинической агрессивности форм МРЦЖ значительно изменились. Было установлено, что клиническая агрессивность проявлений МРЦЖ имеет четкую связь с генетическими изменениями, вызвавшими заболевание.

При герминальных мутациях, обусловивших МРЦЖ в рамках МЭН, существует четкая взаимосвязь между конкретной мутацией и степенью агрессивности МРЦЖ. Эти данные приведены в *табл. 6.2* соответствующей главы, посвященной синдрому МЭН 2. Знание точки мутации определяет лечебную тактику в самом различном диапазоне: от профилактической тиреоидэктомии в первые месяцы жизни при наиболее агрессивных формах до циторедуктивного варианта лечения и динамического наблюдения при мягких формах болезни.

При спорадических формах МРЦЖ в 60–70% наблюдений могут быть выявлены соматические внутриопухолевые мутации, которые, по своей сути, относятся к таким же прогностическим факторам агрессивности заболевания, что и при герминальных мутациях. В спорадических случаях МРЦЖ, при отсутствии данных о характере соматической мутации, определенным прогностическим фактором может служить информация о времени манифестации заболевания в сочетании с его распространенностью. Так, при I–II стадиях МРЦЖ у пациента старше 50 лет прогноз, как правило, благоприятный. В то же время у более молодого больного (манифестация в возрасте <30 лет) независимо от стадии заболевания добиться полного излечения достаточно сложно.

Объем операции

МРЦЖ характеризуется высоким риском метастазирования в лимфатические узлы, в связи с чем в предоперационном периоде крайне важно провести тщательный поиск метастазов с помощью УЗИ или КТ шеи. Также важно интраоперационное обнаружение метастазов в лимфатических узлах, так как повторное оперативное вмешательство на центральном лимфоколлекторе шеи сопряжено с высоким риском развития осложнений. Учитывая эти данные, при манифестных формах МРЦЖ без диагностированного поражения лимфатических узлов большинство авторов в первичный объем операции рекомендуют включать тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

Значительно уменьшился энтузиазм по поводу профилактических боковых лимфодиссекций у пациентов с метастазами в лимфатические узлы или с большими первичными опухолями. Это связано с отсутствием ремиссии по данным лабораторных исследований у большого числа этих больных. Так, по данным ряда статей, подтвержденная лабораторными исследованиями ремиссия (базальная и стимулированная концентрация кальцитонина в крови <10 пг/мл) наступает у 50% больных при концентрации кальцитонина в крови на дооперационном этапе более 300 пг/мл и при размере первичной опухоли более 10 мм. Среди всех больных, подвергшихся расширенным вмешательствам и не имевших данных об отдаленном распространении патологического процесса (по данным топоческой диагностики), у 38% не происходило излечение (судя по концентрации кальцитонина). Из всех пациентов с размерами узла более 4 см и базальной или стимулированной концентрацией кальцитонина >3000 пг/мл на дооперационном этапе только у 10% концентрация кальцитонина достигала

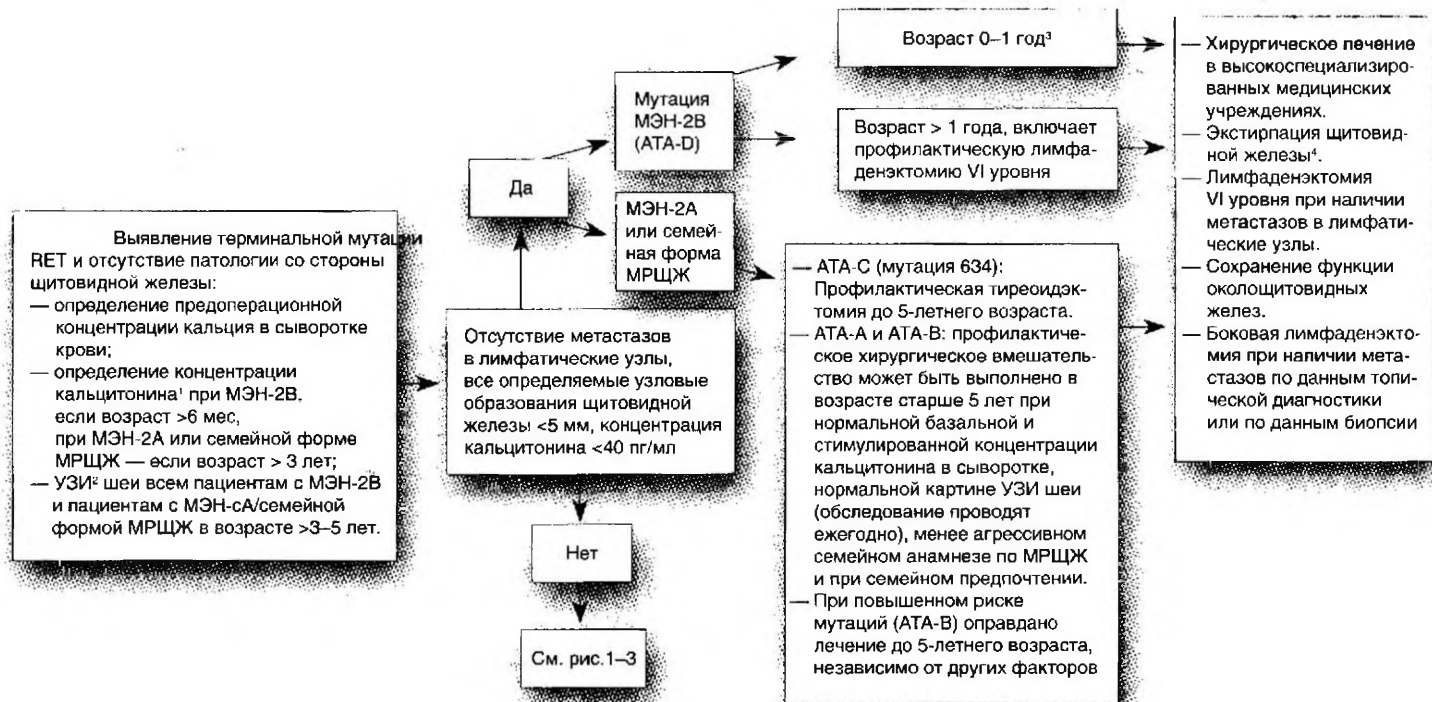


Рис. 1.2. Алгоритм первичной диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы на преклинической стадии.

Примечание:

¹ Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия и гетеротопическая аутопересадка, или субтотальная паратиреоидэктомия. Оправдана криоконсервация. Скрининг на наличие феохромоцитомы следует проводить с 8-летнего возраста для пациентов с МЭН 2В и мутацией *RET* в 634-м и 630-м кодонах, при остальных мутациях *RET* — с 20-летнего возраста.

² УЗИ шеи включает в себя верхнее средостение, центральный и боковые шейные отделы.

³ Недостаточно данных для рекомендации профилактической лимфаденэктомии VI уровня.

⁴ Рекомендуют выполнять аутопересадку резецированных или деваскуляризированных околощитовидных желез в шейную зону у пациентов негативных по мутации *RET*, при МЭН 2В, семейной форме МРЩЖ, тогда как при МЭН 2А железы должны быть перемещены в гетеротопную позицию.



Рис. 1.3. Алгоритм первичной диагностики и лечения в клинически выраженных случаях.

Примечание:

¹ Лечение гиперпаратиреоза: тотальная паратиреоидэктомия с гетеротопной аутотрансплантацией, или субтотальная паратиреоидэктомия. Показано криоконсервация.

² Оптимально выполнять вместе с генетическим консультированием в предоперационном периоде.

³ Предоперационный скрининг феохромоцитомы следует проводить начиная с 8-летнего возраста у пациентов с МЭН 2В и мутациями RET в 634-м и 630-м кодонах; с 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах RET.

⁴ Удаленные или деваскуляризованные околощитовидные железы должны быть пересажены в область шеи при отсутствии мутации RET, при МЭН 2В и семейной форме МРЩЖ, тогда как у пациентов с МЭН 2А железы должны быть пересажены в иную зону.

⁵ Показана лучевая терапия при стадии T4 для предотвращения местного рецидива.

нормальных значений после хирургического вмешательства (чаще снижается базальная, а не стимулированная концентрация кальцитонина). Кроме того, необходимо принимать во внимание, что боковая лимфодиссекция ассоциирована с долгосрочными косметическими и функциональными последствиями. Таким образом, боковую лимфодиссекцию (уровни IIА, III, IV, V) целесообразно выполнять только пациентам с дооперационными данными о метастазах в боковых треугольниках.

При наличии отдаленных метастазов хирургическое лечение местного (шейного) процесса проводят с иными целями. Отдаленные метастазы в большинстве случаев поражают кости, костный мозг, печень и легкие. Метастатическое поражение головного мозга и кожных покровов встречается реже и ассоциировано с высокой смертностью в течение первого года после операции. Метастазы в печень часто имеют сходство с печеночными гемангиомами с кальцификацией. При концентрации кальцитонина на предоперационном этапе менее 250 пг/мл, топическое определение отдаленных метастазов маловероятно. По имеющимся данным, выявление отдаленных метастазов возможно в тех случаях, когда базальная концентрация кальцитонина на дооперационном этапе превышает 400 пг/мл и размер первичной опухоли более 12 мм. При первичном хирургическом лечении риск выявления отдаленных метастазов выше 50%, если базальная концентрация кальцитонина выше 15 000 пг/мл и размер первичной опухоли более 5 см. Если базальная концентрация кальцитонина на предоперационном этапе более 100 000 пг/мл и размер первичной опухоли превышает 6 см, отдаленные метастазы обнаруживают практически в 100% случаев. Суммарный риск развития отдаленных метастазов одинаков при спорадической и семейной форме МРЦЖ.

К наиболее чувствительным методам обнаружения метастазов в области шеи относятся УЗИ и КТ с контрастированием. КТ также относится к наиболее чувствительным методам лучевой диагностики метастатического поражения легких и лимфатических узлов средостения. Для обнаружения метастазов в печени наиболее чувствительным методом считают МРТ с контрастированием. Аксиальное МРТ и сцинтиграфия костей — взаимодополняющие исследования, наиболее чувствительные в отношении диагностики метастатического поражения костей. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ) — менее чувствительный метод исследования.

При обширном местном или отдаленном метастатическом распространении процесса желательна менее агрессивная хирургическая тактика — операцию выполняют с целью локального ограничения процесса с сохранением речи, глотания и функции околощитовидных желез.

У пациентов с большим количеством отдаленных метастазов паллиативное хирургическое лечение необходимо проводить в случае болевого синдрома или компрессии трахеи. С другой стороны, при большем объеме экстрацервикального поражения, возможно лишь наблюдение патологического процесса в области шеи с отсрочкой хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение метастатического поражения средостения можно обсуждать в редких случаях: при развитии синдрома механической компрессии, необходимости циторедукции при угрожающих жизни проявлениях гормональной активности. Рассматривается возможность стентирования трахеи и бронхов, а также фотодинамическая терапия.

Печень наиболее часто поражается отдаленными метастазами при МРЦЖ. При одиночном метастазе или небольшом числе метастазов возможно хирургическое лечение. Тем не менее метастазы в печени, в большинстве случаев, множественные и диссеминированные, в связи с чем наиболее подходящим методом лечения оказывается химиоэмболизация или системная химиотерапия.

Паллиативное хирургическое лечение показано в следующих ситуациях:

- обнаружены метастазы МРЦЖ в области шеи, сопровождающиеся болевым синдромом, резистентные к медикаментозной терапии, и их удаление может уменьшить выраженность боли;
- метастазы механически сдавливают спинной мозг или пищевод и дыхательные пути;
- присутствует диарейный синдром — в этом случае хирургическое уменьшение объема опухоли также приведет к улучшению состояния.

Нехирургические методы лечения

Химиотерапия

Рутинное использование *цитотоксической химиотерапии* у пациентов с МРЦЖ не оправдано. Это лечение можно применять только в случае быстрого прогрессирования заболевания, которое не поддается паллиативному лечению. Клинические исследования по применению химиотерапии у пациентов с персистирующим или рецидивирующим МРЦЖ показали небольшую ее эффективность (лучшие результаты — достижение частичной ремиссии у 10–20% пациентов). Наиболее эффективными химиопрепаратами в отношении МРЦЖ признаны дакарбазин, фторурацил и доксорубицин. Проводятся клинические исследования по применению ингибиторов *RET*-киназы и *m-TOR*-киназы.

Лучевая терапия

Эффективность *дистанционной лучевой терапии* области шеи на данный момент оценена недостаточно и исследована только в некоторых ретроспективных исследованиях. При проведении дистанционной лучевой терапии маловероятно достижение нормальной концентрации кальцитонина в крови. Таким образом, значение дистанционной лучевой терапии в лечении МРЦЖ остается спорным, хотя опубликованы некоторые данные о том, что она способствует замедлению местного распространения патологического процесса у пациентов из группы высокого риска. Тем не менее положительное влияние на общую выживаемость не установлено.

Дистанционную лучевую терапию нельзя использовать вместо хирургического лечения при наличии опухолевого очага в области шеи, который может быть удален оперативно без значительного риска. Метод можно использовать у пациентов, которым выполнено неполное хирургическое удаление опухоли.

Минимально инвазивные вмешательства

Чрескожные минимально инвазивные методы воздействия показаны для лечения метастатического поражения костей, сопровождающегося болевым синдромом. Целесообразно применять эти методы тем пациентам, у которых

оказались неэффективны или невозможны хирургическое лечение или лучевая терапия.

Фармакотерапия

Имеющиеся данные не позволяют дать рекомендаций за или против применения бисфосфонатов при МРЦЖ с костным метастазированием.

Радиотерапия

В настоящий момент оценивают эффективность лечения МРЦЖ радиотаргетной терапией — путем введения радионуклидов Y^{90} и Lu^{177} . Метод основан на целенаправленной доставке радиофармпрепарата к соматостатиновым рецепторам опухоли, если подтверждено, что опухолевые клетки их экспрессируют (при скинтиграфии с In^{111} -октреосканом).

Предполагали, что радиоактивный йод, захватываясь фолликулярными тиреоцитами, может оказать циторедуктивное воздействие на резидуальные клетки МРЦЖ. Однако недавние исследования этого не подтверждают.

Лечение пациентов с гормонально-активными метастазами

Наиболее часто гормональная активность МРЦЖ проявляется диареей, карциноидным синдромом и гиперкортицизмом [последний вызван эктопической продукцией кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) или адренкортикотропного гормона (АКТГ)]. МРЦЖ в 2–6% случаев оказывается причиной развития синдрома эктопированной продукции АКТГ или КРГ. Реже встречаются эктопированная продукция паратиреоидного гормона, инсулина и глюкагона.

Диарейный синдром чаще всего развивается при значительно распространенном заболевании, особенно при метастатическом поражении печени. Диарея может быть следствием гиперсекреции ВИП или повышения активности гастроинтестинальной моторики. Для лечения этих симптомов предпочтительно назначать препараты, угнетающие моторику (лоперамид). Также можно использовать аналоги соматостатина и циторедуктивное лечение. При проявлениях карциноидного синдрома аналоги соматостатина считают препаратами выбора.

Несмотря на то что у пациентов с МРЦЖ и синдромом Кушинга, как правило, плохой прогноз, его лечение необходимо проводить даже в условиях распространенного метастазирования МРЦЖ, поскольку гиперкортицизм может в значительной степени определять тяжесть состояния пациента. Для лечения используют комплексный подход, однако, по мнению большинства экспертов, наиболее приемлемым методом остается двусторонняя адреналэктомия. Даже при нивелировании симптоматики гиперкортицизма в результате максимальной хирургической абляции на шее, рецидив гиперкортицизма практически неизбежен в результате продукции АКТГ метастазами МРЦЖ. В связи с этим тотальную адреналэктомию в плановом порядке выполнять необходимо.

Наблюдение

Пациентов с МРЦЖ наблюдают в течение длительного времени с целью:

- контроля за развитием местного процесса;

- уменьшения степени выраженности симптомов, связанных с избыточной секрецией гормонов опухолевыми клетками (таких, как диарейный синдром или синдром Кушинга);
- уменьшения степени выраженности симптомов, вызванных отдаленными метастазами (болевого синдрома);
- контроля за появлением синдрома компрессии жизненно важных органов отдаленными метастазами, угрожающего бронхиальной обструкцией опухолевыми массами, переломами и сдавлением спинного мозга.

Метастазы часто обнаруживают при небольшом размере первичного очага. Решение о вмешательстве необходимо принимать с учетом риска обычного медленного прогрессирования болезни, сочетающегося с большей продолжительностью жизни и хорошим ее качеством с одной стороны, и ограниченной эффективностью потенциально небезопасных, доступных в данный момент местных и системных методов лечения — с другой.

Для долговременного наблюдения пациентов с МРЩЖ необходимо определять такие биохимические маркеры, как концентрация кальцитонина и КЭА, так как они достоверно отражают наличие и распространенность заболевания у большинства пациентов. Содержание этих маркеров максимально снижается, как правило, через несколько месяцев после хирургического лечения (через 2–3 мес), хотя есть данные о более долгих временных промежутках.

Неопределяемая базальная и стимулированная концентрация кальцитонина у пациента свидетельствует о биохимической ремиссии заболевания, при этом сохраняется достаточно низкая вероятность (около 3%) рецидива в течение долговременного наблюдения. При повышении концентрации кальцитонина до определяемого значения только после стимуляции, вероятность персистенции заболевания крайне низка. По данным ряда исследований, биохимическая ремиссия в большей степени зависит от стадии заболевания, чем от агрессивности хирургического лечения. При нормальной базальной концентрации кальцитонина, достигнутой после хирургического вмешательства, 10-летняя выживаемость достигает 97,7%. *Роль теста со стимуляцией секреции кальцитонина в последние годы снижается в связи с улучшением чувствительности метода определения его базальной концентрации.* В настоящее время при изолированном повышении концентрации кальцитонина после стимуляции объем персистенции заболевания настолько невелик, что вряд ли может быть обнаружен методами топической диагностики. Преимущества лечебных мероприятий при таких формах болезни сомнительны.

Невысокой, но определяемой базальной концентрацией кальцитонина после хирургического лечения считают <150 пг/мл. Такое значение может быть ассоциировано, как правило, только с местно-распространенным процессом. Отдаленные метастазы в данной ситуации также возможны, однако при такой концентрации кальцитонина они обычно небольшого размера или в незначительном количестве и, как правило, трудно определяемы. Выявление патологического очага следует начинать с тщательного УЗИ шеи. При выявлении подозрительных лимфатических узлов необходимо выполнить ТАБ для подтверждения диагноза. Другие лучевые методы включают КТ шеи и органов грудной клетки, 3-фазное КТ печени с контрастным усилением и МРТ с контрастным усилением, УЗИ печени, сцинтиграфию костей скелета, МРТ костей позвоночника и таза,

ПЭТ с ^{18}F -дигидроксифенилаланином, ФДГ ПЭТ. Чувствительность этих методов варьирует в пределах 50–80%.

Хирургическое лечение регионарного рецидива заболевания или персистирующего МРЦЖ без отдаленных метастазов или с минимальным числом таковых должно включать (при наличии патологических очагов в этих зонах по данным биопсии или лучевых методов) удаление центральной (VI уровень) и боковой (уровни IIА, III, IV, V) клетчатки области шеи.

При отсутствии верифицированной опухолевой ткани, несмотря на определяемую концентрацию кальцитонина, показано наблюдение. Ранее предлагали в данном случае проводить эмпирическое хирургическое вмешательство с удалением всех лимфатических узлов шеи и средостения, однако результаты оказались неудовлетворительными.

Достоверно повышенной базальной концентрацией кальцитонина после хирургического лечения считают значение >150 пг/мл. Принято, что чем выше концентрация кальцитонина, тем больше у пациента вероятность существования отдаленных метастазов.

Принципы послеоперационного лечения для пациентов с высокой концентрацией кальцитонина значительно не отличаются от начальной (дооперационной) терапии (рис. 1.4 и 1.5).

Тем не менее пациенты с высокой концентрацией кальцитонина в крови после операции требуют контроля за появлением местного рецидива и, часто, паллиативного лечения отдаленных метастазов. К сожалению, предлагаемые химиотерапевтические протоколы имеют ограниченную ценность, ремиссия достигается не более чем в 30% наблюдений и, как правило, на короткое время. Лишь в нескольких протоколах сообщают о стабилизации заболевания. У многих больных с МРЦЖ местные рецидивы достаточно малы (<1 см) и протекают бессимптомно, при этом и отдаленные метастазы также оказываются бессимптомными и стабильными. Выгода хирургического вмешательства для этих больных неясна, поэтому их можно оставлять под наблюдением. Современные методы топической диагностики все чаще идентифицируют мелкие метастазы, которые стимулируют хирургов на проведение расширенных вмешательств. Многие хирурги произвольно считают, что размер метастатического лимфатического узла в 1 см можно расценивать как показание к повторной операции. Чрескожную инъекцию этанола при местном рецидиве МРЦЖ использовали только в одном исследовании, результаты такой тактики были положительными. Применение аналогов соматостатина и интерферона не продемонстрировало убедительных доказательств стабилизации или регресса опухоли.

Биохимические критерии агрессивности персистирующей опухоли

При динамическом наблюдении больных после тиреоидэктомии с двусторонней лимфодиссекцией было показано, что если после операции базальная концентрация кальцитонина увеличивается вдвое и больше за менее чем 6 мес, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 25 и 8% соответственно; если от 6 мес до 2 лет — 92 и 37%, если это происходит за более чем 2 года — достигает 100%. Стадирование по TNM коррелирует с показателями выживаемости, однако время удвоения базальной концентрации кальцитонина в послеоперационном периоде оказалось самым надежным и независимым прогностическим показа-

телем выживания. По некоторым данным, оценка *времени удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА* — еще более точный прогностический показатель. Таким образом, следует совместно определять показатель и времени удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА. Калькулятор времени удвоения концентрации маркеров МРЦЖ доступен на вебсайте ATA (<http://www.thyroid.org>).

При асимптоматическом течении заболевания с низким уровнем метастазирования, медленным прогрессированием по данным лучевых методов или со сроком удвоения базальной концентрации кальцитонина и КЭА <2 лет не показано проведение агрессивных методов лечения.

У пациентов после оперативного лечения с определяемой базальной концентрацией кальцитонина и в отсутствии опухолевых очагов по данным лучевых методов топической диагностики необходимо исследовать базальную концентрацию кальцитонина и КЭА каждые 6 мес для определения времени их удвоения. Затем необходимо осуществлять постоянное наблюдение за динамикой опухолевых маркеров и физикальное обследование пациентов с интервалами в одну четверть минимального времени удвоения или ежегодно (например, при минимальном времени удвоения, равном 24 мес, обследование следует проводить через каждые 6 мес).

Долговременное наблюдение пациентов с МРЦЖ, у которых достигнута полная биохимическая ремиссия, должно включать ежегодную оценку концентрации сывороточного кальцитонина (*рис. 1.6*).

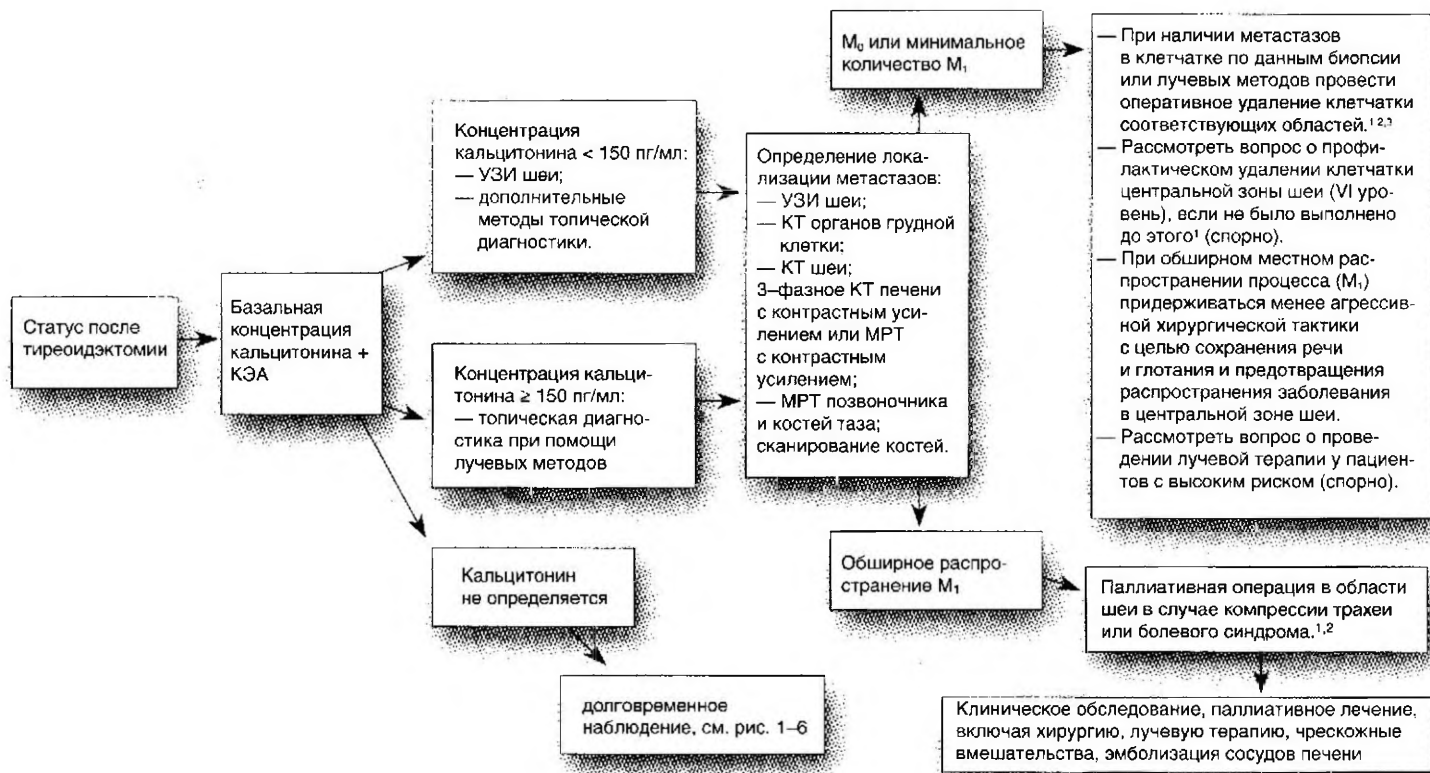


Рис. 1.4. Начальное обследование и лечение пациентов после хирургического вмешательства.

Примечание:

¹ При МЭН 2В и при семейной форме МРЩЖ резецированные или обескровленные околотитовидные железы необходимо подсадить в область шеи у пациентов, негативных по мутации RET, тогда как при МЭН 2А железы должны быть пересажены в другую зону.

² Показана лучевая терапия при стадии T4 для предотвращения местного рецидива заболевания.

³ При наличии локального опухолевого очага <1 см, не опасного клинически, можно оставить пациента под наблюдением.

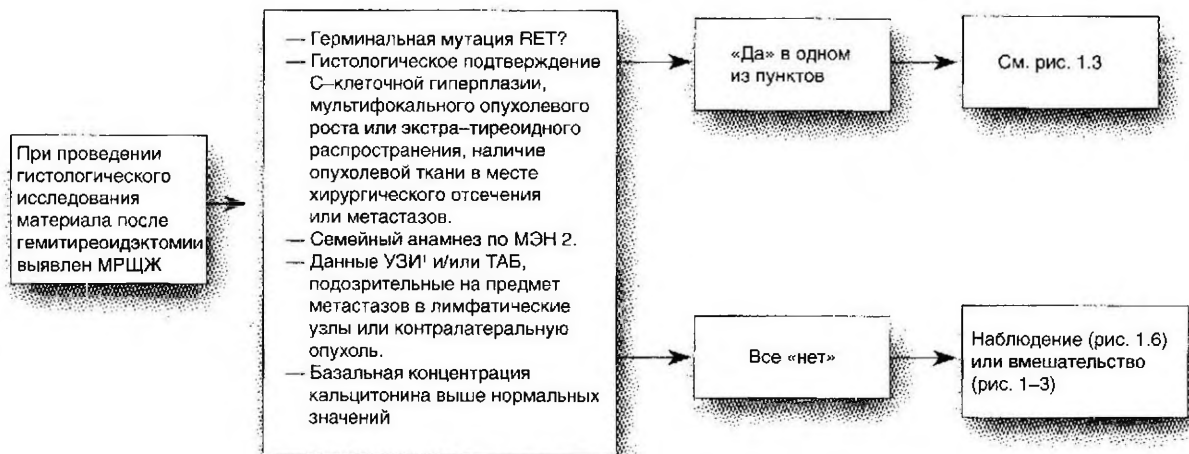


Рис. 1.5. Ведение пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после гемитиреоидэктомии.

Примечание:

¹ УЗИ шеи включает в себя исследование верхнего средостения, центральной и боковой клетчатки шеи.

Болезнь Грейвса

Ванушко В.Э., Фадеев В.В.

Эпидемиология

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не обязательно для постановки диагноза. В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса (БГ) имеет поражение ЩЖ. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в Дублине (Ирландия), а в 1840 году немецкий врач Карл Адольф фон Базедов в Мерзебурге (Германия) («Мерзебургская триада Базедова» — экзофтальм, тахикардия, зоб).

В США и Англии заболеваемость БГ варьирует от 30 до 200 случаев на 100 000 населения в год. Женщины заболевают БГ в 10–20 раз чаще. В регионах с нормальным йодным обеспечением БГ — наиболее частая причина стойкого тиреотоксикоза, а в йододефицитных регионах в этиологической структуре токсического зоба БГ конкурирует с функциональной автономией ЩЖ (узловой и многоузловой токсический зоб). Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра РАМН, БГ составляет одну из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Диффузный токсический зоб составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет.

В России в качестве синонима термина болезнь Грейвса (болезнь Базедова) традиционно используется термин диффузный токсический зоб, который не лишен ряда существенных недостатков. Во-первых, он характеризует лишь макроскопическое (*диффузный зоб*) и функциональное (*токсический*) изменение ЩЖ, которое обязательно для БГ. С одной стороны, увеличения железы может не быть, с другой — он может быть не диффузным. Кроме того, диффузное увеличение ЩЖ в сочетании с тиреотоксикозом может иметь место при других заболеваниях, в частности при так называемой диффузной функциональной автономии. Использование более широкого термина «болезнь» (а не просто токсический зоб) применительно к обсуждаемому заболеванию, скорее всего, более оправдано, поскольку он в большей мере подчеркивает системность аутоиммунного процесса. Кроме того, во всем мире традиционно наиболее часто используют (и, следовательно, он более узнаваем) именно термин БГ, а в немецкоговорящих странах — болезнь Базедова.

Этиология

К настоящему времени стало практически очевидно, что последний этап патогенеза БГ заключается в выработке тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), которые связываются с рецептором ТТГ (рТТГ) и активируют его.

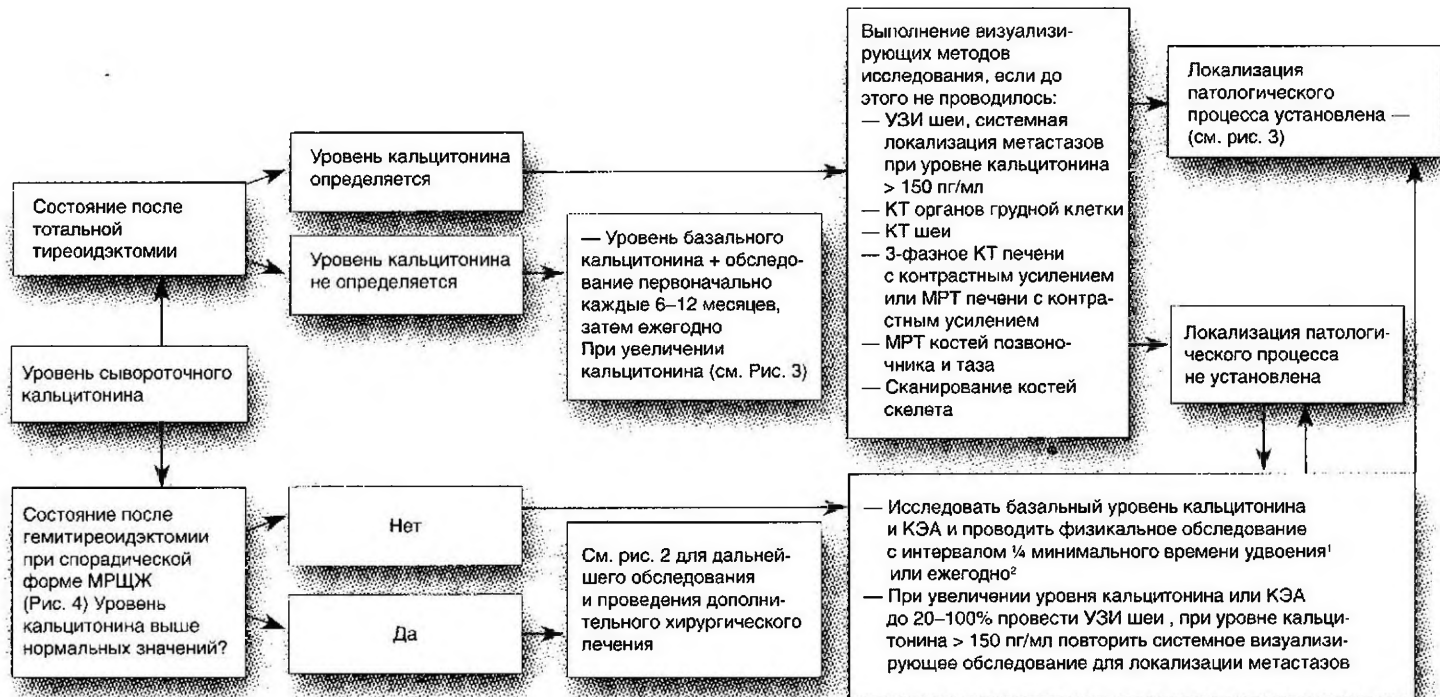


Рис. 1.6. Долговременное наблюдение пациентов с медулярным раком щитовидной железы.

Примечание:

¹ Время удвоения может быть установлено или подсчитано при помощи калькулятора (на сайте www.thyroid.org).

² Пациенты с мутацией RET, ассоциированной с феохромоцитомой или ПГПТ, должны обследоваться ежегодно начиная с 8-летнего возраста при МЭН 2В и мутации RET в 634-м и 630-м кодонах, и с 20-летнего возраста при носительстве остальных мутаций RET при МЭН 2А, тогда как при ассоциации только с семейной формой МРЩЖ обследование должно проводиться по крайней мере периодически.

Многие иммунологические аспекты БГ сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе) и эти заболевания в ряде случаев встречаются в одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными.

Генетические факторы

Конкордантность у однояйцевых близнецов по БГ составляет 20–30%, при этом роль генетической предрасположенности в ее патогенезе, по сравнению с факторами окружающей среды, достигает 80%. Риск развития заболевания для сиблингов составляет порядка 5–10%, при этом для HLA-идентичных сиблингов — только 7%, что значительно меньше, чем для однояйцевых близнецов и свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к БГ. Многие исследования выявили ассоциацию БГ с HLA DR3 у лиц европейской расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп.

Вторым и, на сегодняшний день, последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с БГ, является *CTLA-4*, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функция которой состоит в завершении иммунного ответа. У мышей, лишенных гена *CTLA-4*, развивается лимфопролиферативное заболевание и ряд сдвигов в иммунной системе, свидетельствующих о важности этого гена для иммунной толерантности. Тем не менее ассоциация аллелей *CTLA-4* с БГ еще меньше, чем для HLA и несколько отлична, чем при других органоспецифических аутоиммунных заболеваниях.

К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к БГ: они локализованы на хромосомах 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 и Xq21. Международный консорциум по генетике заболеваний ЩЖ, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар сиблингов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимость связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием БГ. В связи с этим остается сделать заключение о том, что генетическая предрасположенность действительно играет большое значение в развитии БГ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Нам известны наиболее значимые по сегодняшним представлениям локусы (HLA-DR и *CTLA-4*), но ни один из них не может объяснить патогенез поражения ЩЖ.

Факторы окружающей среды

Пациенты с БГ на стрессовые события в жизни, случившиеся в течение последнего года, указывают чаще, чем лица, включенные в контрольную группу, что все-таки не до конца убедительно свидетельствует о роли стресса в патогенезе этого заболевания.

Значительное увеличение потребления йода в регионах йодного дефицита, с одной стороны, может привести к увеличению заболеваемости тиреотоксикозом

из-за декомпенсации функциональной автономии ЩЖ и ускорить манифестацию БГ у предрасположенных лиц. Курение имеет слабую ассоциацию с увеличением заболеваемости БГ, но при этом играет роль наиболее важного фактора риска манифестации и прогрессирования тиреоид-ассоциированной офтальмопатии (ТАО). С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию БГ. В частотности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как γ -интерферон (γ -IFN) и на фоне интенсивной антиретровирусной терапии (*а в клинической практике необходимо дифференцировать БГ с тиреотоксической фазой цитокин-индуцированного тиреоидита, который на фоне терапии препаратами интерферона развивается значительно чаще, чем БГ*).

Не менее интересный пример — развитие БГ у трети пациентов с рассеянным склерозом, которые получают лечение моноклональными антителами к Т-клеткам. В этом случае в патогенезе БГ может иметь значение индукция аутоиммунного ответа благодаря сдвигу соотношения Th_1/Th_2 или изменения со стороны Т-регуляторных клеток. Другим примером индуцированного иммунологического сдвига, в принципе, могла бы быть одновременная ремиссия БГ и аллергических заболеваний. Это свидетельствует о том, что усиленный Th_2 -ответ оказывается неблагоприятным показателем. Хотя эти данные и привлекательны тем, что потенциально, вмешавшись в иммунорегуляторные процессы, можно было бы добиться ремиссии БГ, угроза индукции таких Th_1 -зависимых заболеваний, как рассеянный склероз и сахарный диабет I типа ограничивает возможность такого вмешательства.

Антитела к рецептору тиреотропного гормона

Сложившаяся на сегодняшний день номенклатура этих антител создала некоторую путаницу (табл. 1.2). Клонирование АТ-рТТГ существенно продвинуло наши представления о принципах взаимодействия антигенов и антител и позволило создать значительно более совершенные тест-системы. Однако полное понимание структурных и функциональных взаимоотношений АТ-рТТГ с самим рецептором не достигнуто, в связи с тем, что отсутствуют моноклональные антитела к человеческому рТТГ. Кроме того, нет приемлемых для практики систем определения стимулирующих антител к рТТГ (в отличие от антител, которые просто могут связываться с рТТГ). Другая проблема заключается в том, что, несмотря на значительные усилия, затраченные в этом направлении, на сегодняшний день отсутствует адекватная животная модель, которая бы в полной мере соответствовала БГ.

Рецептор ТТГ — белковая молекула, связанная с G-белком, состоящая из 379 аминокислот эктодомена, 7 связанных с мембраной цепочек и короткого внутриклеточного хвоста. Сборка рецептора осуществляется путем расщепления синтезированной на мембране единой цепочки на А- и В-субъединицы с потерей около 50 аминокислот с С-конца. А-субъединица образует большую часть эктодомена, а субъединица В — остаток рецептора, после чего они соединяются дисульфидными мостиками. Субъединица А в культуре тиреоцитов выдается над поверхностью и может быть выделена и химически стабилизирована в таком виде, в котором она будет реагировать с антителами и, таким образом, может быть использована для их определения.

Таблица 1.2.

Номенклатура антител к рецептору тиреотропного гормона

Номенклатура	Акроним	Тип исследования
Длительно действующий стимулятор ЩЖ	LATS (<i>Long-acting thyroid stimulator</i>)	Стимуляция высвобождения радиоактивно меченного йода из ЩЖ мышей
Антитела, стимулирующие ЩЖ (рТТГ)	TSAb (<i>Thyroid stimulating antibodies</i>)	Стимуляция антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ) на срезах ЩЖ, в культуре тиреоцитов, клеточных линиях (например, FRTL-5) или клетках, в которые вводят рТТГ
Антитела, блокирующие ЩЖ (рТТГ)	TBAb (<i>Thyroid blocking antibodies</i>)	Подавление антителами продукции аденилатциклазы (цАМФ), которая в той же системе стимулируется добавлением ТТГ
Иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ	TBI (<i>TSH binding inhibiting immunoglobulins</i>)	Подавление антителами связывания меченного ТТГ с его рецепторами
Антитела, связывающие рТТГ	TSH-R binding antibodies	Проточная цитометрия с использованием клеток, в которые вводится рТТГ (менее чувствительна — иммунопреципитация)

Антитела, которые стимулируют рТТГ, связываются исключительно с N-концевым фрагментом его молекулы, а те антитела, которые блокируют рецептор, предотвращая его связывание с ТТГ — исключительно с С-концевым фрагментом, при этом эпитопы для тех и для других антител в значительной мере накладываются друг на друга, а степень этого наложения может зависеть от конформационных изменений всего белка. Опубликованы данные о том, что может существовать и третий вариант связывания антител с рецептором, при котором антитело его связывает без каких-либо функциональных последствий. Следовательно, могут существовать антитела, которые в дальнейшем можно выявить более новыми методами у пациентов, у которых эти антитела не возможно было определить ранее старыми. Принимая во внимание возможность попеременной продукции различных вариантов АТ–рТТГ, становится понятным, что рТТГ и антитела к нему обладают исключительными и необычными свойствами, изучение которых приблизит нас к пониманию патогенеза БГ.

Другие компоненты иммунного ответа

При БГ в ЩЖ обнаруживают поликлональный Т-клеточный ответ, о чем свидетельствует микрогетерогенность транскриптов гена рецептора Т-лимфоцитов V. Причем речь идет о гетерогенности как Т-клеток, так и аутоантигенов ЩЖ. До 80% пациентов с БГ имеют антитела (и, следовательно, CD4⁺ Т-клетки), которые реагируют с тиреоидной пероксидазой (АТ–ТПО). С несколько меньшей частотой встречаются антитела к тиреоглобулину (АТ–ТГ). Вопреки изначальному предположению о том, что как при БГ, так и при тиреоидите Хашимото часто обнаруживаются антитела к натрий-йодидному симпортеру, доля таких пациентов не превышает 30%. При этом такие антитела вряд ли имеют какое-либо функциональное значение в патологии, поскольку до сих пор отсутствуют данные об их трансплацентарном переносе.

Сама по себе ЩЖ служит местом, где происходит синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, какой цитокиновый профиль (Th_1 или Th_2) может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при БГ (антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40). В результате сам тиреоцит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса. Судя по всему, индивидуальные особенности регуляции этих взаимодействий служат, как минимум, одной из детерминант различного клинического течения БГ, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

Клиническая картина

Классическая мерзбургская триада (зоб, тахикардия, экзофтальм), описанная еще Карлом Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов. Примерно 2/3 случаев БГ развивается в возрасте после 30 лет, не менее чем в 5 раз чаще у женщин. В отдельных популяциях (Япония, Швеция) БГ почти в половине случаев манифестирует на протяжении первого года после родов.

Как указывалось, клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны похудение, часто на фоне повышенного аппетита, потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожь рук, а порой всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая усталость и ряд других симптомов, подробно описанных в литературе. В отличие от многоузлового токсического зоба, который связан с функциональной автономией ЩЖ, при БГ, как правило, имеет место короткий анамнез: симптомы развиваются и прогрессируют быстро и, в большинстве случаев, приводят пациента к врачу в течение 6–12 мес. У пожилых пациентов тиреотоксикоз любого генеза часто протекает олиго- или моносимптомно (вечерний субфебрилитет, аритмии) или даже атипично (анорексия, неврологическая симптоматика). При пальпаторном исследовании примерно у 80% пациентов удается выявить увеличение ЩЖ, порой весьма значительное.

В ряде случаев при БГ на первое место могут выходить проявления ТАО (выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в сторону или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Здесь следует оговориться, что наличие у пациента выраженной ТАО позволяет практически безошибочно установить пациенту этиологический диагноз уже по клинической картине, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, ЭОП сочетается только с БГ.

Диагностика

В типичных случаях не вызывает существенных трудностей (табл. 1.3). При подозрении на наличие у пациента тиреотоксикоза ему показано определение концентрации ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕД/л). При обнаружении пониженной концент-

рации ТТГ пациенту определяют концентрацию свободного тироксина (Т₄) и свободного трийодтиронина (Т₃): если хотя бы один из них повышен — речь идет о манифестном тиреотоксикозе, если оба показателя в норме — о субклиническом.

Таблица 1.3.

Диагностика болезни Грейвса

Обязательные исследования для подтверждения диагноза (минимальный набор)	Определение концентрации ТТГ, свободного Т ₄ и свободного Т ₃ для доказательства наличия тиреотоксикоза. УЗИ ЩЖ
--	--

При наличии ТАО диагноз БГ можно считать подтвержденным и дальнейший диагностический поиск, направленный на определение причины тиреотоксикоза, как правило, нецелесообразен

Более углубленное обследование при необходимости	Определение уровня АТ-рТТГ и/или АТ-ТПО для дифференциальной диагностики иммуногенного и неиммуногенного тиреотоксикоза. Сцинтиграфия ЩЖ необходима в диагностически неясных случаях, а также при наличии в ЩЖ узловых образований, которые пальпируются или превышают в диаметре 1 см. ТПБ при наличии узловых образований ЩЖ
--	--

Перед назначением лечения тиреостатиками необходимо провести общий анализ крови и определить активность γ -глутаматтрансферазы и аланинаминотранспептидазы в крови. Контрольное исследование функции ЩЖ после назначения тионамидов до достижения эутиреоза проводят каждые 2 нед, а в дальнейшем каждые 6 нед в течение 3 мес вплоть до окончания тиреостатической терапии, продолжительность которой составляет 12–24 мес. В отдельных случаях необходимы более частые контрольные исследования

Контрольное исследование	Определение концентрации свободного Т ₄ и свободного Т ₃ , а в дальнейшем концентрации ТТГ на протяжении первых 6–12 нед с интервалом 6–12 нед. Общий анализ крови, активность γ -глутаматтрансферазы и аланинаминотранспептидазы в крови. УЗИ ЩЖ при наличии данных за ее увеличение, но не реже, чем 1 раз в год
--------------------------	---

Целесообразность определения в динамике концентрации АТ-рТТГ не доказана. Тем не менее это исследование целесообразно провести перед отменой тиреостатиков, поскольку значительно повышенная концентрация АТ-рТТГ свидетельствует о высоком риске рецидива тиреотоксикоза

После подтверждения наличия у пациента тиреотоксикоза проводят этиологическую диагностику, направленную на выявление конкретного заболевания, которое его обусловило. При БГ при УЗИ примерно в 80% случаев обнаруживают диффузное увеличение ЩЖ. Ультразвуковая картина при БГ не имеет специфических особенностей и характерна для большинства аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По данным сцинтиграфии при БГ выявляется диффузное усиление захвата изотопа железой. Как и при других аутоиммунных заболеваниях ЩЖ, при БГ могут определяться высокие концентрации классических антигиреотоксических антител — АТ-ТПО и АТ-ТГ (не менее 70–80% случаев). Таким образом, обнаружение классических антигиреотоксических антител не позволяет отличить БГ от хронического аутоиммунного, послеродового и безболезненного («молчащего») тиреоидита, но может, в сумме с другими признаками, существенно помочь в дифференциальной диагностике БГ и функциональной

автономии (ФА) ЩЖ. Следует помнить о том, что АТ-ТПО и АТ-ТГ можно обнаружить у здоровых людей без каких-либо заболеваний ЩЖ. Большое диагностическое значение имеет определение концентрации АТ-рТТГ, которое, увы, пока широко не распространено из-за несовершенства имеющихся тест-систем. В *табл. 1.4* представлена краткая характеристика других заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, с которыми необходимо дифференцировать БГ.

Таблица 1-4.

Дифференциальная диагностика болезни Грейвса

Функциональная автономия ЩЖ	В подавляющем большинстве случаев речь идет о многоузловом (узловом) токсическом зобе. Важно отметить, что само по себе обнаружение узловых образований в ЩЖ у больного с тиреотоксикозом отнюдь не исключает БГ. В ряде случаев, наоборот, имеет место диффузная ФА, протекающая без образования узлов. Основное значение в дифференциальной диагностике имеет скintiграфия, при которой в случае ФА обнаруживают «горячие» узлы и/или неравномерное усиление захвата изотопа. ФА чаще встречается в старшей возрастной группе, при ней отсутствует ТАО и, как правило, АТ-рТТГ
Подострый тиреоидит	Острое начало, боли в области шеи, отдающие в затылок и уши, выраженная болезненность ЩЖ, субфебрилитет, повышение скорости оседания эритроцитов, лимфоцитоз, снижение захвата изотопа при скintiграфии, быстрый эффект от терапии глюкокортикоидами (тест Крайля)
Безболевого («молчаливый») тиреоидит	Клинические проявления тиреотоксикоза встречаются редко, но при гормональном исследовании выявляются типичные сдвиги, часто не выходящие за рамки субклинического тиреотоксикоза. Снижение накопления изотопа по данным скintiграфии
Беременность	Нормальная беременность сопровождается снижением концентрации ТТГ в первом и, часто, II триместре. Концентрация свободного Т4 и свободного Т3 в норме, тогда как концентрация общего Т4 и Т3 закономерно повышены. При лечении БГ перед назначением тиреостатиков молодым женщинам необходимо удостовериться в отсутствии беременности (!)
Послеродовый тиреоидит	Вариант безболевого тиреоидита, возникающий в первые 6 мес после родов. Следует помнить, что самая частая причина нарушения функции ЩЖ в послеродовом периоде — именно послеродовый тиреоидит
Деструктивный (йодиндуцированный) тиреоидит	Может возникать при попадании в организм супрафизиологических доз йода (контрастное вещество, амиодарон и др.). Гормональный сдвиг может быть значительным, а из-за депонирования йода в жировой клетчатке — длительным. Ключ к правильному диагнозу — отсутствие накопления радиофармпрепарата при скintiграфии ЩЖ, анамнестическое указание на введение йодсодержащих препаратов

Лечение

Прежде всего, планируя лечение, нужно отчетливо понимать, что при БГ речь идет об аутоиммунном заболевании, причиной которого служит выработка антител к рТТГ иммунной системой. Вопреки этому очень часто приходится

сталкиваться с представлением о том, что хирургическое удаление части ЩЖ (субтотальная резекция) само по себе способно вызвать ремиссию заболевания (т.е., по сути, аутоиммунного процесса). Хотя как хирургическое лечение БГ, так и фармакотерапия радиоактивным йодом идеологически должны восприниматься лишь как удаление из организма «органа-мишени» аутоиммунной агрессии, ликвидирующее тиреотоксикоз. Существует 3 метода лечения БГ, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки (табл. 1.5).

Таблица 1.5.

Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса

	Тиреостатики	Радиоактивный ^{131}I	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии	20–30% в правильно отобранной группе больных	80–95%	>95%
Достижение эутиреоза	2–4 нед	4–8 нед	Необходима подготовка тиреостатиками
Гипотиреоз	15% спустя 15 лет	Гипотиреоз — цель лечения, сроки зависят от дозы	Гипотиреоз — цель лечения, эффективность 100% после тиреоидэктомии, около 80% — после субтотальной резекции при 15–20% вероятности рецидива тиреотоксикоза
Побочные эффекты, осложнения	5% — легкие; <1% — тяжелые	<1%	1–4%
У беременных	Режим титрования дозы	Противопоказано	Практически не применяется, но возможно во III триместре
При большом зобе	Высокий риск рецидива	Необходимо введение большей активности	Быстрый эффект
ТАО	Не оказывает эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Не оказывает эффекта на течение и, вопреки сложившимся представлениям, нет доказательств того, что способствует ремиссии
У детей	Лечение первого выбора	Лечение третьего выбора	Лечение второго выбора

Консервативная терапия

Назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения, который в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии. Длительную консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В первую очередь речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ

(до 40 мл) без серьезных тиреотоксических осложнений. К важным условиям планирования длительной тиреостатической терапии относится готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплайентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи. Консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ более 1–1,5 см, а также при наличии выраженных осложнений тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, тиреотоксическая миокардиодистрофия, выраженная недостаточность кровообращения, остеопороз и др.). Практически бессмысленно и, главное, небезопасно для пациента назначение повторных курсов консервативного лечения при развитии рецидива тиреотоксикоза спустя 12–24 мес тиреостатической терапии.

В качестве основных тиреостатиков на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используют препараты из группы тионамидов: тиамазол (метизол[®], тирозол^{*}, мерказолил^{*}) и пропилтиоурацил (пропицил^{*}). Ключевой механизм действия тионамидов заключается в том, что, попадая в ЩЖ, они подавляют действие тиреоидной пероксидазы, ингибируют окисление йода, йодирование тиреоглобулина и конденсацию йодтирозинов. В результате прекращается синтез тиреоидных гормонов и купируется тиреотоксикоз. Наряду с этим выдвигается гипотеза о том, что тионамиды (в первую очередь тиамазол) обладают эффектами на иммунологические изменения, развивающиеся при БГ. В частности, предполагается, что тионамиды влияют на активность и количество некоторых субпопуляций лимфоцитов, снижают иммуногенность тиреоглобулина за счет уменьшения его йодирования, снижают продукцию простагландина E₂, интерлейкина (IL)-1, IL-6 и продукцию тироцитами белков теплового шока. Именно этим объясняют тот факт, что в правильно отобранной группе пациентов с БГ на фоне поддержания тионамидами эутиреоза в течение 12–24 мес примерно в 20–30% случаев можно ожидать развитие стойкой ремиссии заболевания.

Наиболее приняты два режима назначения тиреостатиков: это либо постоянное титрование дозы препарата, назначенного в виде монотерапии (схема «блокируй»), либо его назначение в относительно большой дозе в комбинации с тироксином для поддержания эутиреоза (схема «блокируй и замещай»). Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы, однако в случае схемы «блокируй и замещай» максимальная вероятность ремиссии достигается после 6 мес курса терапии, тогда как аналогичные показатели для монотерапии в режиме титрования дозы достигаются только спустя 18–24 мес лечения. В начале курса консервативной терапии, в том числе и при подготовке больного к операции, тионамиды назначают в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (на 2 приема) или пропилтиоурацил — по 300–400 мг (на 3–4 приема). На фоне такого лечения спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого становится нормализация концентрации свободного Т₄. Концентрация ТТГ может еще долго оставаться сниженной, что не должно служить критерием отсутствия полной компенсации тиреотоксикоза у больных, готовящихся к оперативному лечению. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение β-адреноблокаторов.

При проведении консервативной терапии после нормализации концентрации свободного Т4 пациенту снижают дозу тиреостатика и, примерно через 2–3 нед, переводят его на прием поддерживающей дозы (10–15 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации концентрации свободного Т4, пациенту назначают левотироксин натрия в дозе 50–150 мкг в день. Такая схема получила название «блокируй и замещай», тиреостатик полностью блокирует работу ЩЖ, левотироксин замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов (компенсированный медикаментозный гипотиреоз). Схема «блокируй и замещай» проста в использовании, поскольку позволяет полностью заблокировать продукцию тиреоидных гормонов, что исключает возможность рецидива тиреотоксикоза. Критерием адекватности лечения служит стойкое сохранение нормальной концентрации свободного Т4 и ТТГ (последний может приходиться в норму на протяжении нескольких месяцев от начала лечения). Вопреки бытующим представлениям тиреостатики сами по себе не обладают «зобогенным» эффектом. Увеличение объема ЩЖ на фоне их приема закономерно развивается лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза — высокая концентрация ТТГ в данной ситуации стимулирует исключительно гиперпластические процессы в ЩЖ. Медикаментозный гипотиреоз можно легко компенсировать, назначив левотироксин натрия в рамках схемы «блокируй и замещай».

Поддерживающая терапия «блокируй и замещай» — 10–15 мг тиамазола и 50–150 мкг левотироксина — продолжается не более 24 мес. Дальнейшее увеличение объема ЩЖ на фоне проводимой консервативной терапии даже при условии стойкого поддержания эутиреоза существенно снижает шансы на успех лечения. После окончания курса лечения препараты отменяют. Наиболее часто рецидив развивается в течение первого года после прекращения лечения. В целом, тиреостатическая терапия достаточно безопасна. Незначительные побочные явления, такие, как зуд, крапивница, артралгия, субфебрилитет, подташнивание, легкие нарушения вкуса и обоняния, обычно транзиторны и выражены весьма умеренно; при их значительной выраженности можно перевести пациента на прием другого препарата. На протяжении всего лечения у пациента с интервалом не менее чем 1 раз в месяц необходимо проводить определение концентрации лейкоцитов и тромбоцитов крови. Редким (0,06%), но грозным осложнением приема тионамидов (как тиамазола, так, с практически одинаковой частотой, пропилтиоурацила) становится агранулоцитоз, казуистически редко — изолированная тромбоцитопения. К другим крайне редким тяжелым побочным эффектам относится острый некроз печени (пропилтиоурацил), холестатический гепатит (карбимазол[®]), аутоиммунный инсулиновый синдром с гипогликемическими состояниями, волчаночно-подобный синдром и васкулит, которые могут быть ассоциированы с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Лечение радиоактивным йодом

Можно без преувеличения сказать, что во всем мире большая часть пациентов с БГ, равно как и с другими формами токсического зоба, получают лечение радиоактивным йодом. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Было доказано, что независимо от возраста риск лечения 131

существенно ниже такового при хирургическом вмешательстве. Единственными противопоказаниями к лечению радиоактивным йодом считают беременность и грудное вскармливание.

В значимых количествах I^{131} накапливается только в ЩЖ. После попадания в железу он начинает распадаться с выделением β -частиц, которые имеют длину пробега около 1–1,5 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тиреоцитов. Безопасность этого метода лечения демонстрирует тот факт, что в ряде стран, например в США, терапия радиоактивным йодом при БГ осуществляется в амбулаторном порядке. Существенное преимущество заключается в том, что лечение I^{131} можно проводить без предварительной подготовки тиамидами. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6 мес после введения радиоактивного йода.

Серьезной проблемой отечественного здравоохранения является фактическое отсутствие реальной возможности лечения пациентов с БГ радиоактивным йодом.

Оперативное лечение

По современным представлениям, целью оперативного лечения, равно как и обсуждаемой выше терапии радиоактивным йодом, следует считать удаление ЩЖ, с одной стороны, обеспечивающее развитие послеоперационного гипотиреоза, а с другой, что наиболее принципиально, — исключаящее любую возможность рецидива тиреотоксикоза. С этой целью следует выполнять тиреоидэктомию с обязательным выделением возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез или предельно-субтотальную резекцию ЩЖ с оставлением претрахеальных листков капсулы ЩЖ с минимальным количеством тиреоидной ткани (суммарно не более 1–2 мл). Проведение субтотальных резекций ЩЖ, с одной стороны, несет высокий риск сохранения или отдаленного рецидива тиреотоксикоза, а с другой — отнюдь не исключает развития гипотиреоза. При выполнении субтотальной резекции ЩЖ следует понимать, что оставляя во время операции достаточную для продукции тиреоидных гормонов часть ЩЖ, в организме остается «мишень» для аутоиммунной агрессии.

Таким образом, в настоящее время послеоперационный гипотиреоз перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения БГ — он стал его целью. Предпосылкой для этого стало внедрение в широкую клиническую практику современных синтетических препаратов левотироксина, благодаря которым послеоперационный гипотиреоз достаточно легко компенсируется и не приводит к снижению качества жизни пациентов. Следует отметить, что сам по себе послеоперационный гипотиреоз фактически не развивается, поскольку пациент сразу после операции (на 1 сут) начинает получать заместительную терапию препаратами левотироксина. Можно без преувеличения сказать, что на сегодняшний день не существует гипотиреоза, компенсация которого, при грамотном использовании современных препаратов левотироксина, была бы невозможна. Неудачи в компенсации послеоперационного гипотиреоза следует искать либо в недостаточной квалификации врача, проводящего заместительную терапию, либо в несоблюдении пациентом достаточно простых рекомендаций по приему препарата.

Абсолютные показания к хирургическому лечению

- Пациенты с БГ и с подозрительными или злокачественными узлами ЩЖ, обнаруженными при ТАБ. По некоторым данным, 10–20% узлов ЩЖ у пациентов с БГ оказываются раком ЩЖ.
- Беременные, плохо поддающиеся тиреостатической терапии или у которых развиваются серьезные аллергические реакции на медикаментозное лечение. Операцию обычно выполняют в течение II триместра беременности.
- Пациентки, планирующие беременность вскоре после лечения, так как большинство врачей не рекомендуют беременеть по крайней мере в течение 1 года после радиойодтерапии.
- Больные с компрессионными симптомами. Указанные симптомы обычно не проходят после лечения радиоактивным йодом.
- Больные с «радиофобией».

Относительные показания к оперативному лечению

- Необходимость быстрой ликвидации тиреотоксикоза. После проведения радиойодтерапии отмечается латентный период от 6 нед до 6 мес, в течение которого больные получают медикаментозную тиреостатическую терапию, тогда как оперативное лечение приводит к быстрому выздоровлению.
- Тяжелое течение офтальмопатии. Тиреоидэктомия стабилизирует или уменьшает проявления офтальмопатии, тогда как радиоактивный йод имеет тенденцию усугублять ее течение (если проводимое лечение не сочетается с назначением кортикостероидов).
- Значительное увеличение ЩЖ (более 100 мл) с относительно низким поглощением радиоактивного йода.

Лечение болезни Грейвса во время беременности, неонатальная болезнь Грейвса и грудное вскармливание

Принимая во внимание те сложности, которые возникают при лечении БГ во время беременности, факт ее планирования женщиной с этим заболеванием в существенной мере может определить выбор первичного лечения. Радикальное излечение или, как минимум, более или менее длительная ремиссия после тиреостатической терапии, должна быть достигнута до наступления беременности, а эутиреоидное состояние должно поддерживаться вплоть до родов. Другими проблемами могут стать собственно лечение БГ во время беременности, неонатальная БГ и грудное вскармливание.

Если БГ развивается во время беременности или если речь о развитии беременности на фоне БГ, тиреостатические препараты следует назначать в минимальной дозе, необходимой для поддержания концентрации свободного Т4 на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Использование схемы «блокируй и замещай» при беременности не показано, поскольку тиреостатики при этом необходимо назначать в большей дозе, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода. Пропилтиоурацил — препарат первого выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности, поскольку нет никаких данных о том, что его прием сочетается с эмбриопатией. Если у женщины развивается непереносимость пропилтиоурацила, ей показано назначение карбимазола или тиамазола. При невозможности контроля тиреотоксикоза во II триместре

беременности может быть предпринято оперативное лечение. Реальная необходимость в этом может возникать крайне редко, тем более что к середине беременности и далее на ее протяжении выраженность тиреотоксикоза при БГ существенно и прогрессивно уменьшается.

Неонатальная БГ развивается у 0,1–0,2% детей, рожденных женщинами с этим заболеванием. Специфические симптомы у новорожденного, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено. Внутриутробно тиреотоксикоз плода может быть заподозрен на основании отставания в развитии, тахикардии. Большое прогностическое значение имеет обнаружение у женщины высокой концентрации АТ–рТТГ. Определение концентрации АТ–рТТГ в III триместре беременности показано женщинам, которые с целью поддержания эутиреоза получали на протяжении беременности тиростатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом оперированы по поводу БГ или получили лечение радиоактивным йодом. В последних двух случаях продукция АТ–рТТГ может продолжаться еще достаточно долго. Ликвидация тиреотоксикоза после аблативной терапии еще не подразумевает иммунологическую ремиссию БГ и вырабатывающиеся антитела могут проникать через плаценту и стимулировать ЩЖ плода.

Кормление грудью во время приема тиреостатиков достаточно безопасно. Пропилтиоурацил, теоретически, имеет преимущества перед тиамазолом, поскольку в меньшей степени проникает в молоко. Тем не менее риск развития гипотиреоза у ребенка полностью исключить нельзя. В этой ситуации необходимо назначение тиреостатиков в минимальной дозе и периодическое (каждые 2–4 нед) исследование функции ЩЖ у ребенка. С практической точки зрения, временная ремиссия БГ, которая, как правило, развивается во второй половине беременности или, по крайней мере, в ее конце, обычно захватывает до 3–6 мес послеродового периода, на протяжении которых вскармливание абсолютно безопасно. По прошествии же 6 мес, в современных условиях, лишь у небольшого числа грудных детей материнское молоко составляет основу питания. В связи с этим более рациональным (по сравнению с частым контролем функции ЩЖ у ребенка) оказывается прекращение лактации или безобязательное назначение женщине адекватной дозы тиреостатика, однако решение об этом необходимо принимать индивидуально.

Лечение болезни Грейвса у детей

Вопрос об оптимальном методе лечения БГ у детей также остается открытым в связи со сложностями организации более или менее крупных контролируемых исследований, которые связаны, во-первых, с редкостью развития заболевания у детей, а во-вторых, с тем, что существенное влияние на выбор метода лечения оказывают социальные факторы (семья, система образования и др.). В США недавно опубликован обзор, который суммирует плюсы и минусы различных методов лечения БГ у детей, и хотя многие эндокринологи пока не относят к таковым I¹³¹, это лечение уже было успешно проведено у нескольких тысяч детей. Таким образом, как и многое в эндокринологии, лечение БГ у детей пока относится скорее к сфере искусства, чем к науке с присущей ей системой доказательств.

Прогноз

БГ — одно из самых частых аутоиммунных заболеваний человека. Его клиническая картина и прогноз, в большинстве случаев, определяются стойким тиреотоксикозом, который при отсутствии адекватного лечения может привести к тяжелой инвалидизации пациента. Существующие на сегодняшний день принципы лечения БГ, хотя и не лишены недостатков, но позволяют полностью излечить пациента от тиреотоксикоза и обеспечить приемлемое качество жизни.

Список литературы

1. Alsanea O., Clark O.H. *Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery // Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 321–337.
2. Barakate M.S., Agarwal G., Reeve T.S. et al. *Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease // ANZ J Surg* 2002; 72: 321–324.
3. Cooper D.S. *Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies // J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3474–3481.
4. Gaujoux S., Leenhardt L., Tresallet C. et al. *Extensive thyroidectomy in Graves' disease // J Am Coll Surg* 2006; 202: 868–873.
5. Kaplan M.M., Meier D.A., Dworkin H.J. *Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 205–223.
6. Ku C.F., Lo C.Y., Chan W.F. et al. *Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease // ANZ J Surg* 2005; 75: 528–531.
7. Palit T.K., Miller C.C. 3rd, Miltenburg D.M. *The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis // J Surg Res* 2000; 90: 161–165.
8. Rivkees S.A., Sklar C., Freemark M. *Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment // J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3767–3776.
9. Winsa B., Rastad J., Akerstrom G. et al. *Retrospective evaluation of subtotal and total thyroidectomy in Graves' disease with and without endocrine ophthalmopathy // Eur J Endocrinol* 1995; 132: 406–412.
10. Witte J., Goretzki P.E., Dotzenrath C. et al. *Surgery for Graves' disease: total versus subtotal thyroidectomy—results of a prospective randomized trial // World J Surg* 2000; 24: 1303–1311.

Раздел 2. Заболевания околощитовидных желез

Сморщок В.Н., Бельцевич Д.Г.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз — это состояние, при котором снижена или отсутствует секреция паратиреоидного гормона, регулирующего фосфорно-кальциевый обмен.

Физиология кальциевого обмена

Кальций необходим для сокращения скелетных и сердечной мышц, передачи нервного возбуждения, регуляции транспорта различных ионов через мембрану клетки. Кальций участвует в регуляции гликогенолиза и глюконеогенеза, в поддержании стабильности клеточных мембран, активирует 7, 9, 10 факторы свертывания крови, в костной ткани обеспечивает процессы минерализации.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — один из главных регуляторов обмена кальция и фосфора. Это полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9500 Д. Период полураспада ПТГ составляет около 2 мин. В норме существуют два уровня регуляции синтеза и секреции ПТГ — быстрый, в зависимости от концентрации кальция в крови, и медленный — от концентрации как кальция, так и кальцитриола. ПТГ метаболизируется в основном в печени и в меньшей степени в почках.

ПТГ основное влияние оказывает на кости и почки — стимулирует освобождение кальция и фосфора из костей, в почках стимулирует реабсорбцию кальция и подавляет реабсорбцию фосфатов, а также активирует 1-гидроксилазу, которая в свою очередь стимулирует синтез кальцитриола.

Вторым важнейшим регулятором обмена кальция и фосфора служит витамин D. Под этим названием объединяют несколько жирорастворимых веществ — его метаболитов:

- **холекальциферол** — синтезируется в коже, под действием ультрафиолетового облучения;
- **эргокальциферол** — поступает в организм только с пищей (эти две формы гормонально-неактивны);
- **гидроксихолекальциферол** — образуется в печени из холекальциферола и эргокальциферола путем 25-гидроксилирования, по концентрации этого вещества можно судить о содержании в организме всех форм витамина D.

В дальнейшем с помощью витамин D-связывающего белка, 25-ОН-холекальциферол поступает в клетки проксимальных извитых канальцев, где подвергается 1- или 24-гидроксилированию. В результате образуются гормонально-активные

формы витамина D — 1,24,25-ОН-холекальциферол (кальцитриол) и 24,25-дигидроксихолекальциферол. Кальцитриол обладает гораздо большей гормональной активностью, чем 24,25-дигидроксихолекальциферол.

Кальцитриол — основной стимулятор всасывания кальция в кишечнике, он регулирует перестройку костной ткани путем стимуляции резорбции, в почках усиливает реабсорбцию кальция, а также подавляет секрецию ПТГ.

К важнейшим гормонам, регулирующим обмен кальция, относится кальцитонин. Это полипептид, состоящий из 32 аминокислот. Синтезируется он парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, и по своей функции играет роль антагониста ПТГ.

Этиология и патогенез гипопаратиреоза

Причины гипопаратиреоза:

- послеоперационные осложнения;
- различные заболевания околощитовидных желез (ОЩЖ);
- подавление синтеза или секреции ПТГ (в том числе лекарственными средствами);
- дефицит уровня магния в сыворотке крови;
- массивное переливание цитратной крови или плазмы, плазмоферез.

Основное место в спектре причин гипопаратиреоза (до 95%) занимает **послеоперационный гипопаратиреоз**, обусловленный повреждением, нарушением кровоснабжения или удалением ОЩЖ при хирургическом вмешательстве.

Другие причины гипопаратиреоза встречаются существенно реже.

- **Идиопатический гипопаратиреоз.** Изолированный идиопатический гипопаратиреоз обычно бывает спорадическим, реже семейным заболеванием. Болезнь может начаться в любом возрасте и обусловлена дефектами синтеза или секреции ПТГ. К диагностическим критериям идиопатического гипопаратиреоза относятся: отсутствие или низкая концентрация ПТГ в сыворотке, гипокальциемия, гиперфосфатемия, низкая концентрация кальцитриола и остеокальцина, нормальная концентрация гидроксихолекальциферола. Выделяют наследственную и изолированную форму.
 - Наследственная форма — компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Этот синдром включает также генерализованный гранулематозный кандидоз, первичную надпочечниковую недостаточность, первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания.
 - Изолированная форма идиопатического гипопаратиреоза обычно бывает спорадическим реже семейным заболеванием, встречается в составе синдромов Кирнса–Сейра (сочетается с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией) и Кенни (сочетается с задержкой роста, сужением костномозговых полостей длинных трубчатых костей, глухотой, митральной недостаточностью и нефритом). Болезнь может начаться в любом возрасте и обусловлена дефектами синтеза или секреции ПТГ.

- Гипопаратиреоз при синдроме ДиДжорджи связан с врожденной дисгенезией околощитовидных желез.
- Редкие наблюдения гипопаратиреоза связаны с отложениями железа при гемохроматозе, меди при болезни Вильсона–Коновалова, алюминия при хронической почечной недостаточности (ХПН), замещении инородной тканью при поражении околощитовидных желез, связанном с гранулематозом и метастазированием.

Клиническая картина

Несмотря на различные причины возникновения гипопаратиреоза, клиническая картина в большинстве случаев имеет характерные особенности.

При гипопаратиреозе повышается возбудимость и нервно-мышечная проводимость скелетных мышц, которая проявляется парестезиями, тоническими судорогами. Можно выделить два основных физикальных симптома этого состояния.

- Симптом Труссо, характеризуется судорогами мышц кисти («рука акушера») через 2–3 мин после сдавления нервных стволов плеча (манжетой тонометра или рукой врача).
- Симптом Хвостека — возникают судороги лицевых мышц (подергивание угла рта) при постукивании пальцем в месте выхода лицевого нерва у ушного козелка.

Повышение нервно-мышечной возбудимости может проявляться ларинго- и бронхоспазмом, нарушением глотания, диареей или запорами. При длительной выраженной гипокальциемии возникают трофические нарушения и может развиваться катаракта, дефекты эмали зубов, сухость кожи, ломкость ногтей. Достаточно быстро развиваются изменения психики, проявляющиеся неврозом, снижением памяти, бессонницей, депрессией. Могут развиваться вегетативные нарушения (жар, озноб, головокружения, боли в области сердца, артериальная гипотензия).

Лечение

С целью коррекции основного симптома этого заболевания — гипокальциемии — используют активные формы витамина D и препараты кальция.

Препараты витамина D

Для понимания принципов лечения гипопаратиреоза необходимо представлять характеристику форм витамина D. Если биологическую активность эргокальциферола и холекальциферола принять за единицу, то активность дигидротрахистерола будет в 10 раз выше, а альфакальцидола и кальцитриола в 1000 раз. Максимальный биологический эффект дигидротрахистерола достигается на 4–7 сут с начала приема и продолжается около месяца. Препараты альфакальцидола или кальцитриола имеют наивысшую биологическую активность, биотрансформация их не происходит в почках, что позволяет использовать их у пациентов с почечной патологией. Максимальный биологический эффект этих препаратов достигается через несколько часов с момента приема и продолжается около 3 сут.

Таблица 1.6.

Характеристики препаратов витамина D

Форма витамина D	Активность	Начало действия	Длительность действия
Эргокальциферол	1	10–14 сут	Недели–месяцы
Холекальциферол	1	10–14 сут	Недели–месяцы
Дигидротахистерол (А.Т.10*, тахистин [®])	5–10	4–7 сут	28 сут
Альфакальцидол (альфа ДЗ-тева*, этальфа*, оксидевит*)	1000	7–8 ч	3 сут
Кальцитриол (рокальтрол*, остеотриол*)	1000	3–6 ч	3 сут

Препараты кальция

Важно подчеркнуть, что при назначении препаратов кальция для лечения гипопаратиреоза их дозу необходимо рассчитывать исходя из содержания активной формы, то есть той части, которая всасывается из кишечника.

Например, в 1 г глюконата кальция содержится всего 90 мг активной формы препарата. Для перорального приема используют карбонат и цитрат кальция[®], которые входят в состав некоторых препаратов, например кальций-сандоз форте* (растворимая форма) или кальций-D₃ Никомед*.

Таблица 1.7.

Характеристика препаратов кальция

Препарат	Содержание активной формы кальция в препарате, мг/1 г
Для в/в введения	
Кальция хлорид	360 (1 г/10 мл)
Кальция глюконат	90 (1 г/10 мл)
Для приема внутрь	
Кальция карбонат	400
Кальция цитрат [®]	211
Кальция лактат	130
Кальция глюконат	90
Кальция фосфат	230

Таблица 1.8.

Алгоритм лечения, основанный на показателях концентрации ионизированного кальция в крови и на степени выраженности симптоматики гипокальциемии

Показатель	Степень тяжести гипокальциемии		
	Тяжелая	Средняя	Легкая
Ионизированный кальций (ммоль/л)	<0,8	0,8–0,9	0,9–1,03
Препараты	Лечение		
Кальций, г/сут	2–3	0,5–1	Не требуется (при диете, обогащенной кальцием)
Дигидротахистерол, капель в сутки	30–40	20–30	10–20
Альфа-кальцидол или кальцитриол, мг/сут	1,5–2 с 3-го дня 0,5–1,5	1–1,5 с 3-го дня 0,25–0,5	0,5–1,0 с 3-го дня отменить

Некоторые лаборатории не имеют возможности определять концентрацию ионизированного кальция в крови, в связи с чем необходимо отметить, что ионизированная фракция кальция составляет примерно 50% от общей концентрации кальция в крови.

Особого внимания заслуживает вариант относительного гипопаратиреоза, который развивается после удаления аденомы околощитовидной железы. При гиперпаратиреозе изначально определяется высокая концентрация кальция в крови. После удаления парааденомы развивается клиническая картина тяжелой гипокальциемии, хотя концентрация ионизированного кальция при этом может превышать нормальные значения. В этом случае в подборе заместительной терапии необходимо опираться только на клиническую картину. Отмечено, что у детей симптомы гипопаратиреоза могут развиваться быстрее, при этом они имеют более выраженную клиническую симптоматику даже при незначительном снижении концентрации кальция в крови.

В случае транзиторного гипопаратиреоза заместительную терапию необходимо подбирать с тем расчетом, чтобы концентрация кальция в крови была у нижней границы нормы. При восстановлении функции околощитовидных желез могут появляться клинические симптомы передозировки кальция, выражающиеся в ощущении тошноты, при этом необходимо прежде всего уменьшить дозу препаратов кальция.

Прогноз

При необходимости длительного лечения персистирующего гипопаратиреоза большими дозами препаратов кальция может развиваться мочекаменная болезнь, метастатическая кальцификация стенок сосудов и паренхиматозных органов с развитием вторичных изменений в органах-мишенях. При правильном лечебном подходе к заместительной терапии транзиторного гипопаратиреоза прогноз благоприятный.

Гиперпаратиреоз

✎ Рожинская Л.Я., Сморчок В.Н., Бельцевич Д.Г.

✎ **Гиперпаратиреоз (ГПТ)** — клинический синдром с характерными симптомами и признаками, обусловленными повышением продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), ПТГ-индуцированной костной резорбции и нарушениями обмена кальция и фосфора.

Распространенность ГПТ составляет 1/1000, соотношение женщин и мужчин — 2–3/1. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины в постменопаузе страдают ГПТ в пять раз чаще.

Классификация

По патогенезу различают первичный, вторичный и третичный ГПТ, а также псевдогиперпаратиреоз.

По степени выраженности клинических проявлений выделяют манифестную форму, малосимптомную (мягкую форму) и асимптоматический ГПТ.

Первичный гиперпаратиреоз

Эпидемиология

Частота встречаемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) составляет от 0,0022 до 0,52%. Существенная разница показателей заболеваемости обусловлена сложностями в диагностике ранних форм, наличием нормо- и гипокальциемических вариантов болезни, уровнем диагностики первичного ГПТ, наличием или отсутствием скрининга среди населения на гиперкальциемию. Средние значения встречаемости первичного ГПТ составляют 25–28 на 100 000 населения в год. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–50 лет, при этом первичный ГПТ в 2 раза чаще встречается у женщин, в возрастной группе старше 60 лет соотношение становится 1:3 (страдают приблизительно 190 женщин старше 60 лет на 100 000 в год).

Этиология

Среди причин, способствующих развитию ПГПТ, выделяют:

- предшествующее облучение шеи и верхней части грудной клетки;
- недостаточное содержание витамина D в питании;
- генетические нарушения.

Среди всех случаев ПГПТ доля радиоиндуцированных заболеваний мала. ПГПТ может развиваться через 30–40 лет после облучения в дозе 3–120 Гр.

При наличии генетических дефектов на генном или хромосомном уровне клетки аномальной паратиреоидной ткани, как правило, моноклональны. Патологические изменения при развитии спорадических опухолей ОЩЖ могут быть связаны с рост-контролирующими генами, протоонкогенами или с генами — супрессорами опухолевого роста. Эти изменения могут быть обусловлены

либо повышением функции таких генов, как *D1/PRAD1* (хромосома 11q), *RET* (хромосома 10q), или потерей функции при мутации таких генов, как *MEN1* (хромосома 11q), ген ретинобластомы (13q) или *HRPT2*.

ПГПТ развивается на фоне аденомы, гиперплазии или рака ОЩЖ. Установлено, что наиболее часто причиной ПГПТ становится аденома ОЩЖ (80–85% случаев), гиперплазия встречается в 15–20%, частота рака ОЩЖ, по разным данным, наблюдается в 1–5% случаев.

Патогенез

При ПГПТ нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Избыточная продукция ПТГ обуславливает снижение почечного порога реабсорбции фосфатов, что провоцирует гипофосфатемию и гиперфосфатурию. Избыток ПТГ и гиперфосфатурия стимулируют синтез кальцитриола [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в почечных канальцах, который значительно усиливает всасывание кальция в кишечнике. Помимо вышеописанного пути, избыток ПТГ ускоряет процессы костной резорбции и костеобразования путем активации остеобластов и опосредованной цитокинами индукции остеокластов. Также считают, что повышенная концентрация ПТГ обуславливает усиленную пролиферацию клеток — предшественников остеокластов (несущих рецепторы к ПТГ). В результате длительного воздействия ПТГ процессы костной резорбции преобладают над процессами костеобразования, что приводит к остеопении, генерализованному остеопорозу, фиброзно-кистозной дисплазии, формированию бурых опухолей, остеомалации и остеодистрофии.

В основе формирования многочисленных органных поражений при ПГПТ, в том числе и нефролитиаза, лежит гиперкальциемия. Под действием ПТГ в почечных канальцах усиливается реабсорбция магния, но гиперкальциемия ведет к обратному эффекту. Таким образом, у многих пациентов развивается умеренная гипомагниемия.

Под действием высоких концентраций ПТГ в проксимальных канальцах снижается реабсорбция бикарбоната — развивается умеренный метаболический ацидоз. Однако этот эффект уравновешивается щелочью, освобожденной в результате увеличения резорбции костной ткани и реабсорбции бикарбоната, усиленной благодаря гиперкальциемии. В конечном итоге метаболический ацидоз может развиться лишь при очень высокой концентрации ПТГ в крови. Патогенез первичного гиперпаратиреоза представлен на *рис. 2.1*.

Клиническая картина

В зависимости от преобладающего поражения той или иной системы выделяют несколько клинических форм ПГПТ: костную, висцеральную или смешанную.

Костные проявления

- Общая мышечная слабость, утомляемость.
- Боль в костях, усиливающаяся при движении.

- Длительно заживающие малоболезненные переломы (чаще бедренных, тазовых, плечевых костей, ребер).
- Образование ложных суставов.
- Деформация скелета, уменьшение роста.
- Медлительная, раскачивающаяся «утиная» походка.
- Бочкообразной формы грудная клетка.
- Булавовидные вздутия на месте реберных кист.
- Жажда, полиурия.
- Расшатывание и выпадение зубов.

Морфологическим субстратом костных изменений при ГПТ может оказаться фиброзно-кистозная остеодистрофия (ФКО) — классическое, но в настоящее время редкое проявление ПГПТ. Чаще в бедренных костях, костях таза, предплечье, плече, голени развиваются остеолитические кисты. Макроскопически кисты заполнены геморрагическим содержимым, так называемые бурые опухоли. Субпериостальная резорбция концевых фаланг кистей является самым показательным рентгенологическим признаком ФКО. Такие изменения костной ткани возможны только при длительном тяжелом течении ПГПТ. Часто возникают патологические переломы бедренной, плечевой, тазовых костей, нередко множественные переломы ребер. Консолидация переломов происходит с медленным образованием большой костной мозоли, хорошо видной на рентгенограмме.

При денситометрии выявляют значительно сниженную минеральную плотность костной ткани. Исследовать следует кости с толстым кортикальным слоем (предплечье, бедро, позвоночный столб).

Гиперкальциемия также становится причиной развития псевдоподагры, когда вследствие хондрокальциноза чаще всего поражаются лучезапястные и коленные суставы.

Висцеральные проявления

При ПГПТ развивается одно из самых серьезных и опасных осложнений — нефролитиаз, которое встречается у 15–20% больных. В то же время примерно 5% пациентов с нефролитиазом страдают ПГПТ. Большинство камней у больных с гиперпаратиреозом состоит из оксалата кальция. Непосредственная причина образования этих камней — гиперкальциурия. При нефролитиазе концентрацию ПТГ следует определять даже у пациентов с нормальной концентрацией кальция в крови, потому что гиперкальциемия может быть неустойчивой и выявляться только многократными измерениями.

Почечная недостаточность может развиваться как в результате нефролитиаза, так и в результате нефрокальциноза и напрямую зависит от длительности и выраженности ПГПТ. Об этом свидетельствует повышение концентрации креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови.

Длительная выраженная гиперкальциемия может привести к обызвествлению клапанов сердца, гипертрофии левого желудочка. Возможно отложение кальция в стенках сосудов и снижение их эластичности. Длительное повышение концентрации ПТГ оказывает хронотропный и инотропный эффекты на сердце. Распространенность артериальной гипертензии при ПГПТ более высока, но причинно-следственная зависимость до конца не установлена.

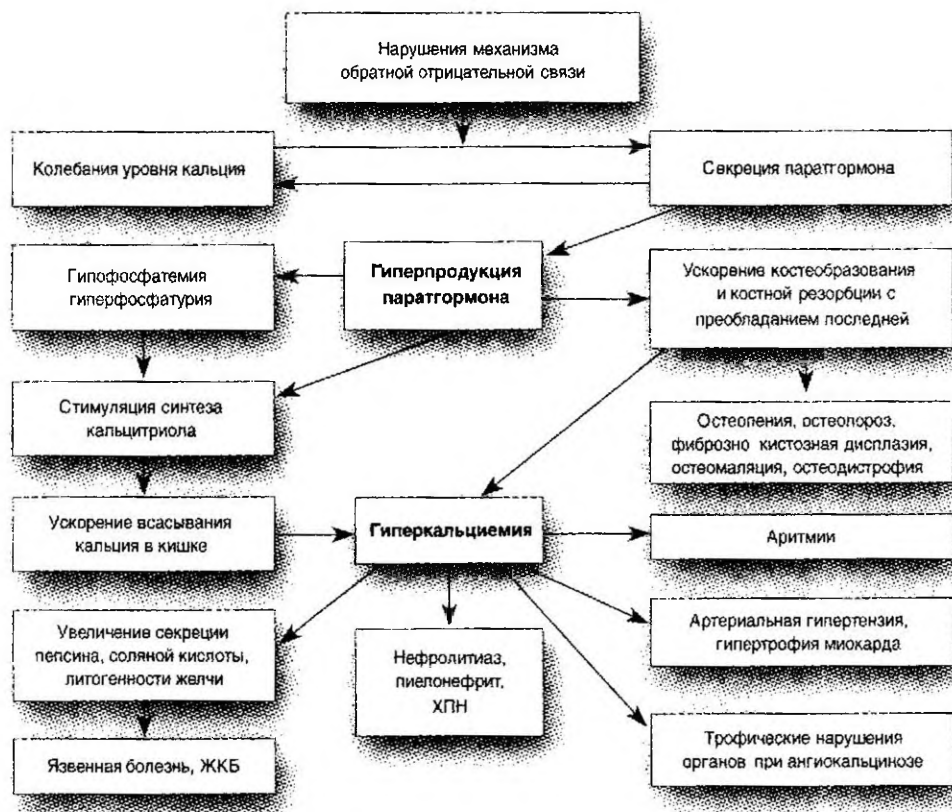


Рис. 2.1. Патогенез первичного гиперпаратиреоза.

Иногда у пациентов с ГПТ развивается нормохромная нормоцитарная анемия, которая регрессирует после хирургического лечения. Механизм до конца не выяснен, возможно, причина в фиброзных изменениях мозгового вещества костей скелета.

Высокая концентрация кальция нарушает нервно-мышечную проводимость и возбудимость мышечных волокон. В связи с этим возникают характерные нарушения на электромиограмме, а при биопсии мышечной ткани отмечается признаки миопатии.

При выраженной гиперкальциемии снижается память, развивается депрессия, иногда наблюдаются психозы, неврозы, спутанность сознания, сонливость, усталость, парестезии.

В результате прямого действия ПТГ на почки, у больного развиваются полиурия и полидипсия.

При поражениях ЖКТ помимо гиперкальциемии, сопровождающейся атеросклерозом и кальцификацией сосудов (трофический фактор), играет

может оставаться в пределах нормы или превышать ее незначительно, а при ПГПТ с выраженными клиническими проявлениями превышать норму в 2–5 и более раз.

ОЩЖ секретируют как интактную, активную фракцию ПТГ (аминокислоты с 1 по 84), так и неактивные фрагменты. Интактный ПТГ расщепляется в печени и почках на биологически активный N-концевой фрагмент и неактивный C-концевой фрагмент. Период полужизни и циркуляции этих фрагментов значительно превышает эти показатели для интактного ПТГ.

Удельный вес интактного ПТГ в циркуляции иммунореактивного ПТГ составляет от 5 до 30%, C-концевого (неактивного) фрагмента — от 70 до 95%, биологически активный N-концевой фрагмент представлен ничтожно малой частью — несколько десятых процента. Период полужизни интактного ПТГ сыворотки составляет 2–4 мин. Неактивный C-концевой фрагмент циркулирует до 40 мин.

Определение интактного ПТГ (фрагмент пептида с 1 по 84 аминокислоту) возможно иммунорадиометрическим методом (ИРММ) и иммунохемилюминесцентным методом (ИХЛМ). Оба метода показывают сходные результаты, однако иммунохемилюминесцентный занимает меньше времени и более экологичен. Другие методики определения ПТГ специфичны для средней части молекулы ПТГ, в связи с чем определяют не только интактный ПТГ, но и неактивные метаболиты (т.е. общую концентрацию ПТГ).

При нормокальциемии нормальный диапазон концентрации интактного ПТГ — 10–65 пг/мл (1–6,8 пмоль/л) и 18–120 пмоль/л для методов, определяющих суммарную общую концентрацию ПТГ. Результаты этих двух методов должны быть интерпретированы в зависимости от клинической ситуации. Безусловно, предпочтительнее определение интактного ПТГ, так как, во-первых, концентрация интактного ПТГ при ГПТ достаточно высока, а во-вторых, повышение общей концентрации ПТГ не специфично для ГПТ и встречается при гиперкальциемии иного (например, опухолевого) генеза.

Основное проявление ПГПТ — гиперкальциемия, в связи с чем дифференциальную диагностику проводят с другими гиперкальциемическими состояниями (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

Патологические состояния, характеризующиеся гиперкальциемией

Первичное поражение око- лощитовидных желез	а) первичный гиперпаратиреоз (аденома, рак или гиперплазия паращитовидных желез) б) гиперпаратиреоз в рамках синдрома МЭН
Злокачественные новообра- зования	а) остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости б) псевдогиперпаратиреоз при эктопической секреции ПТГ опухолью в) гематологические злокачественные процессы (миеломная болезнь, лимфома, лейкоз, лимфогранулематоз)
Почечная недостаточность	а) адинамическая костная болезнь б) третичный гиперпаратиреоз

Таблица 2.1. Окончание

Заболевания эндокринной системы	а) тиреотоксикоз
	б) акромегалия
	в) хроническая надпочечниковая недостаточность
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	—
Медикаментозные гиперкальциемии	а) передозировка витаминов D и A
	б) препараты лития
	в) тиазидные диуретики
	г) молочно-щелочной синдром
Иммобилизация	а) переломы костей
	б) соматические заболевания, сопровождающиеся длительной гиподинамией

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии оказываются ПГПТ и злокачественные новообразования. Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях может быть связана с продукцией опухолью ПТГ-подобного гормона (в некоторых источниках — ПТГ-подобного пептида). При этом клинические проявления могут выражаться в появлении костных литических метастазов. У пациентов с гиперкальциемией опухолевого генеза, как правило, низкая концентрация ПТГ, в отличие от пациентов с ПГПТ. Тем не менее в редких случаях может наблюдаться эктопическая продукция ПТГ опухолями яичников или легких.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ) характеризуется инактивирующей мутацией в кальций-чувствительном рецепторе в околощитовидных железах и в почках. Этому заболеванию свойственно наличие гиперкальциемии у родственников, особенно у детей, отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкальциемии (анорексии, миопатии, полиурии). Для СГГ, в отличие от ПГПТ, характерна гипокальциурия как в суточной экскреции, так и в разовой порции мочи натошак по отношению к концентрации креатинина, нормальная концентрация ПТГ обнаруживается у 85% пациентов. Пациентов с СГГ рассматривают как лиц с наследственным доброкачественным заболеванием, не нуждающихся в проведении паратиреоидэктомии.

Рекомендации по проведению дифференциальной диагностики ПГПТ с вторичным и третичным ГПТ представлены в *табл. 2.2*.

Таблица 2.2.

Концентрация паратиреоидного гормона, кальция и фосфора в крови при различных формах гиперпаратиреоза

	ПТГ	Кальций	Фосфор
Первичный	↑Н	↑	↓
Вторичный	↑↑	↓Н	↑Н
Третичный	↑↑↑	↑	↑Н

Примечания:

↓ — сниженная концентрация, Н — нормальный показатель, ↑ — повышенное содержание, ↑↑ — значительно повышенная, ↑↑↑ — резко повышенная (в 10–20 раз).

Топическая диагностика

К сожалению, в предоперационном периоде установить локализацию опухоли ОЩЖ возможно лишь у 80–85% больных. Обязательным для достижения этой цели должно быть использование сочетания УЗИ с частотой датчика 10 МГц и сцинтиграфии с ^{201}Tl или $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а в случае загрудинного расположения опухоли и КТ. Необходимо отметить, что радионуклидное исследование более информативно при аденомах и карциномах ОЩЖ, и, к сожалению, часто бессильно при гиперплазии ОЩЖ. В алгоритм топической диагностики большинство специалистов включают методику интраоперационного УЗИ. Наиболее актуальна проблема предоперационной и интраоперационной топической диагностики у больных с рецидивом ПГПТ, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство на ОЩЖ или на щитовидной железе. При проведении первичной операции опытный хирург в 90–95% случаев может установить локализацию опухоли интраоперационно.

Типичные диагностические ошибки

Основные ошибки в диагностике ПГПТ связаны, с одной стороны, с многообразием клинической картины, с другой — с отсутствием обязательного рутинного определения концентрации кальция и фосфора в крови при рецидивирующей язвенной болезни, мочекаменной болезни, инсипидарном (гиперосмолярном) синдроме.

- Достаточно часто у пожилых пациентов ПГПТ не диагностируют при наличии диффузного остеопороза, и они длительно лечатся по поводу остеопороза, необоснованно получая препараты кальция и витамина D.
- Зачастую врачи травматологи-ортопеды у пациентов с костной формой ПГПТ при наличии костных кист и эпюлидов ошибочно диагностируют костные опухоли (чаще всего остеобластокластомы) и необоснованно подвергают их хирургическому лечению.
- Поздно диагностируют висцеральные формы ПГПТ, протекающие с клинической картиной рецидивирующей почечно-каменной болезни, когда пациенты годами и десятилетиями наблюдаются у урологов, подвергаются многочисленным оперативным вмешательствам. К сожалению, на обследование к эндокринологам их направляют уже при развитии ХПН, когда при дообследовании выявляют гиперпаратиреоз с аденомой, как правило первичный, иногда на стадии трансформации в третичный. Хирургическое лечение в таких случаях не дает такого положительного эффекта, как у пациентов без ХПН.
- При выраженной картине инсипидарного синдрома, несмотря на наличие миопатии, почечных или костных проявлений, выставляют диагноз несахарного диабета, и пациенты долго и безуспешно получают адиуретин[®] или минирин[®] (десмопрессин), а признаки ПГПТ продолжают прогрессировать.

Лечение

Медикаментозное лечение

В том случае, когда отсутствуют показания к операции, при бессимптомном или малосимптомном ПГПТ, а также когда оперативное лечение невозможно по

каким-либо соображениям (например, тяжелые сопутствующие заболевания), возможно медикаментозное лечение.

- Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе приводит к уменьшению скорости резорбции костной ткани. Тем не менее, учитывая осложнения (увеличение риска развития рака молочной железы и ишемической болезни сердца), эта терапия не должна быть основной для женщин с ГПТ.
- Высокоэффективно лечение бисфосфонатами — мощными ингибиторами резорбции кости. Доказано, что применение этих препаратов на протяжении нескольких лет повышает минеральную плотность костной ткани, в том числе у пациентов с выраженными нарушениями остеогенеза.
- Возможно, основное место в лечении ГПТ займут «кальциймиметики» (модуляторы кальциевых рецепторов). Препараты эффективно снижают концентрацию ПТГ, лишь незначительно изменяя концентрацию кальция и фосфора. Они доказали эффективность в лечении малоактивных форм ГПТ.

В сочетании с фармакотерапией необходимо принимать профилактические меры, а также исключить те факторы, которые усугубляют течение ГПТ:

- следует отказаться от приема тиазидных диуретиков, карбоната лития;
- стоит повысить уровень физической активности для уменьшения резорбции костной ткани;
- для снижения риска нефролитиаза необходимо следить за адекватным диурезом (употреблять 1200–1500 мл воды в сутки);
- необходима умеренная кальциевая диета (1000 мг/сут) — неадекватное поступление кальция с пищей нежелательно, так как недостаток его может привести к увеличению секреции ПТГ, а избыток — усилить гиперкальциемию, особенно на фоне приема активных форм витамина D;
- необходимо принимать витамин D (400–600 МЕ ежедневно), так как его дефицит стимулирует выработку ПТГ.

При динамическом наблюдении необходимо раз в 6 мес контролировать концентрацию кальция в крови и моче, каждые 12 мес определять концентрацию креатинина в крови, выполнять денситометрию.

При гиперкальциемическом кризе лечение начинают с инфузионной терапии. После восстановления объема внеклеточной жидкости и устранения гипокалиемии следует установить причину гиперкальциемии и, если нет почечной недостаточности, назначить фуросемид (для усиления экскреции кальция). Во многих случаях инфузионная терапия (до 8 л в сутки) и внутривенное введение фуросемида (по 100 мг 2 раза в сутки) позволяют нормализовать концентрацию кальция в крови. Независимо от причины гиперкальциемии, эффективны короткие курсы митомидина (25 мкг/кг массы тела в сутки внутривенно), кальцитонина (4 ЕД/кг массы тела подкожно каждые 12 ч), фосфата калия или фосфата натрия (внутривенно). При надпочечниковой недостаточности, гипервитаминозах А и D, а также при саркоидозе назначают глюкокортикоиды. Для длительного лечения назначают фосфат калия или натрия внутрь. Препараты можно принимать до тех пор, пока концентрация фосфата в сыворотке остается в пределах нормы (или даже несколько превышает верхнюю границу нормы) и сохраняется нормальная функция почек. Для лечения пожилых женщин иногда используют эстроге-

ны в сочетании с фуросемидом и фосфатами. У некоторых больных весьма эффективны бисфосфонаты.

Оперативное лечение

Показания к паратиреоидэктомии

Паратиреоидэктомия (ПТЭ) не входит в число неотложных хирургических вмешательств; ее проводят после того, как установлен и окончательно подтвержден диагноз. Операция показана при клинически явном ПГПТ с признаками поражения органов-мишеней, что подтверждено с помощью инструментальных методов исследования. Выявление бессимптомного ГПТ чаще происходит случайно на основании изменений лабораторных показателей (повышение концентрации кальция, ПТГ, щелочной фосфатазы, гиперкальциурия и т.д.), обнаружения увеличенной (увеличенных) ОЦЖ или при изменениях в органах и системах, на основании чего можно заподозрить наличие ГПТ. Пациенты с малосимптомным или бессимптомным ГПТ как и с ПГПТ чаще всего имеют одну аденому ОЦЖ.

Показания к паратиреоидэктомии при бессимптомном гиперпаратиреозе

- Повышение концентрации кальция в крови на 0,25 ммоль/л и более от верхней границы нормы.
- Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин.
- Прогрессирующий остеопороз (Tscore < -2,5).
- Возраст моложе 50 лет.
- Невозможность дальнейшего динамического наблюдения.

Противопоказания для оперативного лечения стандартные (наличие тяжелых сопутствующих заболеваний). В этом случае проводят консервативное лечение.

Беременных с ПГПТ оперируют во II триместре. При гиперкальциемическом кризе операцию начинают немедленно после подтверждения диагноза (предварительно восстанавливают объем внеклеточной жидкости и нормализуют диурез).

Объем операции

Адекватность хирургического вмешательства верифицируют с помощью интраоперационного исследования интактного ПТГ сыворотки через 15–30 мин после выполнения запланированного объема операции. Операцию считают успешной при снижении концентрации интактного ПТГ более чем на 50% (в том числе и при малосимптомных формах ПГПТ).

Наиболее предпочтительный алгоритм определения адекватного объема вмешательства (по результатам ревизии)

- Если выявлено увеличение одной железы, что встречается у 85% больных ПГПТ, удаляют пораженную железу. Если при интраоперационном определении концентрации ПТГ не происходит его снижения, необходимо провести дополнительную ревизию остальных ОЦЖ.
- При синдромах МЭН 1-го и 2-го типа и при гиперплазии всех ОЦЖ (12% случаев) возможны два тактических варианта:
 - первый — удаляют 3 железы и проводят субтотальную резекцию четвертой, наименьшей по размеру и наиболее доступной железы;

- второй вариант — удаляют все железы и проводят аутотрансплантацию ткани одной, наименее измененной железы, в мышцу предплечья.
- Если опухоль прорастает в окружающие ткани, следует заподозрить рак ОЩЖ. В этом случае пораженную железу удаляют вместе с долей щитовидной железы, рассматривают вопрос о регионарной лимфаденэктомии. Рак ОЩЖ нужно исключить у каждого больного с тяжелой гиперкальциемией и пальпируемой ОЩЖ.

При выполнении субтотальной ПТЭ или ПТЭ с аутотрансплантацией необходимо срочное гистологическое исследование удаленных ОЩЖ. Проведение этого исследования продиктовано необходимостью криоконсервации микроскопически наименее измененных ОЩЖ (при развитии стойкого гипопаратиреоза проводят трансплантацию фрагментов удаленных ОЩЖ в мышцу).

Ключ к выбору адекватного объема оперативного лечения ПГПТ в руках опытного хирурга — сочетание предоперационного УЗИ, сцинтиграфии и интраоперационного УЗИ. Чувствительность комплексного сочетания этих методов достигает 99%.

Чувствительность интраоперационного определения концентрации ПТГ достигает 99,5%. Применение этого метода позволяет снизить число рецидивов ПГПТ в 3–5 раз.

Среди осложнений ПТЭ необходимо отметить кровотечение, повреждение возвратного гортанного нерва, персистирующий гипопаратиреоз. У больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией с поражением костей, может развиваться синдром «голодных костей» — тяжелая гипокальциемия, вызванная быстрым поглощением кальция остеобластами. Редким осложнением становится гипомagneмия, возникающая менее чем у 2% больных.

Прогноз

Большинство клинических симптомов ПГПТ после успешного оперативного вмешательства подвергается обратному развитию. После хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперсекреции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. Так, концентрация кальция в крови возвращается к норме через несколько часов (максимум несколько дней) после операции. После адекватно проведенного хирургического лечения в большинстве случаев в течение 6–12 мес (и более) имеет место гипокальциемия, требующая применения витамина D или его активных метаболитов, и препаратов кальция. Гипофосфатемия и высокая активность щелочной фосфатазы нормализуются в течение 6–8 мес.

У 90% пациентов с нефролитиазом камнеобразование прекращается.

Значительно улучшается состояние костной системы. В течение года после ликвидации ПГПТ наблюдается значительное увеличение минеральной плотности костной ткани (на 14–25%), у трети больных эти показатели нормализуются, а остальные пациенты с остеопорозом переходят в категорию остеопении. Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к хронической почечной недостаточности.

Вторичный гиперпаратиреоз

Эпидемиология

Наиболее частая причина развития вторичного гиперпаратиреоза — ХПН. Частота встречаемости вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХПН, получающих лечение перитонеальным или гемодиализом, составляет от 45 до 70%. Адинамическая костная болезнь (АКБ), проявляющаяся понижением концентрации ПТГ, не соответствующим фазе ХПН, отмечается у 25–30% пациентов. Наиболее часто АКБ развивается у пациентов с ХПН на фоне сахарного диабета. У пациентов с ХПН на додиализной стадии также высока частота вторичного гиперпаратиреоза. Около 60% пациентов с концентрацией креатинина от 150 до 400 мкмоль/л имеют концентрацию интактного ПТГ более 200 пг/мл.

Этиология

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) характеризуется избыточной секрецией ПТГ в ответ на гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкую концентрацию кальцитриола. Все это имеет место при ХПН, которая остается наиболее частой причиной ВГПТ. К другим, более редким, причинам ВГПТ относятся мальабсорбция пищевого кальция при заболеваниях ЖКТ, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, высокая экскреция кальция почками.

Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности

Уменьшение массы действующих нефронов при ХПН ведет к гиперфосфатемии, сопровождающейся реципрокным снижением концентрации ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют синтез ПТГ ОЩЖ. Кальций воздействует на процессы синтеза ПТГ через кальциевые рецепторы, представленные в ОЩЖ, количество и чувствительность которых прогрессивно уменьшаются. При нарастании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, а также уменьшается число рецепторов к кальцитриолу в ОЩЖ. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность костей скелета к действию ПТГ, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. Дефицит кальцитриола уменьшает всасывание кальция в кишечнике, приводит к гипокальциемии и развитию остеомалации. Гипокальциемия дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что способствует усиленной костной резорбции и разрушению кости. Длительная стимуляция секреции ПТГ приводит к гиперплазии ОЩЖ. С течением времени в гиперплазированных железах появляются клетки, автономно продуцирующие ПТГ, развивается аденоматозная трансформация ОЩЖ, что является сутью третичного ГПТ. Необходимо понимать, что основным диагностический симптом третичного ГПТ — гиперкальциемия (при отсутствии передозировки препаратов кальция), так как именно гиперкальциемия указывает на отсутствие обратной отрицательной связи в выработке ПТГ ОЩЖ. Для постановки диагноза третичного ГПТ наличие макроскопически «лидирующей» аденомы

необязательно. Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности представлен на *рис. 2.3*.

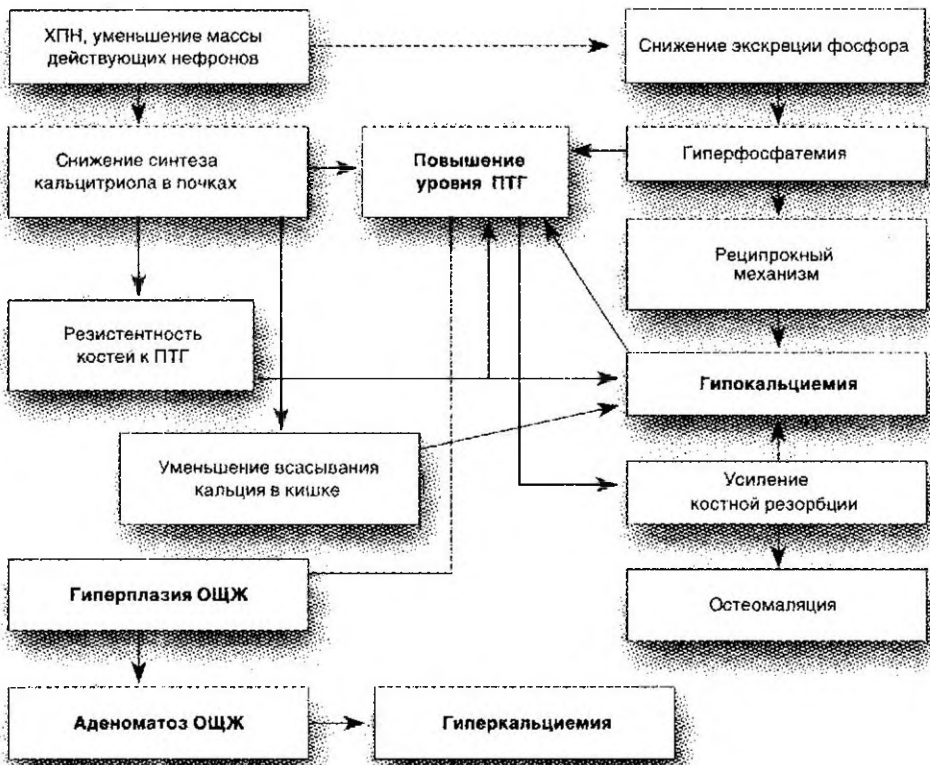


Рис. 2.3. Патогенез вторичного и третичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности.

Клиническая картина

К основным формам почечных остео дистрофий, обусловленных развитием ВГПТ, относятся фиброзный остеит и остеомаляция.

Фиброзный остеит

Заболевание длительно протекает бессимптомно. С прогрессированием заболевания могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия. При тяжелом гиперпаратиреозе возникают переломы костей, костные деформации. Усугубляется анемия, обусловленная, с одной стороны, фиброзом костного мозга, с другой — нарушением синтеза

эритропоэтина при ХПН. Для стадии ВГПТ, протекающей с проявлениями фиброзного остейта, характерна высокая концентрация ПТГ (более 500 нг/мл), высокая активность щелочной фосфатазы, гиперфосфатемия.

Остеомаляция

Характеризуется прежде всего нарушениями минерализации, при этом процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности ВГПТ достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомаляции проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия, который попадает туда при приеме содержащих алюминий гелей, некоторых растворов и с неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. В настоящее время алюминиевый генез остеомаляции встречается редко. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением центральной нервной системы. Изменения в костях могут доходить до угнетения кроветворения. Энцефалопатия варьирует от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Определение в крови концентрации фосфора, общего и ионизированного кальция, общей активности щелочной фосфатазы, концентрации ПТГ позволяет оценить тяжесть нарушений фосфорно-кальциевого обмена, их направленность. Эти диагностические исследования обязательны для определения лечебной тактики и динамического контроля эффективности проводимого лечения. При ВГПТ наблюдается умеренная гипокальциемия или нормальная концентрация общего кальция. Учитывая возможность гипопротеинемии, нарушений кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях, приводящих к ВГПТ (ХПН, синдром мальабсорбции и др.), обязательно следует определять концентрацию ионизированного кальция. Содержание фосфора в крови при ВГПТ, обусловленным ХПН, чаще повышено. При ВГПТ, этиологической причиной которого стало заболевание ЖКТ, концентрация фосфора в крови обычно нормальная или пониженная.

Оценивать секрецию ПТГ у пациентов с ХПН следует путем определения концентрации интактного (1–84) ПТГ методом радиоиммунологического анализа или иммунофлюоресценции. Для поддержания процесса ремоделирования костной ткани у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2–3 раза выше, чем у здоровых — примерно 130–260 пг/мл. Наиболее информативным для прогноза тяжести ВГПТ считают определение концентрации ПТГ и активности ЩФ, а также произведения концентрации кальция на концентрацию фосфора в крови. Произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора в норме должно быть до 4,5 при измерении в миллимолях на литр (ммоль/л).

Для определения показателей костного метаболизма определяют интенсивность образования и резорбции костной ткани по концентрации соответствующих маркеров в крови.

- Маркеры костного образования.
 - Концентрация остеокальцина.
 - Активность щелочной фосфатазы и ее костной изоформы (наиболее информативный маркер). При активности щелочной фосфатазы в крови >27 ЕД/л прогностическая ценность повышения концентрации ПТГ (более, чем 260 пг/мл) в диагностике высокообменной костной патологии (характерной для ВГПТ) возрастает с 84 до 94%.
 - Пропептид коллагена I типа (всегда повышен при терминальной стадии ХПН).
- Маркеры костной резорбции.
 - Активность кислой тартрат-резистентной фосфатазы.
 - Карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа (определяются в значительно повышенных концентрациях у пациентов с терминальной стадией ХПН) — определение их концентрации пока имеет лишь теоретическое значение.

Диагностика костных нарушений

- **Остеоденситометрия** выявляет снижение костной плотности при потерях минеральной массы кости от 3–5%, исследование относится к ранним диагностическим тестам. Наиболее информативна *двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия* с измерением минеральной плотности костной ткани в проксимальных отделах бедренной кости и костях предплечья, то есть в участках скелета с преобладанием кортикальной костной ткани.
- **Рентгенологическое обследование** — рентгенография кистей, костей таза, позвонков, трубчатых костей позволяет выявить признаки гиперпаратиреоза, остеопороза или остеомаляции и таким образом помогает в дифференциальной диагностике почечных остеодистрофий в стадии клинических проявлений.
- **Костная биопсия с морфометрией, тетрациклиновым тестом и окраской на алюминий** — «золотой стандарт» точной диагностики почечных остеодистрофий, позволяет исключить опухолевый характер поражения костей.

Топическая диагностика

Изменения ОЩЖ, выявляемые с помощью лучевых методов исследования, при ВГПТ в целом не отличаются от таковых при ПГПТ. В комплексном обследовании используют УЗИ, радионуклидные методы, КТ, МРТ. К особенностям топической диагностики ВГПТ относится обязательная ревизия всех зон возможного расположения ОЩЖ независимо от данных предшествующих методов. Большинство специалистов указывают на обязательное использование интраоперационного УЗИ. Необходимо обратить внимание, что предоперационная топическая диагностика наиболее актуальна при рецидивирующем ВГПТ на шее, требующем повторного оперативного лечения. При подозрении на рецидив ВГПТ, причиной которого стал аутотрансплантат, дифференциальную диагностику проводят с помощью скинтиграфии.

Дифференциальная диагностика — см. *табл. 2.2*.

Лечение

Консервативная терапия

ВГПТ может начинаться на достаточно ранних, додиализных стадиях развития ХПН, уже при снижении клиренса креатинина (скорости клубочковой фильтрации) ниже 60 мл/мин, что часто недооценивают и вовремя не назначают профилактическое лечение активными метаболитами витамина D. Стратегическими целями консервативного лечения при ВГПТ следует считать:

- предотвращение или замедление развития костных осложнений;
- предотвращение или замедление развития сосудистых осложнений;
- достижение нормального (при патологии ЖКТ) или оптимального (при ХПН) содержания ПТГ;
- нормализация содержания кальция и фосфора в крови.

Методы профилактики и лечения гиперфосфатемии у больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности

- Ограничение потребления фосфора с пищей.
- Прием карбоната кальция. Начальная доза 0,5–1,0 г элементарного кальция внутрь 3 раза в сутки во время еды. Дозу можно увеличивать каждые 2–4 нед под контролем концентрации фосфора до оптимальной дозы — 2,0 г/сут (максимальная доза — 6,0 г/сут). Не следует применять цитрат кальция и другие препараты, в состав которых входит цитрат, так как они способствуют всасыванию алюминия в кишечнике.
- Прием препарата, связывающего фосфаты, — севеламера. Его механизм действия заключается в связывании фосфатов в ЖКТ, благодаря чему снижается содержание фосфора в крови пациентов с ХПН, находящихся на лечении гемодиализом. Кроме того, севеламер снижает концентрацию общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.
- Употребление связывающих фосфаты антацидов (в настоящее время применяют редко) при выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств. Их можно назначать курсом до 1 мес.
- Следует избегать развития гипофосфатемии.

Показания к приему активных метаболитов витамина D

- Гипокальциемии.
- ВГПТ.
- Остеомаляция.
- ХПН у детей.
- Проведение противосудорожной терапии у больных с ХПН.
- Проксимальная миопатия.

Дозы активных метаболитов витамина D зависят от тяжести ВГПТ, возникновения побочных эффектов и подбираются индивидуально. Применяют как альфакальцидол, так и кальцитриол. Различают следующие режимы введения: ежедневный (постоянный), интермиттирующий, пульс-терапия (недельную дозу препарата вводят 1–2 раза в неделю). Пульс-терапию можно осуществлять как пероральными формами, так и препаратами для внутривенного введения. Постоянная и интермиттирующая схемы лечения одинаково эффективны для снижения концентрации ПТГ. Внутривенная пульс-тера-

пия наиболее эффективна при тяжелых формах ВГПТ и при концентрации ПТГ более 600 нг/мл.

В зависимости от исходной концентрации ПТГ необходимо назначать различные дозы активных метаболитов витамина D. Так, при ПТГ от 260 до 400 нг/мл назначают по 1,5 мкг альфакальцидола в неделю; при ПТГ от 400 до 800 — по 2,5 мкг; при повышении концентрации ПТГ более 800 нг/мл — до 4,0 мкг.

Возможно применение следующих схем витаминотерапии:

- альфакальцидол внутрь по 1,0–4,0 мкг в неделю в режиме ежедневного приема (или через день) или пульс-терапии 1–2 раза в неделю, длительно;
- кальцитриол внутрь по 0,75–4,0 мкг в неделю в режиме ежедневного приема (или через день) или пульс-терапии 1–2 раза в неделю, длительно;
- кальцитриол внутривенно по 2–4 мкг 2 раза в неделю в течение 2–4 мес, затем перевод на пероральную терапию.

В начале терапии альфакальцидолом или кальцитриолом и при подборе дозы необходимо контролировать концентрацию общего и ионизированного кальция и фосфора в плазме крови каждые две недели, ПТГ — 1 раз в 3 мес. Подбор дозы обычно занимает 4–8 нед, во время которых концентрация кальция в плазме стремится к повышению. При возникновении умеренной гиперкальциемии следует снизить дозу активных метаболитов витамина D в два раза, при выраженной гиперкальциемии — временно отменить.

Новые препараты витамина D: 22-оксикальцитриол, парикальцитриол, 1-альфа-гидроксивитамин D₂ пока в РФ не зарегистрированы.

Кальцимитетики — модуляторы рецепторов к кальцию — эффективно снижают концентрацию ПТГ при незначительных изменениях концентрации кальция и фосфора. В экспериментах на животных было показано, что кальцимитетики через кальциевые рецепторы на клетках костей вызывают обратное развитие фиброзного остеоита. Проведенные с участием 1000 пациентов с ВГПТ, получающих лечение гемодиализом, плацебо-контролируемые исследования препарата цинакальцет в дозе от 30 до 180 мг ежедневно показали существенное снижение концентрации ПТГ и кальция в крови.

Побочные эффекты консервативной терапии:

- при приеме препаратов солей кальция могут наблюдаться запоры, обострение мочекаменной болезни, редко — гиперкальциемия;
- на фоне приема препаратов витамина D — гиперкальциемия, повышение концентрации мочевины или креатинина в крови, расстройства стула, тошнота, сонливость;
- при приеме севеламера — вздутие живота, запоры, боли в животе, тошнота, аллергические реакции.

Необходимо помнить, что недопустимо назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола и кальцитриола) при гиперфосфатемии и гиперкальциемии. Произведение концентрации кальция на концентрацию фосфора не должно превышать 70 мг/дл (6 ммоль/л), иначе резко возрастает риск метастатической кальцификации.

Оперативное лечение

Выявление только гиперплазии ОЦЖ при умеренно повышенной концентрации ПТГ, которую можно регулировать путем назначения препаратов активных метаболитов витамина D, не следует считать показанием к ПТЭ.

При неэффективности консервативного лечения ВГПТ применяют как хирургическую, так и нехирургическую ПТЭ.

К нехирургической ПТЭ относят чрескожные склерозирующие инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазированные ОЦЖ под контролем УЗИ. Как первичный вариант хирургического лечения склеротерапия признана малоэффективной, однако при рецидивирующем ВГПТ, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений, малоинвазивные процедуры, направленные на циторедукцию, можно рассматривать как альтернативу хирургическому вмешательству.

Показания к оперативному лечению

При ВГПТ с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ОЦЖ хирургическое вмешательство показано при:

- постоянно повышенной концентрации кальция в крови (т.е., строго говоря, при формировании третичного ГПТ);
- росте величины произведения концентрации кальция на концентрацию фосфора в сыворотке крови до 6,0–6,9 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфата;
- прогрессирующем поражении скелета, обусловленным ВГПТ;
- постоянном, мучительном и не поддающемся обычным методам лечения зуде;
- кальцифилаксии.

Цели хирургического лечения

- Достичь оптимальной концентрации ПТГ в зависимости от стадии ХПН: на додиализных стадиях ПТГ может быть повышен двукратно по отношению к верхней границе нормы, при проведении гемодиализа или перитонеального диализа возможно повышение в 2–3 раза.
- Нормализовать содержание кальция и фосфора в крови и достичь значения произведения их концентраций в пределах 4–5.
- Ликвидировать зуд, уменьшить мышечную слабость.
- Стабилизировать МПКТ по данным денситометрии и предотвратить появление новых патологических переломов костей.

Объем хирургического лечения

Среди возможных объемов оперативного вмешательства при ВГПТ рассматривают:

- удаление трех желез и субтотальную резекцию четвертой, наименьшей по размеру и наиболее доступной железы, оставляя примерно 50 мг ткани (масса нормальной железы);
- тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией одной из наименее измененных желез в мышцу предплечья;
- тотальную ПТЭ.

Прогноз

Прогноз ВГПТ зависит от течения, длительности и адекватности лечения основного заболевания. Большая часть пациентов с ХПН к моменту диагностики ВГПТ имеет инвалидность I и II групп. Однако своевременно начатое и адекватное лечение ВГПТ с хорошо организованным мониторингом позволя-

ет улучшить качество жизни пациентов и предотвратить развитие переломов костей.

Прогноз после ПТЭ благоприятный: исчезают боли в костях, зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии. После операции возможны следующие осложнения:

- гипокальциемия, требующая постоянного приема препаратов кальция, альфакальцидола или кальцитриола;
- повреждение возвратного гортанного нерва;
- неспецифические осложнения (кровотечение, нагноение и т.д.).

Частота рецидивов ВГПТ после паратиреоидэктомии колеблется от 15 до 40%, так как с помощью операции невозможно устранить основную причину заболевания, и при сохранении даже небольшого объема паратиреоидной ткани возможно повторное развитие гиперплазии ОЩЖ.

Список литературы

1. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В. и др. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом // *Остеопороз и остеопатии* 2004; 1: 6-10.
2. Arnold A., Shattuck T.M., Mallya S.M. et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism // *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N30.
3. Bartsch D., Nies C., Hasse C., Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism // *Br J Surg* 1995; 82: 926.
4. Fuleihan Gel-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia // *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N51.
5. Fuleihan Gel-H., Heath H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism // *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*, Bilezikian J.P., Marcus R., Levine M.A. (Eds), Academic Press, San Diego 2001. p. 607.
6. Hendy G.N. Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism // *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 297.
7. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1.
8. Marx S.J. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders // *N Engl J Med*. 2000 343: 1863-1875.
9. Mollerup C.L. and Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after succesful parathyroidectomy // *World J. Surg.* 1999; 23 (2): 173-176.
10. Namba N., Ozono K. Management of hypoparathyroidism // *Clin Calcium*. 2005, 15(12): 17-22.
11. Nussbaum S.R., Gaz R.D., Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone // *N Engl J Med* 1990; 323: 1324.
12. Page C., Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases // *J Laryngol Otol*. 2007, 121(3): 237-41.
13. Potts J.T. Jr. Primary hyperparathyroidism. In "Metabolic Bone Disease" 3rd ed., editors L.V.Avioli and S.M.Krane. San Diego, CA: Academic Press, 1997 (354).

Раздел 3. Заболевания надпочечников

Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В., Газизова Д.О.

Эндогенный гиперкортицизм

Синдром Кушинга (гиперкортицизм) — это комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм. Наиболее частой причиной синдрома Кушинга становится экзогенный прием глюкокортикоидов, в связи с чем перед проведением диагностических исследований крайне важно исключить возможные варианты попадания в организм глюкокортикоидов.

Эндогенный гиперкортицизм представлен двумя формами: АКТГ-зависимой (80%) и АКТГ-независимой (15–20%). Наиболее частой причиной АКТГ-зависимого гиперкортицизма становится кортикотропинома гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга, гиперкортицизм центрального генеза), реже — эктопическая опухоль, продуцирующая АКТГ или, крайне редко, КРГ. Среди больных с АКТГ-независимым гиперкортицизмом в подавляющем большинстве случаев причиной заболевания служит образование коры надпочечника (кортикостерома или, реже, адренокортикальный рак). АКТГ-независимая гиперплазия надпочечников (как мелко-, так и крупноузловая) — узловая гиперплазия пучковой зоны коры надпочечников в результате избыточного, либо неадекватного действия различных факторов, например, вследствие нестандартной экспрессии рецепторов в коре надпочечников к различным гормонам (гастроинтестинальному полипептиду, лютеинизирующему или фолликулостимулирующему гормону и т.д.). К наследственным формам гиперплазии надпочечников относится мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников (одно- либо двусторонняя) в рамках синдром Карни и МакКьюна–Олбрайта (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Этиологическая классификация гиперкортицизма

I. Эндогенный гиперкортицизм	
АКТГ-зависимый	Около 85% случаев
Болезнь Иценко–Кушинга (опухоль гипофиза или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза)	68%
Эктопическая секреция АКТГ (нейроэндокринные опухоли легких, карциноид бронхов, тимуса, поджелудочной железы, феохромоцитомы, медулярный рак ЩЖ)	12%
Эктопическая продукция КРГ	<1%
АКТГ-независимый	Около 15% случаев
Кортикостерома надпочечника	10%
Карцинома надпочечника	8%
Мелкоузловая гиперплазия коры надпочечников (одно- либо двусторонняя), спорадическая, либо в рамках синдрома Карни (сочетание с миксомой предсердия, гиперпигментацией кожи, другими эндокринными опухолями, опухолями периферических нервов)	<1%

Таблица 3.1. окончание

Крупноузловая двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, спорадическая либо вследствие наличия эктопированных рецепторов к гастроинтестинальному полипептиду, лютеинизирующему или фолликулостимулирующему гормону, гастрин-ингибирующему полипептиду, вазопрессину, агонистам β -адренорецепторов, IL-1, иммуноглобулином и др.	<1%
Узелковая гиперплазия в рамках синдрома МакКьюна–Олбрайта (множественная фиброзная остеодисплазия, преждевременное половое развитие, пигментные пятна на коже)	Очень редко
Субклинический синдром Кушинга — «неполный» синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при образованиях надпочечников	5–20% пациентов с инциденталомой
II. Экзогенный гиперкортицизм — наиболее частая причина гиперкортицизма	
Вследствие длительного приема синтетических глюкокортикоидов (перорально, парентерально, ингаляционно, местно)	—
III. Функциональный гиперкортицизм (псевдо-Кушинг): ритм секреции глюкокортикоидов сохранен, но могут быть клинические признаки гиперкортицизма	
Депрессия и другие психические расстройства	1%
Алкоголизм	<1%
Также встречается при ожирении, гипоталамическом синдроме, некомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях печени, беременности	

Клиническая картина

Среди инциденталом надпочечника (т.е. когда образование выявлено случайно) редко встречаются опухоли с выраженной гиперпродукцией кортизола. При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топическое и гормональное исследования проводят целенаправленно для диагностики клинического варианта заболевания (поражения надпочечников, гипофиза, верифицирования синдрома эктопической секреции АКТГ и др.).

Клинические признаки гиперкортицизма:

- диспластическое ожирение (перераспределение подкожно-жировой клетчатки с отложением жира в надключичных областях, в области шейного отдела позвоночника, при сравнительно тонких конечностях, «лунообразное лицо»);
- трофические изменения кожи, появление багровых стрий более 1 см шириной;
- артериальная гипертензия;
- вторичный гипогонадизм (ранний симптом, может проявляться нарушением менструального цикла, снижением либидо);
- нарушение углеводного обмена (стероидный сахарный диабет);
- проксимальная миопатия (мышечная слабость, атрофия мышц);
- оппортунистические и грибковые инфекции вследствие вторичного иммунодефицита;
- остеопороз позвоночника (при наличии остеопении в молодом возрасте необходимо исключение наследственных форм надпочечниковой гиперплазии);
- нефролитиаз и воспалительные изменения в почках;

- энцефалопатия, психические расстройства;
- гирсутизм — проявление АКТГ-зависимых форм синдрома Кушинга, обычно отсутствует при доброкачественных образованиях надпочечника, секретирующих только кортизол, встречается при аденокортикальном раке;
- сочетание типичных признаков гиперкортицизма с резко выраженной мышечной слабостью, гиперпигментацией кожи, снижением массы тела (симптомокомплекс характерен для синдрома эктопической секреции АКТГ).

Из вышеперечисленных признаков наиболее специфичными следует считать («большие признаки»):

- наличие фиолетово-багровых стрий более 1 см шириной;
- легкую травматизацию кожи и подкожных сосудов;
- проксимальную миопатию;
- гиперемию лица;
- одновременное нарушение роста и увеличение веса у детей.

Диагностика

На первом этапе обследования необходимо *подтверждение или исключение наличия у пациента эндогенного гиперкортицизма*. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), такое обследование показано в следующих случаях:

- наличие несоответствующих возрасту патологических состояний: остеопороз, артериальная гипертензия у молодых;
- наличие нескольких прогрессирующих патологических симптомов, патогномоничных для гиперкортицизма;
- при сочетании нарушения роста и увеличения веса у детей;
- при наличии инциденталомы надпочечника.

Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (малая дексаметазоновая проба)

В основе пробы лежит подавление секреции АКТГ и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на прием дексаметазона. По данным исследований, проведенных Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B., Perry L., Sheridan B., чувствительность и специфичность теста составляют 95% и 80% соответственно при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л. Возможно амбулаторное проведение теста, при уверенности в том, что пациент примет таблетки вовремя.

Методика проведения

Пациент принимает 1 мг дексаметазона в 23 ч первого дня, в 8–9 ч утра следующего дня проводят забор крови на содержание кортизола. Для проведения теста не требуется определения исходной утренней концентрации кортизола для сравнения. В норме концентрация кортизола снижается ниже нижней границы нормы для данной лаборатории, обычно ниже 5 мкг/дл (<3 по рекомендациям других авторов) или 140 нмоль/л (100). Однако часть исследователей предлагают

использовать более жесткие критерии: подавление кортизола должно быть менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). Существует ряд лекарственных препаратов, влияющих на концентрацию кортизола в крови. Так, эстрогены, входящие в состав оральных контрацептивов, повышают содержание кортизолсвязывающего глобулина в крови. Поскольку в крови измеряют содержание общего кортизола, у 50% женщин, принимающих оральные контрацептивы, малая дексаметазоновая проба может быть ложноположительной. По возможности их следует отменить за 6 нед до исследования (табл. 3.2). Напротив, снижение концентрации кортизол-связывающего глобулина или альбумина может происходить при тяжелых соматических заболеваниях, а также при ХПН, и приводит к снижению результатов измерения общей концентрации кортизола в сыворотке крови.

Причины ложноположительных результатов

- Псевдокушингоидные состояния.
- Прием лекарственных препаратов (см. табл. 3.2).
- Нарушение порядка проведения пробы.
- Перекрестная реактивность.

Таблица 3.2.

Лекарственные препараты, влияющие на концентрацию кортизола в крови и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма

Механизм действия	Препараты
Препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона благодаря индукции фермента СYP3A4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифалентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона путем снижения активности фермента печени СYP3A4	Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин*
Препараты, повышающие концентрацию кортизол-связывающего глобулина (ложноположительное повышение концентрации кортизола крови)	Эстрогены, митотан
Препараты, прием которых приводит к ложноположительным результатам определения концентрации свободного кортизола в суточной моче	Карбамазепин, фенофибрат, синтетические глюкокортикоиды, препараты, ингибирующие 11 β HSD2 (препараты лакрицы, солодки, карбенаксолон [®])

48-часовой подавляющий тест с 2 мг дексаметазона

Некоторые авторы предпочитают использовать данный тест в качестве скринингового, особенно при подозрении на наличие псевдокушингоидного состояния, а также для исключения субклинического синдрома Кушинга.

Методика проведения

Дексаметазон назначают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, концентрацию кортизола определяют в 9 ч утра на третий день (через 6 ч после приема последней таблетки дексаметазона). В норме концентрация кортизола снижается менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

Определение концентрации свободного кортизола в слюне

Чувствительность и специфичность метода определения свободного кортизола в слюне в вечернее время при двукратном исследовании составляют 92–100 и 93–100% соответственно. В норме концентрация кортизола в слюне в 23–24 ч составляет менее 145 нг/дл (4 нмоль/л) (при использовании твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или масс-спектрометрии). Пока до конца не изучено влияние возраста пациентов и сопутствующих заболеваний на содержание кортизола в слюне. Однако, по данным Liu и соавт., при определении концентрации кортизола в слюне в 23.00 у мужчин старше 60 лет, 20% всех обследуемых и 40% страдающих сахарным диабетом в сочетании с АГ имеют как минимум один повышенный показатель. У пациентов, принимающих препараты лакрицы, использующих жевательный табак или курящих, а также на фоне стресса может определяться повышенная концентрация кортизола в слюне. Использование кремов или гелей для полости рта с глюкокортикоидами также может изменять результаты анализа.

Определение концентрации свободного кортизола в суточной моче

Пациентам необходимо объяснять правила сбора суточной мочи: первую порцию мочи после сна не собирают, а собираются все последующие, включая утреннюю порцию второго дня. Посуду для сбора мочи необходимо держать в холодильнике, но не замораживать. К ложноположительным результатам могут приводить избыточный прием жидкости (более 5 л в сутки), использование глюкокортикоидсодержащих препаратов, косметических средств, псевдокушингоидные состояния (при данных состояниях концентрация свободного кортизола в суточной моче редко превышает контрольные значения более чем в 4 раза). К ложному понижению содержания кортизола в моче может приводить снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин.

- Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность.
- 9% пациентов с эндогенным гиперкортицизмом имеют как минимум один результат определения концентрации свободного кортизола в суточной моче в пределах нормальных значений.

Недостатки метода

- Повышенную концентрацию свободного кортизола в суточной моче можно обнаружить у большого числа пациенток с синдромом поликистозных яичников.
- Большинство проблем связано с неправильным сбором мочи пациентами.
- При приеме препаратов, содержащих глюкокортикоиды, концентрация свободного кортизола в моче будет повышена (перекрестная реакция):
 - можно обнаружить низкую концентрацию дигидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) из-за подавления секреции АКТГ, что оказывается полезным дополнительным признаком экзогенного гиперкортицизма;
 - преднизолон и метилпреднизолон, в отличие от дексаметазона, обладают перекрестной реактивностью с кортизолом.

Концентрация кортизола в крови в полночь

Концентрация кортизола крови в 23 ч может служить в качестве дополнительного теста, в частности, у пациентов, принимающих антиконвульсанты, а также при получении сомнительных результатов малой дексаметазоновой пробы и содержания кортизола в суточной моче. Измерение концентрации кортизола в сыворотке крови в ночное время (23.00) можно проводить во время сна (кровь должна быть взята не позднее, чем через 5–10 мин после просыпания, предварительная катетеризация облегчает данную процедуру) либо в состоянии бодрствования. Для синдрома Кушинга характерно превышение концентрации кортизола в сыворотке крови 207 нмоль/л (7,5 мкг/дл) во время бодрствования, либо 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) в пробе, взятой во время сна.

Комбинированный тест: 48-часовой подавляющий тест с 2 мг дексаметазона с дополнительной стимуляцией кортикотропин-рилизинг-гормоном

Эту пробу можно использовать при сомнительных результатах определения концентрации свободного кортизола в суточной моче, а также при неоднозначных данных малой дексаметазоновой пробы и 48-часового теста с 2 мг дексаметазона. У некоторых пациентов с эндогенным гиперкортицизмом назначение дексаметазона может привести к адекватному снижению концентрации кортизола в ходе 48-часового теста с 2 мг дексаметазона. Однако если после приема дексаметазона ввести КРТ, то у лиц с эндогенным гиперкортицизмом содержание АКТГ и, соответственно, кортизола в крови будет повышаться (в отличие от случаев функционального гиперкортицизма и при отсутствии эндогенного гиперкортицизма).

Методика проведения

Дексаметазон назначают по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч (начало приема с 12 ч дня), КРТ в дозе 1 мкг/кг (максимально 100 мкг) вводят внутривенно в 8 ч третьего дня (через 2 ч после приема последней дозы дексаметазона). Определяют концентрацию кортизола в крови через 15 мин. Повышение концентрации кортизола более 1,4 мкг/дл (38 нмоль/л) подтверждает диагноз эндогенного гиперкортицизма.

В табл. 3.3 приведены тесты для диагностики эндогенного гиперкортицизма в особых клинических случаях.

Таблица 3.3.

Подтверждающие эндогенный гиперкортицизм тесты, применяемые в особых клинических случаях

Заболевание, состояние	Используемые методы исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма
Беременность	Суточный анализ мочи на свободный кортизол — в I триместре остается в норме, повышается во II и III триместре, однако повышение показателя более чем в 3 раза от верхней границы нормы подтверждает эндогенный гиперкортицизм. Пробы с дексаметазоном не проводят (ложноположительные результаты)

Таблица 3.3.

Заболевание, состояние	Используемые методы исследования для диагностики эндогенного гиперкортицизма
Эпилепсия	Определяют концентрацию кортизола в слюне, крови, свободного кортизола в суточной моче. Пробы с дексаметазоном не проводятся — прием противосудорожных препаратов приводит к ложноположительным результатам, отмена этих препаратов невозможна по жизненным показаниям
ХПН	Предпочтительнее проводить малую дексаметазоновую пробу — подавление кортизола на пробе исключает диагноз, однако отсутствие снижения кортизола в ходе пробы достоверно подтвердить диагноз не может. Нормальная концентрация кортизола в крови также делает диагноз маловероятным. Анализ концентрации свободного кортизола в суточной моче не информативен — содержание кортизола в моче снижается при снижении клиренса креатинина до 60 мл/мин, значительно уменьшается при 20 мл/мин
Циклический эндогенный гиперкортицизм — случай периодической гиперсекреции кортизола с интервалами в несколько дней или месяцев	Предпочтительнее определять концентрацию свободного кортизола в суточной моче, кортизола в слюне вечером, чем проводить малую дексаметазоновую пробу. Результаты малой пробы с дексаметазоном могут быть нормальными у таких пациентов. Для постановки диагноза тесты проводят в период манифестации симптомов
Инциденталомы (образование) надпочечника	Проводят малую дексаметазоновую пробу, определяют концентрацию кортизола в вечернее время в крови; определение концентрации свободного кортизола в суточной моче менее информативно для диагностики эндогенного гиперкортицизма при субклиническом синдроме Кушинга

Дифференциальная диагностика форм эндогенного гиперкортицизма

Для ее проведения рекомендуется выполнить большую пробу с дексаметазоном, а также с периферической стимуляцией кортиколиберином. Данные функциональные пробы основаны на том, что при болезни Кушинга аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (снижение выработки АКТГ в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция секреции АКТГ в ответ на введение кортиколиберины), в то время как секретирующие АКТГ опухоли, так же как и кортикостероидпродуцирующие опухоли надпочечников, не обладают такими свойствами. Точность данных тестов ограничена тем, что иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином. Также в 10–30% случаев секретирующие АКТГ опухоли остаются чувствительными к подавляющему влиянию глюкокортикоидов и стимулируются кортиколиберином (рис. 3.1, см. цв. вклейку).

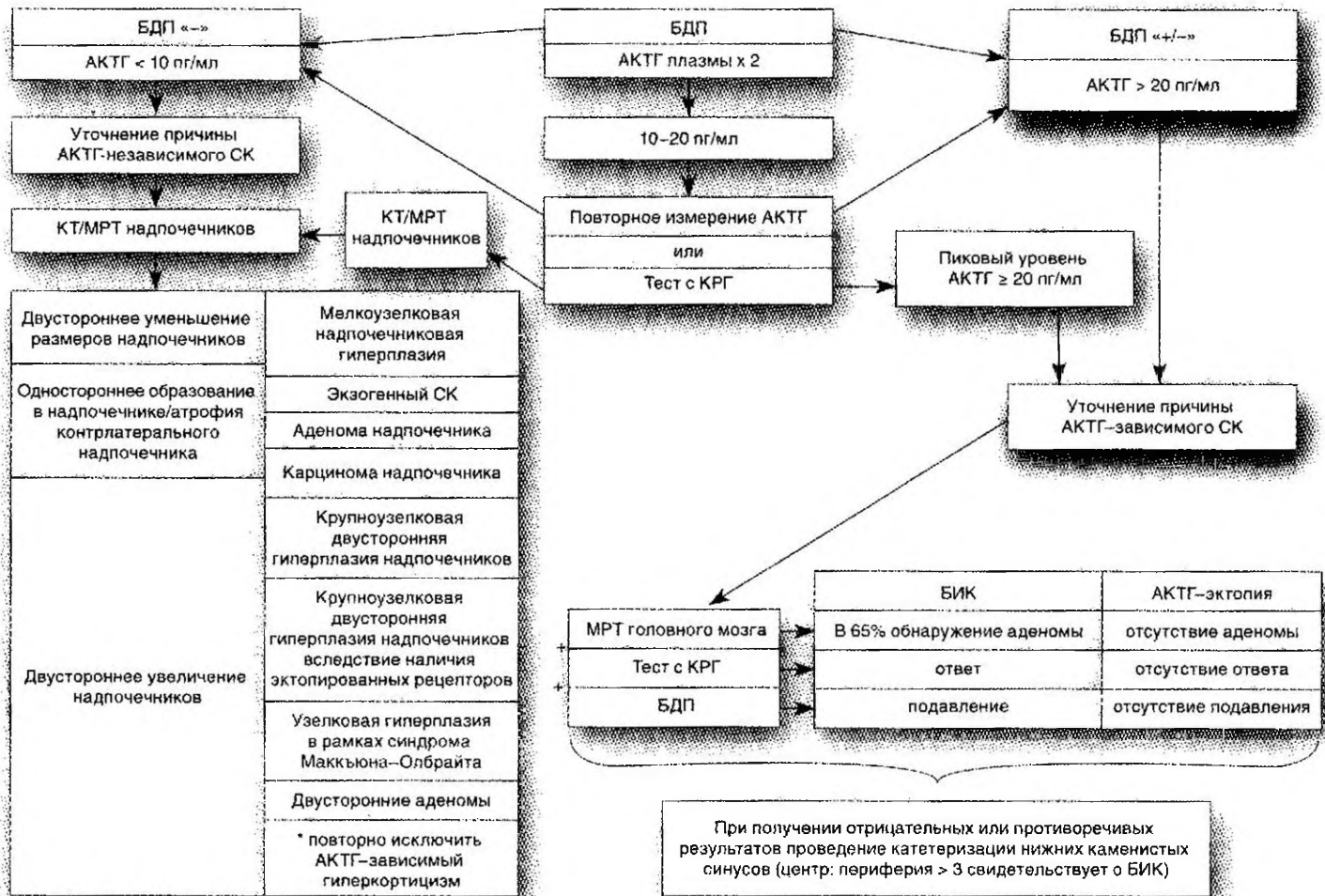


Рис. 3.1. Алгоритм дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортицизма.

Дифференциальная диагностика АКТГ-независимых и АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

Оценка ритма секреции адренокортикотропного гормона

Концентрация АКТГ при надпочечниковой форме синдрома Кушинга снижена (<10 пг/мл), при болезни Кушинга — повышена (>20 пг/мл), при синдроме эктопической секреции АКТГ — значительно повышена (более чем в 2,5–3 раза, АКТГ может достигать 100–200 пг/мл и выше). Однако у 10% пациентов с болезнью Кушинга концентрация АКТГ менее 10 пг/мл. В то же время в исследовании Invitti С. и соавт., включавшем 50 пациентов с надпочечниковой формой синдрома Кушинга, до 25% пациентов имеют концентрацию АКТГ в пределах нормальных значений. Концентрация АКТГ в плазме крови при болезни Кушинга чаще ниже, чем при синдроме эктопической секреции АКТГ, но у 1/3 пациентов данная закономерность отсутствует, что не позволяет проводить точную дифференциальную диагностику.

При получении неоднозначных результатов (АКТГ 10–20 пг/мл) следует провести повторное исследование концентрации АКТГ, либо провести стимуляционный тест с кортиколиберином.

Большая проба с дексаметазоном

Возможно проведение как классической большой пробы Лиддла (прием 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 сут) с определением исходной и после приема дексаметазона концентрации свободного кортизола в суточной моче, так и ночной большой дексаметазоновой пробы (концентрацию кортизола в крови исходно определяют в 8.00, затем в 23.00 принимают 8 мг дексаметазона, повторно определяют концентрацию кортизола в крови в 08.00 следующего дня). По данным двух многоцентровых исследований, чувствительность и специфичность при использовании того или иного варианта пробы оказались сопоставимыми и составили соответственно 81–86% и 67–69%, при использовании стандартного критерия — снижение концентрации свободного кортизола в суточной моче либо кортизола в крови более 50%.

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность данной пробы, ее использование широко распространено в связи с экономической доступностью дексаметазона и относительной надежностью. При ее проведении не стоит забывать, что прием глюкокортикоидов в больших дозах при наличии у пациента эндогенной избыточной продукции кортизола, может приводить к временному ухудшению течения артериальной гипертензии, гипергликемии, психическим расстройствам.

Тест с кортикотропин—рилизинг-гормоном

Протокол проведения пробы

Необходимо, чтобы вечером перед проведением пробы пациенту был установлен внутривенный катетер, а сам пациент ничего не ел. До и при проведении теста пациент должен находиться в горизонтальном положении. Внутривенно вводят 1 мкг/кг (максимально 100 мкг) овечьего КРГ. Концентрацию АКТГ и кортизола в плазме определяют за 15 минут до введения КРГ (–15), непосредственно перед введением КРГ (0), а затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин.

Тест хорошо переносится, наиболее частым побочным эффектом (в 20% случаев) становится кратковременная гиперемия лица и, редко, затруднение дыхания и артериальная гипотензия.

КРГ и его овечий аналог обладают сходными свойствами, однако последний вызывает несколько меньшее повышение концентрации АКТГ и кортизола в плазме у пациентов с болезнью Кушинга. Это обусловлено его большей аффинностью к КРГ-связывающему белку, что приводит к более быстрому выведению из организма.

Интерпретация результатов

Повышение пиковой концентрации кортизола по отношению к базальной более чем на 20% имеет 86% чувствительность и 95% специфичность (по результатам мета-анализа 10 исследований, проведенных Kaye and Sgaro, эндокринологическим обзорам) в отношении болезни Кушинга. Повышение более чем на 50% — с чувствительностью 91% и специфичностью 95% соответствует диагнозу болезни Кушинга.

Также о наличии кортикотропиномы гипофиза свидетельствует подъем концентрации АКТГ на 35% при сравнении среднего его содержания на 15 и 30 мин теста и базальной концентрации.

Учитывая, что ни один из фармакологических тестов межнзологической дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортицизма не обладает стопроцентной точностью, следует **комбинировать большую дексаметазоновую пробу и стимуляционный тест с КРГ**. Считают, что совпадение результатов положительной большой пробы с дексаметазоном с увеличением концентрации АКТГ в ответ на периферическую стимуляцию кортиколиберином с чувствительностью 98–100% и специфичностью 88–100% свидетельствует о болезни Кушинга.

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма

К сожалению, на сегодняшний день не существует достаточно специфичных фармакологических тестов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма.

- **Проба с вазопрессинном.** Проба с вазопрессинном или десмопрессинном (синтетический длительно действующий аналог, отличающийся отсутствием прессорного эффекта, обусловленного активацией V1-рецепторов). Вазопрессин и десмопрессин стимулируют выброс АКТГ кортикотропиномой гипофиза путем стимуляции V3-рецепторов (или V1b) кортикотрофов. Чувствительность данного теста для диагностики болезни Кушинга составляет 82–87%, для других форм гиперкортицизма — только 63–67%. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), до получения результатов дополнительных исследований, подтверждающих эффективность данного теста, его использование рекомендовано только в научных целях.
- **Проба с гексарелином.** Гексарелин (СТГ-высвобождающий пептид-6) стимулирует массивный выброс гормона роста. В то же время, данное вещество вызывает в 7 раз более активный выброс АКТГ, чем КРГ, у пациентов с болезнью Кушинга. В исследовании Korbonits M. и соавт. (2001) установи-

ли, что экспрессия рецептора гексарелина у 5 из 18 обследованных пациентов с болезнью Кушинга и у 1 из 3 пациентов с синдромом эктопированной секреции АКТГ была выше, чем у здоровых людей.

- **Проба с метирапоном.** Метирапон ингибирует 11β -гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. В ходе этого теста в крови накапливается 11-дезоксикортизол, снижается концентрация кортизола, что усиливает секрецию АКТГ кортикотрофами гипофиза.

Все три вышеперечисленных теста долгое время использовали для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма, однако в многочисленных исследованиях была показана их недостаточная информативность.

Комбинированный тест с введением 10 мкг десмопрессина и 100 мкг КРГ первоначально показал многообещающие результаты, однако недавно опубликованное исследование Tsagarakis S. и соавт. в отношении данного теста у 26 пациентов с болезнью Кушинга и 5 пациентов с синдромом эктопированной секреции АКТГ показало его недостаточную информативность. Низкая эффективность вышеперечисленных стимуляционных проб, вероятно, обусловлена экспрессией рецепторов к вазопрессину и рецепторов, стимуляция которых вызывает выброс гормона роста, в некоторых не центральных опухолях, продуцирующих АКТГ.

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов

Этот тест считают наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма. По данным метаанализа 21 исследования, в которых приняли участие 569 пациентов, этот метод позволяет обладает 96% чувствительностью (4% ложноотрицательных результатов) и 100% специфичностью (отсутствие ложно-положительных результатов) в дифференциальной диагностике болезни Кушинга и синдрома эктопированной секреции АКТГ. Исследование проводят путем катетеризации правого и левого каменистого синуса через бедренную артерию и измерения концентрации АКТГ в каждом из синусов и на периферии за 5 мин до, во время и через 3, 5 и 10 мин после введения КРГ (1 мкг/кг или 100 мкг внутривенно). У пациентов с болезнью Кушинга градиент концентрации АКТГ «центр/периферия» (разница концентрации АКТГ в крови, взятой из нижних каменистых синусов и из центральной вены) составляет >2 , а при синдроме эктопированной секреции АКТГ — <2 . После стимуляции это отношение у пациентов с болезнью Кушинга возрастает и становится >3 , а при синдроме эктопированной секреции АКТГ — не превышает 2.

Помимо дифференциальной диагностики различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма, в некоторых случаях забор крови из нижних каменистых синусов может помочь в определении локализации аденомы гипофиза у пациентов с болезнью Кушинга, особенно если аденома не видна при лучевых методах исследования (МРТ). Максимальный градиент между правым и левым синусом $\geq 1,4$ до или после стимуляции КРГ свидетельствует о стороне поражения, а градиент $< 1,4$ с вероятностью до 70% указывает на срединное расположение кортикотропиномы. Основная причина ошибки — асимметричный венозный отток от гипофиза, который встречается в 40% случаев. Точность методики значительно повышается, если при ангиографическом исследовании получен результат симметричного венозного оттока.

Топическая диагностика

Ее проведение оправдано после лабораторного подтверждения наличия эндогенного гиперкортицизма у пациента.

Для диагностики кортикостеромы или уточнения состояния надпочечников при других формах эндогенного гиперкортицизма необходимо выполнить КТ/МРТ забрюшинного пространства. У всех пациентов с АКТГ-зависимой формой гиперкортицизма необходимо проводить МРТ головного мозга с контрастированием. Данная методика позволяет выявить аденому гипофиза у 2/3 пациентов с болезнью Кушинга. КТ головного мозга менее чувствительна при наличии микроаденом <5 мм.

При подозрении на синдром эктопированной продукции АКТГ проводят поиск места локализации опухоли: КТ/МРТ легких, средостения, брюшной полости, УЗИ щитовидной железы, малого таза, простаты, яичек, фиброзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, сцинтиграфию с октреотидом- In^{111} , ПЭТ с 5-гидрокситриптофаном, 18-дезоксифторглюкозой. Дополнительную помощь может оказать определение концентрации биологических маркеров нейроэндокринных опухолей, таких как 5-гидроксииндолуксусная кислота, хромогранин А, серотонин, соматолиберин, катехоламины, кальцитонин (см. рис. 3.1).

Дополнительные обследования

При установленном диагнозе эндогенного гиперкортицизма, для уточнения тяжести метаболических нарушений и степени поражения других органов и систем, необходимо провести:

- клинический анализ крови — для гиперкортицизма характерно наличие лейкоцитоза с относительной лимфопенией, эозинофилопенией; незначительный эритроцитоз;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови — обычно повышено содержание липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП), высокой (ЛПВП) плотности и триглицеридов;
- определение гликемии, по показаниям — проведение орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ);
- денситометрию;
- рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции;
- электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХО-КГ);
- получить консультацию кардиолога, женщинам — гинеколога.

Субклинический гиперкортицизм

- Субклинический синдром Кушинга, Пре-Кушинг синдром, ССК.

Проблема впервые выявленных образований надпочечников и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5–20% больных с инциденталомой надпочечников.

ССК характеризуется автономным (АКТГ-независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма.

Данные лабораторных исследований чаще всего показывают незначительные изменения ритма секреции кортизола. Однако ССК должен быть исключен в каждом случае, если пациенту планируется оперативное лечение, чтобы избежать послеоперационного адиссонического криза из-за возможного подавления функциональной активности контрлатерального надпочечника.

По данным ряда исследований, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у пациентов с ССК значительно чаще выявляют избыточный вес, АГ, сахарный диабет, репродуктивные расстройства и остеопороз. Таким образом, можно выделить следующие особенности субклинического синдрома Кушинга:

- автономная продукция кортизола без классических клинических симптомов («больших признаков») гиперкортицизма;
- наличие образования в надпочечниках (в большинстве случаев);
- частое сочетание с артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом;
- при проведении лабораторного обследования обнаруживается нормальная концентрация кортизола в суточной моче (не всегда).

ССК встречается в 5–20% случаев всех образований надпочечников, в 1,5% случаев переходит в развернутый синдром Кушинга в течение года, в течение 5 лет наблюдения — у 25% больных. К диагностическим критериям ССК относится отсутствие снижения секреции кортизола в ходе подавляющих тестов с дексаметазоном. ССК необходимо исключать в каждом случае обследования пациента с образованием надпочечника (-ов).

Диагностика и дифференциальная диагностика субклинического гиперкортицизма

В качестве первичного теста, подтверждающего наличие эндогенного гиперкортицизма у пациентов с образованием надпочечников, рассматривают *малую пробу с дексаметазоном*. Подавление секреции кортизола в утреннее время ниже нижней границы нормы, используемой в данной лаборатории (обычно ниже 3–5 мкг/дл [100–140 нмоль/л], или, по мнению других авторов, менее 1,8 мкг/дл [50 нмоль/л]), исключает автономный характер секреции кортизола опухолью. Как дополнительный метод применяют *48-часовой подавляющий тест с 2 мг дексаметазона*. На втором этапе обследования при отсутствии подавления секреции кортизола проводят большую дексаметазоновую пробу. Если концентрация кортизола вновь не снизилась до соответствующих значений, ставят диагноз ССК. Для подтверждения автономной функции опухоли также определяют концентрацию АКТГ, кортизола в слюне или крови в 23 ч.

Лечение

При кортикостероме предпочтительный метод лечения — удаление опухоли в ходе адrenaлэктомии. В качестве предоперационной подготовки используют ингибиторы стероидогенеза (производные аминоглутетимида — ориметен[®], маммомит[®] 250–2000 мг/сут, под контролем концентрации свободного кортизола в моче), производные кетоконазола (низорал[®] 200–400 мг/сут). Необходимо проводить лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета, сопутствующих инфекционных заболеваний (чаще всего — пиелонефрита), проявлений

остеопороза. При появлении симптомов надпочечниковой недостаточности после адреналэктомии назначают заместительную терапию глюкокортикоидами.

До настоящего времени обсуждается вопрос о необходимости хирургического лечения при ССК, так как переход заболевания в манифестную форму происходит только у небольшого числа пациентов. При ССК автономная гиперсекреция кортизола опухолью может быть невысока при одновременной супрессии второго надпочечника. Поэтому у этой группы пациентов после хирургического лечения метаболические показатели (в том числе, концентрация кортизола) могут изменяться незначительно. Однако есть исследования, по результатам которых у прооперированных пациентов с ССК отмечалось снижение веса, улучшение течения АГ и сахарного диабета. При подтверждении ССК в ходе проб с дексаметазоном, адреналэктомия рекомендована молодым пациентам (возраст менее 50 лет), пациентам с метаболическими расстройствами, причиной которых может быть образование в надпочечниках, такими как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, или при выявлении остеопороза или остеопении. Необходимо помнить о возможном развитии надпочечниковой недостаточности при ССК после оперативного лечения (табл. 3.4).

Таблица 3.4.

Показания к оперативному лечению пациентов с субклиническим синдромом Кушинга

Клиническая картина	Лечение
ССК, подтвержденный лабораторными тестами (вариант 1) отсутствует подавление секреции кортизола в ходе большой пробы с дексаметазоном, повышена концентрация свободного кортизола в моче, низкая концентрация АКТГ	
Бессимптомное течение*	Хирургическое лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Хирургическое лечение
ССК, подтвержденный лабораторными тестами (вариант 2) отсутствует подавление секреции кортизола в ходе большой пробы с дексаметазоном, нормальная концентрация кортизола в моче, нормальная концентрация АКТГ утром	
Бессимптомное течение*	Терапевтическое лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Хирургическое лечение
Диагноз ССК сомнителен нормальный результат большой пробы с дексаметазоном, но повышенная концентрация кортизола в моче или низкая концентрация АКТГ утром или нарушенный ритм секреции кортизола	
Бессимптомное течение*	Консервативное лечение
Наличие неспецифических проявлений**	Консервативное лечение

*Бессимптомное течение: отсутствие клинических симптомов и признаков гиперкортицизма, нормальное АД и показатели глюкозы крови, ИМТ в норме.

**Наличие АГ, сахарного диабета, ожирения, остеопении.

Прогноз

Успех и прогноз послеоперационного качества жизни пациентов зависят от причины гиперкортицизма, своевременности его диагностики и наличия ослож-

нений заболевания. В послеоперационном периоде эффективность лечения оценивают по степени регрессии симптомов гиперкортицизма: нормализации веса, артериального давления, репродуктивной функции; контролируют концентрацию кортизола в моче, слюне, повторно проводят малую пробу с дексаметазоном. В исследованиях Bourdeau I. (2002) и Hermus A.R. (1995) показано, что после успешно проведенного хирургического лечения синдрома Кушинга регрессируют когнитивные расстройства, возрастает минеральная плотность костной ткани, однако полной нормализации данных показателей у всех пациентов не происходит; качество жизни пациентов улучшается, однако остается ниже, чем у сравнимых по возрасту и полу людей без синдрома Кушинга в течение 15-летнего наблюдения.

В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с ССК в связи с ограниченными данными исследований о снижении риска смертности у таких пациентов после хирургического лечения.

Учитывая, что для синдрома Кушинга характерно прогрессирующее течение с постепенным развитием характерных тяжелых инвалидизирующих осложнений, логично предположить, что только своевременная постановка диагноза и адекватное лечение способны повысить качество жизни пациентов и снизить риск смертности.

Феохромоцитома

Феохромоцитома — опухоль из хромоаффинной ткани, продуцирующая биологически-активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин).

Феохромоцитома (в том числе надпочечниковой локализации) — частный случай параганглиом — опухолей, которые могут выявляться в любых местах скопления тел вторых нейронов вегетативной нервной системы (параганглиях). Параганглии бывают как паравертебральными, так и паравазальными и могут располагаться от основания черепа до малого таза. Мозговой слой надпочечников также по своей природе — параганглий.

В международной номенклатуре принят термин «синдром феохромоцитомы/параганглиомы».

Эпидемиология

Популяционная частота заболевания длительное время считалась невысокой, приводились данные об 1 наблюдении на 200 000 населения, заболеваемость — 1 наблюдение на 2 000 000 человек в год. Считается, что в 1% наблюдений среди больных артериальной гипертензией в возрасте от 30 до 50 лет причиной высокого артериального давления служит опухоль из хромоаффинной ткани (АГ выявляют в популяции у 25%).

Резко отличаются показатели популяционной частоты заболевания от межклинических аутопсийных данных, в соответствии с которыми на 100 000 исследований феохромоцитому обнаруживают в 20–150 наблюдениях (в среднем — 50 наблюдений, различие в 10 раз). Необходимо учитывать, что приведенные показатели не учитывают прижизненно прооперированных больных. При экстраполивании секционной статистики США и Австралии на численность населения России количество больных в нашей стране должно составлять не менее 70 000 человек.

По сводным литературным данным, в 30–60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливают посмертно. Интересно то, что у 50% больных с недиагностированной опухолью феохромоцитома не становилась причиной смерти. В современных условиях на этапе постановки прижизненного диагноза клинические проявления (артериальная гипертензия и многообразные метаболические расстройства) примерно у половины пациентов могут не определяться. В связи с этим наличие АГ и метаболических расстройств не считают критерием диагностики феохромоцитом.

Этиология

Эмбриогенез

Достаточно давно известно, что основная отличительная особенность феохромоцитомы состоит в ее нейроэндокринном характере. Клетки диффузной симпатической нервной системы, симпатических паравертебральных ганглиев и мозгового вещества надпочечников имеют единое происхождение — из нейроэктодермальных клеток.

На пятой неделе эмбрионального развития нейробласты мигрируют из грудного нервного гребешка, чтобы формировать ту часть симпатoadренальной системы, которая будет представлена симпатическими сплетениями и паравертебральными симпатическими ганглиями. Симпатические сплетения — это диффузные скопления клеток симпатической нервной системы, расположенные по ходу крупных сосудов, нервных стволов. Диффузные очаги хромаффинной ткани располагаются в оболочках некоторых органов (перикард, стенка мочевого пузыря, менингеальные оболочки), в околопрямокишечной клетчатке, простате, в *glomus carotis*.

В отличие от диффузных симпатических сплетений, паравертебральные ганглии — организованное скопление нейронов симпатической нервной системы в составе симпатических волокон корешков спинномозговых нервов. Нейробласты, мигрировавшие из нервного гребешка на 5 нед эмбрионального развития и их производные, являются предшественниками не только хромаффинном, но и нейробластом и ганглионом.

На седьмой неделе вторичная миграция хромаффинных клеток из нервного гребешка происходит с целью формирования той части симпатoadренальной системы, которая будет представлена мозговым слоем надпочечников.

Таким образом, небольшие группы хромаффинных клеток могут располагаться практически в любой области туловища, головы и шеи.

На дооперационном этапе и даже интраоперационно иногда невозможно четко определить органную принадлежность хромаффинной опухоли. Например, опухоль, по результатам топических исследований казавшаяся исходящей из надпочечника, во время интраоперационной ревизии оказывается к нему тесно прилегающей, расположенной в области ворот почек. Иногда псевдоопухоли надпочечников оказываются параганглиомами, локализующимися в области прикрепления ножек диафрагмы.

Наиболее часто (до 90%) венадпочечниковые феохромоцитомы располагаются в брюшной полости по ходу крупных сосудов — в парааортальной области от диафрагмы до нижних полюсов почек. Одна из самых часто встречаемых венадпочечниковых локализаций хромаффинном (50–80%) — опухоль Цукеркандля, исходящая из парааортального скопления симпатической ткани, расположенного в области отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии. Венадпочечниковые хромаффинные опухоли могут также выявляться у основания мозга, в грудной клетке (включая сердце и перикард), в мошонке, описаны хромаффинномы внутреннего уха.

Генетически детерминированные феохромоцитомы

По данным проспективных и ретроспективных генетических исследований на больших выборках пациентов с хромаффинными опухолями, выявлено, что до 25–30% больных имеют генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Именно эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию феохромоцитомы.

В 32–38% наблюдений отмечается мутация хромосомных участков, ответственных за синтез сукцинатдегидрогеназы, D- или B-субъединицы (SDHD или SDHB). Заболевание проявляется возникновением как надпочечниковых опухолей, так и функционирующих параганглиом, как правило — множественных.

У 30–35% больных с семейными формами заболевания феохромоцитомы выявляется в рамках болезни фон Хиппеля–Линдау — мутация происходит в *VHL* гене 3 хромосомы. *VHL* — ген-супрессор опухолевого роста, локализован в области хромосомы 3p25 и состоит из 3 экзонов. Белок *pVHL* состоит из 213 аминокислотных остатков. Мутации в гене *VHL* приводят к разным типам заболевания:

- 1 тип характеризуется низким риском развития феохромоцитомы;
- 2 тип — высоким риском развития феохромоцитомы.

При этом 2 тип делят еще на три подтипа: 2А характеризуется низким риском развития почечно-клеточного рака, 2В — высоким. При типе 2С развивается только феохромоцитомы без гемангиобластом и почечно-клеточного рака. Гемангиобластомы развиваются при типах 1, 2А и 2В. Мутации, приводящие к развитию синдрома *VHL* 1 типа, представляют собой в основном микроделеции или микроинсерции, нонсенс-мутации и крупные делеции (56% случаев). В 96% случаев к синдрому *VHL* 2 типа приводят миссенс-мутации, а мутации в кодоне 238 ответственны за 43% случаев развития опухолей при синдроме *VHL* 2 типа. Фенотипическими проявлениями заболевания могут быть гемангиомы сетчатки, гемангиобластомы и нейробластомы центральной нервной системы, кисты (поликистоз) или рак почек, кисты или нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (как правило, нефункционирующие). Феохромоцитомы выявляют лишь у 10–20% пациентов. Достаточно часто пациенты, носители мутации *VHL*-гена болеют феохромоцитомой, не имея иных проявлений болезни. Феохромоцитомы, встречающиеся у пациентов с болезнью фон Хиппеля–Линдау, часто мультицентричны.

Из-за низкой пенетрантности и изолированной встречаемости признаков при болезни фон Хиппеля–Линдау выявить семейный характер заболевания на основании анамнеза крайне сложно, даже поставив перед собой такую цель. По этим причинам единственным надежным средством в диагностике наследственного характера заболевания следует считать генетическое исследование.

У 20–25% больных с наследственным поражением выявляется сочетание феохромоцитомы с МРЩЖ в рамках синдрома МЭН 2 типа. Причиной этого заболевания становится мутация *RET*-онкогена 10 хромосомы (10–16 экзоны), ответственного за синтез тирозинкиназы (подробнее в главе 7). При синдроме МЭН 2 типа фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы довольно высока, поэтому, как правило, семейный анамнез заболевания прослеживается легко. При этой форме заболевания большее значение имеет лабораторная и генетическая диагностика для определения тактики в отношении медуллярного рака.

До 8–14% генетически детерминированных феохромоцитом выявляют при болезни Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа). Мутация происходит в участке 17q-11. Нейрофиброматоз I типа диагностируют по типичным кожным проявлениям, имеющим высокую (до 100%) фенотипическую пенетрантность, необходимости в верификации генетического диагноза при наличии у таких больных феохромоцитомы нет.

Патофизиология гиперкатехоламинемии

Феохромоцитомы обычно дебютирует признаками, связанными с избыточной продукцией катехоламинов и их системным действием на органы и системы с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений.

Далеко не всегда гемодинамические колебания при феохромоцитоме оказываются прямым следствием увеличенной выработки катехоламинов непосредственно опухолью. К одним из факторов, влияющих на колебания артериального давления при феохромоцитоме, относится наличие значительного запаса катехоламинов в окончаниях симпатических нервов. Норадреналин, выделяемый этими окончаниями, действует на рецепторы эфферентных клеток в синапсе. Любая стимуляция симпатической нервной системы может стимулировать криз, вызванный нейрогенными эффектами норадреналина, выброшенного из синаптического депо, а не из хромаффинной опухоли. В этом случае значительного повышения концентрации катехоламинов в крови наблюдаться не будет.

В табл. 3.5 представлены сводные данные об адренорецепторной активности.

Таблица 3.5.

Адренергические эффекты катехоламинов

Рецептор	Эффект
β_1 -рецепторы сердца	Ино- и хронотропный (норадреналин)
β_2 -рецепторы сосудов	Вазодилатация (адреналин)
α_1 -рецепторы сосудов кожи, слизистых и паренхиматозных органов	Вазоконстрикция (адреналин)
α_1 -рецепторы сосудов поперечно-полосатых мышц	Вазоконстрикция (норадреналин)
β -рецепторы почек	Высвобождение ренина
α - и β -рецепторы кишечника	↓Моторика, ↑Тонус сфинктеров
β -рецепторы печени	↑Гликогенолиз
β -рецепторы <i>pancreas</i>	↑Высвобождение инсулина и глюкагона
α -рецепторы поджелудочной железы	↓Высвобождение инсулина и глюкагона
β -рецепторы клетчатки	↑Липолиз
α -рецепторы кожи	↑Потоотделение

При повышенной секреции катехоламинов отмечается положительный хронотропный эффект, связанный с воздействием на β_1 -адренорецепторы сердца. Эти рецепторы чувствительны к норадреналину, адреналин на них практически не действует. На хронотропный эффект может влиять рефлекторное замедление ритма, как реакция на более высокую амплитуду повышения артериального давления при воздействии норадреналина. Исходя из вышеизложенного, вектор и амплитуда изменения частоты сердечных сокращений весьма переменны и индивидуальны.

Также неоднозначна реакция сосудов на гиперсекрецию катехоламинов. Связано это с различными типами α_1 -адренорецепторов, наличием β_2 -адренорецепторов сосудов.

Воздействие адреналина направлено преимущественно на α_1 -адренорецепторы сосудов кожи, слизистых оболочек, внутренних органов. При секреции норадреналина и активации α_1 -адренорецепторов сосудосуживающий эффект в большей степени отмечается в сосудах поперечно-полосатой мускулатуры. Именно α_1 -адренорецепторы поперечно-полосатой мускулатуры играют определяющую роль в регуляции периферического сосудистого сопротивления в сравнении с рецепторами сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Важным патогенетическим моментом, объясняющим менее выраженную вазоконстрикторную реакцию в ответ на воздействие адреналина, считают стимуляцию адреналином β_2 -адренорецепторов, обладающих вазодилатирующим эффектом.

В почках при воздействии на β -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата происходит высвобождение ренина, и, как следствие, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот патогенетический механизм обуславливает повышение артериального давления и частично объясняет персистирующую форму артериальной гипертензии у больных с феохромоцитомами. Иногда причиной диагностических ошибок при феохромоцитоме небольшого размера становится повышение концентрации альдостерона. Если при этом не исследована активность ренина плазмы, повышение которой указывает на вторичную природу гиперальдостеронизма — возможна постановка ошибочного диагноза альдостеромы. К важным клинически значимым проявлениям вторичного гиперальдостеронизма при феохромоцитоме относится гипокалиемия, требующая предоперационной коррекции. При стимуляции β_2 -адренорецепторов также отмечается расширение бронхов, этот эффект имеет меньшее клиническое значение. К эффектам активации β_2 -адренорецепторов также относится расслабление мышц матки. Этот фактор может играть важную роль во время беременности и родов.

В кишечнике отмечается определенный синергизм воздействия катехоламинов на α - и β -адренорецепторы. Стимуляция всех типов рецепторов вызывает подавление моторной функции и повышает тонус сфинктеров ЖКТ. Эти эффекты приводят к возникновению у больных феохромоцитомой хронических запоров, что обуславливает интоксикацию, усугубляет гиповолемические проявления. В сочетании с гипокалиемией, усиливающей парез кишечной мускулатуры, запоры могут стать серьезной клинической проблемой.

В отличие от кишечника, поджелудочная железа на катехоламиновую стимуляцию отвечает разнонаправленно. β -Адренорецепторы в поджелудочной железе увеличивают высвобождение инсулина и глюкагона, в печени — усиливают гликогенолиз. В то же время α -адренорецепторы в поджелудочной железе нивелируют эффект β -адренорецепторов.

Усиленное потоотделение, особенно выраженное во время приступа, связано со стимуляцией α -адренорецепторов потовых желез кожи. Стимуляция β_3 -рецепторов липоцитов способствует липолизу, что приводит к уменьшению подкожно-жирового слоя.

Многочисленные попытки создания моделей клинического течения феохромоцитомы, в зависимости от преобладающего типа гормональной секреции, не имели значительного успеха. Это объясняется:

- вариабельностью развития рецепторного аппарата к катехоламинам в различных органах;
- избыточным депонированием норадреналина благодаря механизму обратного нейронального захвата в пресинаптических окончаниях симпатической нервной системы;
- расстройством рецепторной чувствительности на фоне длительно существующей гиперкатехоламинемии;
- нарушением общего системного контроля за гемодинамикой в условиях возникающей у пациентов с феохромоцитомой относительной гиповолемии.

Патогенез изменений, вызванных гиперкатехоламинемией

Снижение объема циркулирующей жидкости

У больных с феохромоцитомами в связи с централизацией кровообращения уменьшается объем циркулирующей жидкости. Это происходит в результате повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования. Гиповолемия также обусловлена выходом жидкости из сосудистого русла в «третье пространство» из-за изменения проницаемости сосудистой стенки — в следствие стойкой вазоконстрикции и формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме. В развитии гиповолемии определенную роль играют также повышенная погливность и хронические запоры.

Гиповолемия при феохромоцитоме — один из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния больного. Гиповолемия маскирует результаты измерения периферического артериального давления, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам и неправильным лечебным решениям. Синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

Гиперкатехоламиновая миокардиодистрофия

В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы важную роль играет возникновение на фоне гиперкатехоламинемии морфологических изменений в миокарде. Часто к позднему обнаружению феохромоцитомы приводит гипердиагностика ишемии миокарда. Необходимо отметить, что как электрокардиографические, так и лабораторные признаки разрушения миокардиоцитов при феохромоцитоме неспецифичны. На основании этих признаков невозможно сделать вывод о причине миокардиодистрофии, связана ли она с нарушением проходимости коронарных сосудов или имеет значение непосредственное токсическое воздействие на миокардиоциты.

К сожалению, у части больных нельзя дифференцировать изменения, возникшие в результате прямого воздействия катехоламинов на миокард, от предшествующих заболеванию «коронарных проблем». Тем не менее возникновение аритмий, некрозов миокарда, лабораторного цитолитического синдрома и электро- и эхокардиографических изменений в подавляющем большинстве наблюдений не связаны с изменениями коронарного кровообращения. Термины «инфаркт», «стенокардия» не следует применять у больных с феохромоцитомой, так как трофический (сосудистый) фактор не является основным при повреждении миокарда при феохромоцитоме.

Кардиотоксические изменения при гиперкатехоламинемии обусловлены нарушениями действия внутриклеточных ферментов, ответственных за процесс фосфорилирования. Это приводит к изменению межклеточного и внутриклеточного ионообмена и цикла внутриклеточного окисления (так называемая «токсическая катехоламиновая миокардиодистрофия»). Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некроза миокарда может привести к возникновению острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеку легких). При длительном анамнезе феохромоцитомы и прогрессирующем кардиосклерозе на фоне гипертрофии миокарда возникает концентрическая, а

затем дилатационная кардиомиопатия, неизбежно приводящая к хронической сердечной недостаточности. Пароксизмы нарушения сердечного ритма становятся у этих больных фактором высокого риска внезапной сердечной смерти.

Синдром «неуправляемой гемодинамики»

На фоне учащения эпизодов выброса катехоламинов в кровеносное русло и увеличения интенсивности их секреции, может возникнуть состояние «неуправляемой гемодинамики», при котором происходит частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного артериального давления, которое практически не корректируется медикаментозно или отмечается парадоксальный ответ на введение препаратов. Основным признаком состояния «неуправляемой гемодинамики» считают тенденцию к прогрессирующей артериальной гипотензии. Главная угроза при состоянии «неуправляемой гемодинамики» кроется в возможности внезапного развития катехоламинового шока.

Катехоламиновый шок принципиально отличается от состояния «неуправляемой гемодинамики» тем, что при его развитии отмечается стойкая неуправляемая артериальная гипотензия на фоне нарушений сердечного ритма, которые приводят к неэффективному сердечному выбросу. Это явление обусловлено изменением чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, истощением клеток проводящей системы сердца, а также изменением механизмов инактивации катехоламинов.

К прогрессированию артериальной гипотензии приводит гиповолемия, которая прямо пропорционально соответствует интенсивности и продолжительности катехоламиновой интоксикации. В состоянии «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока возникает парадоксальная ситуация, когда в центральных сосудах отмечается вазоконстрикторный статус (систолическое давление в аорте на уровне 300 мм рт.ст. и выше) и сосудистая гипотония на периферии. Проводимые в этих условиях лечебные мероприятия не способствуют улучшению состояния больного.

К возникновению синдрома «неуправляемой гемодинамики» наиболее часто приводят:

- любые оперативные вмешательства, травмы, роды — в условиях, когда о наличии феохромоцитомы неизвестно;
- операции при феохромоцитоме без проведения адекватной предоперационной подготовки;
- неправильные диагностические или лечебные решения при лечении пациента с феохромоцитомой.

Нарушение углеводного обмена

При феохромоцитоме может развиваться «вторичный» сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе, что обусловлено ускорением гликогенолиза в печени и уменьшением выработки инсулина (в результате стимуляции α -адренорецепторов поджелудочной железы). Некоторые авторы считают, что при феохромоцитоме чаще происходит лишь декомпенсация углеводного обмена и клиническая манифестация ранее существовавших у пациента нарушений толерантности к глюкозе или сахарного диабета. Хронологическую взаимосвязь

гипертензивных кризов с гипергликемией считают, в свою очередь, самостоятельным диагностическим симптомом.

Морфология

Вопрос о том, какие феохромоцитомы считать злокачественными, а какие доброкачественными, до сих пор служит поводом для жарких дискуссий.

При использовании критериев ядерного и клеточного полиморфизма, атипии, наличия сосудистой и капсулярной инвазии — частота злокачественного поражения составляет 35–65%. Капсулярная и сосудистая инвазия, клеточная атипия, сходство с детской нейробластомой — ни по одному из перечисленных гистологических признаков, взятых отдельно, невозможно спрогнозировать метастатический потенциал опухоли. Если использовать иные (клинические) критерии злокачественности — распространение опухолевой ткани на окружающие органы и ткани, верифицированные метастазы — то частота злокачественных поражений составляет 3–10%. В настоящее время метастазами феохромоцитомы считают поражение костей и паренхиматозных органов, при иных вариантах принято интерпретировать ситуацию как первично-множественное поражение в рамках генетически-детерминированных феохромоцитом.

При феохромоцитоме часто можно обнаружить несоответствие доброкачественного характера первичной опухоли и последующего метастатического поражения. При выявленном метастатическом поражении доброкачественный характер первичной опухоли констатируется примерно в половине наблюдений.

Различают три типа морфологического строения феохромоцитом: трабекулярный, альвеолярный и дисконкомплексированный. Основная группа феохромоцитом, как правило, имеет смешанное строение, в них встречаются участки всех вышеописанных структур; кроме того, могут встречаться участки периданного, саркомоподобного строения.

Клиническая картина

Наиболее частым и основным клиническим проявлением феохромоцитомы является гемодинамический криз, который характеризуется внезапным повышением систолического артериального давления до 200–250 и даже 300 мм рт.ст. и более, сопровождается появлением безотчетного страха, ощущением внутренней дрожи. Отмечается бледность кожных покровов, или, напротив, покраснение лица. Характерный признак нарушения периферической микроциркуляции во время приступа — появление «мраморного» кожного рисунка, более выраженного при частых гипертензивных кризах. Пароксизм артериальной гипертензии практически всегда сопровождался профузной потливостью. В отличие от других состояний, сопровождающихся потоотделением, больные с феохромоцитомой не характеризуют потливость на фоне гипертензивного криза, как холодный или липкий пот. Часто во время приступа снижается острота зрения, появляется двоение в глазах. Гемодинамический криз может сопровождаться тошнотой, рвотой, резкими болями в животе. При приступе с различной частотой

отмечаются расширение зрачков, головные боли, боли в пояснице и в эпигастриальной области.

У части больных основным симптомом при гипертоническом кризе становится боль в области сердца (сжимающие боли за грудиной, возможно, с иррадиацией в плечо, руку, между лопаток). Одно из самых постоянных проявлений — сердцебиение, пульс может достигать 140–180 в минуту, значительно реже наблюдается нормосистолия или брадикардия. У некоторых пациентов пароксизм артериальной гипертензии сопровождается нарушением ритма (возникновение частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии, пароксизм синусовой тахикардии, пароксизм мерцательной аритмии). Грозным симптомом феохромоцитомы считают одышку на фоне гипертонического криза, которая может свидетельствовать как о возбуждении дыхательного центра при гиперкатехоламинемии, так и о развитии острой левожелудочковой недостаточности (проявляется в разной степени, от сердечной астмы до отека легких).

Для гипертонического криза при феохромоцитоме характерна кратковременность и так называемая самокупируемость. Одиночный приступ повышения артериального давления, как правило, длится от 5 до 15–20 мин. Зачастую медицинские службы на догоспитальном этапе в силу объективных причин даже не успевают зарегистрировать истинную степень повышения артериального давления. При серии же приступов больные отмечают, что колебания артериального давления не зависят от вводимых препаратов. В послеприступном периоде у большинства больных нормализуется цвет кожных покровов, снижаются интенсивность потоотделения, болевого синдрома, ощущений внутренней дрожи, страха. У части больных отмечается императивный позыв на мочеиспускание, обильное мочеотделение (моча, как правило, светлая).

Среди более редких и менее характерных для феохромоцитомы признаков следует отметить, что приступ может провоцироваться каким-нибудь фактором: физической нагрузкой, пальпацией опухоли, переменой позы, обильной едой, продолжительным голоданием, наркозом, эмоциональной травмой, приемом β -адреноблокаторов, дефекацией и иногда (при локализации опухоли в мочевом пузыре) мочеиспусканием. Встречаемость симптома от 5 до 15%, однако при других формах артериальной гипертензии этот симптом практически не встречается.

Постоянная форма гипертензии встречается при феохромоцитоме в 10–50% случаев, пароксизмальная — в 42–87%, смешанный вариант клинического течения артериальной гипертензии отмечается в 1/3 наблюдений.

В межприступном периоде пациентов часто беспокоит головокружение, усиливающееся при ортостазе (встречаемость до 65%). Постуральная артериальная гипотензия — неспецифический симптом, который имеет тем большую выраженность, чем выше амплитуда и интенсивность артериальной гипертензии. Этот признак крайне важен для оценки тяжести состояния пациента, так как свидетельствует о гиповолемии. Ортостатическая проба позволяет с большей точностью выявить гиповолемические расстройства, чем активные жалобы пациента на головокружение при ортостазе. Пробу проводят следующим образом: после 20–30-минутного пребывания в горизонтальном положении или после сна дважды измеряют артериальное давление. После этого, не снимая

манжеты манометра, дважды измеряют артериальное давление непосредственно после приведения больного в вертикальное положение. Пробу считают положительной при снижении систолического артериального давления более чем на 15–20 мм рт.ст.

Обусловленный феохромоцитомой сахарный диабет, как правило, не имеет тяжелого течения. Наиболее часто встречается нарушение толерантности к глюкозе и/или пароксизмальная гипергликемия на фоне гипертензивного приступа (10–40%).

При изучении глазного дна выявляют спастическую ангиопатию. При феохромоцитоме выраженность изменений глазного дна не соответствует злокачественности течения гипертензии. Описаны случаи снижения зрения, вплоть до полной его потери. Необходимо отметить, что эти описания касаются в основном пациентов детского возраста и чаще отмечаются при остром нарушении мозгового кровообращения.

Благодаря ускорению катаболических процессов возможно появление субфебрилитета, а также бессонницы и раздражительности.

В связи с тем, что в 8–15% случаев феохромоцитомы оказывается проявлением семейной формы заболевания, достаточно часто можно получить анамнестические данные и/или выявить при физикальном обследовании признаки наследственных синдромов — МЭН 2А, МЭН 2В, фон Хиппеля–Линдау, Реклингхаузена. В число этих симптомов входят множественные кожные нейрофибромы и «кофейные пятна» при синдроме Реклингхаузена, гемангиоматоз сетчатки при синдроме фон Хиппеля–Линдау. При синдроме МЭН 2В выявляют множественные ганглионейромы слизистых оболочек полости рта и других отделов ЖКТ, марфаноподобную внешность. Гипермобильность суставов при семейной форме феохромоцитомы представлена на *рис. 3.2 (см. цв. вклейку)*.

Многообразие симптомов при феохромоцитоме указывает на нарушение функции большинства органов и систем. Однако компонент гиперфункции симпато-адреналовой системы составляет значительную часть таких распространенных заболеваний, как эссенциальная артериальная гипертензия и так называемая нейроциркуляторная дистония. Поэтому характерные симптомы феохромоцитомы — высокое артериальное давление, тахикардия, потливость, слабость, головная боль, внутренняя дрожь и другие, выявляемые как по отдельности, так и в комбинации — не являются специфичными. В связи с этим целесообразность использования их для первичной диагностики феохромоцитомы крайне сомнительна. Тем не менее, как и при любом другом тяжелом заболевании, своевременная диагностика в значительной степени определяет прогноз и качество жизни этих пациентов после операции.

Основанием для обязательного обследования больных на наличие опухоли из хромаффинной ткани рекомендуем считать следующие симптомы (одиночные или выявленные в любой комбинации):

- ◆ гипертензивные кризы с высоким артериальным давлением (систолическое >200 мм рт.ст.) и тенденцией к его самостоятельной нормализации;
- ◆ повышение артериального давления у лиц детского возраста;
- ◆ наличие в анамнезе факторов, провоцирующих гипертензивный криз;

- ◆ наличие опухоли надпочечника по данным УЗИ, КТ, МРТ;
- ◆ характерные для включающих феохромоцитому наследственных синдромов признаки;
- ◆ наличие у прямых родственников феохромоцитомы или синдрома МЭН 2 типа;
- ◆ упоминание об операции по поводу феохромоцитомы в анамнезе.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Среди методов лабораторной диагностики хромоаффинных опухолей до последнего времени наиболее часто использовали определение экскреции адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в суточной моче, а также в моче, собранной в течение трех часов после приступа.

Чувствительность метода определения экскреции катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение трех часов после гипертензивного криза, колеблется в широких пределах — от 65 до 89%. Исследование проводят пациентам с пароксизмальным типом течения артериальной гипертензии. Невысокая чувствительность метода обусловлена множественностью причин развития гипертензивного криза у больных с феохромоцитомой. Кроме опухолевой экскреции катехоламинов в сосудистое русло, причиной подъема артериального давления может быть высвобождение избытка норадреналина из пресинаптического депо. Метод неспецифичен в отношении больных с симпатoadреналовыми кризами неопухолевого генеза. На результаты определения может повлиять большое исходное количество мочи в мочевом пузыре на момент приступа, прием антигипертензивных препаратов, пищи с высоким содержанием ванилина, наличие почечной недостаточности, предшествующая физическая и эмоциональная нагрузка. Осложняет интерпретацию результатов отсутствие общепринятых референсных значений. Результаты вынужденно сравнивают с нормами суточной экскреции катехоламинов, которая всегда оказывается усредненной величиной, включающей как фазу сна и отдыха, так и фазу бодрствования.

Чувствительность метода определения экскреции адреналина, норадреналина и ВМК у больных с феохромоцитомой в суточной моче уступает чувствительности определения этих показателей в моче, собранной в течение 3 ч после приступа, и составляет 50–82%. Метод можно использовать при различных вариантах течения артериальной гипертензии у больных с феохромоцитомой, в то время как 3-часовую экскрецию исследуют лишь после приступообразного подъема артериального давления. Определение экскреции катехоламинов с мочой, собранной в течение суток, имеет большую специфичность (в отношении феохромоцитомы) благодаря нивелированию пароксизмальных колебаний экскреции катехоламинов у здоровых пациентов.

Для определения концентрации свободных катехоламинов в плазме (адреналина, норадреналина) забор крови необходимо проводить в момент интенсивного опухолевого выброса. Эта необходимость продиктована быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов из плазмы (в течение менее чем 1 мин),

поэтому надежность определения этих показателей крайне мала. В настоящее время метод практически не применяют.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что на основании изолированной информации об экскреции адреналина и норадреналина диагноз хроматоаффинной опухоли ни подтвердить, ни опровергнуть нельзя.

Известно, что катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых хромаффинных клетках фермента катехоламин-О-метилтрансферазы, в норме метилирующего адреналин и норадреналин в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса активных катехоламинов в сосудистое русло. В связи с этим, «золотым стандартом» в диагностике феохромоцитомы считают определение концентрации метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче. По данным многочисленных исследований, чувствительность метода достигает 99%, а специфичность — 85–89%. Высокая прогностическая ценность метода позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому. У пациентов с феохромоцитомой в подавляющем большинстве случаев повышен хотя бы один показатель (норметанефрин выше 400 нг/л [2,2 нмоль/л] или метанефрин выше 236 нг/л [1,2 нмоль/л]).

Поскольку метанефрины непрерывно синтезируются в клетках опухоли, и этот процесс не связан с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины проводят независимо от эпизодов повышения артериального давления.

Ложноположительные результаты могут быть обусловлены использованием лекарственных препаратов (трициклические антидепрессанты, фенотиазиды, леводопа, мочегонные в высокой дозе), другими веществами (кофе, никотин, контрастные вещества, злаковые) или состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства), которые могут влиять на саму методику определения концентрации катехоламинов или на их метаболизм. Таким образом, отрицательный результат определения концентрации катехоламинов на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний можно считать в своем роде высокочувствительным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов катехоламин-О-метилтрансферазы, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов.

При незначительном повышении концентрации метилированных производных катехоламинов (в «серой зоне») после исключения внешних влияний необходимо применять методы исключения ложноположительных результатов теста.

Проведение теста с клонидином (клофелином*) целесообразно при концентрации фракционированных метанефринов плазмы, соответствующей в «серой зоне» (до 2–4-кратного повышения от верхней границы нормы или, для исследования мочи, — менее 1500 мкг/сут норметанефрина и менее 600 мкг/сут метанефрина). Тест используют для повышения специфичности метода опреде-

ления концентрации фракционированных метанефринов плазмы и мочи, так как он с высокой вероятностью выявляет ложноположительные результаты. Центральные агонисты α_2 -адренорецепторов понижают тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и подавляют импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако неспособны подавить секрецию катехоламинов в опухоли. Согласно стандартной методике, первый забор крови проводят для определения базальной концентрации метанефринов, повторный — через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг на ~70 кг массы тела. Критерием исключения диагноза феохромоцитомы считают снижение концентрации норметанефрина в плазме крови в пределах нормального диапазона. Специфичность метода, по данным некоторых исследований, доходит до 100%, а чувствительность — до 98%. Таким образом, тест с клонидином, в комбинации с определением концентрации норметанефрина в крови или в моче, — эффективный и надежный метод исключения ложноположительных результатов.

В сомнительных случаях («серая зона») целесообразно определить концентрацию хромогранина А в крови. Она повышена у 86% пациентов с феохромоцитомой. Определение концентрации хромогранина А часто используют при ведении пациентов со злокачественной феохромоцитомой, как маркер наличия опухоли и прогрессирования болезни. Концентрация хромогранина А более 225 нг/мл соответствует положительному результату исследования. Специфичность данного метода в отношении феохромоцитомы достигает 89%, чувствительность — 87%, при сравнении с определением концентрации фракционированных метанефринов в моче — 80% и 91% соответственно. Некоторые исследователи полагают, что использование сцинтиграфии с метайод-бензилгуанидином- I^{123} нецелесообразно при нормальной концентрации хромогранина А в крови.

С учетом преобладающего типа секреции необходимо корректировать показания к генетической диагностике. При изолированном повышении концентрации метанефрина и нормальном содержании норметанефрина практически отсутствует вероятность вненадпочечниковой локализации опухоли; актуально типирование гена *RET*, поиск мутации *VHL* и *SDH* не целесообразен. И, напротив, при изолированном повышении концентрации норметанефрина и нормальном содержании метанефрина практически отсутствует вероятность синдрома МЭН 2 типа, секвенирование *RET* не показано, но необходимо исследование *VHL* и *SDH*. При смешанном типе секреции необходимо исследование всего спектра возможных мутаций.

В контексте возможности определения концентрации метилированных производных катехоламинов в плазме и моче обзор диагностических возможностей фармакологических проб имеет в большей степени историческую, чем клиническую ценность.

Топическая диагностика

При УЗИ феохромоцитомы надпочечниковой локализации выглядит как гипозоногенная (по сравнению с нормальной тканью надпочечника) опухоль округлой или овальной формы. В большинстве наблюдений ткань пораженного надпочечника на УЗИ не определяется. Структура опухоли гетерогенная,

что связано с наличием опухолевых кровоизлияний, некрозов. В зависимости от давности дегенеративных опухолевых изменений происходит их трансформация в фиброзные участки; могут выявляться отложения солей кальция. При УЗИ такие участки выглядят как гипоэхогенные зоны с гиперэхогенными включениями, дающими акустическую тень. Чувствительность метода составляет 80–95%.

При КТ и МРТ феохромоцитомы выглядят как образования в проекции надпочечника гетерогенной структуры, округлой или овальной формы, иногда с участками кальциноза. Чувствительность методов достигает 96–98%. Средняя плотность феохромоцитом при КТ составляет 28–40 Ед. Н. При МРТ феохромоцитомы имеют характерную особенность, отличающую ее от других опухолей надпочечника — на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вненадпочечникового расположения хромаффином. При неясной локализации опухоли в обязательном порядке выполняют УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах. Для выявления внутригрудных опухолей, как правило, достаточно рентгенографии и КТ грудной клетки.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ, анатомический подход к топической диагностике неспецифичен, в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. Наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении сцинтиграфии с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} . Это соединение концентрируется в клетках хромаффинной ткани и интегрируется в процесс синтеза катехоламинов. Через 1, 3 и 6 ч после внутривенного введения препарата больного сканируют (для изотопа I^{123}). Неизменная надпочечниковая ткань редко поглощает изотоп, но его поглощают 90% феохромоцитом. К отрицательным сторонам данного метода относится высокая лучевая нагрузка, длительность, сложность четкой дифференцировки опухоли из-за накопления препарата в кишечнике, печени, желчном пузыре. Необходимо отметить высокую специфичность метода сцинтиграфии хромаффинных опухолей с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} , основанного на патогенетической сущности исследования.

В последние годы накапливается все больше данных о применении ПЭТ при феохромоцитомах. Этот метод сочетает все преимущества томографического (послойного) исследования и сцинтиграфии с препаратами, накапливающимися избирательно в определенных тканях. Несмотря на преимущества сцинтиграфии с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} , ее чувствительность оставляет желать лучшего, особенно в диагностике метастатического поражения. В связи с этим гораздо чаще используют другие методы функционального отображения. При проведении ПЭТ для диагностики феохромоцитомы используют новые специфичные фармпрепараты с радионуклидами: 6- $[^{18}F]$ -допамин, $[^{18}F]$ -дигидроксифенилаланин, $[^{11}C]$ -гидроксизэфедрин или $[^{11}C]$ -адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов над сцинтиграфией с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} и мета-йод-бензилгуанидином- I^{131} . Сцинтиграфия с мета-йод-бензилгуанидином до и после лечения представлена на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Сцинтиграфия с мета-йод-бензилгуанидином до (А) и после (Б) радиологического лечения.

В качестве методов топической диагностики первого ряда не следует использовать такие препараты, как октреоскан* и ПЭТ с [^{18}F]-фтордезоксиглюкозой. Эти варианты обследования можно применять для пациентов с отрицательным результатом сцинтиграфии с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} , при быстро растущих опухолях, имеющих высокую метаболическую активность или имеющих рецепторы к соматостатину. Применение накопительных методов (сцинтиграфия с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} и ПЭТ) показано при подозрении на множественное поражение, нетипичную локализацию феохромоцитомы, а также для диагностики метастазов. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике феохромоцитомы представлена на *рис. 3.4*.

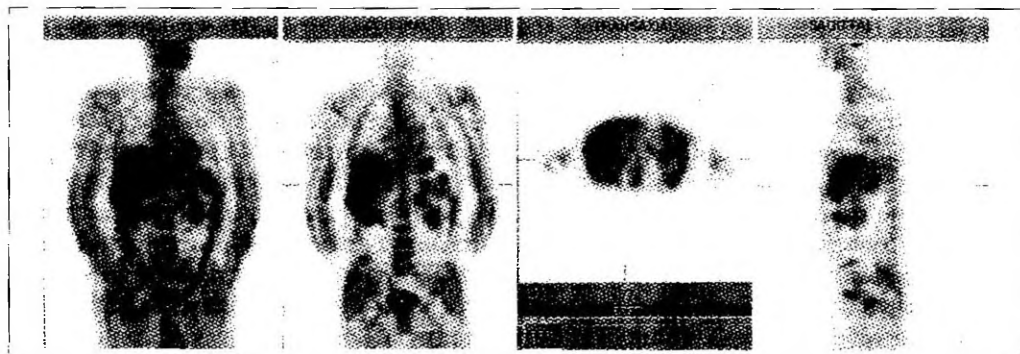


Рис. 3.4. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике феохромоцитомы. Накопление в проекции левого надпочечника и у бифуркации аорты

Таким образом, на современном этапе развития методов лабораторной и топической диагностики выявление феохромоцитомы возможно в подавляющем большинстве случаев.

Лечение

Предоперационная подготовка

Для проведения стабилизирующей терапии у больных с феохромоцитомой необходимо в первую очередь оценить тяжесть состояния пациента и определить приоритеты и критерии адекватности предстоящего лечения. Необходимо отметить, что такие показатели, как размер опухоли, стаж артериальной гипертензии, амплитуда и частота гипертензивных кризов не следует считать надежными критериями оценки тяжести состояния больных феохромоцитомой.

На первом плане стоит проблема функционального состояния органов-мишеней, страдающих от катехоламиновой интоксикации, таких как сердце, почки, головной мозг; именно это в большей степени влияет на интра- и послеоперационный прогноз. Основная стратегическая цель предоперационной подготовки состоит в увеличении функциональных резервов органов-мишеней в преддверии предстоящей операции и неизбежных гемодинамических кризов.

Тяжелое течение феохромоцитомы характеризуется наличием осложнений, патогенетически связанных с гиперкатехоламинемией.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы:
 - ◆ дисгормональная миокардиодистрофия и/или некроз;
 - ◆ частая желудочковая экстрасистолия;
 - ◆ пароксизмальная или постоянная форма мерцания или трепетания предсердий;
 - ◆ пароксизмальная синусовая тахикардия.
- Со стороны цереброваскулярной системы:
 - ◆ эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения;
 - ◆ дисциркуляторная энцефалопатия.
- Хроническая почечная недостаточность II–III степени.
- Осложнения сахарного диабета.

Для лечения больных феохромоцитомой применяют блокаторы как α -, так и β -адренорецепторов, при этом диапазон длительности и селективности их действия очень широк. К основным критериями выбора основного препарата для предоперационной подготовки относятся:

- ◆ селективность действия на α_1 -адренорецепторы;
- ◆ воздействие на различные подтипы α_1 -адренорецепторов, расположенных как в сосудах слизистых и кожи, так и в резистивных сосудах поперечно-полосатых мышц;
- ◆ длительность действия;
- ◆ возможность приема внутрь.

Блокаторы α -адренорецепторов делят на две основные группы: α_1 , α_2 -неселективные и α_1 -селективные. Неселективные блокаторы α -адренорецепторов (фентоламин) ослабляют эффекты катехоламинов как на α_1 -, так и на α_2 -адренорецепторы, тогда как селективные блокаторы (празозин, доксазозин) избирательно подавляют эффекты воздействия катехоламинов только на α_1 -адренорецепторы. Как известно, по локализации α -адренорецепторы делятся на постсинаптические (α_1 и α_2), пресинаптические (α_2), а также экстрасинаптические (α_2). При лечении артериальной гипертензии клиническое значение имеет блокада постсинаптических α_1 -адренорецепторов, которые реализуют вазокон-

трикторное действие катехоламинов. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы участвуют в регуляции высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон по механизму отрицательной обратной связи. Поэтому при блокаде α_2 -адренорецепторов увеличивается высвобождение норадреналина, что нежелательно при феохромоцитоме.

В то же время по воздействию на спектр адренорецепторов резистивных сосудов блокаторы α -адренорецепторов подразделяются на препараты широкого спектра (фентоламин, доксазозин, феноксibenзамин[®]) и узкого (празозин). При большей селективности и широком спектре действия в отношении α_1 -адренорецепторов резистивных сосудов антигипертензивный эффект более выражен.

- Феноксibenзамин[®] — неселективный препарат, воздействующий на α_1 -адренорецепторы сосудов как поперечнополосатой мускулатуры, так и слизистых, кожи, внутренних органов, то есть обладающий широким спектром действия. При приеме внутрь период эффективного действия составляет 12 ч. Кумулятивный эффект достигается при приеме препарата в течение недели. Назначают в дозе 20–40 мг 2 раза в день, начиная с дозы 10 мг 2 раза в день.
- Празозин — селективный блокатор α_1 -адренорецепторов. Воздействие препарата ограничивается α_1 -адренорецепторами сосудов слизистых оболочек, кожи, внутренних органов, то есть препарат обладает узким спектром действия, с чем связывают его меньшую эффективность. Эффект после приема внутрь развивается через 0,5 ч, продолжается 4–5 ч. Назначают в дозе от 6 до 15 мг в сутки (на 2 приема), начальная доза 1 мг 2–3 раза в сутки.
- Пирроксан действует как на центральные, так и периферические α -адренорецепторы. Назначают по 15–30 мг 2 раза в сутки. Эффективность пирроксана при феохромоцитоме значительно ниже, чем у вышеуказанных препаратов. Вследствие блока центральных α -адренорецепторов возможно парадоксальное повышение артериального давления. Препарат противопоказан при нарушениях коронарного и мозгового кровообращения, что ставит под сомнение возможность его применения у больных с феохромоцитомой.
- Доксазозин — селективный пролонгированный блокатор α_1 -адренорецепторов для перорального применения, воздействует на весь спектр α_1 -адренорецепторов резистивных сосудов. Период полураспада достигает 22 ч. Эффективная доза достигается через 2–3 ч. Назначают в дозе от 4 до 20 мг в день на 1–2 приема с начальной дозы 2–4 мг в сутки. При отсутствии гиповолемии препарат не вызывает артериальной гипотензии в межприступном периоде. К дополнительным преимуществам препарата относятся его положительное влияние на липидный спектр (доксазозин уменьшает концентрацию ЛПНП), снижение агрегационной способности тромбоцитов, уменьшение доброкачественной гиперплазии простаты.

Все вышеуказанные препараты дозируют по гипотензивному эффекту и исчезновению гиповолемических проявлений.

В отличие от препаратов из группы блокаторов α -адренорецепторов с симптоматическим механизмом действия, применение α -метилпаратирозина[®] (метиросин[®], демсер[®]) основано на патогенетических механизмах феохромоцитомы. Препарат блокирует тирозинкиназу, регулирующую синтез катехоламинов. Назначают в начальной дозе 250 мг 4 раза в день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г в сутки. Дозу регулируют по гипотензивному эффекту. Перед операцией препарат необходимо применять не менее недели. Из побочных

эффектов необходимо отметить возможность пролонгированной интра- и послеоперационной артериальной гипотензии, а также различный спектр психастенических проявлений, в связи с чем использование препарата в качестве основного средства предоперационной подготовки ограничено. α -Метилпаратирозин[®] считают средством выбора при лечении метастазов феохромоцитомы.

При наличии тахикардии или нарушений ритма в сочетании с антигипертензивными средствами на этапе предоперационной подготовки необходимо достичь блокады β -адренорецепторов. При существующем избытии препаратов этой группы предпочтение отдают кардиоселективным средствам. Это важно ввиду крайней нежелательности развития эффектов блокады β_2 -адренорецепторов — гипокалиемии и парадоксальной артериальной гипертензии. Назначать блокаторы β -адренорецепторов можно только после достижения эффектов блокады α -адренорецепторов. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения кризовой гипертензии, что связано с нивелированием эффекта вазодилатации при воздействии адреналина на β_2 -адренорецепторы. Включение в предоперационную подготовку блокаторов α -адренорецепторов наиболее актуально для больных с тяжелым течением феохромоцитомы. Так, на фоне комплексной терапии, включающей доксазозин, снижается тяжесть симптомов феохромоцитомы, а также количество осложнений.

Раньше состояние «неуправляемой гемодинамики» считали прямым показанием для экстренной операции, и было доказано преимущество такого подхода перед попытками скорректировать гемодинамику пациента терапевтическими средствами короткого действия. Тем не менее смертность при экстренных вмешательствах неприемлемо высока (до 30%!). Современный подход позволяет избежать экстренного вмешательства при правильном применении предоперационной подготовки.

Пациенту с «неуправляемой гемодинамикой» в условиях реанимационного отделения назначают максимальные дозы блокаторов α -адренорецепторов длительного действия (10–16 мг доксазозина) перорально или через зонд. В кратчайшие сроки восполняют объем циркулирующей крови под мониторинговым контролем центрального венозного давления, ЭКГ, баланса жидкости. Проводят симптоматическую терапию. После купирования состояния «неуправляемой гемодинамики» продолжают плановую подготовку к операции.

Необходимо акцентировать внимание на типичных ошибках при проведении предоперационной подготовки.

- Одна из наиболее частых ошибок — отмена или снижение дозы блокаторов α -адренорецепторов при постуральной артериальной гипотензии или тахикардии. Эти проявления связаны с исходным, патогенетически обусловленным дефицитом объема циркулирующей жидкости, а не с прямым действием препаратов. В начале лечения необходимо соблюдать строгий постельный режим в течение 2–3 дней, после чего происходит компенсация гиповолемии. Купировать артериальную гипотензию путем введения жидкости без применения блокаторов α -адренорецепторов нецелесообразно. Дозу препарата необходимо ежедневно постепенно повышать до достижения вышеуказанных показателей.
- Наличие исходной артериальной гипотензии зачастую ошибочно считают противопоказанием к применению блокаторов α -адренорецепторов. В качестве аргумента фигурирует опасность усугубления гипотензивного эффекта. Тем не менее наиболее тяжелое состояние наблюдается у

пациентов со стойкой артериальной гипотензией или тенденцией к ней в межприступном периоде. Средством выбора для этих больных считают пероральные блокаторы α -адренорецепторов пролонгированного действия, которое позволяет избежать состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока.

Критерии эффективности предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой:

- ◆ уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов;
- ◆ купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);
- ◆ нивелирование нарушений ритма;
- ◆ коррекция метаболических расстройств.

Анестезиологическое пособие

Наиболее часто подъемом артериального давления сопровождаются следующие этапы обезболивания и хирургического вмешательства: введение в наркоз, интубация трахеи, поворот больного на операционном столе и практически всегда — этап хирургического выделения опухоли. Провоцировать выброс гормонов могут: гипоксия или гиперкапния, развившаяся во время вводного наркоза, грубая интубация, миофасцикуляции при использовании деполаризующих миорелаксантов, грубый поворот и резкое разгибание больного, недостаточное обезболивание на начало операции и, конечно, действия хирурга.

До недавних времен считали, что пролонгированные блокаторы α -адренорецепторов и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, должны быть отменены накануне плановой операции. Эта рекомендация была связана с риском коллапса после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника. Дополнительным аргументом в пользу такой тактики было отсутствие возможности применить в момент коллапса миметики α -адренорецепторов на фоне их блокады. В настоящий момент, при возможности оценки адекватности подготовки больного, мы считаем необходимым пересмотреть эти рекомендации. Критерием адекватности подготовки следует считать стабильное отсутствие гипертензивных кризов не менее 2 нед, нормализацию «фонового» АД, отсутствие гиповолемии (клинически по результатам ортостатической пробы и объективно по результатам измерения центрального венозного давления).

Если состояние больного отвечает критериям адекватной подготовки, то применение блокаторов α -адренорецепторов пролонгированного действия непосредственно перед операцией снижает число и амплитуду интраоперационных гипертензивных кризов, уменьшает риск и амплитуду артериальной гипотензии после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника.

Большинство исследователей отмечает необходимость прямого или опосредованного контроля за объемом сердечного выброса на операционном столе. При проведении анестезиологического пособия по поводу феохромоцитомы необходимо мониторировать оксигенацию крови, ЧСС, ЭКГ, проводить капнографию, инвазивно измерять артериальное и центральное венозное давление, осуществлять контроль диуреза.

При выборе препаратов для обезболивания во время операции следует руководствоваться их влиянием на симпатoadреналовую систему. Известно, что любые операции и наркоз сопровождаются повышением концентрации катехоламинов в крови. К сожалению, нет анестетиков, способных предупредить развитие тяжелой гиперкатехоламинемии или блокировать действие последних на адренорецепторы. Но если при нейролептаналгезии и наркозе галотаном наблюдается лишь незначительное повышение концентрации адреналина и норадреналина, то кетамин оказывает выраженное симпатомиметическое действие. В то же время, в литературе описаны случаи развития симпатoadреналового криза после введения дроперидола, а галотан (фторотан*), в свою очередь, сенсibiliзирует миокард к воздействию катехоламинов. Это может спровоцировать желудочковую экстрасистолию и/или пароксизм желудочковой тахикардии. Поэтому препаратами выбора для обезболивания пациентов с феохромоцитомой считают: пропофол (диприван*), гексобарбитал (гексенал*), тиопентал натрия, диазепам (седуксен*), фентанил. Применяют также современные ингаляционные анестетики: изофлуран, севофлуран. Обладая мощным анестезирующим действием, они практически лишены аритмогенного эффекта.

Основным вопросом анестезиологического пособия у больных с феохромоцитомой остается выбор препарата для эффективного контроля за интраоперационной гемодинамикой. Если сформулировать необходимые качества такого препарата, то это прежде всего быстрый гипотензивный эффект и ультракороткое время действия.

На современном этапе наиболее предпочтительным считают применение периферических вазодилататоров (натрия нитропруссид) или блокаторов α -адренорецепторов (фентоламина, троподифен). Использование нитропруссид обеспечило анестезиологов мощным, быстро титруемым препаратом для управления внезапными колебаниями артериального давления. Применяемые блокаторы α -адренорецепторов не так легко и доступно титруются (дозированы) как нитропруссид натрия. Период полураспада натрия нитропруссид — несколько секунд, фентоламина, троподифена — 19 мин. Очевидно, что следовой эффект после введения блокаторов α -адренорецепторов может усугубить артериальную гипотензию, возникающую после «отключения» катехоламин-продуцирующей опухоли от центрального кровотока.

Использование ганглиоблокаторов во время операции нецелесообразно ни с патогенетической, ни с практической точки зрения. При развитии криза их применение неэффективно.

Нарушения сердечного ритма (тахикардия, наджелудочковые экстрасистолы) купируют блокаторами α -адренорецепторов. По мнению большинства авторов, оптимальное средство, сочетающее кардиоселективность и короткий период действия, что важно при интраоперационном его назначении, — эсмолол. Выявление желудочковой экстрасистолии следует расценивать как показание для введения лидокаина.

Удаление феохромоцитомы, как никакая другая операция, требует четкого взаимодействия хирурга и анестезиолога, так как изменение артериального давления непосредственно зависит от действий оператора. Действия анестезиолога тактически должны быть на шаг впереди того, что происходит на операционном поле.

Хирург должен сообщать анестезиологу о ходе операции, особенно о моменте пережатия центральной надпочечниковой вены. Как правило, в этот момент происходит отключение опухоли от сосудистого русла, и здесь начинается новый ответственный и опасный этап операции. Концентрация катехоламинов в крови начинает быстро снижаться и, несмотря на то, что остается еще значительно выше нормальных значений, происходит дилатация артериол. Это приводит к резкому увеличению объема сосудистого русла при прежнем объеме циркулирующей крови. Артериальное давление при этом может снижаться вплоть до неопределяемых значений. В связи с временной рефрактерностью к катехоламинам, любые попытки стабилизации гемодинамики упорным применением вазопрессоров без коррекции объема циркулирующей жидкости бесперспективны.

В условиях адекватной предоперационной подготовки риск развития критической артериальной гипотензии после отключения опухоли от центрального кровотока близок к нулю.

Инфузионная терапия занимает одно из главных мест в анестезиологическом пособии при удалении феохромоцитомы. После перевязки центральной надпочечниковой вены под контролем центрального венозного давления струйно вводят плазмозамещающие препараты, свежезамороженную плазму, растворы глюкозы и полиионные смеси. После нормализации артериального давления скорость введения уменьшают. При незначительной кровопотере показания к переливанию эритроцитарной массы определяются исходными концентрациями гемоглобина и эритроцитов.

При двусторонних феохромоцитомах, длительной и травматичной операции по поводу множественных опухолей или повторных операциях на контрлатеральном надпочечнике необходима заместительная гормональная терапия.

Хирургический доступ

В связи с развитием эндоскопической хирургии в настоящее время у больных с феохромоцитомой до 10 см в диаметре операцией выбора считают лапароскопическую адреналэктомию.

Ключ к решению проблемы эндоскопических вмешательств при феохромоцитоме — адекватность предоперационной подготовки, правильный контроль за интраоперационной гемодинамикой, с одной стороны, и совершенствование эндоскопической техники — с другой. При соблюдении этих условий становятся возможны более длительные манипуляции в условиях повышенного внутрибрюшного давления.

Объем оперативного вмешательства

Целесообразно разделить феохромоцитомы на две группы.

I. Опухоли, имеющие высокую вероятность истинного рецидива:

- ◆ наличие регионарных или отдаленных метастазов;
- ◆ местное распространение опухоли на капсулу прилежащих органов или крупные сосуды;
- ◆ двустороннее поражение надпочечников;
- ◆ мультицентрический характер роста опухоли;
- ◆ генетически детерминированные феохромоцитомы.

II. Опухоли, имеющие лишь морфологические признаки опухолевого роста:

- ◆ ядерный и клеточный полиморфизм и атипия;
- ◆ наличие сосудистой и капсулярной инвазии.

Наибольшую опасность в отношении истинного рецидива опухоли при субтотальных резекциях надпочечника представляют опухоли I группы.

Сохранение ткани надпочечника позволяет избежать надпочечниковой недостаточности, но не снижает риск возникновения местного рецидива опухоли. Оперативное лечение в условиях рубцового процесса несет в себе большую вероятность осложнений, чем при первичных операциях.

Рецидив феохромоцитомы чаще всего обусловлен герминальными и соматогенными мутациями, для которых свойственна высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников. При мультицентрической феохромоцитоме надпочечника любого происхождения (генетически обусловленного или спорадического), даже если количество резидуального мозгового вещества надпочечников минимально — существует высокая вероятность рецидива. При органосохраняющих операциях невозможно не сохранить часть мозгового слоя надпочечников, что обусловлено конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников.

Таким образом, «золотой стандарт» объема оперативного вмешательства при феохромоцитоме — адреналэктомия с опухолью.

Феохромоцитома при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2а

См. гл. Множественные эндокринные неоплазии 2 типа.

Феохромоцитома у детей

Большинство случаев артериальной гипертензии у детей вторичные, к наиболее частым причинам артериальной гипертензии относятся врожденные нарушения развития почек (78%), окклюзионные изменения почечной артерии (12%) и коарктация аорты (2%), феохромоцитома обуславливает симптоматическую артериальную гипертензию у 0,5–2% детей. В первую очередь, при наличии артериальной гипертензии у детей необходимо исключить почечные причины и коарктацию аорты. При их отсутствии в обязательном порядке необходимо провести лабораторную и топическую диагностику феохромоцитомы.

Средний возраст детей с феохромоцитомой составляет 11–12 лет. Имеются некоторые эпидемиологические различия между проявлениями опухолей у детей и взрослых. В отличие от взрослых, у детей отмечено преобладание мужского пола (2:1) и двустороннего поражения (до 1/4 наблюдений). Отмечается отчетливая тенденция к более частому выявлению семейного, мультицентрического и вненадпочечникового характера поражения.

Некоторые признаки феохромоцитомы более часто встречаются у детей, чем у взрослых. Среди таковых — потливость, зрительные расстройства, тошнота, рвота, потеря веса, жажда и полиурия. Мультицентрические опухоли можно обнаружить у 45% детей, вненадпочечниковое поражение — у 25–40%. Феохромоцитома в мочевом пузыре встречается в 10% наблюдений экстраадреналовых опухолей у детей.

Учитывая различия эпидемиологических показателей между группами взрослых пациентов и детей с феохромоцитомами, можно отметить, что существует очевидная взаимосвязь между юным возрастом и генетической предопределенностью к возникновению хромаффинной опухоли. Основная причина генетических нарушений, с большей частотой проявляющихся опухолями хромаффинной ткани, у детей — болезнь фон Хиппеля–Линдау — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит мутация *VHL*-гена в 3 хромосоме и *SDH*-синдром.

Рецидив на месте операции при мультицентрическом поражении — не редкость. Особенно характерен рецидив для семейных синдромов, но может также отмечаться и у пациентов со спорадическими опухолями. Частота рецидивов варьирует в зависимости от групп пациентов и длительности наблюдения, однако остается наибольшей у лиц, оперированных в детском возрасте: метакхронные опухоли выявляют у трети пациентов, иногда больше чем через 10–12 лет после первичной операции.

У всех детей с феохромоцитомой необходимо заподозрить семейный синдром. При первичной манифестации заболевания с 15-летнего возраста необходима генетическая диагностика не только *VHL*-гена, но и определение носительства мутации в *SDH-B*, *SDH-D* и *RET*.

Генетическое обследование и клинический скрининг необходимы при:

- ◆ отягощенном семейном анамнезе;
- ◆ выявлении феохромоцитомы в первых трех декадах жизни;
- ◆ в случае множественных и/или мультицентричных опухолей.

Через 5–10-лет после операции, при генетически верифицированном диагнозе, можно проводить ежегодный скрининг концентрации метилированных производных катехоламинов.

Феохромоцитома и беременность

Артериальная гипертензия — одно из наиболее частых осложнений беременности. Феохромоцитома при беременности встречается редко, однако если диагноз поставлен неправильно и опухоль вовремя не распознана, гиперкатехоламинемия может стать причиной перинатальной смерти ребенка и серьезных осложнений для организма матери.

Выявление феохромоцитомы при беременности ставит несколько серьезных вопросов перед акушерами, хирургами и неонатологами. К решающим факторам, влияющим на решение вопроса о сохранении ребенка, относятся своевременность постановки диагноза и адекватность адренергической блокады.

Симптоматика феохромоцитомы у беременных может быть атипичной, без ярких пароксизмов артериальной гипертензии. Проявления различных вариантов артериальной гипертензии, как правило, расценивают как более типичные состояния, связанные с патологией беременности. Лабораторная диагностика феохромоцитомы при беременности ничем не отличается от обычных ситуаций. Для топического исследования предпочтительно выполнение МРТ и УЗИ в связи с отсутствием лучевой нагрузки.

При адекватной адренергической блокаде пероральными препаратами пролонгированного действия течение беременности может быть неосложненным и

благополучным. Необходимо учитывать, что назначение беременным блокаторов β -адренорецепторов перед кесаревым сечением увеличивает риск гипотонического маточного кровотечения, в связи с чем широкое применение их ограничено (применяют препараты ультракороткого действия строго по показаниям, например эсмолол).

При формировании акушерской и хирургической тактики в I и II триместрах беременности необходимо придерживаться следующих принципов:

- ◆ назначать блокаторы α -адренорецепторов необходимо в возможно наиболее ранние сроки;
- ◆ вопрос о прерывании беременности и удалении опухоли следует решать с учетом оценки темпов внутриутробного развития плода, так как задержка удаления опухоли подвергает мать и ребенка повышенному риску.

В связи с возможностью проведения адекватной блокады α -адренорецепторов, вопрос о целесообразности одномоментного вмешательства при феохромоцитоме у беременных в последние годы серьезно дискутируется. Проблему одномоментного вмешательства у беременных рассматривают с позиции сохранения стабильности гемодинамических показателей после выполнения кесарева сечения. Наличие феохромоцитомы служит абсолютным показанием к проведению кесарева сечения, так как этот способ родоразрешения сопровождается наименьшими перепадами артериального давления и более низкой материнской смертностью.

Прогноз

Смертность в учреждениях, специализирующихся в лечении этой группы заболеваний, на современном этапе составляет от 1 до 4%. К основным причинам смерти относятся осложнения гиперкатехоламинемии (инфаркт, инсульт, катехоламиновый шок, отек легких, отек мозга и др.) на операционном столе. В послеоперационном периоде наиболее часто причиной смерти становится нерадикальность операции (не найденная опухоль, отдаленные метастазы и др.).

Серьезную проблему представляет ложный рецидив феохромоцитомы, связанный не с метастатическим процессом, а с метакронным ростом генетически детерминированных опухолей. С учетом того, что около 25–30% больных с феохромоцитомой имеют генетически обусловленную форму заболевания, ситуация представляется крайне непростой. Если при синдроме МЭН 2 типа локализация опухолевого процесса ограничивается, как правило, мозговым слоем надпочечников, то при таких мутациях, как *SDH-B*, *SDH-D* и *VHL*, локализация поражения может быть вненадпочечниковой и множественной. Зачастую такое распространенное поражение интерпретируют как метастатическое поражение, и пациенты ошибочно считают инкурабельными.

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитомы выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. Лучевую терапию опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считали неэффективной. Однако все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов феохромоцитомы с помощью мета-йод-бензилгуанидина, меченного изотопом I^{131} . Количество наблюдений с уменьшением размеров опу-

холи и увеличением продолжительности жизни достигает в этих сообщениях до 2/3 пролеченных больных.

В хромоаффинных опухолях выявлена экспрессия соматостатиновых рецепторов — появилась уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. Такие рецепторы экспрессируются в 80% феохромоцитом/параганглиом. Много надежд связано с разработками применения при распространенных злокачественных формах феохромоцитомы радиотаргетной терапии с радиоизотопами ^{177}Lu -DOTA-octreotate и ^{90}Y -DOTA-octreotate (полный и частичный ответ достигается почти в 35% наблюдений, стабилизация опухолевого роста — в 75% случаев).

Симптомы гиперсекреции катехоламинов можно купировать блокаторами адренорецепторов или α -метилпаратирозином[®]. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование.

Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. Большинство схем включает препараты, используемые для лечения нейробластом. Ответ на химиотерапию получают приблизительно в 50% случаев; однако химиотерапия не имеет лечебного действия, если полного удаления опухоли не выполнено. Радиотерапия эффективна в лечении, прежде всего, костных метастазов.

Таким образом, злокачественные феохромоцитомы трудно поддаются лечению, однако на этом пути достигнуты определенные результаты. Возможно, что уникальные генетические характеристики феохромоцитомы можно будет, в конечном счете, использовать в лечении агрессивных форм этой болезни.

Первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — собирательный синдром, в основе которого лежит повышенная концентрация альдостерона, относительно автономная от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и не снижающаяся при натриевой нагрузке. Повышение концентрации альдостерона — основная причина развития клинико-лабораторных составляющих синдрома: сердечно-сосудистых расстройств, снижения концентрации ренина в плазме, артериальной гипертензии, задержки натрия и ускоренного выделения калия, что приводит к гипокалиемии. Среди причин ПГА наиболее часто встречаются альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА), односторонняя (ОНГ) или двусторонняя надпочечниковая гиперплазия, в редких случаях — наследственно обусловленный глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм (ГЗГА).

Эпидемиология

Ранее большинство экспертов сходились во мнении, что на долю ПГА приходится менее 1% от пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, также предполагали, что гипокалиемия — облигатный симптом, необходимый для постановки диагноза. Накопленные данные привели к пересмотру представлений о распространенности заболевания: по данным проспективных исследований, ПГА диагностируют более чем у 10% пациентов с АГ.

Патогенез

Как правило, при ПГА источником повышенной концентрации альдостерона становятся опухолевые или гиперпластические изменения в коре надпочечника.

Физиологический механизм регулирования секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных артериолах клубочков почки (рис. 3.5).

В результате уменьшения перфузии снижается фильтрационное давление в клубочковом аппарате почки. С целью поддержания фильтрационного давления на эффективном уровне запускается каскад биохимических изменений, который известен как ренин-ангиотензиновая-альдостероновая система. Снижение давления в афферентных артериолах клубочков рефлекторно активизирует секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом. Воздействуя на ангиотензиноген, образующийся в печени, ренин отщепляет от него декапептид ангиотензин I. Последний, в свою очередь, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) плазмы трансформируется в мощный прессорный агент ангиотензин II, который:

- ◆ повышает системное АД;
- ◆ избирательно повышает тонус эфферентных артериол;
- ◆ активизирует секрецию альдостерона корой надпочечников.

Альдостерон повышает концентрацию натрия в плазме благодаря усилению его реабсорбции, снижает концентрацию калия — путем ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление плазмы,

увеличивается объем циркулирующей крови. Высокая концентрация натрия сенсibiliзирует сосудистую стенку к воздействию прессорных агентов.

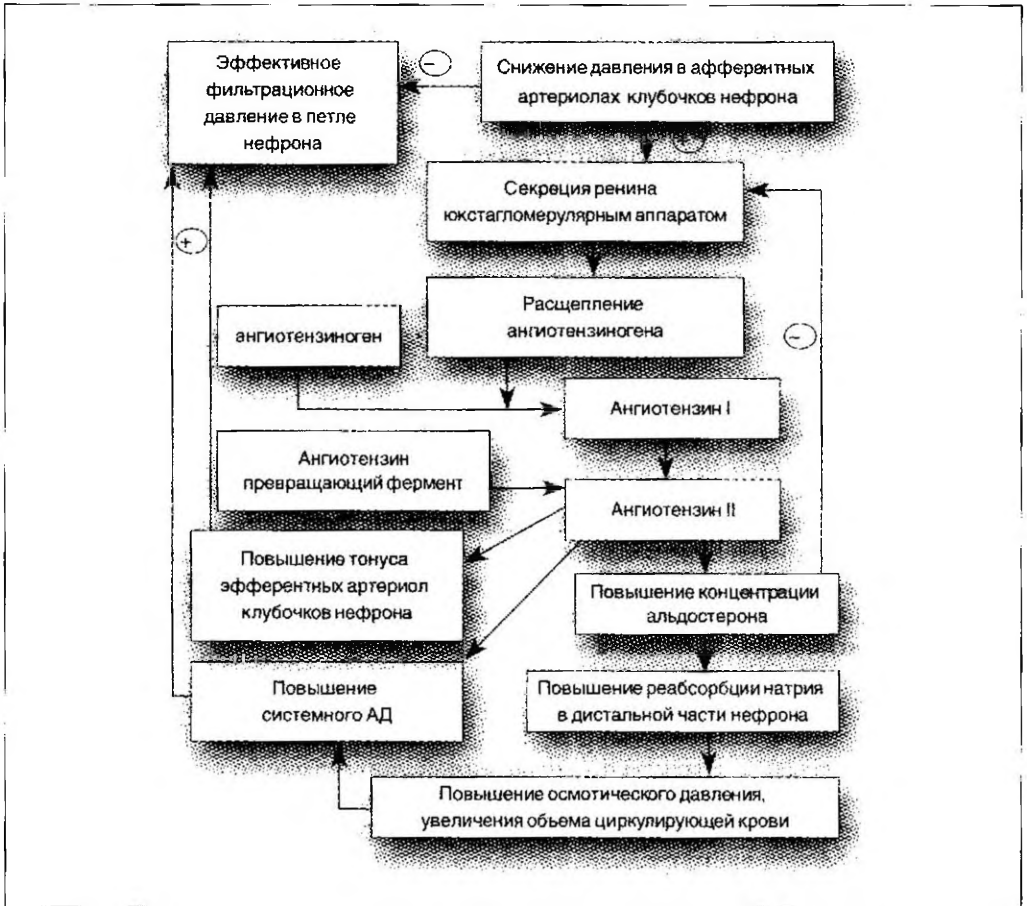


Рис. 3.5. Механизм поддержания эффективного фильтрационного давления в почках (ренин-ангиотензиновая система).

В результате многокомпонентной работы этого гомеостатического механизма поддерживается эффективное фильтрационное давление в почке.

Повышение активности ренина плазмы крови (АРП) при вторичном гиперальдостеронизме может стать следствием как различных нарушений перфузии почек, так и непосредственного повышения активности юкстагломерулярного аппарата опухолевого генеза.

При сравнительном анализе клинические проявления, возникающие при первичном и вторичном гиперальдостеронизме, неспецифичны, так как обусловлены высокой концентрацией альдостерона, проявляющейся АГ и гипокалиемией. Основой дифференциальной диагностики первичного гиперальдостеронизма служит низкая АРП при высокой концентрации альдостерона, в отличие от вторичного гиперальдостеронизма, когда на фоне большой концентрации альдостерона отмечается высокая АРП.

Клинико-морфологические варианты первичного гиперальдостеронизма

Несмотря на то что определены четкие лабораторные диагностические критерии диагноза, верификация первичного гиперальдостеронизма остается лишь первым шагом. Для получения удовлетворительных результатов лечения необходимо знать о патогенетической и морфологической неоднородности синдрома первичного гиперальдостеронизма. Низкорениновая АГ, обусловленная повышенной концентрацией альдостерона, может быть результатом различных по своей природе заболеваний. В структуре синдрома первичного гиперальдостеронизма выделяют следующие нозологические формы.

- **АПА** — солитарная опухоль (аденома) коркового слоя коры надпочечника, секретирующая альдостерон. Синдром ПГА, обусловленный опухолью коры надпочечника, впервые описан J.W. Conn в 1955 году. Около 80% АПА — абсолютно автономно секретируют альдостерон в связи с полной утратой механизма отрицательной обратной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой. До 20% аденом надпочечников, секретирующих альдостерон, остаются в разной степени чувствительными к ангиотензину II. Ранее, при оценке встречаемости ПГА около 1% всех больных с АГ, на долю АПА в структуре синдрома ПГА проходило в среднем около 60%. Однако при изменившихся представлениях об эпидемиологии ПГА можно уверенно говорить о значительно меньшем удельном весе АПА в структуре ПГА — от 7 до 15%.
- Очень редко (0,3–1%) солитарной опухолью надпочечника с гиперсекрецией альдостерона оказывается **альдостеронпродуцирующая карцинома**. В силу низкой дифференцировки клеток опухоли при этом варианте первичного гиперальдостеронизма отмечается резистентность к ангиотензину II. Как правило, речь идет об адренокортикальном раке, когда в рамках полигормональной продукции отмечается выраженный минералкортикоидный компонент.
- **Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА)** ранее считали вторым по встречаемости вариантом в структуре синдрома ПГА. По современным представлениям, удельный вес двусторонней гиперплазии надпочечников при ПГА составляет до 80–85% среди больных ПГА. Морфологическим субстратом ИГА является двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия. При этой форме аденоматозные изменения в надпочечнике нередко могут достигать размеров макроаденомы (более 1 см). Основная отличительная черта ИГА от АПА надпочечника состоит в сохранности функциональной зависимости функции клеток коры надпочечника от концентрации ангиотензина II даже при самых низких значениях АРП.
- **Односторонняя надпочечниковая гиперплазия (ОНГ)** — редко встречающаяся (менее 1% наблюдений) форма первичного гиперальдостеронизма. Как видно из названия, для ОНГ характерно одностороннее поражение при отсутствии аденоматозных изменений. Патогенез функциональных изменений при ОНГ до конца не ясен.

Существуют данные о чувствительности альдостером к изменению концентрации АКТГ. Это заключение основано на сохранении циркадного ритма продукции альдостерона опухолью синхронно с продукцией кортизола. С дру-

гой стороны, влияние АКТГ на опухолевую секрецию альдостерона подтверждается тем, что при подавлении продукции АКТГ дексаметазоном циркадные колебания концентрации альдостерона нивелируются. Таким образом, на фоне отключения контролирующего воздействия АКТГ проявляется автономная продукция альдостерона опухолью надпочечника.

- Наиболее ярким подтверждением взаимосвязи между концентрацией АКТГ и функциональными изменениями клубочковой зоны коры надпочечника можно считать существование ГЗГА. Эта форма ПГА встречается достаточно редко (1–3%), связана с аутосомно-доминантным типом наследования химерного гена в области *CYP11B1*. В результате его функционирования синтез альдостерона происходит не в клубочковой зоне коры, а в пучковой, находясь под контролем АКТГ. При ГЗГА отмечается отчетливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов. Для этой формы ПГА характерна резистентность к ангиотензину II.
- Синдром эктопированной продукции альдостерона — крайне редкий вариант ПГА, описанный в единичных наблюдениях. Синдром выявляется при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, поджелудочная железа, кишечник и др.).

Необходимо отметить, что главная цель в диагностике нозологических вариантов ПГА состоит в дифференцировке между односторонней функциональной активностью надпочечника (АПА и ОНГ) и двусторонней гиперпродукцией альдостерона (ИГА и ГЗГА). Различные лечебные подходы к лечению каждой из двух указанных групп, плохой прогноз при неправильно выбранном варианте лечения делают проблему дифференциальной диагностики форм ПГА особенно актуальной.

Морфологические изменения надпочечников и органов-мишеней первичного гиперальдостеронизма

При первичном гиперальдостеронизме заслуживают обсуждения изменения как в надпочечниках, так и в органах-мишенях, страдающих при длительно повышенной концентрации альдостерона в сосудистом русле и тканях.

Выделяют следующие варианты морфологических изменений в надпочечниках, при которых может выявляться низкорениновый гиперальдостеронизм:

- ◆ аденома надпочечника в сочетании с атрофией окружающей ее коры;
- ◆ аденома коры надпочечника в сочетании с гиперплазией элементов клубочковой и (или) пучковой зон;
- ◆ адренокортикальный рак;
- ◆ множественный аденоматоз коры;
- ◆ изолированная диффузная или очаговая гиперплазия клубочковой зоны;
- ◆ диффузно-узелковая или диффузная гиперплазия всех зон коры надпочечника.

Необходимо отметить, что на основании одной лишь морфологической структуры надпочечника невозможно судить о характере и природе функциональной активности коркового слоя. Для оценки этого фактора необходимо проведение иммуногистохимического исследования, которое имеет важное значение в оценке послеоперационного прогноза.

Повышенная концентрация альдостерона оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки. У больных с длительным течением ПГА развивается альдостеронзависимая гипертрофия миокарда. Несмотря на то, что гипертрофия левого желудочка — неспецифическое проявление АГ любого генеза, доказано, что увеличение массы миокарда при ПГА развивается раньше и толщина стенок в этом случае достигает больших размеров.

При ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, чем при АГ другой природы. Диастолическая перегрузка становится причиной дилатации левого предсердия. Известно, что длительное воздействие высоких концентраций альдостерона вызывает фиброзные изменения в миокарде. Установлено, что после проведения хирургического лечения при АПА и нормализации артериального давления, несмотря на уменьшение гипертрофических изменений миокарда, диастолическая дисфункция миокарда может сохраняться.

Сосудистые изменения при АГ, связанной с длительным, стойким повышением концентрации альдостерона, обусловлены гипертрофией миоцитов сосудистой стенки. Явления фибромускулярной дисплазии приводят к сужению просвета артериальных сосудов. Эти морфологические проявления более выражены, чем у больных с эссенциальной гипертензией, что, по мнению большинства исследователей, обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием высокой концентрации альдостерона.

У больных первичным гиперальдостеронизмом наряду с изменениями неспецифического характера при АГ по типу артериолосклеротического нефросклероза описаны специфические морфологические проявления — так называемая гипокалиемическая почка. Морфологически эти изменения представлены воспалением и склерозом интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев; последнее обусловлено гипокалиемией и метаболическим алкалозом. Развитие «гипокалиемической почки» самостоятельно может стать причиной ренопривной АГ, то есть формирования вторичного гиперальдостеронизма.

Своевременно поставленный диагноз и правильно проведенное лечение позволяют избежать формирования вторичных изменений в органах-мишенях при первичном гиперальдостеронизме. Очевидно, что любой из вариантов необратимых изменений в сердечно-сосудистой системе и почках имеет отрицательное влияние на прогноз продолжительности и качества жизни после хирургического лечения альдостеромы.

Клиническая картина

ПГА чаще встречается в возрасте от 35 до 50 лет, однако описаны наблюдения больных с АПА в детском возрасте.

Синдром ПГА протекает с клиническими проявлениями, обусловленными следующими тремя основными симптомокомплексами.

- АГ — один из самых постоянных симптомов ПГА. Она встречается, по данным разных авторов, в 98% случаев. Злокачественная артериальная гипертензия при ПГА встречается в 6–9% случаев, частота сосудистых осложнений составляет 20–25%. Клинически АГ проявляется головной болью, головокружением, появлением «мушек» перед глазами и т.д. АГ при ПГА варьирует от злокачественной, резистентной к традиционной антигипертензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими

дозами антигипертензивных препаратов. Считают, что чем больше концентрация альдостерона, тем выше артериальное давление. АГ может носить как кризовый характер (до 50% случаев), так и быть персистирующей.

- Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости встречаются в 35–75% случаев. К основным симптомам относятся мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко — тетания. По данным последних исследований, гипокалиемия возникает у небольшого количества больных ПГА (9–37%) — в наиболее тяжелых случаях. Концентрацию калия в сыворотке менее, чем 3,5 ммоль/л выявляют у половины больных с АПА и у 17% пациентов с ИГА. Таким образом, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания также невысока.

- Изменения функции почечных канальцев отмечаются в 50–70% наблюдений. Клиническая симптоматика нарушения функций почек может быть представлена жаждой, полиурией, никтурией.

Как видно из вышеизложенного, дифференциальная диагностика АГ по одним лишь клиническим проявлениям крайне затруднительна в связи с однотипными проявлениями гиперальдостеронизма независимо от этиологии артериальной гипертензии. Основная роль в диагностике ПГА принадлежит лабораторным методам.

Необходимо обратить внимание на то, что при отсутствии АГ проведение первичной диагностики ПГА не показано даже в случае, когда выявлена опухоль надпочечника.

Диагностика

Проведение диагностики ПГА рекомендовано в группах пациентов с относительно высоким риском его обнаружения. В группу риска можно отнести пациентов со следующей клинико-лабораторной картиной:

- ◆ артериальная гипертензия 1 стадии по классификации JNC (*Joint National Commission*) — 160–179/100–109 мм рт. ст.;
- ◆ артериальная гипертензия 2 стадии — >180/110 мм рт. ст.;
- ◆ артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии (неэффективна комбинированная антигипертензивная терапия тремя препаратами различных групп);
- ◆ сочетание артериальной гипертензии и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;
- ◆ сочетание артериальной гипертензии и инциденталомы надпочечников;
- ◆ сочетание артериальной гипертензии и отягощенного семейного анамнеза в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых церебро-васкулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- ◆ родственники 1 степени пациентов с ПГА, имеющие АГ.

Лабораторная диагностика

Для первичного выявления ПГА у пациентов указанных групп следует определить соотношение концентрации альдостерона/ренина в крови (АРС).

Определение АРС в настоящее время — самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. Несмотря на недостаточную, по мнению некоторых авторов, диагностическую ценность АРС, многочисленные работы подтверждают его превосходство АРС в сравнении с отдельными показателями — концентрацией калия или альдостерона в крови (у обоих показателей низкая чувствительность), а также концентрацией ренина (низкая специфичность).

При определении АРС, как и при других биохимических тестах, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Влияние лекарств и лабораторных условий на АРС отражено в табл. 3.6.

Таблица 3.6.

Факторы, влияющие на ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты определения соотношения концентрации альдостерона/ренина в крови

Фактор	Влияние на концентрацию альдостерона	Влияние на концентрацию ренина	Влияние на АРС
Медикаменты			
Блокаторы β -адренорецепторов	↓	↓↓	↑ (Л+)
Центральные α_2 -адреномиметики	↓	↓↓	↑ (Л+)
Нестероидные противовоспалительные средства	↓	↓↓	↑ (Л+)
Калий-теряющие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калий-сберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы рецепторов ангиотензина	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (группа дигидропиридинов)	→↓	↑	↓ (Л-)
Ингибиторы ренина	↓	↓↑*	↑ (Л-)*; ↓ (Л+)*
Уровень калия			
Гипокалиемия	↓	→↑	↓ (Л-)
Гиперкалиемия	↑	→↓	↑ (Л+)
Натриевая диета			
Ограничение	↑	↑↑	↓ (Л-)
Избыток	↓	↓↓	↑ (Л+)
Пожилкой возраст	↓	↓↓	↑ (Л+)
Другие состояния			
ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

* ↓АРП, ↑ПКР.

ПКР — прямая концентрация ренина; АРП — активность ренина в плазме крови.

Определение АРС применяют при первичной диагностике, при сомнительных результатах из-за различных влияний (прием лекарств, несоблюдение

условий забора крови) исследование необходимо повторить. Несмотря на развитие новых методик, предпочтение отдают иммунометрическому методу для определения АРП или определению прямой концентрации ренина (ПКР).

Поскольку показатель АРС математически значительно зависит от АРП, используемый метод определения АРП должен быть достаточно чувствительным, особенно при измерении активности на малых величинах — 0,2–0,3 нг/мл в час (ПКР — 2 МЕД/л).

Существуют значительные различия в оценке концентрации альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Концентрация альдостерона 1 нг/дл соответствует 27,7 пмоль/л в СИ. Для иммунометрических методов АРП 1 нг/мл в час (12,8 пмоль/л в минуту по СИ) соответствует ПКР приблизительно 8,2 МЕД/л (или 5,2 нг/л в традиционных единицах). Конверсионные коэффициенты получены в Институте диагностики Nichols с применением двух методов: автоматизированной иммуно-хемилюминесценции или радиоиммунометрии (Bio-Rad Renin II). Поскольку определение ПКР находится в стадии развития, конверсионные коэффициенты могут измениться. Например, при применении недавно, но широко используемой Diasorin-автоматизированной иммуно-хемилюминесценции АРП 1 нг/мл в час соответствует ПКР 12 МЕД/л (7,6 нг/л). В клинических рекомендациях международной ассоциации эндокринологов концентрация альдостерона и АРП представлены в обычных единицах (альдостерон в «нг/дл»; АРП в «нг/мл в час») с единицами СИ для концентрации альдостерона и ПКР (с использованием увеличивающего коэффициента 8,2, указанным в квадратных скобках).

Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностических точек разделения (cut-off) АРС в отношении ПГА у разных групп исследователей: показатель изменяется от 20 до 100 (от 68 до 338). Подавляющее большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 (68–135), при условии выполнения забора крови амбулаторно утром в сидячем положении больного. В табл. 3.7. перечислены диагностические величины АРС при использовании в различных единицах исчисления концентрации альдостерона, АРП и ПКР.

Некоторые исследователи считают, что для утвердительного диагноза ПГА кроме увеличенного АРС в качестве критерия диагноза обязательно должна быть повышена концентрация альдостерона (>15 нг/дл [416 пмоль/л]). Другие исследователи считают, что необходимо избегать формального значения верхней границы нормы для альдостерона, но необходимо понимание того, что существует повышенная вероятность получения ложноположительного результата определения АРС при низкой концентрации ренина.

Таким образом, неоднозначные мнения экспертов и противоречивые данные литературы, вариабельность лабораторных показателей концентрации альдостерона и ренина, зависящая от применяемой методики забора крови, особенностей лаборатории, влияния лекарств, возраста и т.д. — заставляют отказаться от жестких рекомендаций по диагностическому значению АРС. Важнее клиническое понимание относительных преимуществ и недостатков методики, факторов, влияющих на результат АРС — это дает возможность индивидуальной интерпретации данных.

Таблица 3.7.

Контрольные значения (cut-off) соотношения концентрации альдостерона/ренина для диагностики первичного гиперальдостеронизма, в зависимости от методики определения концентрации альдостерона, активности ренина плазмы, прямой концентрации ренина и единиц измерения (СИ или традиционные)

	АРП, нг/мл в час	АРП, пмоль/л в минуту	ПКР ¹ , мЕД/л	ПКР ¹ , нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30 ²	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750 ²	60	91	144
	1000	80	122	192

¹ – определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл в час) в ПКР (мЕД/л) – 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР конверсионный коэффициент – 12.

² – наиболее распространенные диагностические значения APC: 30 для концентрации альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, когда концентрация альдостерона измеряется в СИ), и 750, когда АРП в традиционных единицах, а концентрация альдостерона в СИ.

Условия проведения теста APC изложены в табл. 3.8.

Таблица 3.8.

Стандартизация метода определения соотношения концентрации альдостерона/ренина

Подготовка к определению APC
Накануне забора крови необходимо устранить гипокалиемию
Больной не должен ограничивать потребление соли
Отменить препараты, влияющие на показатели APC, не менее, чем за 2 нед: спиронолактон, триамтерен, амилорид®, диуретики, продукты из корня солодки, блокаторы β-адренорецепторов, центральные α-адреномиметики (клонидин, метилдопа), нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда
При необходимости контроля АД лечение проводят препаратами с минимальным влиянием на концентрацию альдостерона: доксазозин, верапамил, гидролазин
Если больная применяет оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, нежелательно использовать методику определения ПКР, необходимо определять АРП
Методика забора крови
Пробу крови берут в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение не более 2 ч
Перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–10 мин
Шприцевым способом (вакутейнером нежелательно), избегая сжимания кулака, набирать кровь не ранее, чем через 5 с после снятия турникета
Гемолиз требует повторного забора
Доставить в лабораторию и сепарировать плазму не позднее 30 мин после забора
До центрифугирования держать пробирку при комнатной температуре
После центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке

Факторы, влияющие на интерпретацию результатов

Прием вышеперечисленных препаратов, если они не были отменены

Возраст >65 лет предрасполагает к более низкой активности ренина, АРС искусственно завышается

Время дня, время пребывания в вертикальном положении

Пищевая (солевая) диета

Нарушение методики забора крови

Концентрация калия

Концентрация креатинина (почечная недостаточность приводит к ложноположительному результату определения АРС)

В большинстве наблюдений АРС следует интерпретировать индивидуально, с учетом характера воздействия и длительности медикаментозной терапии или других возможных негативных влияний. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной АГ, однако это может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих случаях следует применять антигипертензивные средства, минимально влияющие на АРС (табл. 3.9).

Таблица 3.9.

Препараты с минимальным влиянием на концентрацию альдостерона, с помощью которых осуществим контроль артериального давления при диагностике первичного гиперальдостеронизма

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90–120 мг 2 раза в день	Используют отдельно или в комбинации с другими препаратами из этой таблицы
Гидралазин	Вазодилататор	10–12,5 мг 2 раза в день с титрованием дозы по эффекту	Назначают после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Празозин	Блокатор α_1 -адренорецепторов	0,5–1 мг 2–3 раза в день с титрованием дозы по эффекту	Необходим контроль постуральной артериальной гипотензии!
Доксазозин	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг 2 раз в день с титрованием дозы по эффекту	Необходим контроль постуральной артериальной гипотензии!
Теразозин	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг 1 раз в день с титрованием дозы по эффекту	Необходим контроль постуральной артериальной гипотензии!

Пациентам с положительным результатом определения АРС до проведения дифференциальной диагностики форм ПГА необходимо выполнить один из 4 подтверждающих ПГА тестов (табл. 3.10).

Таблица 3.10.

Тесты, подтверждающие диагноз первичного гиперальдостеронизма

Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия. Необходимо постоянно контролировать нормокалиемию на фоне приема препаратов калия. Суточную экскрецию альдостерона определяют с утра третьего дня теста	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоковероятен при повышении суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмоль) по данным клиники Мейо, и >14 мг (38,8 нмоль) по данным Кливлендской клиники	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем с радиоиммунологическим методом (18-оксо-глюкоронид альдостерона — неустойчивый в кислой среде метаболит). В настоящее время доступно и наиболее предпочтительно HPLC–тандемная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоглюкоронида альдостерона
Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 ч до начала утренней (с 8:00–9:30) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% раствора NaCl. Кровь берут для определения концентрации ренина, альдостерона, кортизола, калия в базальной точке и через 4 ч. Во время теста проводят мониторинг артериального давления, пульса	ПГА маловероятен при постинфузионной концентрации альдостерона <5 нг/ дл. Диагноз ПГА высоковероятен при содержании альдостерона в крови >10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии
Супрессивный тест с флудрокортизоном (кортинеффом*)	Флудрокортизон 0,1 мг внутрь каждые 6 ч в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем концентрации K ⁺ в крови 4 раза в день (целевое значение ~4,0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, для поддержания суточной натрийурии на уровне 3 ммоль на 1 кг массы тела. Но четвертый день утром определяют концентрацию альдостерона и АРП в сидячем положении и концентрацию кортизола в 7:00 и в 10:00	Концентрация альдостерона на четвертый день >6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП < 1 нг/мл в час и концентрации кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина)	Некоторые центры выполняют тест амбулаторно (при условии, что пациенты часто контролируют концентрацию K ⁺), в других центрах тест проводят стационарно. Это исследование считают самым чувствительным в отношении ПГА и безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами; его результаты не зависят от влияния ренина на концентрацию альдостерона. При интерпретации результатов необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина (требует опыта)

Таблица 3.10.

Тест с каптоприлом	Пациенты получают 25–50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через 1 ч после утреннего пробуждения. Забор крови на АРП, концентрацию альдостерона и кортизола осуществляют перед приемом препарата и через 1–2 ч после (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает концентрацию альдостерона более чем на 30% от исходного. При ПГА концентрация альдостерона сохраняется повышенной при низкой АРП. При ИГА, в отличие от АПА, может отмечаться некоторое снижение концентрации альдостерона	Есть сообщения о существенной доле ложноположительных и сомнительных результатов
--------------------	--	--	--

Применение одного из четырех подтверждающих тестов значительно снижает количество ложноположительных результатов диагностики ПГА, основанной на определении АРС, что нередко избавляет от необходимости проведения сложных дорогостоящих процедур.

Не существует однозначного мнения в отношении предпочтительного метода диагностики («золотого стандарта») ПГА.

Результаты тестов оценивают, как правило, ретроспективно на небольших группах пациентов с изначально повышенной вероятностью ПГА по результатам предшествующих тестов. Значительная вариабельность данных о чувствительности, специфичности и надежности (воспроизводимости) делает возможным выбор конкретного метода в зависимости от финансовых аспектов, комплаентности больного, особенностей лаборатории, предпочтений конкретных врачей. Применение нагрузочных натриевых тестов нежелательно при тяжелых формах АГ и рестриктивных формах сердечной недостаточности. Во время проведения тестов следует использовать антигипертензивные средства с минимальным влиянием на РАС.

Диагностика семейных форм первичного гиперальдостеронизма

У больных с дебютом ПГА в возрасте до 20 лет и с отягощенным семейным анамнезом по ПГА или острым нарушениям мозгового кровообращения в возрасте до 40 лет необходимо выполнять генетическое тестирование на глюкокортикоид-зависимый ПГА.

Семейный гиперальдостеронизм I типа

Синоним — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм (ГЗГА).

Семейный гиперальдостеронизм I типа наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает менее 1% случаев ПГА. Клинические проявления дебюта ГЗГА крайне разнообразны: могут встречаться нормальные показатели артериального давления, незначительно повышенная концентрация альдостерона и подавленная секреция ренина, либо раннее проявление АГ, резистентной к банальной антигипертензивному лечению.

Некоторые авторы отмечают высокую вероятность обнаружения ГЗГА у детей и подростков с высокоамплитудной или стойкой АГ в сочетании с отягощенным семейным анамнезом в отношении раннего дебюта АГ или острых нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте.

Генетическое тестирование методом *Southern blot* и ПЦР — чувствительные методы выявления ГЗГА. Они позволяют избежать применения не высокоточных методов исследования: определения суточной экскреции 18-оксикортизола и 18-гидрооксикортизола и проведения супрессивного теста с дексаметазоном. Генетическое тестирование на ГЗГА выполняют больным с ПГА, у которых отягощен семейный анамнез в отношении:

- ◆ ПГА;
- ◆ острых нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте;
- ◆ АГ в молодом возрасте (например, младше 20 лет).

Семейный гиперальдостеронизм II типа

Семейный гиперальдостеронизм II типа наследуется по аутосомно-доминантному типу и, возможно, генетически гетерогенен. В отличие от семейного

гиперальдостеронизма I типа, концентрация альдостерона при II типе не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном и результаты генетического тестирования на носительство мутации ГЗГА отрицательны. Пациенты с семейным гиперальдостеронизмом II типа могут иметь АПА, ИГА и быть клинически неотличимы от больных с очевидным спорадическим ПГА. Хотя семейный гиперальдостеронизм II типа встречается чаще, чем I типа, составляя, по крайней мере, 7% пациентов с ПГА, истинная распространенность синдрома неизвестна. Молекулярный субстрат семейного гиперальдостеронизма II типа не до конца ясен, несколько исследований демонстрируют ассоциацию синдрома с изменениями хромосомного участка 7p22.

АПА может достаточно редко выявляться при синдроме МЭН 1-го типа.

Топическая диагностика

При проведении топических методов исследования для диагностики ПГА необходимо решить следующие вопросы:

- есть ли в надпочечнике опухоль?
- является ли опухоль солитарной?
- не увеличена ли толщина коры надпочечников вне опухоли?
- не является ли выявленное образование в надпочечнике следствием макроаденоматоза на фоне диффузно-узелковой гиперплазии? Гормонально-неактивной опухолью на фоне идиопатического гиперальдостеронизма?

Общеизвестно, что альдостеромы, как правило, небольшие. Размер основной доли альдостеронпродуцирующих опухолей находится в диапазоне от 1 до 3 см. Учитывая этот факт, становится понятным, что ответ на поставленные вопросы требует применения лучевых методов исследования с достаточно высоким разрешением.

Всем пациентам с ПГА необходимо провести КТ надпочечников для определения подтипа ПГА и исключения адренокортикального рака. МРТ не имеет преимуществ перед КТ в оценке форм ПГА, при этом остается более дорогим и позволяет получить меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

По КТ при ПГА можно обнаружить «норму», одностороннюю макроаденому (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек надпочечника, одностороннюю микроаденому (менее 1 см), двусторонние макро- или микроаденомы (или комбинацию). Для дифференцировки форм ПГА полученные результаты следует анализировать в комплексе с данными селективного забора крови из надпочечниковых вен и, если нужно, с результатами вспомогательных тестов. На КТ АПА может меть вид небольших узлов пониженной плотности (обычно менее 2 см в диаметре). При ИГА надпочечники на КТ могут быть как неизмененными, так и с узловыми образованиями. Адренокортикальный рак с гиперпродукцией альдостерона почти всегда более 4 см в диаметре, в большинстве случаев адренокортикального рака на КТ можно выявить признаки, подозрительные в отношении злокачественного характера опухоли.

Тем не менее небольшие альдостеромы могут быть распценены как ИГА при двустороннем или множественном характере узлового поражения надпочечников, в ряде случаев их вообще не выявляют из-за малого размера. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые микроаденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии — диагностическая ошибка в этом

случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. Кроме того, односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для лиц старше 40 лет и на КТ не отличаются от АПА.

ОНГ можно обнаружить на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах, однако результаты КТ могут полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников.

В одном из исследований данные КТ соответствовали данным латерализации продукции альдостерона, полученным при селективном заборе крови из надпочечниковых вен, только у 59 из 111 пациентов с хирургически доказанной АПА. При этом на КТ выявлено менее 25% альдостером, не достигающих 1 см в диаметре. В другом исследовании у 203 пациентов с ПГА, обследованных с применением КТ и селективного забора крови из надпочечниковых вен, точный диагноз при КТ установлен у 53% больных. Обследование с помощью КТ 42 пациентов (22%) дало ложноотрицательный результат (больные нуждались в операции), и 48 пациентов (25%) могли быть необоснованно прооперированы из-за ложноположительного заключения. В недавно опубликованном исследовании результаты селективного забора крови из надпочечниковых вен, выполненного 41 пациенту с ПГА, соответствовали данным КТ лишь у 54% больных. Наиболее ценно КТ при диагностике опухолей размером более 2,5 см, когда рассматриваются показания к удалению надпочечника в связи со злокачественным потенциалом образования. Целесообразно использовать КТ при навигации канюлирования надпочечниковых вен при селективном заборе крови из надпочечниковых вен.

В связи с вышеизложенным, селективный забор крови из надпочечниковых вен крайне актуален для больных, потенциально нуждающихся в оперативном лечении. Исследование должно проводиться опытным (!) специалистом.

Селективный забор крови из надпочечниковых вен

Латерализация источника гиперпродукции альдостерона крайне важна для выбора адекватного метода лечения при ПГА. Дифференциальная диагностика одностороннего или двустороннего поражения надпочечников необходима ввиду того, что односторонняя адреналэктомия при АПА или ОНГ приводит к нормализации концентрации калия и улучшению течения АГ у всех больных и к полному излечению от АГ от 30 до 60% пациентов; при двустороннем поражении ИГА и ГЗГА как односторонняя, так и тотальная адреналэктомия редко улучшают течение АГ: в этой ситуации в первую очередь показана консервативная терапия. При одностороннем поражении можно рассматривать возможность длительного медикаментозного лечения только при неоперабельности пациента или его отказе от хирургического лечения.

С помощью лучевых методов исследования невозможно достаточно надежно определить локализацию аденомы малых размеров или с уверенностью отличить гормонально-неактивные опухоли от АПА, что делает селективный забор крови из надпочечниковых вен наиболее точным методом дифференциальной диагностики форм ПГА. Селективный забор крови из надпочечниковых вен — дорогой и инвазивный метод исследований. В связи с этим, необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА. Диагностика этого заболевания на основе результатов определения АРС

дает определенное количество ложноположительных результатов, поэтому для установления показаний к выполнению селективного забора крови необходимо провести подтверждающие тесты.

Чувствительность и специфичность селективного забора крови из надпочечниковых вен для определения латерализации источника гиперсекреции альдостерона — 95 и 100% (КТ — 78 и 75% соответственно). Важно понимать, что данные КТ об очевидном одностороннем узловом поражении надпочечника могут ввести в искреннее заблуждение, приводя к необоснованной операции. Использование селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике форм ПГА достоверно снижает риск необоснованной адrenaлэктомии, основанной на данных КТ при относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

Селективный забор крови из надпочечниковых вен — стандартный тест для дифференциальной диагностики одностороннего (АПА или ОНГ) и двустороннего поражения надпочечников (ИГА и ГЗГА). Наиболее трудный этап процедуры — катетеризация правой надпочечниковой вены (которая короче левой и впадает непосредственно в нижнюю полую, а не в почечную вену), тем не менее число результативных определений быстро растет с увеличением опыта специалиста. Значительно улучшает точность размещения катетера и результативность метода «интраоперационное экспресс-исследование концентрации кортизола». Особенности венозного кровоснабжения надпочечников представлены на *рис. 3.6*.

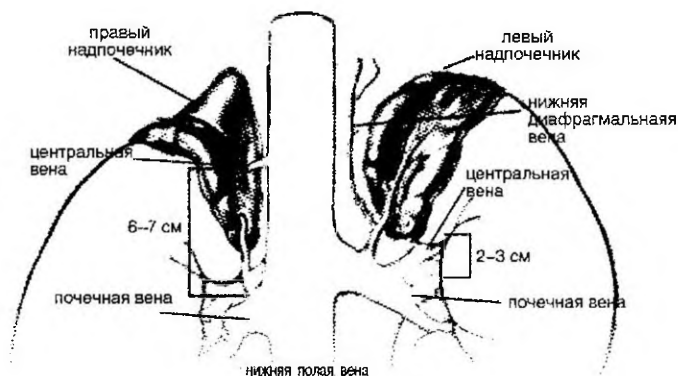


Рис. 3.6. Особенности венозного кровоснабжения надпочечников

В центрах с опытными радиологами число осложнений селективного забора крови менее 2,5%. Риск надпочечникового кровоизлияния можно минимизировать: при выполнении исследования опытным специалистом возможен отказ от выполнения надпочечниковой флебографии, вместо которой вводят минимальное количество контраста для определения позиции наконечника катетера. Риск тромбоза можно снизить путем исследования гемостаза перед процедурой и применения гепарина по показаниям после нее.

В настоящий момент существует три протокола для селективного забора крови из надпочечниковых вен:

- ◆ нестимулируемый забор крови;
- ◆ нестимулируемый забор крови в комбинации с кортикотропин-стимулированным (болюсное введение) забором крови;
- ◆ кортикотропин-стимулированный (непрерывной капельной инфузией) забор крови.

Одновременный двусторонний селективный забор крови из надпочечниковых вен — трудный для выполнения метод, используемый немногочисленными исследователями; большинство специалистов предпочитают применение непрерывной инфузии кортикотропина во время селективного забора крови для того, чтобы:

- ◆ минимизировать стресс-индуцированные колебания концентрации альдостерона;
- ◆ увеличить градиент концентрации кортизола между надпочечниковой и нижней полой венами;
- ◆ подтвердить селективность забора крови из надпочечниковых вен;
- ◆ максимизировать концентрацию альдостерона из АПА и избежать несекреторной фазы.

Надпочечные вены катетеризируют через бедренную вену, положение наконечника катетера проверяют аккуратным введением минимального количества контраста. Кровь, полученную из надпочечниковых вен и из периферии (для исключения перекрестных влияний периферийный образец берут из кубитальной или подвздошной вены), отправляют в лабораторию для определения концентрации кортизола и альдостерона. Селективный забор слева типично проводят при положении наконечника катетера в точке соединения нижней диафрагмальной и левой надпочечниковой вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены связаны с тем, что она очень короткая и впадает в нижнюю полую вену под острым углом. Концентрацию кортизола определяют для того, чтобы подтвердить успешность катетеризации. Соотношение концентрации кортизола в надпочечниковой и периферической вене составляет более чем 10:1 при инфузионной стимуляции кортикотропином и более чем 3:1 без использования стимуляции.

Различие между концентрацией альдостерона и кортизола справа и слева должно корректироваться благодаря эффекту разведения кровью нижней диафрагмальной вены, которая впадает в левую надпочечниковую вену, и если справа забор крови выполнен неселективно — то за счет потока в нижней полой вене. В таких случаях используют термин «концентрация альдостерона, скорректированная по концентрации кортизола» или «кортизол-корректированный альдостерон». При использовании непрерывной инфузионной кортикотропин-стимуляции для подтверждения односторонней продукции альдостерона диагностически значимым (cut-off) считают соотношение кортизол-корректированного альдостерона 4:1 между сторонами. Соотношение меньше, чем 3:1 наводит на размышления о двустороннем характере гиперсекреции альдостерона. При использовании вышеуказанных критериев диагностики односторонней гиперсекреции альдостерона чувствительность селективного забора крови из надпочечниковых вен составляет 95%, специфичность — 100%. У пациентов с соотношением латерализации продукции альдостерона

от 3:1 до 4:1 достоверно судить о диагнозе нельзя, результаты селективного забора крови необходимо соотносить с клиническими проявлениями, данными КТ и вспомогательных лабораторных тестов.

Применяют как болюсную, так и непрерывную инфузионную стимуляцию кортикотропином. Для непрерывной стимуляции доза препарата составляет 50 мг в час, начинают стимуляцию за 30 мин до катетеризации и инфузия продолжается в течение всего исследования. При болюсном применении кортикотропина селективный забор крови выполняют дважды: до и после назначения 250 мг кортикотропина. Тем не менее некоторые исследователи считают, что при болюсной технике введения кортикотропина и одномоментном заборе крови из надпочечниковых вен страдает диагностическая точность методики, так как кортикотропин, применяемый болюсно, может увеличить продукцию альдостерона из надпочечника, не имеющего АПА, в большей степени, чем при АПА.

При отсутствии стимуляции кортикотропином селективный забор крови необходимо выполнять в утренние часы после ночного горизонтального положения. Этот подход помогает избежать колебаний концентрации альдостерона у больных с ангиотензин-зависимыми вариантами ПГА, а утренняя высокая концентрация эндогенного кортикотропина оказывает стимулирующее влияние при всех вариантах ПГА.

Некоторые исследователи при отсутствии стимуляции кортикотропином считают эффективным латерализующим показателем односторонней гиперсекреции альдостерона превышение соотношения 2:1. Другие авторы предлагают ориентироваться на сравнение концентрации кортизола и альдостерона при селективном заборе с одновременно полученными показателями в периферической крови. Когда показатели, полученные из одной надпочечниковой вены, значительно (обычно, по крайней мере, в 2,5 раза) больше чем на периферии (кубитальная или нижняя полая вена), а в другой надпочечниковой вене практически соответствуют периферийной крови — этот факт указывает на подавление секреции в контрлатеральном надпочечнике. С нашей точки зрения, такая интерпретация сомнительна для решения в пользу односторонней адrenaлэктомии.

При отсутствии результата, связанного с неадекватным положением катетера, сомнительным соотношением латерализации, клиницист может:

- ◆ повторить селективный забор крови из надпочечниковых вен;
- ◆ провести лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов;
- ◆ предпринять одностороннюю адrenaлэктомию, обоснованную результатами других исследований (например, КТ);
- ◆ провести дополнительные исследования (маршевая проба, скинтиграфия с йодхолестеролом).

Тест с постуральной нагрузкой (маршевая проба)

При нерезультативном селективном заборе крови из надпочечниковых вен и наличии односторонней опухоли надпочечника на КТ часть авторов предлагают использовать маршевую пробу.

У здоровых людей секреция ренина зависит от объема циркулирующей крови, степени растяжения афферентных артерий клубочкового аппарата

нефрона и соотношения концентрации калия и натрия. При проведении «маршевой» пробы (определяют концентрацию альдостерона и АРП после ночного покоя и затем после 4-часовой ходьбы) у здоровых людей с сохранной функцией РАС отмечается повышение концентрации альдостерона и АРП. Это связано с несколькими физиологическими факторами:

- ◆ снижение почечного кровотока в результате перераспределения объема циркулирующей крови;
- ◆ снижение скорости метаболического клиренса альдостерона;
- ◆ повышение секреции альдостерона.

При проведении пробы у больных с ареактивностью к компонентам ренин-ангиотензиновой системы отмечается «парадоксальное» снижение концентрации альдостерона в плазме после ходьбы. У больных с АГ и низкорениновой формой гипертонической болезни (чувствительность к ангиотензину II при этих вариантах первичного гиперальдостеронизма сохранена) этот показатель возрастает, коррелируя с цифрами АРП.

Тем не менее в части наблюдений у больных с альдостеромой отмечали повышение концентрации альдостерона после «маршевой» пробы при так называемых ангиотензин II-чувствительных альдостеромах ($\approx 20\%$ наблюдений всех альдостером).

Таким образом, тест имеет лишь вспомогательное значение (при нерезультативном селективном заборе крови из надпочечниковых вен и наличии односторонней опухоли надпочечника на КТ).

Сцинтиграфия с йодхолестеролом

Сцинтиграфию с йодхолестерол- I^{131} -19-йодхолестеролом использовали в 1970-х годах, с 1977 года используют улучшенный вариант — с 6β - I^{131} -йодометил-19-норхолестеролом (NP-59). Исследование с 6β - I^{131} -йодометил-19-норхолестеролом, выполненное с супрессивным подавлением дексаметазоном, отражает соответствие гиперфункции опухолевому процессу в надпочечниках. Однако чувствительность этого теста сильно зависит от размера аденомы. Поскольку захват препарата незначителен при аденомах менее, чем 1,5 см в диаметре, этот метод бесполезен при интерпретации микронодулярных изменений в сравнении с КТ высокого разрешения. В связи с этим, метод малоэффективен в дифференциальной диагностике форм ПГА и большинстве центров его не используют.

Исследование с 18-гидрокортикостероном

18-Гидрокортикостерон (18-ГКС) — результат гидроксирования кортикостерона. У пациентов с АПА исходная утренняя (в 8:00) концентрация 18-ГКС в плазме, как правило, выше 100 нг/дл, тогда как у пациентов с ИГА — ниже 100 нг/дл. Тем не менее точность теста недостаточна для дифференциальной диагностики форм ПГА.

Схематично алгоритм диагностики ПГА представлен на *рис. 3.7*.

Лечение

Эндоскопическая адреналэктомия — оптимальный вариант лечения одностороннего ПГА (АПА и ОНГ).



Рис. 3.7. Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма.

Основные цели предоперационной подготовки — нормализация артериального давления и устранение гипокалиемии, что может потребовать назначения антагонистов рецепторов минералокортикоидов и задержать хирургическое лечение.

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника нивелирует гипокалиемию и улучшает течение АГ почти у 100% пациентов с односторонними вариантами ПГА. Полное излечение АГ (артериальное давление стабильно <140/90 мм рт.ст. без антигипертензивной терапии) происходит примерно у 50% (от 35 до 60%) пациентов с АПА. В послеоперационном периоде АГ гораздо лучше поддается лечению и у 56–77% пациентов артериальное давление не превышает 160/95 мм рт.ст.

Антигипертензивную терапию в послеоперационном периоде необходимо продолжать в следующих случаях:

- ◆ продолжительность артериальной гипертензии >5 лет;
- ◆ высокое (по отношению к диагностической для ПГА величине) АРС перед операцией;
- ◆ высокий уровень суточной экскреции альдостерона;
- ◆ хороший терапевтический эффект спиронолактона перед операцией;
- ◆ сопутствующая АГ неизвестной этиологии;
- ◆ пожилой возраст;
- ◆ большая длительность АГ.

По сравнению с открытой адреналэктомией, применение эндоскопической техники позволяет уменьшить продолжительность госпитализации, а также снизить частоту и тяжесть осложнений. Поскольку селективный забор крови из надпочечниковых вен помогает идентифицировать только сторону увеличения синтеза альдостерона, органосохраняющая тактика (субтотальная адреналэктомия с сохранением части «неизмененного» надпочечника) может привести к персистирующей послеоперационной АГ. Высокая концентрация альдостерона в послеоперационном периоде сохраняется у 10% пациентов с односторонней АПА и у 27% больных с подтвержденным многоузловым поражением.

Пациентам с односторонним вариантом ПГА, которым по каким-либо причинам операцию не проводили, показано медикаментозное лечение. Для пациентов с односторонним ПГА в долгосрочной перспективе адреналэктомия более рентабельна, чем пожизненная консервативная терапия.

Послеоперационное ведение

Концентрацию альдостерона и активность ренина необходимо измерять непосредственно после операции. После вмешательства постепенно отменяют инфузию калия и спиронолактон, антигипертензивную терапию следует свести к возможному минимуму.

Послеоперационная инфузионная терапия состоит в основном из изотонических солевых растворов без хлорида калия, за исключением ситуаций с сохраняющейся гипокалиемией (<3,0 ммоль/л). Послеоперационная гиперкалиемия может стать следствием гипоальдостеронизма из-за хронического подавления минералокортикоидной функции контралатерального надпочечника. В редких случаях может потребоваться временное лечение флудрокортизоном (кортинеффом[®]).

Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1–6 мес после односторонней адреналэктомии при АПА, но у части больных этот период занимает до 1 года. Некоторые исследователи через 3 мес после хирургического лечения используют супрессивный тест с флудрокортизоном для определения дальнейшего послеоперационного прогноза и оценки функции контралатерального надпочечника.

При двусторонней гиперплазии надпочечников рекомендовано вести больных с применением антагонистов рецепторов минералокортикоидов: в качестве первичного препарата предлагается спиронолактон, или, как альтернатива, эплеренон[®].

Двусторонний вариант ПГА представлен ИГА, двусторонними АПА и ГЗГА. По литературным данным, при анализе послеоперационного состояния 99 больных с ИГА (односторонняя или тотальная адреналэктомия) только у 19% отмечено улучшение течения АГ. В настоящий момент отсутствуют рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования об относительной эффективности лекарственного лечения ПГА. Тем не менее знание патофизиологических аспектов ИГА и большой клинический опыт позволяют предложить несколько фармакологических стандартов лечения.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Антагонисты рецепторов минералокортикоидов эффективно снижают артериальное давление и обеспечивают независимую от АГ органную защиту от избытка минералокортикоидов.

Спиронолактон

Более 40 лет он служит препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА. При ИГА систолическое артериальное давление снижается на 25%, диастолическое — на 22% в ответ на прием 50–400 мг спиронолактона в день.

Гинекомастия при лечении спиронолактоном относится к дозозависимым эффектам. В исследованиях приводят данные о появлении гинекомастии у 6,9% пациентов после 6 мес лечения в дозе <50 мг в день и у 52% пациентов при лечении спиронолактоном в дозе >150 мг в день.

У пациенток в пременопаузе на фоне лечения спиронолактоном могут возникать расстройства менструального цикла, хотя их частота точно неизвестна. Тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид®), назначенные в небольших дозах, позволяют снизить дозу спиронолактона и, таким образом, уменьшить его побочные эффекты.

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона должна быть в пределах 12,5–25 мг однократно, ежедневно. Эффективную дозу титруют постепенно до максимальной 100 мг в день.

Эплеренон

Эплеренон® — новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, в отличие от предшественников он не относится к агонистам рецепторов прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта, в связи с чем частота возникновения неблагоприятных эндокринных побочных эффектов меньше, чем у спиронолактона. В США и Японии его применяют для лечения эссенциальной АГ и для коррекции постинфарктной сердечной недостаточности. Активность эплеренона® как антагониста рецепторов к минералокортикоидам составляет около 60% активности спиронолактона; преимущества препарата уменьшаются из-за его высокой стоимости и временного дефицита текущих клинических доказательных исследований его эффективности при ПГА. Для оптимального эффекта препарат назначают дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона. Стартовая доза для эплеренона® 25 мг 2 раза в день. Несмотря на высокую стоимость, при выраженных побочных эффектах спиронолактона, более селективный эплеренон® может стать хорошим альтернативным препаратом.

У больных с III стадией ХПН спиронолактон и эплеренон® значительно повышают риск гиперкалиемии, для больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны.

Другие препараты

Повышение реабсорбции натрия в дистальном канальце петли нефрона составляет суть главного механизма влияния альдостерона на концентрацию калия и натрия в плазме крови. Из доступных антагонистов натриевых каналов рассматривают амилорид® и триамтерен. Действие амилорида® наиболее изучено в отношении ПГА. Несмотря на меньшую эффективность в сравнении со спиронолактоном, амилорид® — хорошо переносимый калийсберегающим диуретик, который может улучшить течение АГ и скорректировать концентрацию калия у больных с ПГА, не вызывая побочных эффектов стероидного генеза. В отличие от антагонистов рецепторов минералокортикоидов, амилорид® не служит протектором эндотелия.

В отношении эффективности блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов для лечения АГ у больных ПГА исследования малочисленны. Антигипертензивное действие препаратов этих групп не зависит от концентрации альдостерона. Исследования, в которых получены положительные результаты, осуществлены на небольших группах, методологически слабы, не оценивают отдаленных результатов лечения. Перспективно направление исследований ингибиторов альдостеронсинтазы.

Пациентам с ГЗГА следует использовать минимальную титрованную дозу глюкокортикоидов, способную нормализовать артериальное давление и концентрацию калия в сыворотке крови. Лечение с применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов не следует считать в данном случае предпочтительным.

Лечение ГЗГА проводят глюкокортикоидами с целью частичного подавления секреции АКТГ. Рекомендуют использовать синтетические глюкокортикоиды (дексаметазон или преднизолон), действующие длительнее гидрокортизона. В идеале принимать препарат следует поздно ночью, для эффективного подавления физиологически повышенной секреции АКТГ утром. Для оценки эффективности лечения и предотвращения передозировки необходимо определить АРП и концентрацию альдостерона. Ятрогенный синдром Кушинга вызывает задержку роста у детей, поэтому желательно использовать минимальные дозы глюкокортикоидов, которые нормализуют артериальное давление и корректируют гипокалиемию. Рассматриваемое лечение не всегда нормализует артериальное давление, в таких случаях желательно назначать антагонисты рецепторов к минералокортикоидам. В связи с тем, что при ГЗГА лечению часто подвергаются дети, эффекты спиронолактона, связанные с задержкой роста и антиандрогенными эффектами, делают актуальным применение эплеренона[®].

Начальная доза дексаметазона для взрослых должна составлять 0,125–0,25 мг ежедневно, для преднизолона 2,5–5 мг ежедневно. Прием препарата желателен в ночное время.

Инциденталома надпочечников

Бельцевич Д.Г.

Инциденталома — опухоль надпочечника (-ков), выявленная при радиологическом обследовании, проводимом не по поводу надпочечниковой патологии.

Определяемая таким образом опухоль надпочечника не ограничена никакими функциональными рамками, строгими критериями тканевой принадлежности и т.д. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно синтезирующим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественной, так и доброкачественной.

В дифференциальную диагностику при инциденталоме надпочечника включают следующие заболевания.

- Адrenокортикальные опухоли: рак, аденома, врожденная надпочечниковая гиперплазия (врожденная дисфункция коры надпочечников).
- Опухоли мозгового слоя надпочечника: феохромоцитомы, нейробластома.
- Внеорганные (неспецифичные) опухоли: миелиолипома, гамартома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), липома, тератома, метастатическая карцинома, гемангиома.
- Инфекции: абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии.
- Кисты.
- Псевдонадпочечниковые опухоли: образования почек, поджелудочной железы, селезенки, аневризмы сосудов.

«Эпидемия» инциденталом надпочечника напрямую связана с широким распространением и использованием УЗИ, КТ и МРТ.

Эпидемиология

По данным сводной аутопсийной статистики (25 исследований, общее количество приближается к 100 000 вскрытий) распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет от 1 до 32% населения, в среднем — 6%.

Данные КТ позволяют более точно оценить встречаемость инциденталом (удаленные при жизни опухоли не учитываются в аутопсийных исследованиях) и отражают распространенность этих новообразований в различных возрастных группах. По данным КТ (NB! Ограниченная выборка) «случайные» образования надпочечника выявляют приблизительно у 4% обследованных пациентов. В возрасте до 30 лет инциденталома встречается приблизительно у 0,2% обследованных. В группе пациентов старше 70 лет частота обнаружения инциденталом возрастает до 7%.

Большинство опухолей клинически не проявляют гормональной активности, наиболее часто встречается аденома коры надпочечника. По частоте выявления наибольшего внимания клиницистов достойны кортизол- и альдостеронпродуцирующие аденомы, феохромоцитомы, адrenокортикальный рак

(АКР) и метастазы в надпочечники рака иной локализации (метастатическая карцинома).

Диагностика

Диагностическая стратегия при инциденталоме надпочечника (-ков) определяется двумя основными задачами:

- ◆ доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;
- ◆ определить злокачественный потенциал опухоли.

Лабораторная диагностика гормональной активности опухоли надпочечников состоит из двух этапов. В качестве первичного исследования выбирают тест, обладающий наибольшей чувствительностью в отношении определенного спектра синтезируемых гормонов. Если первичный высокочувствительный тест отрицает гормональную опухолевую активность, необходимости во втором этапе гормональных исследований нет. Если же первичный тест выявил гормональную активность или получены сомнительные результаты, необходимо подтверждение автономной опухолевой активности при помощи высокоспецифичного теста, который позволяет уменьшить число ложноположительных результатов.

Синдром Кушинга

При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой оказывается ситуация, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма (центрипетальный тип ожирения, гирсутизм, акне, истончение и ранимость кожи, появление багровых стрий, мышечная слабость, оппортунистические и грибковые инфекции, репродуктивные, метаболические расстройства и т.д.) — как правило, топическую диагностику проводят целенаправленно. Проблема инциденталом надпочечников и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения субклинического варианта этого заболевания, который встречается у 5% больных со случайными находками в надпочечниках.

Субклинический гиперкортицизм характеризуется автономным (АКТГ-независимым) синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма. По данным ряда исследований, несмотря на отсутствие типичных клинических проявлений, у этих пациентов значительно чаще выявляют избыточный вес, АГ, сахарный диабет, репродуктивные расстройства и остеопороз. Barzon L. и соавт. (2002) и Libe R. и соавт. (2002) сообщают о развитии в течение первых четырех лет наблюдения субклинического гиперкортицизма у пациентов с инциденталомой надпочечников. Авторы рекомендуют ежегодный скрининг в течение этого времени для исключения развития субклинического гиперкортицизма. В качестве первичного теста предлагают проводить малую пробу с дексаметазоном, для подтверждения автономной функции опухоли определяют концентрацию АКТГ в плазме, суточную экскрецию кортизола, концентрацию кортизола в слюне в полночь.

Феохромоцитомы

Феохромоцитомы составляет около 5% инциденталом. На современном этапе развития диагностических методов многие авторы отмечают, что не менее 50%

феохромоцитом изначально были выявлены как инциденталомы, и только около половина этих наблюдений сопровождалась АГ. Несмотря на определенные успехи в интерпретации радиологической семиотики феохромоцитомы, лабораторные исследования в подтверждении диагноза играют ведущую роль. Определение суточной экскреции метанефрина и норметанефрина, концентрации фракционированных метанефринов в плазме крови имеет высокую чувствительность и специфичность, близкие к абсолютным показателям. Особенную значимость этот метод имеет из-за того, что его диагностическая ценность не зависит от клинической активности феохромоцитомы. При сомнительных результатах гормональных исследований для верификации диагноза феохромоцитомы применяют сцинтиграфию с мета-йод-бензилгуанидином- I^{123} , определяют концентрацию хромогранина А и/или проводят тест с клонидином.

Альдостерома

Альдостеронпродуцирующая аденома составляет около 1% инциденталом. Обследование, исключаящее автономную продукцию альдостерона опухолью, необходимо применять лишь при наличии АГ. При отсутствии АГ многоступенчатое сложное гормональное обследование нецелесообразно, так как вероятность диагноза альдостеромы практически сведена к нулю. Определение АРС — наиболее чувствительный метод; забор крови проводят утром, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 ч, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–10 мин. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной артериальной гипертензией, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих случаях следует применять антигипертензивные средства, минимально влияющие на АРС. При получении положительного результата АРС необходимо выполнить один из подтверждающих тестов.

Субклинические проявления других видов гормональной активности инциденталом

Они крайне редки. При повышенной продукции половых гормонов клинические проявления достаточно яркие, обследование надпочечников проводят, как правило, целенаправленно. Исключение может составлять неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, которая может сопровождаться как односторонней, так и двусторонней надпочечниковой гиперплазией. Нет необходимости проводить пробу со стимуляцией выброса АКТГ и определять концентрацию предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) всем пациентам с инциденталомами. Исследование показано при двусторонних опухолях надпочечников и при наличии клинических проявлений гиперандрогении.

Варианты первичных и подтверждающих тестов для наиболее типичных видов гормональной надпочечниковой активности приведены в *табл. 3.11*.

Определение злокачественного потенциала опухоли — не менее ответственная задача для клинициста, столкнувшегося с проблемой инциденталомы надпочечника.

Таблица 3.11.

Лабораторная диагностика автономной опухолевой секреции инциденталом надпочечника (-ков)

Синдром	Первичный высокочувствительный диагностический тест	Высокоспецифичный тест, подтверждающий автономную опухолевую секрецию
Субклинический гиперкортицизм	<p>Подавляющий тест с дексаметазоном: пероральный прием 1 мг дексаметазона на ночь, положительная проба при снижении концентрации кортизола ниже границы нормы, принятой в конкретной лаборатории (чувствительность 85%), либо ниже 50 нмоль/л (чувствительность 98%). Использование в тесте 2 или 3 мг дексаметазона позволяет уменьшить число ложноположительных результатов при минимальном изменении чувствительности</p>	<p>АКТГ в плазме Суточная экскреция кортизола Концентрация кортизола в слюне вечером Большая проба с дексаметазоном: 16 мг дексаметазона за 2 дня, на 3 — исследование суточной экскреции кортизола. Проба положительна при превышении нижней границы референсных значений</p>
Феохромоцитома	<p>Суточная экскреция метанефрина и норметанефрина, фракционированные метанефрины плазмы</p>	<p>Хромогранин А, тест с клонидином, скintiграфия с мета-йод-бензилгуанидином</p>
Альдостерома	<p>Обследование проводят только при наличии АГ! Определение APC</p>	<p>Один из 4 подтверждающих тестов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – тест с пероральной натриевой нагрузкой; – инфузионный тест с физиологическим раствором; – подавляющий тест с флудрокортизоном (кортинеф-фом); – тест с каптоприлом. <p>Если больному показано оперативное лечение, то для подтверждения диагноза альдостеромы рекомендовано проведение сравнительного селективного венозного забора крови из надпочечниковых вен опытным (!) специалистом</p>

Адренокортикальный рак

Его обнаруживают у 4–5% пациентов с инциденталомами. Для оценки вероятности АКР используют 2 параметра: размер опухоли и ее радиологическая семиотика. При размере опухоли более 4 см около 25% образований оказываются злокачественными. Оценка КТ-семиотики опухоли при образованиях 4 см и более имеет чувствительность 92–94%, однако специфичность в отношении АКР оставляет желать лучшего. Тем не менее чувствительность метода имеет большее значение, так как общеизвестно, что размер опухоли при АКР обратно пропорционален продолжительности жизни этих больных.

Метастатическая карцинома

Выявляют у 50% пациентов с инциденталомами, в анамнезе у которых был рак иной локализации. Наиболее часто в надпочечник метастазируют опухоли легкого, почки, толстой кишки, молочных желез, пищевода, поджелудочной железы, печени, и желудка. Надпочечниковые метастазы часто бывают двусторонними. Как правило, к моменту выявления метастатической карциномы надпочечника первичный очаг известен, обратная ситуация достаточно редка. При подозрении на метастаз рекомендована ПЭТ с 18-дезоксифлуородезоксиглюкозой, наиболее чувствительная в отношении злокачественных поражений.

Двусторонние надпочечниковые инциденталомы

Встречаются в около 15% среди всех случайно выявленных опухолей надпочечника. Наиболее вероятные диагнозы — метастатическая болезнь, врожденная дисфункция коры надпочечников, двусторонние корковые аденомы. У больных с двусторонними надпочечниковыми инциденталомами необходимо исключить надпочечниковую недостаточность.

Рентгенологические признаки инциденталом надпочечника

Данные КТ оценивают по плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника. Однако около трети доброкачественных аденом могут не иметь низкой «неконтрастной» плотности. При определении рентгенологической плотности образования на разных фазах контрастирования видно, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности, в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Снижение рентгенологической плотности через 10 мин после введения контраста более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазу свидетельствует о доброкачественной аденоме коры надпочечника. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям чувствительность при дифференциальной диагностике аденом и феохромоцитом, АКР и метастатической карциномы.

Ультразвуковое исследование

В отношении роли ультразвукового исследования необходимо отметить, что метод имеет решающее значение в диагностике кист надпочечников, некоторые

авторы указывают на патогномичность ультразвуковой семиотики в отношении миелолипом надпочечников (характерная гиперэхогенная однородная структура).

Некоторые фенотипические особенности опухолей надпочечников приведены в *табл. 3.12*.

Пункционная биопсия

Показана при инциденталоме для проведения дифференциальной диагностики между опухолями из надпочечниковых тканей и неспецифическими для надпочечника образованиями (например, метастазы или инфекция). Управляемая (УЗИ, КТ, МРТ) пункция относительно безопасна; в опытных руках осложнения составляют не более 3%, среди которых отмечают: гематому, боль, гематурию, панкреатит, пневмоторакс, абсцесс надпочечника, гипертензивный криз при феохромоцитоме. В связи с последним осложнением нужно напомнить, что лабораторная диагностика гормональных изменений должна быть первичной процедурой, и при подтверждении гормональной активности показаний к пункционной биопсии нет.

Параметры динамического наблюдения

Эта тема остается предметом постоянных дискуссий. Повторное КТ обычно рекомендуют через 6, 12, и 24 мес после первичного выявления. При подозрительных данных КТ и небольшом размере опухоли (до 3 см) оптимальным считают интервал первичного наблюдения 3 мес. По данным Young W.F. Jr. (2007), при последовательном наблюдении за больными с различными вариантами надпочечниковых опухолей рост корковой аденомы и феохромоцитомы составляет 0,5–1,0 см в год, в то время как для АКР характерен быстрый темп роста (>2 см ежегодно). Наблюдение через более длительные промежутки времени целесообразно при наличии небольших (<2 см) низкоинтенсивных на КТ корковых опухолей. Исключение гормональной активности целесообразно проводить не менее 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

Лечение

При доказанной автономной гормональной активности опухоли общей рекомендацией является хирургическое удаление образования. На это решение могут повлиять:

- ◆ высокий риск оперативного вмешательства;
- ◆ прагматичная необходимость медикаментозной терапии (при условии ее эффективности);
- ◆ необратимое поражение органов-мишеней, когда оперативное лечение не приведет к положительному эффекту;
- ◆ неоперабельность опухоли (местное распространение, метастатическая диссеминация, распространенный первично-множественный процесс опухолеобразования).

Большинство специалистов рекомендуют адреналэктомию при опухолях более 6 см, тем не менее, решение принимают после анализа всех факторов (воз-

Таблица 3.12.

Топические характеристики инциденталом

Параметры	Тип инциденталомы			
	Аденома коры	АКР	Феохромоцитома	Метастаз
Размер	Небольшой, обычно ≤ 3 см	Большой, обычно > 4 см	Большой, обычно > 3 см	Вариабелен, чаще ≤ 3 см
Контур	Четкий, ровный	Неровный, бугристый	Круглый или овальный, четкий контур	Неровный, нечеткий контур
Структура	Гомогенная	Гетерогенная, с участками разной плотности	Гетерогенная с жидкостными полостями	Гетерогенная, с участками разной плотности
Двустороннее поражение	+	+	+/-	++/-
Неконтрастная рентгенологическая плотность	≤ 10 Ед Hounsfield	> 10 Ед Hounsfield (обычно > 25)	> 10 Ед Hounsfield (обычно > 25)	> 10 Ед Hounsfield (обычно > 25)
Время полувыведения контраста при КТ	$\geq 50\%$ через 10 мин	$< 50\%$ через 10 мин	$< 50\%$ через 10 мин	$< 50\%$ через 10 мин
Васкуляризация в контрастную фазу	-	+	+	+
МРТ-семиотика	Изоинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени	Гиперинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени	Наиболее гиперинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени	Гиперинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени
Некрозы, кровоизлияния, кальцинаты	-	+	+	+/-
Скорость роста	Медленная или отсутствует (< 1 см в год)	Обычно быстрая (> 2 см в год)	Обычно медленная (0,5–1 см в год)	Вариабельная, зависит от морфологического типа

раст, операционный риск, наличие двустороннего поражения, радиологический фенотип опухоли). Распространенность надпочечниковых инциденталом с возрастом значительно возрастает, в связи с чем, у пожилых пациентов с высоким операционным риском и опухолью более 6 см, доказанным отсутствием гормональной активности и доброкачественной семиотикой по КТ возможна выжидательная тактика. В то же время у молодого пациента с нефункционирующей опухолью надпочечника небольшого размера (например, 3–4 см) «радиологически доброкачественное» образование должно находиться под постоянным подозрением на злокачественный характер роста, что определяет частую ранжированность наблюдения и более агрессивную лечебную тактику при минимальных диагностических сомнениях.

На основании вышеизложенного Young W.F. Jr. (2007) предлагает следующий алгоритм диагностики и лечения инциденталом (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Алгоритм диагностики и лечения инциденталом.

Адренокортикальный рак

Бельцевич Д.Г.

Аденокортикальный рак (АКР) — редкое заболевание, до настоящего момента характеризующееся поздним сроком диагностики и неблагоприятным прогнозом.

Эпидемиология

Ежегодное выявляют 0,5–2 случая АКР на миллион населения, в структуре онкологической смертности АКР составляет 0,04–0,2%. Эпидемиологическим исключением является Южная Бразилия, где выявляемость приблизительно в 10 раз выше, чем в любом другом месте мира.

Диагностируют АКР преимущественно в двух возрастах: на пятой декаде жизни и у детей от 5 до 10 лет.

Этиология

Описаны два синдрома, компонентом которых служит АКР. В рамках обоих синдромов отмечается низкая фенотипическая пенетрантность, в связи с чем проследить наследственный характер анамнестически достаточно сложно.

- **Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni)** связан с неактивной мутацией в *TP53* — гене-супрессоре опухолевого роста. Он характеризуется образованием сарком мягких тканей, раком молочной железы, новообразованиями мозга и АКР. Интересно, что именно мутации в *TP53* являются причиной высокой выявляемости АКР в Южной Бразилии.
- АКР — также компонент **синдрома Беквитта-Видеманна (Beckwith-Wiedemann)**, который проявляется макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро-, гепатобластомой и АКР. На генетическом уровне этот синдром вызван изменениями в *11p15*, генетическое местоположение включает гены *IGF-2*, *H19*, и *CDKN1C (p57Kip2)*.

Возможна связь АКР с синдромом Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), который вызван мутацией *APC* — гена-супрессора опухолевого роста (*APC* — от *adenomatosis polyposis coli*). При генетическом исследовании опухолей надпочечников у больных с синдромом Гарднера выявляют делецию нормальной *APC*-аллели в опухолевых хромосомах. Синдром МЭН 1-го типа ранее связывали с доброкачественными гормонально-неактивными опухолями надпочечников, которые отмечались в 20–40% наблюдений самого синдрома. Недавно опубликованные исследования показали, что при синдроме МЭН 1-го типа гормонально-активный АКР встречается не столь редко. У больных с комплексом Карни (Carney) или синдромом МакКьюна-Олбрайта (McCune-Albright) могут быть выявлены опухоли надпочечника с отсутствием или наличием гормональной активности. Однако о злокачест-

венном характере этих образований не сообщалось. Генетические дефекты для этих двух болезней обусловлены активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы.

В ряде исследований проанализированы ДНК надпочечниковых опухолей при спорадическом АКР в участках 17p (содержащем ген *TP53*) и в 11p15 (содержащем *IGF-2/CDKN1C*). Полученные результаты сравнили с морфологическим типом опухолей. Выявлено, что делеция в 17p и структурная перестановка 11p15 (и, как результат — повышенная экспрессия *IGF-2*) была облигатно связана со злокачественной структурой опухоли. Авторы предлагают использовать этот тест при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника.

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления в разных возрастных группах несколько отличаются. У 40% взрослых АКР гормонально-неактивный, его обнаруживают случайно или в результате диагностики экстраадреналовых заболеваний.

У 60% взрослых опухоль гормонально-активная. Из них синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация) отмечается у 30–40%, изолированный синдром Кушинга — у 25–35% и изолированная гиперпродукция андрогенов — у 20% больных. Изолированные эстроген- и альдостеронпродуцирующие опухоли относятся к редкостям, составляют менее 2%. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

У детей гормональная активность АКР выявляется чаще, чем у взрослых и составляет 87–95%. Преобладающее большинство опухолей изолированно секретирует андрогены (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Изолированный гиперкортицизм встречается реже — менее 5% наблюдений. Другие варианты гормональной активности в детском возрасте можно считать казуистическими.

На момент выявления средний размер опухоли у взрослых достигает приблизительно 10 см, при этом у 30–40% пациентов имеются определяемые метастазы. Опухоль легко видна при КТ и МРТ, и онкологическую настороженность в отношении АКР можно считать серьезным показанием для удаления инциденталомы надпочечников.

Компьютерная томограмма брюшной полости пациента с адренокортикальным раком представлена на *рис. 3.9*.

При опухолях значительного размера при отсутствии гормональной активности необходимо выполнить УЗИ для исключения миелолипомы и кисты надпочечника. При топической диагностике большое внимание обращают на характеристики, при наличии которых высока вероятность доброкачественных изменений в надпочечниках. Низкая неувеличивающаяся плотность сигнала при КТ, или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования характерны для корковых аденомы или гиперплазии. Однородная гиперэхогенная структура опухоли при УЗИ характерна для миелолипомы. В настоящий момент рекомендовано хирургическое лечение при опухолях более 5 см (исключая кисты), несмотря на то, что в этих случаях 75% опухолей оказываются доброкачественными.

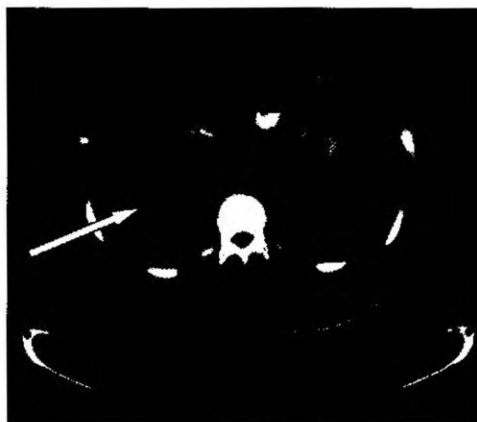


Рис. 3.9. Компьютерная томограмма брюшной полости пациента с адренкортикальным раком.

Лечение

Хирургическое лечение

Основным методом лечения АКР считают полное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения. Акцент на срочности оперативного вмешательства связан с быстрым прогрессированием размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не обнаружены, то выгода операции очевидна, так как она нацелена на полное излечение (рис. 3.10, см. цв. вклейку).

Среди наиболее частых проблем, возникающих при проведении оперативного лечения по поводу АКР, особое внимание необходимо обратить на следующие.

- **Компрессия нижней полой вены, инфильтрация стенки нижней полой вены опухолью.** Клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кавалпортокавальных анастомозов. В данном случае помогают дополнительные диагностические методы — восходящая кавография, доплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование.
- **Инвазивный опухолевый рост в нижнюю поверхность печени, гепатодуоденальную связку, поджелудочную железу, почку.** Проблема сопряжена с возможным расширением объема операции до резекции печени, необходимостью наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки.
- **Высокая вероятность эмболических осложнений.** Эмболия — основная причина интраоперационной и ранней послеоперационной смертности у

больных АКР. Эмболия может быть обусловлена несколькими факторами или их сочетанием:

- ◆ наличием гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции;
- ◆ массивной интраоперационной кровопотерей с одномоментным переливанием больших объемов компонентов крови;
- ◆ наличием опухолевых тромбов;
- ◆ отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск тромбоэмболии.

Среди профилактических мероприятий следует предпринимать гепаринопрофилактику, установку венозных тромбоулавливающих зондов. Последнее может быть затруднено из-за опухолевой компрессии нижней полой вены.

Химиотерапия

В течение длительного времени считали, что АКР устойчив к стандартной цитостатической химиотерапии. На молекулярном уровне при АКР выявляют повышенное содержание гликопротеина Р (в некоторых источниках — *MDR1*), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество гликопротеина Р, и эта секреция сохраняется в большинстве АКР. Хотя наличие гликопротеина Р — наиболее вероятная и существенная причина мультилекарственной резистентности АКР, существуют также гликопротеин Р-независимые механизмы, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатинов.

С целью увеличения эффективности химиотерапии, для снижения лекарственной резистентности применяют конкурентные ингибиторы *MDR1*-зависимого транспортера: D-верапамил (в отличие от L-верапамила, он не блокирует кальциевые каналы) и митотан. Исследование непосредственного цитостатического воздействия этих препаратов продемонстрировало низкую эффективность, однако на фоне их применения увеличивается эффективность других цитостатиков. Сходные результаты получены при исследовании аналогичного препарата второго поколения, известного как PSC833 — валсподар[®]. Несмотря на отсутствие значительных результатов, поиск более мощных ингибиторов гликопротеина Р продолжается. Продолжаются исследования III фазы клинических испытаний эффективности химиотерапии тариквидаром[®] (XR9576) — некоконкурентного ингибитора гликопротеина Р третьего поколения.

Результаты химиотерапии зависят от нескольких факторов:

- от объема хирургической аблации — у неоперабельных больных расширенное использование цитостатической химиотерапии, как правило, не приносит удовлетворительного результата.
- от использования в составе химиотерапии митотана (производного инсектицида о',р'-DDD) при условии достижения в крови его эффективной контролируемой концентрации;

- от комбинации ингибиторов гликопротеина Р (митотан, таркивидар[®]) с другими препаратами цитостатического ряда (непосредственно ингибиторы гликопротеина Р не обладают высокой противоопухолевой активностью, однако препараты снижают химиорезистентность опухоли по отношению к другим, более эффективным цитостатикам).

До настоящего времени часто применяют так называемый «итальянский» протокол: в качестве составляющих используют этопозид, доксорубин и цисплатин, с параллельным назначением митотана (схема EDP/M). В одном из опубликованных исследований с участием 28 пациентов, получающих этот режим, полноценный ответ отмечен у 53,5%, хотя у значительного большинства (13 из 15) ответ был частичным. В этом исследовании особенный акцент ставили на поддержание концентрации митотана в сыворотке между 14 и 20 мг/дл, которая обуславливала клинический эффект при минимальной токсичности. **Второй активный режим** — комбинация стрептозоцина[®] и митотана (SO-терапия). В исследовании с участием 40 пациентов с АКР полный или частичный ответ был получен у 36,4% из 22 полноценно обследованных больных. Непосредственное сравнение и определение «оптимальной» терапии в настоящее время выполняется совместной группой международных исследователей по АКР (первое международное рандомизированное испытание местнораспространенных и метастатических форм АКР — FIRM-ACT study; www.firm-act.org). Таким образом, при применении современных противоопухолевых химиотерапевтических схем возможно достижение регресса опухолевых проявлений АКР в 35–53% наблюдений прооперированных больных.

Химиотерапию «отчаяния» с применением винкристина, цисплатины и циклофосфида проводят больным, у которых была безуспешна SO-терапия.

Прогноз

При отсутствии полной хирургической абляции АКР остается болезнью с плохим прогнозом, с небольшими показателями 5-летнего выживания. Некоторый оптимизм связан с определением «стандарта» и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

Список литературы

1. *Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма // Хирургия 2002; (9): 7–16.*
2. *Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Марова Е.И., Колесникови Г.С., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Использование ультрачувствительного метода определения биологически активного свободного кортизола в слюне для оценки глюкокортикоидной функции коры надпочечников // Проблемы эндокринологии 2008. 3(54): 27–35.*
3. *Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина, 2005: 216.*
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М.: Литтерра, 2006. С. 488–510.*

5. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКГГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*, 2009; 6: 32-35.
6. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. *Болезнь Иценко-Кушинга, методическое пособие для врачей*. М., 2000.
7. Марова Е.И., Беляева А.В., Иловайская И.А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКГГ-независимого синдрома Кушинга // *Проблемы эндокринологии* 2008; 1(54): 40-45.
8. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. и др. *Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний, методическое пособие для врачей*. М., 2003; С. 3-16.
9. Николаев О.В., Меньшиков В.В., Калинин А.П. и др. *Феохромоцитома*. М.: Медицина, 1965: 236.
10. Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Диагностика первичного гиперальдостеронизма* // *Пробл. эндокринолог.* 2001; (2): 15-25.
11. Подзолков В.И., Родионов А.В. *Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение* // *Consilium medicum*. 2004; 2.(10): 42-49.
12. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. *Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония (Диагностика и лечение)*. М., 1984.
13. Al-Hawary M.M., Francis I.R., Korobkin M. *Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass* // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 277-292.
14. Allolio B., Fassnacht M. *Adrenocortical carcinoma: clinical update* // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027-37.
15. Arnaldi G. et al. *Adrenal incidentaloma*// *Braz J Med Biol Res*, 2000; 33(10): 1177-89.
16. Aron D.C., Raff H., Findling J.W. *Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome* // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
17. Atuk N.O., Stolle C., Owen J.A. Jr, et al. *Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease: Clinical presentation and mutation analysis in a large, multigenerational kindred* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 83: 117.
18. Bar M., Friedman E., Jakobovitz O. et al: *Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the von Hippel-Lindau and RET genes* // *Clin. Endocrinol.* 1997; 47: 707-712.
19. Barzon L., Fallo F., Sonino N., Boscaro M. *Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma* // *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 61-6.
20. Barzon L., Sonino N., Fallo F. et al. *Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas* // *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 273-85.
21. Beltsevich D.G., Kuznetsov, N.S. Kazaryan A.M., Lysenko M.A. *Pheochromocytoma surgery: epidemiological peculiarities in children* // *World J Surg.* 2004; 28: 592-596.
22. Berruti A., Terzolo M., Pia A. et al. *Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer* // *Cancer* 1998; 83: 2194-2200.
23. Bertagna X., Orth D.N. *Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978)* // *Am J Med* 1981; 71: 855-875.
24. Bourdeau I., Bard C., Noel B. et al. *Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism* // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1949-1954.

25. Bovio S., Cataldi A., Reimondo G. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 298–302.
26. Cavagnini F., Pecori Giraldi F. Adrenal Causes of Hypercortisolism // *Endocrinology*. 5th Edition. 2006; 2 (122): 2353-2378.
27. Chiodini I., Tauchmanova L., Torlontano M. et al. Bone involvement in eugonadal-male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5491–4.
28. Conn J.W. Primary aldosteronism: a new clinical syndrome // *J Lab Clin Med*. 1955; 45: 3–17.
29. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Boccia J. et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues // *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 1277–1287.
30. Crucitti F., Bellantone R., Ferrante A. et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. / The ACC Italian Registry Study Group // *Surgery* 1996; 119: 161–170.
31. Dackiw A.P., Lee J.E., Gagel R.F., Evans D.B. Adrenal cortical carcinoma // *World J Surg* 2001; 25: 914–926.
32. Erbil Y., Ademoglu E., Ozbey N. et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery // *World J Surg* 2006; 30: 1665–71.
33. Flynn S.D., Murren J.R., Kirby W.M. et al. P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma // *Surgery* 1992; 112: 981–986.
34. Fonseca V, Bouloux P.M-P. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1993; 7: 509-544.
35. Fox E., Bates S.E. Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor // *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2007; 7 (4): 447-459.
36. Fridborg H., Larsson R., Juhlin C. et al. P-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells // *Anticancer Res* 1994; 14: 1009–1016.
37. Funder J.W. et al. Guidelines for Management of Patients with Primary Aldosteronism // *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print June 13, 2008.
38. Gicquel C., Bertagna X., Gaston V. et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors // *Cancer Res* 2001; 61: 6762–6767.
39. Gicquel C., Bertagna X., Schneid H. et al. Rearrangements at the *11p15* locus and overexpression of insulin-like growth factor-II gene in sporadic adrenocortical tumors // *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1444–1453.
40. Gicquel C., Le Bouc Y. Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors // *Horm Res* 1997; 47: 269–272.
41. Goldstein L.J., Galski H., Fojo A. et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers // *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 116–124.
42. Gordon R.D. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A (ed) *Clinical medicine series on hypertension*. — Maidenhead, UK: McGraw-Hill International, 2001. 101–111.
43. Grossman A.B., Howlett T.A., Perry L., et al: CRH in differential diagnosis of Cushing's syndrome: A comparison with the dexamethasone suppression test // *Clin. Endocrinol (Oxf)* 1988; 29: 167–178.
44. Haak H.R., van Seters A.P., Moolenaar A.J., Fleuren G.J. Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer // *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1036–1038.

45. Hamrahian A.H., Ioachimescu A.G., Remer E.M. et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience // *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 871–877.
46. Hermus A.R., Smals A.G., Swinkels L.M. et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2859–2865.
47. Huiras C.M., Pehling G.B., Caplan R.H. Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas // *JAMA*, 1989; 261(6): 894–8.
48. Ilias I., Chang R., Pacak K. et al. Jugular venous sampling: An alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing syndrome // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 2004; 89: 3795–3800.
49. Invitti C., Pecori Giraldi F., De Martin M. et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: Results of an Italian Multicenter study // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440–448.
50. Kaye T.B., Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Tests // *Annals of internal Medicine*. — 15 March 1990. 1990; 112 (6): 434–444.
51. Khan T.S., Imam H., Juhlin C. et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use // *Ann Oncol* 2000; 11: 1281–1287.
52. Khan T.S., Sundin A., Juhlin C. et al. Vincristine, cisplatin, teniposide, and cyclophosphamide combination in the treatment of recurrent or metastatic adrenocortical cancer // *Med Oncol* 2004; 21: 167–177.
53. Kirk J.M.W., Brain C.E., Carson D.J. et al. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune–Albright syndrome // *J Pediatr* 1999; 134: 789–792.
54. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr Rev* 1995; 16: 460–84.
55. Klose M., Kofoed-Enevoldsen A., Ostergaard Kristensen L. Single determination of plasma ACTH using an immunoradiometric assay with high detectability differentiates between ACTH-dependent and independent Cushing's syndrome // *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 33–38.
56. Komanicky P., Spark R.F., Melby J.C. Treatment of Cushing's syndrome with trilostane (WIN 24, 540), an inhibitor of adrenal steroid biosynthesis // *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1042–1051.
57. Korbonits M., Bustin S.A., Kojima M. et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881–887.
58. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R. et al. Delayed enhanced CT for differentiation of benign from malignant adrenal masses // *Radiology* 1996; 200: 737–742.
59. Langer P., Cupisti K., Bartsch D.K. et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1 // *World J Surg* 2002; 26: 891–896.
60. Law A., Hague W.M., Daly J.G. et al. Inappropriate ACTH concentrations in two patients with functioning adrenocortical carcinoma // *Clin Endocrinol* 1988; 29: 53–62.
61. Libe R., Dall'Asta C., Barbetta L. et al. Longterm follow-up study of patients with adrenal incidentalomas // *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 489–94.
62. Lindsay J.R., Nansel T., Baid S., Gumowski J., Nieman L.K. Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 447–453.

63. Londe S. Causes of hypertension in the young // *Pediatr Clin North Am.* 1978; 25: 55-65.
64. Manger W.M., Gifford R.W. Jr. Pheochromocytoma. Current diagnosis and management // *Cleve. Clin. J. Med.* 1993; 60: 365-378.
65. Mengozzi G., Rossato D., Bertello C. et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism // *Clin Chem.* 2007; 53: 1968-71.
66. Montori V.M., Young W.F. Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature // *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 619-32.
67. Moro M., Putignano P., Losa M. et al. The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states // *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3569-3574.
68. Morris G.D., Grossman A.B., Nieman I.K. Cushing's syndrome // *Endocrinology*. — 5th Edition. — 2006. — Vol. 1. — Ch. 24. — P. 429-453
69. Neumann H.P., Bender B.U., Januszewicz A. et al. Inherited pheochromocytoma // *Adv. Nephrol. Necker. Hosp.* 1997; 27: 361-376.
70. Newell-Price J., Perry L., Medbak S., et al. A combined test using desmopressin and corticotrophin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 176-181.
71. Ng L., Libertino J.M. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment // *J Urol* 2003; 169: 5-11.
72. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, May 2008, 93(5): 1526-1540.
73. Nieman L.K., Chrousos G.P., Oldfield E.H. et al. The ovine corticotrophin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Ann Intern Med* 1986; 105: 862-867.
74. Nwariaku F.E., Miller B.S., Auchus R. Et al. Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome // *Arch Surg.* 2006; 141: 497-502.
75. Pacak K. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // *J. Endocrinol & Metab.* 2007; 3: 2.
76. Pecori Giraldi F., Pivonello R., Ambrogio A. et al. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 251-257.
77. Perel Y., Schlumberger M., Marguerite G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: A report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology // *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1997; 14: 413-422.
78. Raff H., Findling J.W. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome // *Ann Intern Med* — 17 June 2003; 138(12): 980-991.
79. Reincke M. et al. Adrenal incidentalomas: a manifestation of the metabolic syndrome? // *Endocr Res* 1996; 22(4): 757-61.
80. Reincke M. et al. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal «incidentalomas»: comparison with adrenal Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75(3): 826-32.
81. Reincke M. et al. Subclinical Cushing's syndrome // *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000; 29(1): 43-56.
82. Rossi G.P., Bernini G., Desideri G. et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study // *Hypertension* 2006; 48: 232-8.

83. Rossi H., Kim A., Prinz R.A. *Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy // Am Surg — 2002; 68: 253–6; discussion 256–7.*
84. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al. *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1440–8.*
85. Rossi R., Tauchmanova L., Luciano A. et al. *Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features // J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1440–8.*
86. Slyper A.H., Finding J.W. *Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve a factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease // J Ped Endocrinol 1994; 7: 61–63.*
87. Stowasser M., Gordon R.D. *The aldosterone–renin ratio for screening for primary aldosteronism // The Endocrinologist. 2004; 14: 267–76.*
88. Stowasser M., Klemm S.A., Tunny T.J. et al. *Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone–producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness // Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994; 21: 319–22.*
89. Szolar D.H., Korobkin M., Reittner P. et al. *Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast enhanced CT // Radiology 2005; 234: 479–85.*
90. Tauchmanova L., Rossi R., Biondi B. et al. *Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk // J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4872–8.*
91. Terzolo M. et al. *Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses. A retrospective study from 1989 to 1994. Gruppo Piemontese Incidentalomi Surrenalici // Arch Surg, 1997; 132(8): 914–9.*
92. Terzolo M. et al. *Subclinical Cushing's Syndrome // Pituitary 2004; 7(4): 217–223.*
93. Terzolo M., Daffara F., Rossetto R. et al. *Adjuvant mitotane therapy for adrenal cancer. Program of the 85th Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia, PA, 2003, p 571*
94. Terzolo M., Pia A., Ali A. et al. *Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? // J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 998–1003.*
95. Tortolantano M. et al. *Pre-Cushing's syndrome not recognized by conventional dexamethasone suppression—tests in an adrenal «incidentaloma» patient // J Endocrinol Invest, 1997; 20(8): 501–4.*
96. Tsagarakis S., Tsigos C., Vasiliou V. et al. *The desmopressin and combined CRH–desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion // J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1646–1653.*
97. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinou N. *Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications // J Endocrinol Invest 2006; 29: 471–482.*
98. Valli N. et al. *Biochemical screening for subclinical cortisol–secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas // Eur J Endocrinol 2001; 144: 401–8.*
99. Van Heerden J.A., Roland C.F., Carney J.A., et al. *Long–term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s) // World. J. Surg. 1990; 14: 325–329.*
100. Walker J., Martin C., Callaghan R. *Inhibition of P-glycoprotein function by XR9576 in a solid tumour model can restore anticancer drug efficacy // Eur J Cancer 2004; 40: 594–605.*

101. Whalen R.K., Althausen A.F., Daniels G.H. Extra-adrenal pheochromocytoma // *J. Urol.* 1992; 147: 1-10.
102. Williams J.S., Williams G.H., Raji A et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia // *J Hum Hypertens* — 2006; 20: 129–36.
103. Wood P.J., Barth J.H., Freedman D.B. et al. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome — recommendations for a protocol for biochemistry laboratories // *Ann Clin Biochem* 1997; 34(Pt3): 222–229.
104. Woodward E.R., Eng C., McMahon R., et al. Genetic predisposition to phaeochromocytoma: Analysis of candidate genes GDNF, RET and VHL // *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1051-1056.
105. Wooten M.D., King D.K. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature // *Cancer* 1993; 72: 3145–3155.
106. Yanovski J.A., Cutler Jr G.B., Doppman J.L. et al. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotrophin-releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo-Cushing states or normal physiology // *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 503–509.
107. Young W.F. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 159–85.
108. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 607–18.
109. Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B. et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery*. 2004; 136: 1227–1235.
110. Young W.F., Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass // *N Engl J Med* 2007; 356: 601–10.

Раздел 4. Заболевания поджелудочной железы

Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Эпидемиология

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы относятся к достаточно редким заболеваниям, встречающимся, по современным данным, примерно у 6–10 человек на 1 млн населения. В 80–85% эти новообразования гормонально-активны и клинически проявляются тем или иным эндокринным синдромом. Скорее всего, указанная частота встречаемости НЭО занижена, так как далеко не у всех больных при дооперационном исследовании, интраоперационной ревизии органов брюшной полости и даже при аутопсии врачи ставят правильный диагноз. Необходимо отметить, что по мере внедрения в широкую клиническую практику новых биохимических тестов и иммуногистохимического исследования число пациентов с выявленными НЭО увеличилось более чем 1,5 раза.

Классификация

Современная классификация этих новообразований, в соответствии с последним пересмотром ВОЗ, приведена ниже. В новой классификации предложены следующие критерии злокачественности нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы (в порядке убывающей значимости): метастазы, макроскопически видимая местная инвазия, инвазия периневральных пространств и кровеносных сосудов, размеры опухоли более 3 см.

Классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы

1. Высокодифференцированные эндокринные опухоли.
 - 1.1. Доброкачественные: локализованы в пределах поджелудочной железы, без сосудистой инвазии, размером 2 см и менее^а, с числом митозов 0–2 на 10 на РПЗ, 0–2% Ki-67-позитивных клеток.
 - 1.1.1. Функционирующие — инсулиномы.
 - 1.1.2. Нефункционирующие.
 - 1.2. Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах поджелудочной железы, без сосудистой инвазии, размером >2 см^а или с эктопическим синдромом, с более чем двумя митозами на 10 РПЗ и содержащие >2% Ki-67-позитивных клеток.
 - 1.2.1. Функционирующие — гастринома, инсулинома, ВИП-ома, глюкагонома, соматостатинома или с синдромом^б эктопической секреции.
 - 1.2.2. Нефункционирующие.
2. Высокодифференцированные эндокринные карциномы: низкой степени злокачественности с выраженной локальной инвазией и/или метастазами.

2.1. Функционирующие — гастринома, инсулинома, глюкагонома, ВИП-ома, соматостатинома или с эктопическим синдромом^b.

2.2. Нефункционирующие.

3. Низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности.

Примечание:

а — опухоли размером менее 2 см доброкачественны почти в 100% случаев, менее 3 см — почти в 90% случаев; б — синдромы эктопической секреции: синдром Кушинга (АКТГ), акромегалии или гигантизма (гормон роста), гиперкальциемия и т.д.; РПЗ — репрезентативные поля зрения.

Морфология

НЭО развиваются из эндокринной ткани поджелудочной железы, которая составляет только 4% от всего ее объема (экзокринная ткань составляет примерно 84% массы поджелудочной железы, кровеносные сосуды и протоки — 4% и экстрацеллюлярный матрикс — около 10%). Эндокринные клетки в основной своей массе находятся в островках Лангерганса. В островках можно обнаружить четыре основных типа клеток: глюкагон-продуцирующие, или α -клетки (15–20%), инсулин-продуцирующие, или β -клетки (60–70%), соматостатин-продуцирующие, или δ -клетки (5–10%) и РР-клетки (или F-клетки, 2–5%), продуцирующие панкреатический полипептид. Из этих клеток развиваются ортоэндокринные опухоли (глюкагонома, инсулинома, соматостатинома и РР-клеточная опухоль), то есть секретирующие гормоны, вырабатываемые островковыми клетками в физиологических условиях. Кроме этого, в поджелудочной железе могут образоваться и другие параэндокринные гормональноактивные опухоли, происходящие из клеток, которые в физиологических условиях в этом органе либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков (гастринома — из G-клеток и ВИП-ома — из клеток, продуцирующих вазоактивный интестинальный пептид).

Предварительный морфологический диагноз НЭО поджелудочной железы можно поставить на основании рутинного гистологического исследования, а окончательную верификацию проводят с помощью иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований.

По гистологическому строению НЭО поджелудочной железы отличаются большим разнообразием: они могут иметь трабекулярное, альвеолярное, солидное, псевдожелезистое, ангиоматозное, криброзное, ациноподобное и другие типы строения. Опухоли, которые обычно локализуются в теле и хвосте поджелудочной железы (глюкагономы, инсулиномы, ВИП-омы), имеют склонность к гематогенному метастазированию, а гастриномы, которые чаще локализованы в головке, в основном метастазируют в лимфатические узлы. Опухоли, продуцирующие островковые гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид), реже бывают злокачественными (в 10–20%), чем те, которые продуцируют кишечные или эктопические гормоны (гастрин, ВИП, нейротензин, АКТГ, гормон роста и некоторые другие — в 60–80%).

- **Доброкачественные опухоли** обычно состоят из клеток мелких и средних размеров со слабо или умеренно выраженной атипией.

- **Высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности** чаще имеют более крупные размеры (более 3 см), в них отсутствует капсула или она прерывистая, обычно отсутствует инвазия крупных сосудов и отдаленные метастазы. Для них характерна слабо или умеренно выраженная клеточная атипия, гиперхромность ядер с выраженными ядрышками, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, митотическая активность до 2–10 митозов на 10 репрезентативных полей зрения, индекс пролиферации Ki-67 — 5% и более.
- **Низкодифференцированные эндокринные карциномы** по экспрессии гормонов и клинической симптоматике очень изменчивы, растут в виде солидных пластов причудливой формы, часто с центральными некрозами и участками диффузного роста. Митотическая активность и индекс пролиферации обычно высокие (>10 митозов на 10 РПЗ и >15% Ki67-позитивных клеток), ядра крупные, полиморфные, с отчетливыми ядрышками. Для них характерны инвазия сосудов и нервов, массивное прорастание в окружающие органы и ткани, наличие отдаленных метастазов.
- **Смешанные экзо-эндокринные карциномы** — редкий тип опухолей, которые состоят из двух разных компонентов — протокового и эндокринного, причем эндокринный составляет не менее трети всей ткани опухоли. Прогноз для таких карцином значительно хуже, чем для большинства нейроэндокринных опухолей.

Иммуногистохимическая характеристика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы отличаются по функциональной активности и спектру продуцируемых гормонов. Их клетки дают положительную реакцию с антителами к главным маркерам нейроэндокринной дифференцировки — хромогранину А (маркеру специфических эндокринных гранул), синаптофизину (маркеру мелких везикул с нейротрансммиттерами), CD56 (маркеру молекул нейроадгезии), NSE и PGP 9,5 (маркерам цитоплазматических протеинов — нейронспецифической энolahе и протеину генного продукта 9,5). Для того чтобы установить тип гормональной продукции, опухоли используют специфические эндокринные маркеры — пептиды и/или амины, обладающие активностью гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид, панкреатический полипептид, гастрин, серотонин, АКТГ, кальцитонин и др.). Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы могут продуцировать одновременно несколько гормонов, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного гиперфункционального синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, которая составляет не менее 50% всех клеток опухоли. В соответствии с этим нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, ВИП-омы, РР-омы, кальцитониномы, карциноиды и др.

Важную информацию о функциональном статусе опухоли можно получить при изучении ультраструктуры опухолевых клеток. Тип эндокринных гранул и их количество позволяют уточнить диагноз нейроэндокринной опухоли. Так, в нормальных β -клетках и клетках доброкачественных инсулином имеется

большое число β -гранул с кристаллоидным ядром, способных депонировать инсулин, а в клетках злокачественных и менее дифференцированных — увеличивается количество атипичных или незрелых гранул с округлым ядром, в которых секретируется проинсулин и которые не способны длительно хранить гормон и спонтанно выделяют его в кровеносное русло.

Инсулинома

Эпидемиология

Инсулинома — наиболее часто встречающаяся НЭО поджелудочной железы, составляющая до 70–75% этих нейроэндокринных новообразований (2–4 случая на 1 млн населения). Инсулин-секретирующие опухоли чаще всего проявляются симптомокомплексом, характерным для органического гиперинсулинизма, причиной которого в 5–7% случаев также может быть микроаденоматоз, гиперплазия и неогенез островковых клеток поджелудочной железы (незидиобластоз). Органический гиперинсулинизм в 10–15% случаев оказывается проявлением синдрома 1-го типа (синдрома Вермера). Синдром Вермера в свою очередь у 30% больных сочетается с инсулиномой.

Опухоль из клеток островков Лангерганса была описана Nicholls еще в 1902 году, но только с открытием и изучением полипептидной природы инсулина стало возможным описание соответствующего эндокринного синдрома. В 1927 году W.J. Mayo впервые провел операцию удаления злокачественной инсулиномы и печеночных метастазов. Первая успешная операция по удалению доброкачественной инсулиномы была проведена E. Graham в 1929 году.

Чаще всего инсулиномы встречаются в поджелудочной железе — в 95–99% случаев, с одинаковой частотой во всех ее отделах. Крайне редко внепанкреатические инсулиномы могут локализоваться в желудке, двенадцатиперстной, тощей, подвздошной, поперечной ободочной кишке, малом сальнике, желчном пузыре и воротах селезенки. Размеры описанных инсулином варьируют от 0,2 до 10 см и более в диаметре, но диаметр до 70% из них не превышает 1,5 см, чем и обусловлены трудности топической диагностики. Как правило, эта опухоль одиночная (солитарная), а множественные поражения выявляются не более, чем у 15% больных. Злокачественные инсулиномы встречаются в 10–15% случаев и чаще всего метастазируют в печень или региональные лимфатические узлы.

Патогенез

Клинические проявления опухоли обусловлены ее гормональной активностью, то есть избыточной секрецией инсулина. Основная его функция в организме — регуляция концентрации глюкозы в крови посредством ее транспортировки через клеточные мембраны. Кроме того, гормон влияет на мембранный транспорт K^+ и аминокислот, а также воздействует на жировой и белковый обмен. Главный физиологический стимул секреции инсулина — повышение концентрации глюкозы в крови. Пороговая концентрация глюкозы для его секреции

натошак составляет 80–100 мг%, а максимальный выброс достигается при концентрации глюкозы 300–500 мг%.

У больных с инсулиномами повышенная секреция инсулина обусловлена не только избыточным его синтезом опухолью, но и нарушением регуляции секреторной функции β -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови. В этом случае, наряду с нормальной биологической формой гормона, продуцируется большое количество проинсулина, тогда как секреция С-пептида относительно мала, что приводит к снижению (по сравнению с нормой) соотношения между С-пептидом и инсулином.

Гиперинсулинизм способствует накоплению гликогена в печени и мышцах. В результате этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы (блокада гликогенолиза). Слабое снабжение головного мозга углеводами не обеспечивает его энергетические затраты и, как следствие, приводит к энцефалопатии (в норме на функционирование головного мозга расходуется до 20% всей потребляемой организмом глюкозы). В первую очередь поражаются клетки коры, вплоть до их гибели. Недостаточное снабжение мозга глюкозой и кислородом становится причиной возбуждения симпатической нервной системы и увеличения содержания в крови катехоламинов, что клинически проявляется слабостью, потливостью, тахикардией, чувством тревоги, возбудимостью, тремором конечностей. Замедление окислительных процессов и нарушение в результате гипогликемии всех видов обмена веществ в головном мозге приводят к потере нормального тонуса стенками сосудов, что в сочетании с увеличенным притоком крови к мозгу вследствие спазма периферических сосудов ведет к отеку, а также атрофическим и дегенеративным процессам в мозге.

Необходимо помнить, что гипогликемические состояния могут быть проявлением и других заболеваний внутренних органов и некоторых функциональных состояний. Чаще всего функциональный гиперинсулинизм (вторичный) наблюдается при голодании, при повышенной потере (почечная глюкозурия, поносы, лактация) или чрезмерной утилизации углеводов (введение экзогенного инсулина, иммунных заболеваний, обусловленных антителами к инсулину и его рецепторам, кахексии). Внепанкреатические гипогликемии и повышение концентрации инсулина в крови иногда обусловлены подавлением гликогенолиза вследствие поражения печени (гепатит, рак печени), некоторыми злокачественными опухолями (рак почек, надпочечников, фибросаркомы), снижением секреции контринсулярных гормонов (АКТГ, кортизола), микседемой.

Клиническая картина гиперинсулинизма

Типичные симптомы заболевания характеризуются триадой Уиппла, описанной в 1944 году:

- ◆ развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания;
- ◆ снижение во время приступа содержания сахара крови (ниже 2,2 ммоль/л);
- ◆ быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом сахара.

Недостаточное снабжение мозга глюкозой сопровождается так называемой нейрогликопенической симптоматикой: двоением в глазах, нарушениями сознания, дезориентацией в пространстве и времени, нарушениями речи, эпилептиформными приступами, головной болью, головокружением. У большинства больных определяется слабость, неадекватное поведение, сонливость, раздражительность, нарушения памяти, снижение остроты зрения, парестезии, в тяжелых случаях до развития судорог и комы. Примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, вплоть до выраженного ожирения, что обусловлено постоянным чувством голода и необходимостью частого приема пищи. Все перечисленные симптомы в различных комбинациях встречаются у больных с частотой от 25 до 90%. Вначале они носят интермиттирующий характер, но с течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными и промежутки между приемами пищи или парентеральным введением глюкозы сокращаются до 2–3 ч.

Довольно часто клинические проявления функциональной активности инсулином позволяют предположить нервно-психическое или сердечно-сосудистое заболевание, а больные в течение длительного времени обследуются и лечатся у терапевтов или в психоневрологических стационарах (15–25%).

Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах этой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность от появления первых его симптомов до постановки правильного диагноза составляет 3–4 года, а в некоторых случаях растягивается до 10 лет.

Диагностика

Лабораторная диагностика

При подозрении на органический гиперинсулинизм диагноз можно подтвердить регистрацией гипогликемии натощак менее 2,2 ммоль/л и повышением концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови более 25 мкЕД/мл (хотя базальная концентрация ИРИ у 20–30% пациентов может быть в пределах нормы). Также определяют концентрацию проинсулина и С-пептида крови, которые в ряде случаев могут быть повышены и при нормальных показателях ИРИ. Показатели С-пептида крови играют важное диагностическое значение для дифференциальной диагностики истинной и индуцированной введением экзогенного инсулина гипогликемии, так как препараты экзогенного инсулина не содержат С-пептид. Для исключения искусственной гипогликемии, вызванной приемом сульфониламидных препаратов или производных сульфонилмочевины сахароснижающих средств, целесообразно определить содержание сульфонилмочевины в моче.

Лабораторная диагностика инсулином, как и других НЭО, на первом этапе основана, прежде всего, на определении концентрации неспецифических маркеров этих опухолей и, в первую очередь, хромогранина А и синаптофизина.

Для окончательного подтверждения органического характера заболевания и исключения других причин гипогликемического синдрома используют пробу с голоданием, проводимую в течение 72 ч. Данная проба основана на том, что у людей с гиперфункцией инсулярного аппарата при прекращении поступления углеводов с пищей развивается гипогликемия (триада Уиппла).

При исследовании пациенту разрешают пить только воду или чай без сахара. Концентрацию глюкозы в крови определяют вначале, через 3 ч после последнего приема пищи, а впоследствии, по мере снижения глюкозы крови, интервалы между ее исследованием сокращаются до 30–60 мин. Наряду с определением концентрации глюкозы во время приступа гипогликемии целесообразно определять и содержание ИРИ крови. У 75% больных с органическим гиперинсулинизмом проба с голоданием положительна в течение первых 24 ч.

В настоящее время проведение для дифференциальной диагностики со вторичным гиперинсулинизмом функционально-диагностических тестов (пробы с толбутамидом, глюкагоном, аргинином, лейцином, АКТГ и кортизолом, адреналином, глюконатом кальция, теста с подавлением С-пептида) в абсолютном большинстве случаев нецелесообразно.

Топическая диагностика

После подтверждения синдромного диагноза органического гиперинсулинизма перед клиницистами встает следующая, более трудная задача — установление топического диагноза. Топическая диагностика инсулином остается довольно сложной задачей, учитывая то, что в 80% наблюдений их размеры меньше 2 см, а в половине наблюдений эти опухоли имеют диаметр менее 1 см. Традиционно применяемые такие лучевые методы для определения местоположения очаговых образований поджелудочной железы (такие, как КТ и УЗИ) позволяют выявить инсулиному не более чем в 50% случаев, а при ее размерах менее 1,0 см чувствительность методик снижается еще почти в 2 раза. Необходимо отметить, что методы топической диагностики причин органического гиперинсулинизма в целом аналогичны таковым и для других НЭО поджелудочной железы.

Топическая диагностика НЭО состоит из двух этапов — дооперационного и интраоперационного. Первым и наиболее простым из дооперационных методов диагностики остается **чрескожное УЗИ**. УЗИ имеет несомненные преимущества перед другими методами диагностики, так как необходимая для его проведения аппаратура имеется практически во всех лечебных заведениях и этот метод лишен лучевой нагрузки на пациента. Однако диагностические возможности УЗИ значительно ограничены необходимостью в большинстве случаев выявлять основной очаг и его метастазы размерами менее 2 см, а нередко и до 5–10 мм. Вследствие этого чувствительность метода в зависимости от размеров опухоли и квалификации специалиста, проводящего исследование, колеблется от 30 до 60%.

Следующий ультразвуковой метод диагностики — это эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Методика получила широкое распространение относительно недавно — не более 10 лет. Однако этот метод диагностики уже в настоящее время стал одним из ведущих во всем мире, позволяющим выявлять до 80–95% инсулином. Часто он оказывается единственным методом, позволяющим определить локализацию образований до 5–6 мм (рис. 4.1). Необходимо отметить, что с помощью данной методики почти у половины больных удается не только локализовать опухоль, но и определить ее топографо-анатомические соотношения с панкреатическим протоком и крупными артериальными и венозными сосудами поджелудочной железы. Это позволяет уже на дооперационном этапе довольно четко определиться с возможным объемом и характером хирургического вмешательства.

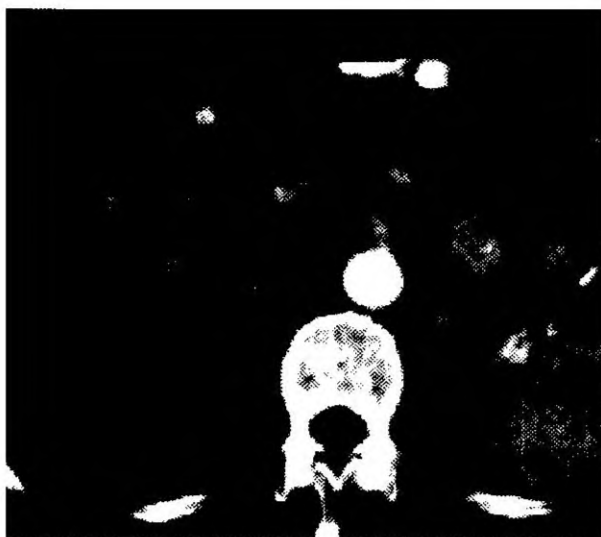


Рис. 4.1. Эндоскопическая эзограмма больной В. Инсулинома головки поджелудочной железы, размерами 8×12 мм.

К неинвазивным методам диагностики, несущим лучевую нагрузку, относится КТ. В настоящее время для выявления очаговых образований поджелудочной железы применяют КТ только с внутривенным контрастным усилением. Этот способ диагностики позволяет локализовать до 50–70% инсулин-продуцирующих опухолей поджелудочной железы, их метастазов (рис. 4.2).

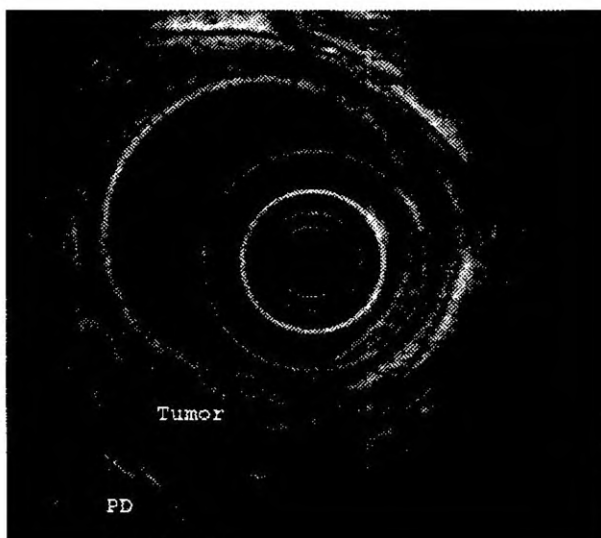


Рис. 4.2. Компьютерная томограмма с внутривенным усилением больной П. В области хвоста поджелудочной железы определяется опухоль (инсулинома), активно накапливающая контрастный препарат.

МРТ применяют в целях диагностики НЭО довольно давно, однако она не получила для этой цели широкого распространения. Это связано с дорогостоящим методом исследования и его скромными диагностическими возможностями, не превосходящими таковые у УЗИ и КТ. Большинство авторов, обследовавших всех пациентов без проведения специальной выборки, приводят данные о чувствительности МРТ — 55–90%. Необходимо отметить, что диагностические возможности и КТ, и МРТ значительно снижаются при необходимости выявить локализацию множественных инсулином.

К общим недостаткам перечисленных методов неинвазивной топической диагностики относится не только их низкая информативность при множественном поражении, а также невозможность выявить очаги микроаденоматоза и определить зону поражения в случае очагового незидиобластоза.

Сцинтиграфию с аналогами соматостатина мечеными In^{111} (ССР) для диагностики НЭО применяют уже более 30 лет. Суть метода заключается в том, что НЭО (в том числе и инсулиномы) в той или иной степени содержат различные типы соматостатиновых рецепторов и при введении аналогов соматостатина, меченных In^{111} происходит их накопление в опухоли. Чувствительность метода довольно высока и не зависит от размера очага, позволяя выявить инсулиномы до 5 мм в диаметре, их отдаленные метастазы, а также опухоли с внепанкреатической локализацией. Диагностические возможности ССР зависят от количества соматостатиновых рецепторов в опухоли. К сожалению, в инсулиномах находится наименьшее количество данных рецепторов, в связи с чем чувствительность ССР при топической диагностике этих новообразований не превышает 50%.

Кроме топической диагностики НЭО и ее метастазов ССР можно применять для дифференциальной диагностики с метастазами аденокарциномы, в ряде случаев заменяя чресочно-чреспеченочную биопсию.

Среди инвазивных методов топической диагностики инсулином наибольшее распространение получила ангиография (суперселективная целиакография и верхняя мезентерикография). Данная методика позволяет в 70–85% поставить правильный диагноз (рис. 4.3). Чувствительность ангиографии снижается в 1,5–2 раза при размере инсулиномы менее 1,0 см. Отрицательным моментом ангиографии являются относительно высокое число ложноположительных результатов и несоответствие данных о локализации опухоли на основании пред- и интраоперационных исследований, достигающие иногда 5–30%.

Существует ряд методов диагностики, основанных на определении гормональной активности НЭО. Технику чресочно-чреспеченочной катетеризации воротной вены разработал и впервые описал в 1971 году Wiechel, и примерно с этого времени для топической диагностики гормональноактивных НЭО стали применять и суперселективную катетеризацию вен поджелудочной железы с забором крови и определением в ней концентрации гормона, продуцирующего опухолью. Наибольшее распространение этот метод получил именно для определения локализации инсулиномы. Чувствительность чресочно-чреспищеводной катетеризации воротной вены достигает 85–100% и на нее не влияют ни размер, ни расположение опухоли.

Несмотря на все свои преимущества, методика проведения чресочно-чреспищеводной катетеризации воротной вены требует сложного технического оснащения и высокой квалификации выполняющего это исследование специ-

алиста. Кроме того, при проведении этой процедуры возможно развитие тяжелых осложнений, таких как повреждение желчного пузыря и кровотечение из пункционных отверстий в печени, тромбоз брыжеечной вены (2–4% случаев), что требует экстренного оперативного вмешательства и может привести к летальному исходу.



Рис. 4.3. Ангиограмма больной П. Гиперваскулярное образование (инсулинома), размерами 9×14 мм, кровоснабжающееся из селезеночной артерии.

Как альтернатива чрескожно-чреспищеводной катетеризации воротной вены в 90-е годы разработан новый метод определения локализации инсулином — **артериально стимулированный (кальцием) забор крови из печеночных вен** с последующим определением в пробах крови концентрации инсулина и С-пептида. Артериально-стимулированный забор крови из печеночных вен выполняют одновременно с проведением селективной артериографии поджелудочной железы (контрастное вещество вводят поочередно в гастродуоденальную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии). После выполнения каждой селективной ангиограммы в соответствующую артерию вводят стимулятор, а из печеночной вены (в которую предварительно был установлен катетер) через определенные промежутки времени забирают порции крови для последующего определения в них концентрации гормона. Чувствительность данной методики, так же как и чрескожно-чреспищеводной катетеризации воротной вены, достигает 80–100%. Однако в отличие от чрескожно-чреспищеводной катетеризации воротной вены она лишена осложнений, которые могут возникнуть при пункции печени, необходимой для катетеризации ветвей воротной вены, а также позволяет сопоставлять данные по повышению градиента концентрации гормона с вариантами ангиоархитектоники поджелудочной железы, полученными при ангиографии.

Артериально-стимулированный забор крови из печеночных вен наряду с чрескожно-чреспищеводной катетеризацией воротной вены (в настоящее время применяют в единичных случаях и по строгим показаниям) — единственные методы диагностики, позволяющие обнаружить зоны незидиобластоза и микроаденоматоза при органическом гиперинсулизме.

После проведения дооперационной топической диагностики окончательное решение о месте расположения инсулиномы и объеме оперативного лечения хирург принимает только во время операции. Чувствительность традиционно применяемой визуальной и пальпаторной оценки состояния поджелудочной железы даже в исполнении опытного хирурга не превышает 80–90%, а при синдроме МЭН 1-го типа снижается до 50–60%. Для улучшения результатов интраоперационной ревизии обязательно применяют **интраоперационное УЗИ**. Этот метод позволяет выявить инсулиному и ее метастазы в 95–100% случаев. При незидиобластозе и микроаденоматозе в большинстве случаев интраоперационное УЗИ позволяет исключить солитарную опухоль в поджелудочной железе. В этой ситуации только пальпаторная ревизия приводит более чем в половине наблюдений к диагностическим ошибкам, то есть за инсулиному принимают либо участок уплотненной ткани поджелудочной железы в результате ранее перенесенного панкреатита, либо лимфатический узел. Только этот метод исследования позволяет во время операции у 8–10% пациентов определить множественные опухоли.

Кроме обнаружения локализации инсулиномы интраоперационное УЗИ позволяет определить топографо-анатомические соотношения новообразования с панкреатическим протоком и селезеночными и брыжеечными сосудами.

В *табл. 4.1.* приведены данные по чувствительности методов топической диагностики инсулином.

Таблица 4.1.

Чувствительность методов топической диагностики инсулином поджелудочной железы

Метод диагностики	Чувствительность, %
УЗИ	30–60
ЭУЗИ	80–95
КТ с внутривенным контрастированием	50–80
МРТ	45–75
Сцинтиграфия с мечеными аналогами соматостатина	50–62
Ангиография	62–85
Артериально-стимулированный забор крови	90–100
Чрескожно-чреспеченочная катетеризация воротной вены	85–100
Комбинация дооперационных методов диагностики	80–100
Интраоперационная пальпация	75–90
Интраоперационное УЗИ + эндоскопическая трансиллюминация	95–100

Чувствительность большинства современных методов дооперационной топической диагностики превышают 50–60%, а различные сочетания их комбинированного применения позволяют локализовать до 90–95% инсулином и их отдаленных метастазов. В связи с этим и с высокой стоимостью многих методов исследования, встает вопрос о целесообразности применения всего арсенала диагностических методик в пользу разработки более рационального и эффективного диагностического алгоритма в каждом конкретном случае. При органическом гиперинсулинизме для дооперационной диагностики, вероятно, целесо-

образно использовать УЗИ (иногда КТ и МРТ) и ЭУЗИ. Показание к АСЗК, как наиболее сложному и травматичному способу исследования, нужно ограничить теми ситуациями, когда после проведенных неинвазивных исследований диагноз не ясен или выявлены множественные опухоли, а также при подозрении на МЭН или микроаденоматоз с незидиобластозом. Нужно помнить, что в любом случае подозрения на инсулиному или другую НЭО поджелудочной железы, необходимо проведение полноценного обследования, описанного в предыдущем разделе, на предмет исключения множественной эндокринной неоплазии (на рис. 4.7. представлен алгоритм диагностического поиска при НЭО поджелудочной железы).

Лечение

Единственным радикальным методом лечения органического гиперинсулинизма остается хирургический. Результаты оперативных вмешательств на поджелудочной железе и, особенно, при НЭО оставляют желать лучшего практически во всех лечебных учреждениях мира. При этом частота послеоперационных осложнений колеблется от 25 до 70%, а летальность от 1,9 до 12%. В связи с этим необходима разработка комплекса предоперационной подготовки, методов профилактики послеоперационных осложнений и ведения пациентов в послеоперационном периоде. Во многом результаты ближайшего послеоперационного периода зависят и от выбора метода операции.

Хирургическое вмешательство выполняют под интубационным наркозом. Наиболее оптимальный оперативный доступ — срединная лапаротомия, из которой можно провести полноценную ревизию поджелудочной железы. Ревизию поджелудочной железы осуществляют после широкого вскрытия желудочно-ободочной связки, мобилизации головки поджелудочной железы с двенадцатиперстной кишкой по Кохеру и при необходимости мобилизации тела и хвоста поджелудочной железы. Как уже было отмечено, обязательно выполняют интраоперационное УЗИ, которое позволяет практически во всех случаях выявить или исключить опухоль, а также помочь определить наиболее оптимальную хирургическую тактику.

Операцией выбора при доброкачественных инсулиномах считают ее энуклеацию. Дистальной резекции поджелудочной железы предпочтение отдают при расположении опухоли в глубине ткани тела и хвоста органа, а также в непосредственной близости от панкреатического протока и селезеночных сосудов и при наличии множественных инсулином. Синдром МЭН 1-го типа, при котором довольно часто поражается сразу несколько отделов железы, а опухоль может сочетаться с гиперплазией эндокринных клеток и микроаденоматозом островков, служит показанием к обширной дистальной резекции органа при необходимости в сочетании с энуклеацией инсулиномы из головки. При локализации новообразования в глубине ткани головки и, особенно, крючковидного отростка может быть рассмотрен вопрос о выполнении панкреатодуоденальной резекции, хотя к этому оперативному вмешательству при доброкачественных НЭО нужно подходить строго индивидуально, учитывая большую его травматичность.

Сложнее обстоит вопрос с лечебной тактикой в случае злокачественной инсулиномы, особенно с наличием отдаленных метастазов. К сожалению, как правило, до операции и при интраоперационной ревизии судить о злокачественном

характере роста возможно только при инвазии опухоли в окружающие ткани или по метастазированию в регионарные лимфатические узлы и печень, так как срочное гистологическое исследование в большинстве случаев оказывается неинформативным. В остальных наблюдениях о степени дифференцировки инсулиномы, как и любой НЭО становится известно только после планового гистологического исследования.

Наличие доказанной злокачественной опухоли служит показанием к выполнению дистальной резекции поджелудочной железы или панкреатодуоденальной резекции. Хирургическое вмешательство необходимо и при наличии отдаленных метастазов в печень и регионарные лимфатические узлы. В этом случае, даже если выполнить радикальную операцию с лимфаденэктомией и иссечением всех метастазов печени не представляется возможным, у пациентов наступает значительное улучшение состояния после удаления только первичного опухолевого очага. В послеоперационном периоде циторедуктивной операции необходимо провести артериальную химиоэмболизацию печеночных метастазов (рис. 4.4), нередко в сочетании со склеротерапией 96% спиртом под контролем УЗИ. К данному комплексному лечению в некоторых случаях целесообразно присоединить системную химиотерапию с включением в нее стрептозоцина[®], интерферона, а также синтетических аналогов соматостатина.



Рис. 4.4. Артериальная химиоэмболизация двух метастазов инсулиномы правой доли печени у больной С. А — метастазы правой доли печени, кровоснабжающиеся из ветвей правой печеночной артерии. Б — после эмболизации артериальное кровоснабжение отсутствует, химиопрепарат с контрастным веществом накапливается в метастазах.

Один из сложнейших вопросов — выбор объема оперативного вмешательства при доказанном органическом характере заболевания и не обнаруженной опухоли во время интраоперационной ревизии. «Слепая» дистальная резекция поджелудочной железы в такой ситуации у значительной части больных не приводит к положительному эффекту, так как опухоль с одинаковой частотой локализуется во всех отделах органа. В пользу гиперплазии или микроаденоматоза островков может свидетельствовать сочетание результатов селективного забора крови из венозной системы поджелудочной железы с последующим определением в ней концентрации ИРИ и исключение солитарной опухоли при

интраоперационном УЗИ. При высоком градиенте концентрации ИРИ в крови, отекающей от дистальной части железы, и невыявлении инсулиномы показана резекция 60–70% ткани железы. Морфологически доказанный незидиобластоз служит основанием для субтотальной дистальной резекции железы (90–95% органа). К сожалению, после такого обширного хирургического вмешательства пациенты в абсолютном большинстве случаев обречены на тяжелый плохо контролируемый сахарный диабет.

В настоящее время в зарубежных клиниках для удаления инсулином все чаще используют лапароскопические методы оперативных вмешательств (для выполнения такого типа хирургического вмешательства обязательно применяют лапароскопический ультразвуковой датчик).

Как уже было отмечено, после хирургических вмешательств по поводу органического гиперинсулинизма довольно часто развиваются послеоперационные осложнения, особенно различные формы деструктивного панкреатита с исходом в абсцесс, флегмону забрюшинной клетчатки, наружный панкреатический и кишечный свищ и даже распространенный перитонит. К снижению частоты послеоперационных осложнений и, как следствие, улучшению непосредственных результатов лечения должны приводить следующие лечебно-диагностические мероприятия:

- **предоперационная подготовка больного с обязательной коррекцией концентрации глюкозы в крови;**
- **точная дооперационная топическая диагностика опухоли, выполнение интраоперационного УЗИ.** Это значительно снижает травму поджелудочной железы при интраоперационной ревизии и приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений в 1,5–2 раза;
- **выбор наиболее оптимального типа хирургического вмешательства.** В случае энуклеации инсулиномы, располагающейся в глубине ткани поджелудочной железы, частота послеоперационных осложнений выше в 2 раза, чем при выполнении дистальной резекции органа. Интраоперационное УЗИ с определением наиболее оптимального доступа при энуклеации инсулиномы, локализующейся в головке поджелудочной железы, приводит к снижению частоты деструктивного панкреатита на 10–20%. При опухоли больших размеров, прилежащей к панкреатическому и желчному протоку, более целесообразна панкреатодуоденальная резекция;
- **коррекция концентрации глюкозы в крови во время операции и в послеоперационном периоде.** Интраоперационно в результате избыточного выброса инсулина в кровь может развиваться выраженная гипогликемия, а в послеоперационном периоде в течение 2–7 сут у большинства пациентов развивается транзиторная гипергликемия. Последняя (при отсутствии должной ее коррекции) также приводит к увеличению послеоперационных осложнений в 1,3–1,5 раза;
- **полноценная антибиотикопрофилактика и антиферментная терапия во время операции.** С первых суток послеоперационного периода больных ведут, как пациентов с деструктивным панкреатитом, с обязательным включением в этот комплекс антиферментных препаратов (октреотид, 5-фторурацил), антисекреторных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия и т.д.

Показания к проведению консервативной терапии органического гиперинсулинизма

- Отсутствие возможности локализовать опухоль в ходе дооперационного и интраоперационного исследования.
- Отсутствие возможности полностью удалить новообразование и его метастазы.
- Тяжелое соматическое состояние пациента, которое служит абсолютным противопоказанием к операции.

Основанием для отказа от резекции поджелудочной железы должно служить отсутствие убедительных данных за незидиобластоз и микроаденоматоз на основании дооперационного обследования и интраоперационного морфологического исследования биоптатов поджелудочной железы. Кроме этого, медикаментозное лечение показано во время предоперационной подготовки больных.

Краеугольным камнем консервативной терапии гиперинсулинизма остается частое дробное питание и диета с большим содержанием углеводов. Из лекарственных препаратов наибольшее распространение получили следующие: diazoxid[®], пропранолол и глюкокортикоиды. Эффективность применения этих препаратов невелика, хотя в отдельных случаях консервативная терапия позволяет добиться неплохого клинического эффекта на протяжении 5 лет и более.

В последние годы наиболее перспективным считают лечение аналогом соматостатина — октреотидом. Действие препарата основано на эффективном подавлении высвобождения инсулина у больных с инсулиномой, также этот препарат оказывает и непосредственное противоопухолевое действие, замедляя темпы ее роста, а в некоторых случаях вызывает регресс.

В случае нерезектабельной злокачественной инсулиномы или после выполнения циторедуктивной операции необходимо проведение химиотерапии, которая должна в себя включать введение длительно действующих аналогов соматостатина (октреотид ЛАР, ланреотид), интерферона, а также стрептозоцина[®], иногда в комбинации с 5-фторурацилом.

Стрептозоцин[®] разрушает панкреатические β -клетки. Его действие основано на торможении синтеза ДНК. Применение препарата, наряду с устранением гипогликемии, у ряда больных приводит к уменьшению размеров опухоли, однако полная клиническая ремиссия наступает менее чем у 50% пациентов. Данный препарат оказывает токсическое действие на почки, печень и угнетает гемопоэз. 5-Фторурацил усиливает цитотоксическое действие стрептозоцина[®] примерно в 1,5 раза. Химиотерапия этими препаратами с подбором дозировок должна проводиться только под наблюдением врача-химиотерапевта, с обязательным контролем анализов крови и мочи.

Прогноз

Хорошим результатом хирургического лечения органического гиперинсулинизма считают исчезновение симптомов гипогликемии на фоне нормальной концентрации глюкозы и ИРИ в крови. У большинства пациентов нормализуется масса тела, повышается работоспособность и память. Однако примерно у 10% больных и после операции остаются проявления энцефалопатии той или иной степени тяжести. Это связано с длительно существующей до

операции гипогликемией и часто с необратимыми изменениями в клетках коры головного мозга. В связи с этим, очевидно, что чем раньше удастся диагностировать органический гиперинсулинизм, выявить его причину и произвести оперативное вмешательство, тем лучше отдаленные результаты лечения.

Отдаленные результаты хирургического лечения органического гиперинсулинизма настраивают на оптимистический лад. После удаления доброкачественных инсулином, частота рецидива гипогликемии не превышает 4–7%, причем клинические симптомы заболевания у пациентов, как правило, появляются более чем через 5 лет после первой операции. Гипогликемия в данных наблюдениях не оказывается проявлением истинного рецидива инсулиномы, а связана с появлением новой опухоли, причем нередко локализующейся в другом отделе поджелудочной железы.

Результаты оперативного лечения гиперплазии эндокринной ткани поджелудочной железы значительно хуже: клинический эффект достигается в той или иной степени у всех больных, однако, почти у половины из них через 1–3 года возобновляются гипогликемические состояния. Причиной неудач при лечении, скорее всего, становится недостаточный объем резекции поджелудочной железы. Это лишний раз подтверждает, что при морфологически доказанном незидиобластозе перед хирургом стоит выбор — либо обречь больного с высокой степенью вероятности на рецидив заболевания, либо выполнить травматичную операцию по удалению 90–95% ткани железы, что в большинстве случаев приводит к сахарному диабету.

Аналогичные проблемы возникают при хирургическом лечении инсулином в рамках синдрома МЭН, так как нередко множественные опухоли сочетаются с незидиобластозом. В течение 5 лет частота возврата клинических симптомов болезни в этой ситуации достигает 50%. Правда, необходимо отметить, что как и в ситуации со спорадическим незидиобластозом, клинические проявления при рецидиве, как правило, выражены в значительно меньшей степени.

Неплохие результаты получены при радикальном лечении злокачественных инсулином — пятилетняя выживаемость превышает 70–80%. После паллиативных операций по удалению только основной опухоли и сохранения отдаленных метастазов, а также проведения селективной и системной химиотерапии почти половина больных живут более 5 лет, но качество их жизни значительно повышается (проявления гипогликемии у них отсутствуют или выражены в значительно меньшей степени, чем до операции).

Системная химиотерапия без проведения хирургического вмешательства позволяет продлить жизнь пациентов более чем на пять лет в 20–30% наблюдений.

Гастронома

Гастронома — параэндокринная опухоль, исходящая из G-клеток, которые в физиологических условиях в поджелудочной железе либо вообще не встречаются, либо обнаруживаются в небольших количествах только в слизистой оболочке крупных выводных протоков. Данный тип НЭО занимает второе место по частоте среди всех гормональноактивных новообразований поджелудочной железы (20–30%), уступая первое лишь инсулиноме.

Эпидемиология

Гастроиномы встречаются довольно редко: ежегодно выявляют 2–4 новых случая на 1 млн населения. Однако они нередко становятся причиной язвы желудка, особенно у лиц с рецидивом язвы после проведенного ранее хирургического вмешательства по поводу гастродуоденальных язв.

Впервые сочетание островковоклеточной (не- β -клеточной) опухоли поджелудочной железы с чрезвычайно агрессивным течением язвенной болезни довольно подробно описали американские хирурги R.M. Zollinger и E.C. Ellison в 1955 году. Именно с этого момента и началась эпоха эндокринолгической гастроэнтерологии, а несколько позже сочетание островковоклеточной опухоли с рецидивирующими пептическими язвами и выраженной гиперпродукцией соляной кислоты получило название синдрома Золлингера–Эллисона.

У большинства больных (около 60–70%) гастриномы локализируются в поджелудочной железе, причем наиболее часто в области головки. При этом почти у половины из них опухоли оказываются мультицентричными. Примерно у 20–30% пациентов наблюдается внепанкреатическая локализация гастрином. В подавляющем большинстве случаев их обнаруживают в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки, реже — желудка или начального отдела тощей кишки. У 20–30% пациентов синдром Золлингера–Эллисона возникает на фоне синдрома Вермера. Гастринома — наиболее часто встречающаяся опухоль поджелудочной железы при данном синдроме. К особенностям данной опухоли при синдроме МЭН 1-го типа следует отнести ее множественный характер, нередко в сочетании с микроаденоматозом и гиперплазией островковой ткани поджелудочной железы и преимущественно дуоденальную локализацию гастриномы.

Размеры гастрином могут колебаться от 2–4 мм до 5 см и более. В 60% наблюдений эти опухоли оказываются злокачественными, а при длительном течении заболевания частота малигнизации достигает 90%. Как правило, гастринома метастазирует в печень и региональные лимфатические узлы. Дуоденальные гастриномы, особенно при их сочетании с синдромом Вермера, значительно реже оказываются злокачественными и редко дают печеночные метастазы.

Патогенез

В патогенезе синдрома Золлингера–Эллисона ключевую роль играет выраженная эктопическая гипергастринемия. В норме гормон гастрин вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка, стимулируя через гастриновые рецепторы обкладочных клеток повышение продукции хлористоводородной кислоты, одновременно вызывая пролиферацию этих клеток. У здоровых лиц концентрация гастрина в крови строго регулируется по принципу обратной связи. При снижении pH среды в просвете желудка ниже 3,5 его поступление в кровь резко тормозится. У больных с синдромом Золлингера–Эллисона этот ингибирующий механизм нарушен и, несмотря на падение pH в желудке даже до более низких показателей, концентрация гастрина в крови не уменьшается. Кроме кислотостимулирующего действия,

гипергастринемия вызывает увеличение числа обкладочных и энтерохромаффинных клеток и их гиперплазию, в результате чего их количество превышает норму в 4–6 раз.

Клиническая картина

Как уже отмечали выше, клиническая картина синдрома Золлингера–Эллисона обусловлена выраженной гиперсекрецией соляной кислоты, значительным повышением дебита желудочной и панкреатической секреции, а на более поздних стадиях развития заболевания — метастатическим поражением отдаленных органов.

У 90% больных выявляют язвенное поражение верхних отделов пищеварительного тракта, причем наиболее часто язва локализуется в двенадцатиперстной кишке и гораздо реже в желудке, а также могут наблюдаться «низкие» постбульбарные язвы двенадцатиперстной кишки. Наряду с основным симптомом — пептической болью в эпигастрии, более чем у половины больных отмечаются различные диспептические расстройства, в том числе рвота большим объемом желудочного содержимого на высоте болей (даже при отсутствии сужения пилоробульбарной зоны), возникающая в результате выраженного увеличения продукции желудочного сока. Довольно часто также наблюдается жжение за грудиной вследствие рефлюкс-эзофагита. Нередко язвенное поражение манифестирует развитием грозных хирургических осложнений — профузным желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией язвы. Следует также подчеркнуть, что в редких случаях язва желудка и двенадцатиперстной кишки может протекать бессимптомно или с минимальными диспептическими расстройствами при отсутствии болей в животе.

Характерным признаком для синдрома Золлингера–Эллисона является диарея, которая наблюдается у 30–65% больных, а у 10–20% пациентов диарея становится ведущим клиническим симптомом, иногда сочетаясь с умеренно выраженными диспептическими расстройствами при отсутствии болей в животе. Диарея может быть как постоянной, так и интермиттирующей. В тяжелых случаях она может приводить к быстрому истощению больного с развитием выраженных водно-электролитных нарушений и существенными сдвигами кислотно-щелочного равновесия организма (гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз). Возникновение диареи при синдроме Золлингера–Эллисона обусловлено попаданием в просвет кишечника большого объема желудочного сока с высокой концентрацией хлористоводородной кислоты, а также усилением перистальтической активности желудка и тонкой кишки.

При злокачественных опухолях с метастазами в печень, помимо вышеуказанных симптомов, довольно часто пациентов беспокоят общие симптомы запущенного онкологического процесса — общая слабость, утомляемость, снижение аппетита, прогрессирующее похудание, а при массивном метастатическом поражении печени — механическая желтуха и асцит.

Более чем у половины пациентов развиваются тяжелые хирургические осложнения язв верхних отделов пищеварительного тракта, среди которых наиболее часто — профузное желудочно-кишечное кровотечение и перфорация.

Также нередко выявляют пенетрацию язвы в окружающие органы и ткани, реже формируется рубцовый стеноз двенадцатиперстной кишки.

Для синдрома Золлингера–Эллисона характерна устойчивость к проводимому стандартному противовоспалительному лечению. Лишь применение современных мощных антисекреторных препаратов в довольно высоких дозировках позволяет купировать болевой синдром. Вместе с тем необходимо отметить, что пептические боли довольно быстро возобновляются при отмене медикаментозного лечения.

Еще одной важной чертой клинического течения заболевания может быть быстрый рецидив язвы после оперативного лечения, которое, как предполагалось ранее, выполняли по поводу истинной язвенной болезни. Рецидивные язвы неизбежно появляются после любого вида хирургического вмешательства, будь то органосохраняющие операции с различными типами ваготомии или резекция желудка.

Диагностика

Лабораторная диагностика

Наряду с тщательным изучением жалоб и анамнеза, которые должны заставить заподозрить гормональную природу изъязвлений ЖКТ, необходимо детальное изучение желудочной секреции, а также определение неспецифических маркеров НЭО, гормонального профиля и в сомнительных ситуациях проведение функциональных тестов.

Практически у всех больных с синдромом Золлингера–Эллисона отмечается выраженная желудочная гиперсекреция, особенно в ночные часы (до 2–3 литров и более). Базальный дебит соляной кислоты нередко превышает 15 ммоль/ч, а также не происходит существенного повышения ни объема, ни концентрации хлористоводородной кислоты в ответ на стимуляцию гистамином или пентагастрином (это связано с тем, что обкладочные клетки желудка находятся под постоянной эндогенной стимуляцией гастрином и не реагируют на введение менее мощных стимуляторов). Вследствие этого у больных с гастриномой базальная продукция свободной соляной кислоты составляет 60% и более от максимальной кислотопродукции в ответ на стимуляцию гистамином или пентагастрином.

В настоящее время нет ни одного достоверного секреторного критерия (а всего их предложено около 20), позволяющего на основании показателей кислотопродуцирующей функции желудка поставить диагноз синдрома Золлингера–Эллисона. Тем не менее необычно высокие показатели желудочной секреции, а тем более отсутствие выраженного секреторного ответа в ответ на введение максимальных доз фармакологических стимуляторов заставляют заподозрить у больного гормональную природу язвы и использовать ряд специальных диагностических тестов, направленных на уточнение диагноза.

Однако необходимо отметить, что по мере развития лабораторно-диагностической базы, показателям желудочной секреции уделяют все меньше значения, а предпочтение отдают определению концентрации гормонов.

Основной метода лабораторной диагностики синдрома Золлингера–Эллисона — определение концентрации гастрина в плазме крови. У здоровых

лиц она составляет 50–100 пг/мл. У пациентов с гастриномой концентрация гастрина в крови обычно превышает 500 пг/мл, достигая у многих больных огромных величин — 2000–3000 пг/мл и более.

Диагноз синдрома Золлингера–Эллисона не всегда возможно установить только по повышению базальной концентрации гастрина в крови, так как оно может наблюдаться при целом ряде различных заболеваний:

- ◆ гиперплазия G-клеток антрального отдела желудка;
- ◆ состояние после резекции желудка на «выключение» с оставлением над двенадцатиперстной кишкой участка антрального отдела;
- ◆ стенозирующая пилоробульбарная язва;
- ◆ хроническая почечная недостаточность;
- ◆ синдром «короткого кишечника» после обширной резекции тощей кишки;
- ◆ пернициозная анемия;
- ◆ состояние после ранее перенесенной по поводу истинной язвенной болезни ваготомии;
- ◆ хронический атрофический гастрит.

Диагностически значимой концентрацией гастрина при синдроме Золлингера–Эллисона считают 500 пг/мл. В тех ситуациях, когда содержание гормона ниже или необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, которые сопровождаются язвенным поражением верхних отделов пищеварительного тракта и гипергастринемией, необходимо прибегать к специальным тестам. Среди нагрузочных проб наибольшее распространение получили секретиновый тест, а также пробы с белковой нагрузкой и острой гиперкальциемией. Пробу с белковой нагрузкой применяют для дифференциальной диагностики гастриномы с гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка.

При подозрении на гормональную природу пептической язвы все чаще стали определять концентрацию неспецифических маркеров НЭО и, прежде всего, хромогранина А. При повышении концентрации этого маркера проводят уже дальнейший диагностический поиск.

Топическая диагностика

После установления синдромального диагноза гастриномы перед клиницистом встает вторая, еще более сложная, чем при инсулиноме задача (учитывая размеры, локализацию и нередко множественные поражения) — постановка топического диагноза.

Для топической диагностики гастрином применяют те же самые инструментальные методы исследования, что и при инсулиномах, а также других НЭО: УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия с аналогами соматостатина мечеными In^{111} , ЭУЗИ, селективная ангиография, чрескожно-чреспеченочная катетеризация воротной вены, артериально стимулированный забор крови из печеночных вен.

Наиболее широко применяемые способы топической диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) не позволяют выявить более 40–60% гастрином, а при их размерах менее 1 см чувствительность диагностических методик снижается в 2–3 раза (рис. 4.5). При дуоденальных гастриномах даже сочетанное применение всех этих методов дает возможность локализовать не более 10–15% опухолей.



Рис. 3.2. Гипермобильность суставов при семейной форме феохромоцитомы

А



Б



Рис. 3.10. Адрено-кортикальный рак. А — опухоль после удаления; Б — опухоль на разрезе



Рис. 5.2. Клинические проявления акромегалии. А — кожные покровы головы пациента с акромегалией; Б — рука пациента с акромегалией



Рис. 5.3. Пациентка с болезнью Иценко-Кушинга

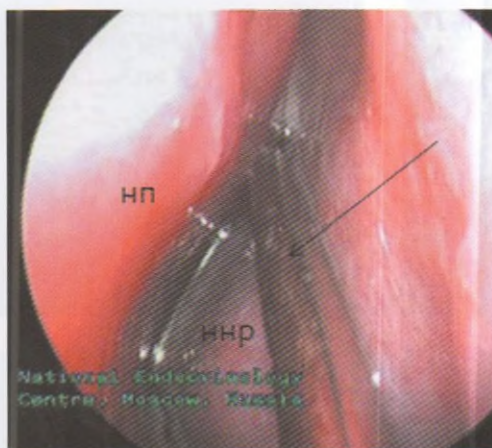


Рис. 5.16. Назальная фаза трансфеноидального доступа. НП — носовая перегородка; ННР — левая нижняя носовая раковина; стрелкой указан инструмент, введённый в средний носовой ход

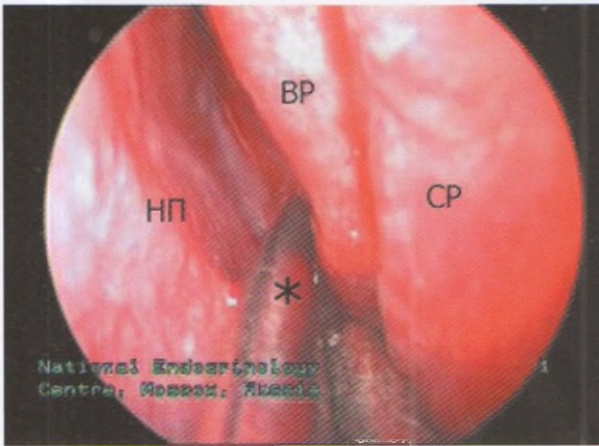


Рис. 5.17. Назальная фаза трансфеноидального доступа.
 НП — носовая перегородка;
 ВР — верхняя носовая раковина;
 СР — средняя носовая раковина;
 * — инструмент, введённый в соустье клиновидной пазухи

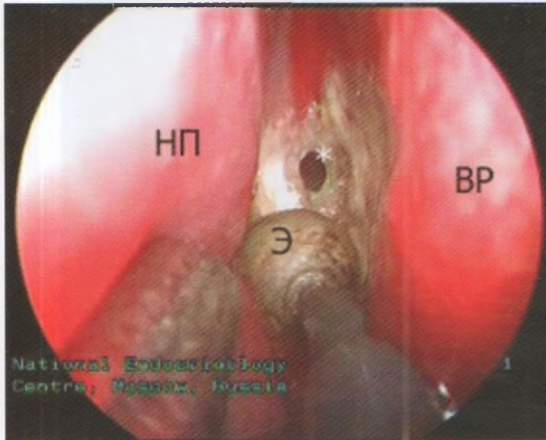


Рис. 5.18. Назальная фаза трансфеноидального доступа.
 НП — носовая перегородка;
 ВР — верхняя носовая раковина;
 Э — монополярный шариковый электрод;
 * — отверстие в основную пазуху

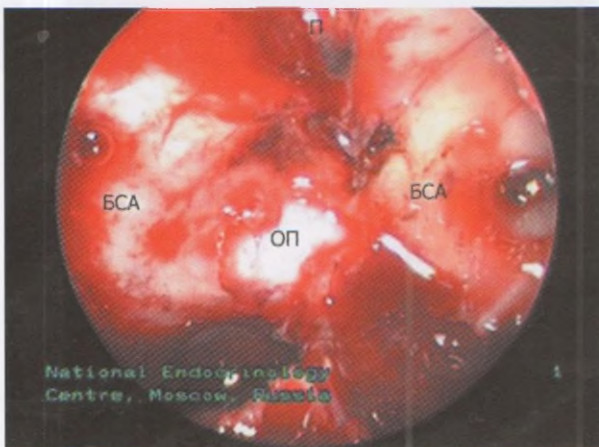


Рис. 5.19. Сфеноидальная фаза трансфеноидального доступа.
 БСА — бугорок сонной артерии;
 ОП — частично трепанированное дно турецкого седла;
 П — площадка клиновидной кости

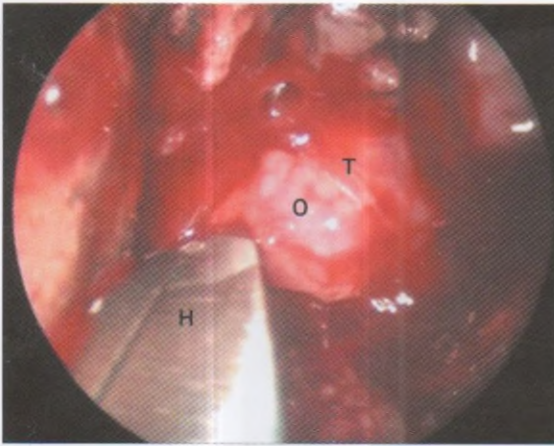


Рис. 5.20. Крестообразный разрез твёрдой мозговой оболочки. В просвете видна «рождающаяся» опухолевая ткань. Н — микроножницы; О — опухоль; Т — отвёрнутый лист твёрдой мозговой оболочки

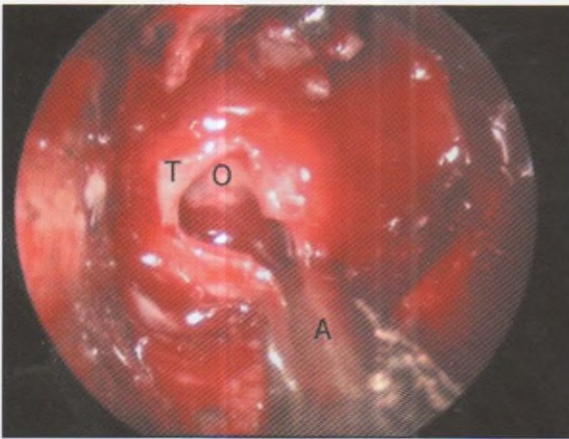


Рис. 5.21. Основная часть опухоли удалена, остатки опухолевой ткани на диафрагме турецкого седла. Т — отвёрнутый лист твёрдой мозговой оболочки; О — остатки опухоли на диафрагме турецкого седла; А — наконечник аспиратора

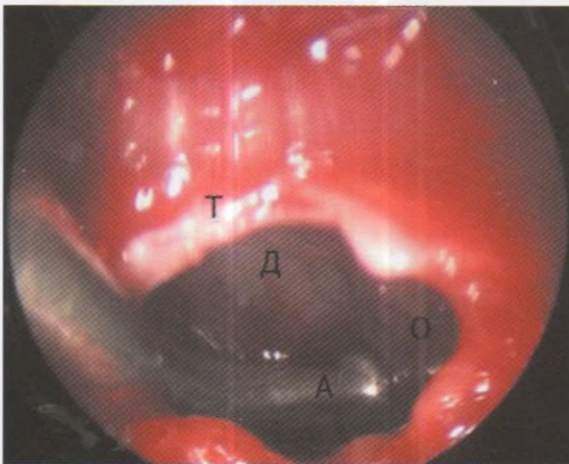


Рис. 5.22. Ревизия турецкого седла при помощи угловой оптики на предмет наличия остаточной опухолевой ткани. Т — край твёрдой мозговой оболочки; Д — диафрагма турецкого седла; А — наконечник аспиратора; О — остатки опухоли в области верхней части левой половины турецкого седла

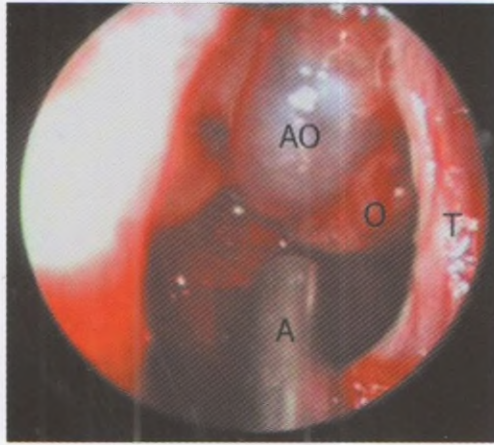


Рис. 5.23. Провисающая через дефект в диафрагме в полость турецкого седла арахноидальная оболочка. АО — арахноидальная оболочка; А — наконечник аспиратора; О — остатки опухоли на диафрагме седла; Т — твёрдая мозговая оболочка

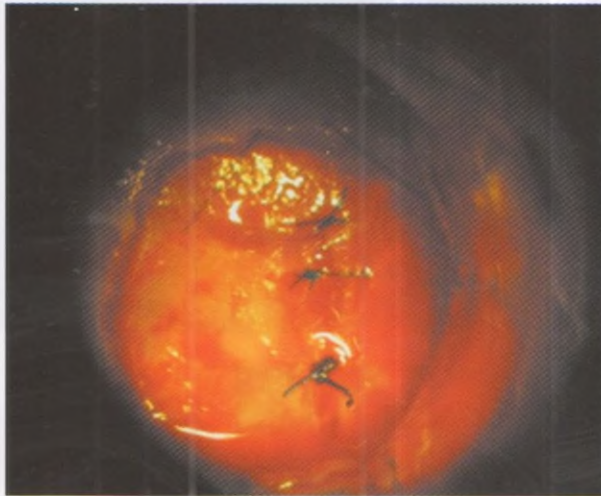


Рис. 5.24. Ушитая твердая мозговая оболочка после удаления опухоли гипофиза



А



Рис. 7.12. Больная морбидным ожирением до лечения (А); спустя 24 мес после бандажирования желудка (Б,В); через 12 мес после операции дерматоплэктомии на животе и через 10 дней после дерматоплэктомии на бедрах и флебэктомии (Г,Д).



Рис. 8.1. Пациент С., 30 лет (фото). На фоне андрогенотерапии отмечается увеличение мышечной массы, рост волос на лице, туловище, конечностях, гипертрофия клитора. Грудные железы удалены (мастэктомия).



Рис. 8.2. Пациент С. 30 лет (фото), неофалос на фоне андрогенотерапии до 6 см.

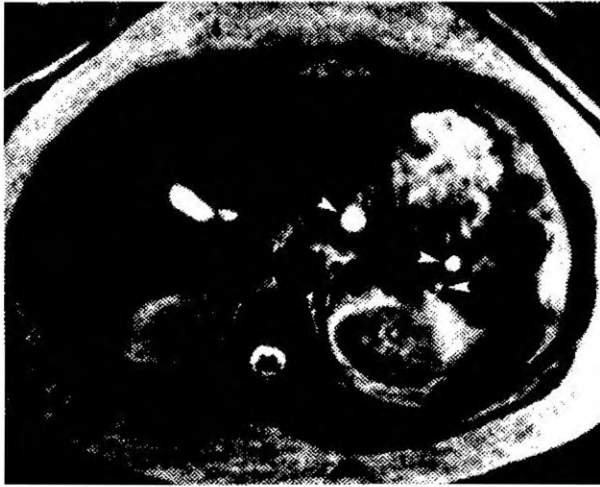


Рис. 4.5. Магнитно-резонансная томография больного С. с диагнозом синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа. Множественные гастриномы поджелудочной железы. Аденома паращитовидной железы. В теле поджелудочной железы определяются три гастриномы.

Значительно лучшие перспективы открываются с более широким внедрением ЭУЗИ. С его помощью удается локализовать до 60–75% как панкреатических, так и дуоденальных гастрином. ЭУЗИ часто оказывается единственной методикой, позволяющей выявить локализацию образований до 5–6 мм, а также гастриномы в двенадцатиперстной кишке, зачастую не превышающие 1 см в диаметре (рис. 4.6).

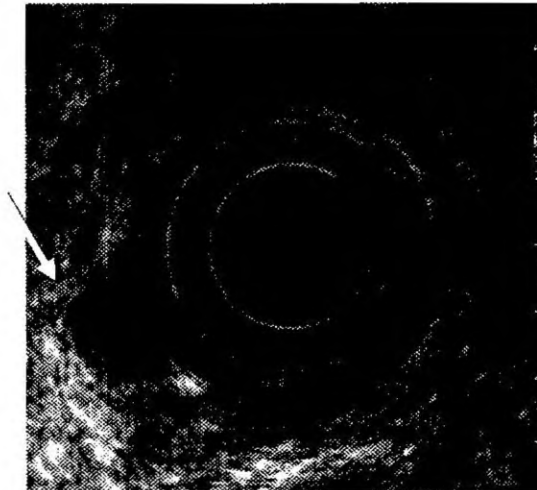


Рис. 4.6. Эндоскопическая эхограмма больной Я. Гастринома, локализующаяся в стенке двенадцатиперстной кишки.

Крайне информативным методом топической диагностики гастрином является скинтиграфия с аналогами соматостатина, мечеными In^{111} . Известно, что более 90% гастрином имеют соматостатиновые рецепторы и именно с этим связаны высокие диагностические возможности скинтиграфии при этой форме НЭО. С помощью данного способа удается локализовать до 70–80% гастрином. Особенно успешно применяют скинтиграфию в диагностике дуоденальных гастрином и пораженных парапанкреатических лимфатических узлов, а также метастатического поражения печени, костей и других органов при злокачественных гастриномах. В этой ситуации чувствительность метода достигает 90–95%. Крайне важно то, что возможности метода практически не зависят от размеров опухоли. Широкому внедрению скинтиграфии препятствует ее крайне высокая стоимость. Однако и при применении этого метода диагностики до 10–20% гастрином впоследствии определяются только на операции.

Из инвазивных методик традиционно широко применяют ангиографическое исследование. Однако в отличие от инсулином, его чувствительность в плане выявления гастрином не превышает 50–70%, что связано часто с ее небольшими размерами и локализацией в двенадцатиперстной кишке.

Чувствительность чрескожно-чреспеченочной катетеризации воротной вены и артериально стимулированного забора крови из печеночных вен также ниже, чем при инсулиномах и не превышает 60–80%, кроме того, они нередко не позволяют дифференцировать гастриному двенадцатиперстной кишки от опухоли головки поджелудочной железы.

Алгоритм построения диагностического поиска у больных с синдромом Золлингера-Эллисона может быть представлен следующим образом (см. рис. 4.1).

В случае подозрения на синдром Золлингера-Эллисона на первом этапе необходимо определить концентрацию хромогранина А в периферической крови. Далее при положительном ответе или невозможности проведения этого исследования целесообразно определить концентрацию гастрина в крови. Если она ниже 500 пг/мл, выполняют пробы с секретинном или кальцием, а при необходимости и с белковой нагрузкой. Второй этап — собственно топическая диагностика — начинается с применения одного из традиционных методов (УЗИ, КТ или МРТ) для выявления крупных гастрином и метастазов в печени. Если последние обнаружены, то при повышении концентрации гастрина в крови и неспецифических маркеров НЭО от верификации диагноза с помощью чрескожной их пункции под контролем УЗИ можно отказаться. На третьем этапе выполняют один из наиболее информативных методов — ЭУЗИ или скинтиграфию. Только если и эти способы оказались неинформативными, можно применить ангиографию артериально стимулированным забором крови из печеночных вен.

Способы инструментальной топической диагностики гастрином у больных с синдромом Золлингера-Эллисона, сочетанным с МЭН I-го типа, точно такие же, как и у больных со спорадическими гастриномами. Вместе с тем необходимо отметить, что в связи с преимущественным расположением гастрином в двенадцатиперстной кишке и небольшими размерами, частота их обнаружения в дооперационном периоде существенно ниже.

Окончательно диагноз можно установить только при интраоперационной ревизии. Правила проведения мобилизации поджелудочной железы и пальпации такие же, как и при других НЭО. При ревизии обязательно проводят инт-

раоперационное УЗИ, которое в большинстве случаев позволяет локализовать все панкреатические гастриномы. Однако эта методика не позволяет выявить до 20–30% дуоденальных гастрином, а при множественном поражении диагностические возможности метода снижаются еще в большей степени. Для выявления опухолей этой локализации целесообразно использовать эндоскопическую трансиллюминацию двенадцатиперстной кишки и даже дуоденотомию.

Лечение

Лечение больных с синдромом Золлингера–Эллисона преследует две основные цели: подавление кислотопродуцирующей функции желудка для предотвращения рецидива язвы и связанных с ней тяжелых осложнений и удаление самой опухоли, которая у большинства пациентов оказывается злокачественной и представляет реальную угрозу для их жизни. Ранее для достижения первой цели использовали гастрэктомию, в связи с тем, что мощных антисекреторных препаратов не было, а выявить опухоль на операции в большинстве случаев не удавалось. Однако последние два десятилетия с внедрением в клиническую практику ранитидина, фамотидина и особенно омепразола, в абсолютном большинстве случаев удается справиться с язвенным диатезом и без оперативного лечения (дозы применяемых препаратов должны быть в 3–4 раза выше среднетерапевтических).

Решение только первой задачи (подавления кислотопродуцирующей функции желудка) далеко не всегда приводит к длительной ремиссии заболевания так как у значительного числа больных появляются отдаленные метастазы и смерть пациентов наступает от раковой интоксикации. В связи с этим крайне актуальной остается вторая задача — удаление самих опухолей из поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки, а также их отдаленных метастазов.

В случае sporadической гастриномы вопрос тактики в большинстве случаев однозначно решается в пользу оперативного лечения. При небольших опухолях головки поджелудочной железы операцией выбора считается их энуклеация. Однако при больших новообразованиях, занимающих практически всю толщу ткани железы, дистальной локализации опухоли и при подозрении на малигнизацию предпочтение следует отдавать резекционным методам лечения (в зависимости от локализации — дистальная резекция поджелудочной железы или панкреатодуоденальная резекция). Во время выполнения оперативного вмешательства обязательно удаляют все группы региональных лимфатических узлов, так как более чем в 50% случаев они поражены метастазами. Гастриномы, локализующиеся в слизистой двенадцатиперстной кишки, следует иссекать. Для контроля за радикальностью удаления всех источников гипергастринемии желателен выполнять экспресс-определение концентрации гастринина в крови до и после оперативного вмешательства.

Мероприятия, направленные на снижение частоты послеоперационных осложнений и летальности, аналогичны таковым при инсулиноме и других НЭО поджелудочной железы.

В отличие от sporadической гастриномы, тактика лечения больных с гастрин-продуцирующей опухолью, сочетающейся с МЭН 1-го типа, четко не определена. Существуют следующие подходы.

- Если при дооперационном исследовании опухоль не обнаружена, то от оперативного лечения отказываются. Это связано с тем, что при МЭН 1-го

типа у подавляющего большинства больных гастриномы расположена в двенадцатиперстной кишке и практически всегда имеет мультицентрический рост. В связи с этим обнаружение и полное удаление всех источников гипергастринемии считают невозможным, а рецидив болезни в течение ближайшего года наступает более чем у 50% пациентов. Поэтому этим больным рекомендуют пожизненный прием антисекреторных препаратов.

- Другие врачи в этой ситуации выступают за активную хирургическую тактику. Оперативное лечение включает энуклеацию опухолей из головки поджелудочной железы или иссечение дуоденальных гастрином, удаление максимально возможного числа парапанкреатических лимфатических узлов и дистальную резекцию железы. В случае такого подхода к лечению при сроке наблюдения до 20 лет около 2/3 больных имели нормальную концентрацию гастрин в крови и ни у кого из них не отмечено развития печеночных метастазов.

Вероятно, по мере развития методов до- и интраоперационной топической диагностики и способов определения адекватности удаления гастрином, хирургическое вмешательство займет достойное место в лечении больных с синдромом Золлингера–Эллисона, сочетанного с МЭН 1-го типа.

Тактика лечения злокачественной гастриномы с метастазами в печень и лимфатические узлы аналогична таковой при инсулиномах: необходимо удалить основную опухоль и максимально иссечь метастазы в печени. При отсутствии возможности выполнения радикальной операции предпочтение следует отдавать циторедуктивному вмешательству с последующей системной и селективной химиотерапией и склерозированием метастазов печени.

Самостоятельную системную химиотерапию (стрептозоцин[®], 5-фторурацил, интерферон и аналоги соматостатина) проводят при нерезектабельности основной опухоли или отсутствии возможности проведения операции по другим причинам.

Прогноз

Исходы оперативного лечения больных с синдромом Золлингера–Эллисона, обусловленного спорадической гастриномой при отсутствии метастазов в печени, весьма благоприятные — 10-летняя выживаемость составляет около 90%. При метастатическом поражении печени 5-летняя выживаемость составляет около 40%, 10-летняя — менее 30%. При сочетании гастриномы с МЭН 1-го типа 10-летняя выживаемость без метастазов в печени достигает почти 100%, при наличии отдаленных метастазов — около 60%. В целом же, прогноз при спорадической и семейной форме заболевания зависит от двух факторов: размеров опухоли и наличия отдаленных метастазов.

Если основной опухолевой очаг удалить невозможно и проводят только селективную и системную химиотерапию, 5-летняя выживаемость не превышает 20–30%.

Редкие нейроэндокринные опухоли

К редким НЭО поджелудочной железы обычно относят ВИП-омы и глюкагономы, составляющие по 5–8% гормональноактивных образований этого органа, а

также соматостатиномы и РР-клеточные опухоли, частота выявления которых не превышает 1%.

ВИП—омы

До сих пор большинство случаев ВИП-ом диагностируют только при гистологическом исследовании на аутопсиях, что обусловлено недостаточной осведомленностью врачей о клинических проявлениях этого эндокринного синдрома.

Чаще всего ВИП-омы локализуются в поджелудочной железе и бывают солитарными. Однако в 10–20% они могут быть множественными, развиваясь, как правило, в составе синдрома МЭН 1-го типа. Злокачественные ВИП-омы встречаются более чем в 50–60% случаев и чаще всего метастазируют в печень (более 50%) и абдоминальные лимфатические узлы (более 30%).

Клинические проявления заболевания, получившего название синдрома Вернера–Моррисона, объясняются избыточной секрецией опухолью вазоактивного интестинального полипептида (ВИП). В физиологических условиях клетки, вырабатывающие ВИП, находятся по всему пищеварительному тракту (слизистая желудка, тонкой и толстой кишки), в желчном пузыре, мочеполовой системе, в слюнных железах, легких, надпочечниках, поджелудочной железе, плаценте, а также в центральной (кора головного мозга, гипоталамус, цереброваскулярные нервы) и автономной нервной системе (блуждающий нерв, симпатические ганглии). Однако клиническая картина заболевания выражена только при избыточной продукции гормона опухолью.

К основным клиническим проявлениям, синдрома Вернера–Моррисона относятся постоянная или интермиттирующая диарея, приводящая к обезвоживанию пациентов. Содержание калия в плазме крови снижается до 2,5 ммоль/л и ниже, концентрация бикарбонатов в плазме крови — ниже 15 ммоль/л. У части больных отмечаются «приливы» в области верхней части тела, пятнистая, эритематозная сыпь. У 25–40% больных выявляют гиперкальциемию (кальций в плазме натошак более 3 ммоль/л.), в отдельных случаях выражены приступы тетании.

Для постановки диагноза ВИП-омы необходимо подтвердить наличие:

- ◆ секреторной диареи (не менее 0,7 л в сутки, не менее чем в течение 3–4 нед);
- ◆ повышенной концентрации ВИП в плазме крови натошак более 60 пмоль/л (при норме до 20 пмоль/л);
- ◆ опухоли.

При этом необходимо определять концентрацию и других гормонов, секретируемых островковыми клетками поджелудочной железы, учитывая возможность полигормональной активности опухоли (это может изменять клинические проявления заболевания).

Глюкагонома

Глюкагонома (α -клеточная, опухоль Маллисона) в избыточном количестве секретирует глюкагон, который и определяет клиническое течение заболевания.

Эти опухоли располагаются чаще всего в теле или хвосте поджелудочной железы и только 20% — в головке органа. Первичную глюкагоному практически никогда не находят вне поджелудочной железы. В редких случаях панкреатические глюкагономы бывают множественными и, как правило, они

оказываются проявлениями синдрома Вермера (МЭН 1-го типа). Глюкагономы это обычно солитарные, чаще крупные опухоли. Размеры опухолей колеблются в широких пределах — от 0,2 до 35 см, в среднем составляя 7,6 см. В 10–14% случаев развивается диффузное поражение всей железы.

Почти 80% глюкагоном — злокачественные, причем 2/3 из них на момент постановки диагноза уже имеют метастазы в печень, парапанкреатические лимфатические узлы, позвоночник, что отчасти обусловлено длительным сроком их роста от появления первых клинических симптомов до постановки правильного диагноза (5–15 лет), к тому же часть опухолей может расти бессимптомно.

Клинически глюкагонома проявляется синдромом Маллисона — приобретенный диабет, дерматит, тромбоз глубоких вен, депрессивный синдром. В картине болезни чаще всего доминируют кожные проявления, поэтому подавляющее большинство этих пациентов впервые обращаются к дерматологам. К характерным проявлениям, встречающимся в 60–70% случаев, относится некролитическая мигрирующая эритема — неправильной формы, с изменяющимся краем и с токсическим некролизом эпидермиса, что определяется гистологически. Этот процесс протекает циклически в течение 7–14 дней. Начинается с появления единичного пятна или группы пятен, затем на их месте появляются папулы, затем везикулы, превращающиеся в эрозии. Последние покрываются чешуйками или корками, после чего остается участок гиперпигментации. К особенностям высыпаний относится тенденция к слиянию, разрешению с центра и полиморфизм — очаги поражения находятся на разных стадиях развития, вследствие чего пораженная поверхность имеет пестрый вид. Иногда присоединяется вторичная инфекция. Чаще высыпания локализуются на нижних конечностях, в паховой области, промежности, перианальной области, нижней части живота.

Часто также встречаются ангулярный хейлит, стоматит, гингивит, глоссит (язык при этом большой, мясистый, красный, со сглаженными сосочками). Реже развиваются баланит и вагинит. Могут поражаться ногти (отмечается их дистрофия), истончаться волосы.

Кроме кожных проявлений, встречается сахарный диабет среднетяжелого течения. В 15–20% случаев отмечается диарея, чаще периодическая, различной степени тяжести, реже — стеаторея. У 10–12% больных развивается тромбоз глубоких вен, нередко осложняющийся тромбоэмболией легочных артерий. Довольно часто может возникать нормохромная нормоцитарная анемия, резистентная к витаминотерапии и лечению препаратами железа. Анемия обусловлена прямым влиянием глюкагона на эритропоэз и катаболизм эритроцитов. У некоторых больных снижается масса тела (независимо от анорексии) и возникают нейropsychические расстройства.

Диагноз глюкагономы ставят на основании характерной клинической картины (хроническая некролитическая мигрирующая эритема, возникновение умеренного сахарного диабета во взрослом возрасте без семейного анамнеза, снижение массы тела, депрессивные состояния), повышения концентрации глюкагона в плазме крови выше 500 пг/мл (в норме 50–200 пг/мл) и наличия гипергликемии. Особенно необходимо отметить, что развитие у пациента сахарного диабета без семейного анамнеза в возрасте старше 50 лет должно служить основанием для проведения соответствующих лабораторных и инструментальных исследований.

Лабораторная диагностика включает определение концентрации иммунореактивного глюкагона в плазме крови, который также может повышаться при сахарном диабете, феохромоцитоме, циррозе печени, экзогенном гиперкортицизме, почечной недостаточности, панкреатите, травме поджелудочной железы, семейной гиперглюкагонемии. Однако повышение его концентрации в несколько раз выше нормы встречается только при глюкагон-секретирующих опухолях. Как и при других НЭО, необходимо определить концентрацию неспецифических маркеров этих опухолей (хромогранин А).

Соматостатинома и РР-клеточная опухоль

Данные новообразования встречаются крайне редко, практически казуистически. В связи с тем, что большинство из них продуцируют множество гормонов, и в клинической картине может преобладать действие какого-то одного из всего секретируемого спектра, диагноз зачастую ставится при иммуногистохимическом исследовании удаленного препарата на операции или на аутопсии.

Размеры этих опухолей варьируют от 2 мм до 8 см, на момент постановки диагноза от 50 до 80% из них оказываются злокачественными с отдаленными метастазами.

Специфическая клиническая картина характерна только для соматостатиномы и проявляется диспепсией, сахарным диабетом легкого течения и холелитиазом. В остальных случаях эти НЭО либо оказываются случайной находкой, либо появляется клиническая картина, связанная со сдавлением новообразованием соседних органов и раковой кахексией.

Лабораторная диагностика основана на определении концентрации хромогранина А (и в некоторых случаях соматостатина и панкреатического полипептида), в том числе и на результатах стимуляционных тестов.

Топическая диагностика редких нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Учитывая большие размеры как ВИП-ом, так и глюкагоном, топическая диагностика не представляет больших трудностей. Для этой цели используют традиционные методы диагностики НЭО поджелудочной железы — УЗИ, КТ, МРТ и ЭУЗИ, позволяющие выявить до 50–90% новообразований. Более перспективно, чем при других НЭО, выполнение скинтиграфии с In^{111} . Это исследование позволяет определить не только опухоль, причем при ее внепанкреатической локализации, но и отдаленные метастазы, в том числе и в кости (чувствительность 90–96%). Суперселективную ангиографию ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а также артериально стимулированный забор крови следует выполнять только в тех редких случаях, когда опухоль не удается локализовать ни одним из перечисленных методов исследования. Во время операции обязательно выполняют интраоперационное УЗИ. Этот метод особенно эффективен у больных с синдромом МЭН 1-го типа при подозрении на внепанкреатическую локализацию опухоли, а также при отсутствии топического диагноза до операции. Применение интраоперационного УЗИ позволяет локализовать ВИП-омы и глюкагономы в 90–98% случаев.

Алгоритм диагностического поиска при НЭО поджелудочной железы представлен на *рис. 4.7*.



Рис. 4.7. Алгоритм диагностического поиска при нейроэндокринных опухолях гепатопанкреатодуоденальной области.

Лечение и прогноз

Основным и радикальным методом лечения редких НЭО поджелудочной железы остается хирургический. К сожалению, в связи с поздней диагностикой и большой долей злокачественных новообразований, на момент операции количество резектабельных опухолей не превышает 70–80%, а радикальную операцию возможно выполнить только 20–30% пациентов. Предпочтение необходимо отдавать резекционным способам лечения: панкреатодуоденальной резекции и дистальной резекции поджелудочной железы. По возможности следует иссекать все метастазы в печени и проводить лимфаденэктомию. В случае выполнения циторедуктивной операции показано комплексное химиотерапевтическое лечение, как и при других НЭО поджелудочной железы. Необходимо отметить, что в связи с большим количеством в этих образованиях рецепторов к соматостатину, отмечены неплохие результаты лечения аналогами соматостатина. На фоне применения аналогов соматостатина не только устраняются клинические проявления заболевания, но в ряде случаев и стабилизируется рост опухоли.

Отдаленные результаты лечения этих опухолей несколько хуже, чем при инсулиномах, но в целом вполне удовлетворительные. После радикальных оперативных вмешательств пациенты живут более 7 лет. Циторедуктивные операции в сочетании с комплексной химиотерапией продлевают жизнь больных до 2–3 лет. Средняя продолжительность жизни после проведения только химиотерапии (с применением соматостатина, интерферона и стрептозотацина) составляет 15–18 мес.

Список литературы

1. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина, С.В. Петрова. Казань, 2004: 76-92.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005; 6 (4): 206-212.
3. Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Хирургия 2005; 9: 19-24.
4. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Медицина, 2001.
5. Akerstrom G., Hessman O., Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic of the pancreas in MEN 1 // Langenbecks Arch Surg. 2002; 386 (8): 558-69.
6. Arnold R. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options // Best Pract.&Res. Clin. Gastroenterol. 2005; 19 (4): 491-505.
7. Chen X., Cai W.Y., Yang W.P., Li H.W. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2002; 1 (3): 458-461.
8. Eriksson B. Management of neuroendocrine foregut tumours // Neuroendocrinology 2004; 80: 396-404.
9. Grant C.S. Gastrointestinal endocrine tumours. Insulinoma // Baillieres Clin Gastroenterol. 1996; 10 (4): 645-671.
10. Gregory A., Kaltsas G., Besser M. et al. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // Endocrine Reviews 2004; 25 (3): 458-511.
11. Jaeck D., Oussouitzioglou E., Bachellier Ph. et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery // World J. Surg. 2001; 25: 689-692.
12. Kloppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumor biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract // Best Pract.&Res. Clin. Gastroenterol. 2005; 19 (4): 507-517.
13. Norton J.A., Kivlen M., Li M. et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors // Arch Surg. 1999; 138 (8): 859-66.
14. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. — Berlin: Springer, 2000.

Раздел 5. Аденомы гипофиза

Григорьев А.Ю.

Аденома гипофиза (*pituitary adenoma*) — доброкачественная опухоль, исходящая из клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза).

Классификация

Классифицируют аденомы гипофиза, исходя из:

- ◆ патогенеза — первичные, вторичные;
- ◆ размеров — микроаденомы (опухоли, не приведшие к увеличению размеров турецкого седла), макроаденомы (небольшие, средние, большие, гигантские);
- ◆ направлению роста — супра-, инфра-, ретро-, анте-, латероселлярные;
- ◆ гормональной активности — активные и неактивные;
- ◆ типа гормональной секреции — пролактинома, кортикотропинома, соматотропинома, тиреотропинома, гонадотропинома, опухоли со смешанной гормональной продукцией;
- ◆ величины индекса злокачественности (определяемого по показателю меток маркера пролиферации Ki-67 и выраженности иммунореактивности на белок р53) — типичные, атипичные и карциномы.

При написании данного руководства за основу была взята классификация по гормональной активности, как в наибольшей степени отражающая эндокринные изменения, возникающие в организме в связи с гиперпродукцией тропных гормонов гипофиза. «Гормонально-неактивные» аденомы гипофиза оказывают воздействие на организм, в частности на хиазмально-селлярную область, как правило, лишь как объемное образование, в результате воздействия которого может развиваться как неврологическая симптоматика, так и различной степени выраженности гормональные нарушения (гиперпролактинемия и вторичный гипопитуитаризм). Гормонально активные же воздействуют не только механически, но и, в первую очередь, оказывают системное влияние посредством выработки гормонов в клинически значимых концентрациях, вызывая то или иное заболевание (гиперпролактинемия, акромегалия, болезнь Иценко–Кушинга и др.).

Эпидемиология

Распространенность аденом гипофиза у взрослых составляет от 10 до 30% с равной частотой у мужчин и женщин. У детей младше 15 лет они встречаются значительно реже. В аутопсийном материале аденомы гипофиза обнаруживаются примерно в 25% случаев.

- Наиболее часто встречающийся тип опухоли — пролактиномы (пролактин-секретирующие аденомы). Как правило, течение пролактином доброкачественное, малигнизация отмечается крайне редко. Распространенность пролактином среди аденом гипофиза составляет порядка 35–40%. В аутопсийном материале из всех аденом пролактиномы обнаруживались при-

мерно в 45% случаев, при этом микропролактиномы встречаются чаще (до 60% наблюдений). Распределение среди женщин и мужчин составляет для микропролактином 20:1, для макропролактином — 1:1. Микроаденомы в 95% случаев не увеличиваются в размерах даже при отсутствии патогенетического лечения агонистами дофамина, то есть вероятность трансформации микроаденомы в макроаденому составляет не более 5%.

- **Соматотропинома** — вторая по распространенности (25–30% всех аденом) гормонально-активная аденома гипофиза, продуцирующая соматотропный гормон (гормон роста, СТГ) и являющаяся причиной эндокринного заболевания — акромегалии в 95% наблюдений. Она с равной частотой поражает и мужчин и женщин, обычно в среднем возрасте. Распространенность составляет 5–7 на 100 000, а заболеваемость — 3–4 случая на 1 000 000 населения в год. Истинная распространенность акромегалии может быть и выше, поскольку распознают ее далеко не всегда и время от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет и более.
- **Кортикотропинома** — опухоль, продуцирующая АКТГ, обуславливающий клиническую картину болезни Иценко–Кушинга. Встречаемость среди аденом гипофиза составляет порядка 7%. Заболевание поражает взрослых значительно чаще, чем детей: во взрослом возрасте болезнь Иценко–Кушинга становится причиной эндогенного гиперкортицизма в 70–90% случаев. У женщин заболевание встречается в 4–5 раз чаще. Подавляющее большинство кортикотропином составляют микроаденомы, зачастую они могут быть множественными. Распространенность кортикотропином составляет 39 на 1 000 000 человек. В год на 1 000 000 населения России регистрируют 1–2 новых случая болезни Иценко–Кушинга.
- **Тиреотропиномы** относятся к числу редких опухолей (не более 1–2% всех аденом гипофиза).
- **«Гормонально-неактивная» опухоль гипофиза** — неоднородная группа, состоящая преимущественно из опухолей, имеющих гонадотрофное происхождение, реже кортикотрофное, пролактотрофное или соматотрофное с секреторным потенциалом, недостаточным для выявления в крови изменений концентрации соответствующих гормонов передней доли гипофиза и развития специфической клинической картины. Неактивные аденомы гипофиза встречается в 25–40% среди всех аденом гипофиза. Частота в популяции составляет примерно 10 новых случаев на 1 000 000 населения.

Этиология и патогенез

Молекулярный дефект, приводящий к образованию аденом гипофиза, остается неизвестным. Процесс развития самой опухоли многоступенчатый и кратко выглядит следующим образом: на стадии индукции возникает спонтанная, индуцированная или наследственная мутация в полипотентной стволовой клетке или в зрелой клетке, ведущая к активации того или иного протоонкогена или инактивации гена-супрессора туморогенеза. В результате мутагенеза возникает клон аденоматозных клеток с особыми свойствами. Последующее усиление роста и клональная экспансия аденоматозных клеток происходят под влиянием гипоталамических гормонов, паракринных ростовых факторов, нарушения

баланса между регуляторными влияниями. Клиническая манифестация может быть обусловлена как особо агрессивными свойствами клона аденоматозных клеток или значительной секреторной активностью, так и постепенным срывом регуляторных механизмов, контролирующих клональную экспансию, в результате стресса, длительного приема определенных лекарственных препаратов, а также хронических системных заболеваний и т. д.

В основе патогенеза первичных аденом гипофиза лежат генетические нарушения, хромосомные мутации, вторичных — поражения периферических желез (тиреотропиномы чаще развиваются вследствие длительно некомпенсированного гипотиреоза, гонадотропиномы образуются при первичном поражении половых желез и т.д.). Также аденомы могут развиваться при эктопических опухолях, продуцирующих рилизинг-гормоны.

Современная теория патогенеза пролактином предполагает двухстадийную модель туморогенеза:

- ◆ на инициальной стадии происходит спонтанная или индуцированная мутация лактотрофов, ведущая к формированию клона независимо пролиферирующих клеток;
- ◆ на стадии промоции под действием биологически активных веществ, в том числе рилизинг-гормонов и гипофизарных факторов роста, происходит развитие опухоли.

Причиной гиперпролактинемии могут быть как пролактин-секретирующие или смешанные аденомы гипофиза, так и любые другие макроаденомы. Это связано с нарушением транспортировки дофамина (регулятор секреции пролактина) к гипофизу вследствие передавливания ножки гипофиза опухолью значительных размеров, что приводит к утрате ингибирующего влияния гипоталамуса и последующей неконтролируемой секрецией пролактина (ПРЛ) аденогипофизом (так называемый эффект «пересеченной» ножки гипофиза). Помимо этого, причинами гиперпролактинемии могут быть заболевания гипоталамуса (опухолевой природы, инфильтративные заболевания, артериовенозные пороки, последствия облучения и хирургической перерезки ножки гипофиза); синдром пустого турецкого седла, опухоли гипофиза, первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хронический простатит, цирроз печени, недостаточность коры надпочечников, повышенная продукция эстрогенов опухолями другой локализации. Также выделяют идиопатическую гиперпролактинемию и др. Проявления гиперпролактинемического гипогонадизма обусловлены торможением пролактином высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормонов из гипоталамуса, что приводит к снижению секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и подавлению действия гонадотропинов на половые железы.

Гиперпродукция СТГ соматотропинами приводит к повышенной секреции ростовых факторов (соматомединов), в основном инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) (соматомедина С), что приводит к отложению мукополисахаридов (глюкозаминогликаны, гиалуриновая кислота, хондроитинсульфат) и повышению продукции коллагена. Это в конечном итоге приводит к росту и утолщению мягких тканей, хрящей и костей — развитию основных клинических симптомов акромегалии. Однако прямой зависимости между концентрацией в крови СТГ и выраженностью акромегалии нет. Акромегалия может развиваться при повышении содержания в крови факторов роста (сома-

томединов), служащих промежуточным звеном между СТГ и тканевыми рецепторами. Синдром акромегалии может быть связан с повышенной секрецией соматолиберина при различной патологии на уровне гипоталамуса, а также соматолиберин-продуцирующими опухолями легких или ЖКТ, приводящими к активации соматотрофов гипофиза.

При болезни Иценко–Кушинга нарушается механизм «обратной связи» в результате снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарной области к кортизолу периферической крови. Этот дефект приводит к неконтролируемой секреции **кортикотропинами** или гиперплазированными аденоматозными клетками АКТГ и повышению функциональной активности всех трех зон коры надпочечников. Помимо этого при болезни Иценко–Кушинга нарушается секреция почти всех тронных гормонов. Если гиперсекреция АКТГ и ПРЛ может иметь первичный характер, то снижение продукции СТГ, ЛГ и ФСГ оказывается вторичной, обусловленной гиперсекрецией кортизола и его влиянием на функциональную активность гипоталамуса.

Тиреотропиномы — одни из самых редко встречающихся аденом гипофиза. На их долю приходится ~1–2% всех аденом гипофиза. Современные методы диагностики позволяют с высокой точностью определить концентрации ТТГ в крови. В 30–40% случаев тиреотропиномы оказываются смешанными и продуцируют дополнительный гормон (СТГ, ПРЛ, гонадотропины). Первичные тиреотропиномы встречаются крайне редко. Эти опухоли распознают уже после длительного лечения гиперфункции щитовидной железы, что приводит к ее (опухоли) прогрессирующему развитию по механизму обратной связи.

Морфология

Пролактиномы образуются из клеток аденогипофиза, продуцирующих ПРЛ (пролактотрофы, маммотрофы) и занимающих от 20 до 50% клеточной популяции аденогипофиза. Вариабельность количества клеток определяется, в первую очередь, полом и физиологическим состоянием организма.

Выделяют редко- и плотногранулированные варианты пролактином, ацидофильно-клеточные стволовые клетки и смешанные соматотропно-лактотропно-клеточные аденомы. Редкогранулированные аденомы — наиболее распространенные новообразования гипофиза. Их секреторные гранулы имеют сферическую или неправильную форму, размером 150–300 нм. Плотногранулированные пролактиномы — это высокодифференцированные ацидофильные опухоли, встречающиеся достаточно редко. Наиболее характерный признак пролактином при электронной микроскопии — наличие крупных секреторных гранул диаметром до 600 нм.

Помимо классических органов-мишеней для ПРЛ — молочной железы и яичников, рецепторы гормона широко представлены в различных структурах головного мозга (сосудистые сплетения, таламус, гипоталамус, гипофиз, кора и обонятельные луковицы). Кроме того, рецепторы ПРЛ экспрессируются во многих периферических органах: в сердце, легких, тимусе, селезенке, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, матке, простате, скелетных мышцах и коже.

Соматотропиномы образуются из клеток аденогипофиза, продуцирующих СТГ. Гормонально-неактивные СТГ-иммунопозитивные аденомы встречаются очень редко. Выделяют плотно- и редкогранулированные соматотрофные

аденомы, маммосоматотропиномы, смешанные аденомы из соматотрофных и лактотрофных клеток, ацидофильные стебельно-клеточные аденомы, плюригормональные аденомы, аденокарциномы. Продуцировать одновременно СТГ и ПРЛ способны опухоли, развивающиеся из ацидофильных клеток, маммосоматотрофные и смешанные соматопролактотрофные аденомы.

Аденомы из ацидофильных стволовых клеток происходят из полипотентной клетки-предшественницы лактотрофов и соматотрофов. Клетки аденомы дифференцированы лишь частично, секреторные способности ограничены: отмечается умеренная гиперпролактинемия в сочетании с небольшим увеличением концентрации СТГ, при этом клинические признаки акромегалии наблюдаются редко. Тем не менее, опухоли агрессивны, нередко способны расти инвазивно. Иммуногистохимически определяют наличие ПРЛ и СТГ в одной и той же клетке. Встречаются редко (0,2% случаев).

Маммосоматотропиномы состоят из ацидофильных клеток, похожих на клетки густогранулированной аденомы. Опухоль образуется из маммосоматотрофных клеток, возникших на более ранней эволюционной стадии и способных одновременно продуцировать оба гормона. Отличаются выраженной иммунореактивностью СТГ и слабой — ПРЛ. Встречаются также достаточно редко (менее 2%).

Смешанные соматопролактиномы представляют собой биморфные, бигормональные СТГ/ПРЛ-секретирующие аденомы. Опухоль состоит из сомато- и пролактотрофов, способных к сочетанной секреции СТГ и ПРЛ. Отличаются инвазивным ростом и резистентностью к лечению. Составляют порядка 5% всех аденом гипофиза.

В основном **кортикотропиномы** имеют базофильную окраску. Электронная микроскопия кортикотропином выявляет секреторные гранулы различных размеров (от 100 до 700 нм) и объема. Иногда недостаточность гранул в клетках приводит к их хромофобной окраске. Очень редко можно встретить и смешанные аденомы, продуцирующие АКТГ и ПРЛ. Описаны большие с опухолями, секретировавшими три гормона — АКТГ, СТГ и ПРЛ.

При ультраструктурном исследовании «гормонально-неактивные» опухоли гипофиза представляют неоднородную группу опухолей:

- ◆ представленных клетками, сходными с известным типом клетками аденогипофиза — 25% случаев;
- ◆ состоящих из клеток, не имеющих специфических маркеров и сходства с известными аденогипофизарными клетками — 75% случаев.

При этом, несмотря на то, что опухоли, сходные с клетками аденогипофиза, способны секретировать гормоны передней доли гипофиза *in vitro*, эта способность недостаточна для развития типичной клинической симптоматики. Чаще всего в опухолях первого типа обнаруживают гормоны гонадотрофных клеток (β -ФСГ, β -ЛГ и α -su гликопротеинов). Учитывая морфологическую разнородность неактивных аденом гипофиза, в 1998 году была предложена их следующая классификация.

Классификация «гормонально неактивных» опухолей гипофиза по S. Asa:

- ◆ ноль-клеточная;
- ◆ онкоцитома;
- ◆ немая гонадотрофная;
- ◆ немая пролактотрофная;

- ◆ немая соматотрофная;
- ◆ активная гонадотрофная;
- ◆ немая опухоль подтипа III.

Возможно, что активное развитие иммуногистохимических методов исследований несколько изменит принятую в настоящее время классификацию «гормонально неактивных» опухолей гипофиза.

Клиническая картина

Клиническая картина аденом гипофиза складывается из эндокринных нарушений в результате гиперпродукции или, наоборот, снижения выработки гормонов (акромегалия, болезнь Иценко–Кушинга, синдром гиперпролактинемии, гипертиреоз, гипогонадизм и т.д.), неврологических и других нарушений, возникающих в результате механического воздействия опухоли на окружающие структуры.

Одна из наиболее удобных в клинической практике — классификация, характеризующая аденому гипофиза как объемный процесс. Классификация учитывает положение опухоли относительно турецкого седла (эндо- и эндоэкстраселлярные), степень инвазии опухоли в структуры основания черепа и расположение интракраниальной части опухоли. Она разработана в НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко и представлена ниже, проиллюстрированная клиническими примерами (рис. 5.1).

Топографо-анатомическая классификация аденом гипофиза

- Эндоселлярные аденомы.
 - Микроаденомы.
 - Макроаденомы.
- Эндоэкстраселлярные аденомы.
 - Эндосупраселлярные.
 - ◆ Опухоли, инвазирующие структуры основания черепа:
 - ◆ с инфраселлярным ростом (в пазуху основной кости, в носо- и ротоглотку);
 - ◆ с латероселлярным ростом (в полость пещеристого синуса и под твердую мозговую оболочку дна средней черепной ямки);
 - ◆ с антеселлярным ростом (в решетчатый лабиринт, орбиту);
 - ◆ с ретроселлярным ростом (экстрадуральное распространение под твердую мозговую оболочку ската или формирование интрадурального узла, исходящего из области ската).

Необходимо учитывать, что зачастую аденомы имеют сочетанное направления экстраселлярного роста, что и создает многообразие клинической симптоматики.

Классификация аденом гипофиза по размеру представлена различными схемами. В отечественной практике чаще используют классификацию на основе разработок НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко:

- ◆ микроаденомы гипофиза — до 10 мм;
- ◆ небольшие макроаденомы — от 11 до 25 мм;
- ◆ средние макроаденомы — от 26 до 35 мм;
- ◆ большие макроаденомы — от 36 до 59 мм;
- ◆ гигантские макроаденомы — 60 мм и более.

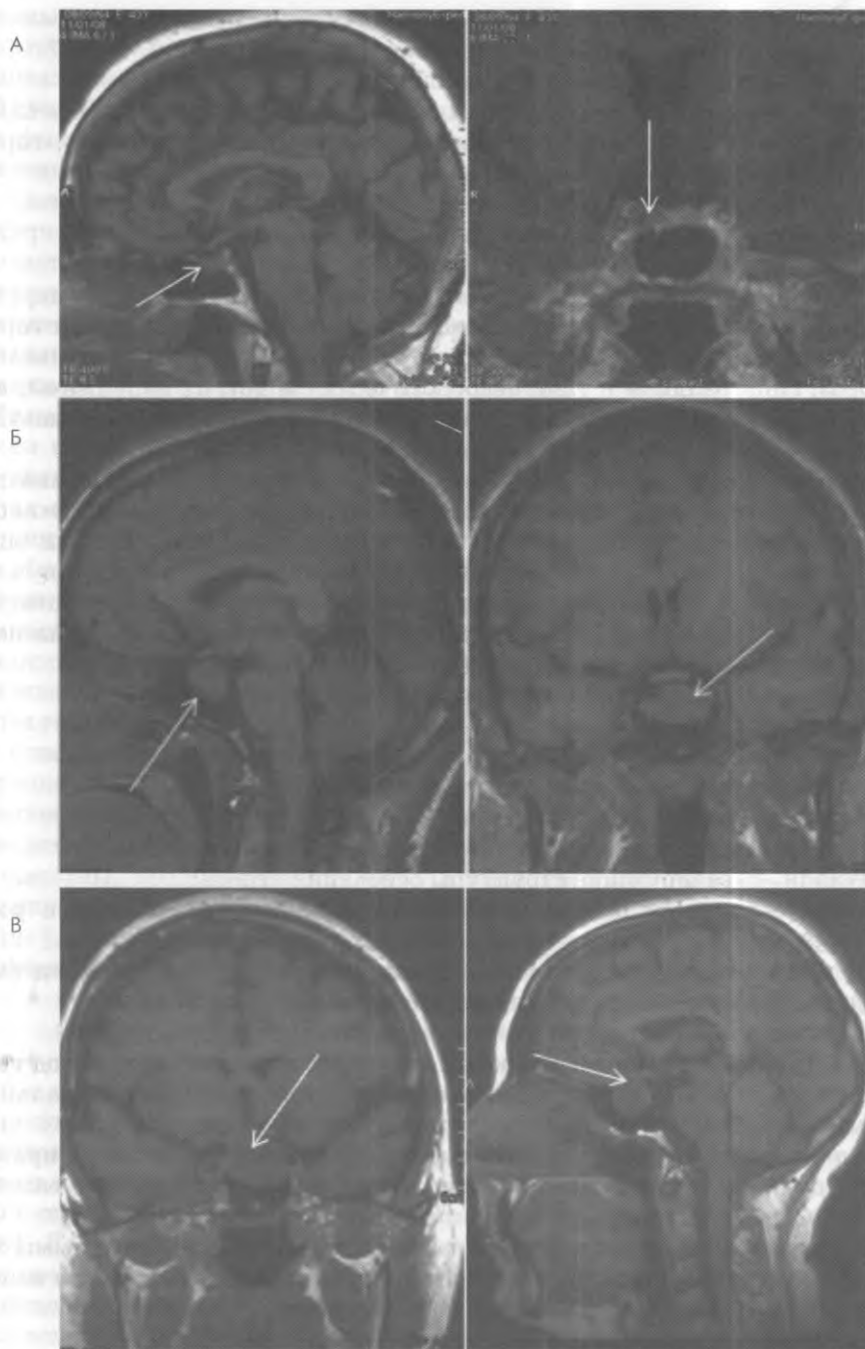


Рис. 5.1. Классификация аденом гипофиза НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко:
 А — эндоселлярная микроаденома;
 Б — эндоселлярная небольшая макроаденома;
 В — эндо-супраселлярная аденома гипофиза;

Ж

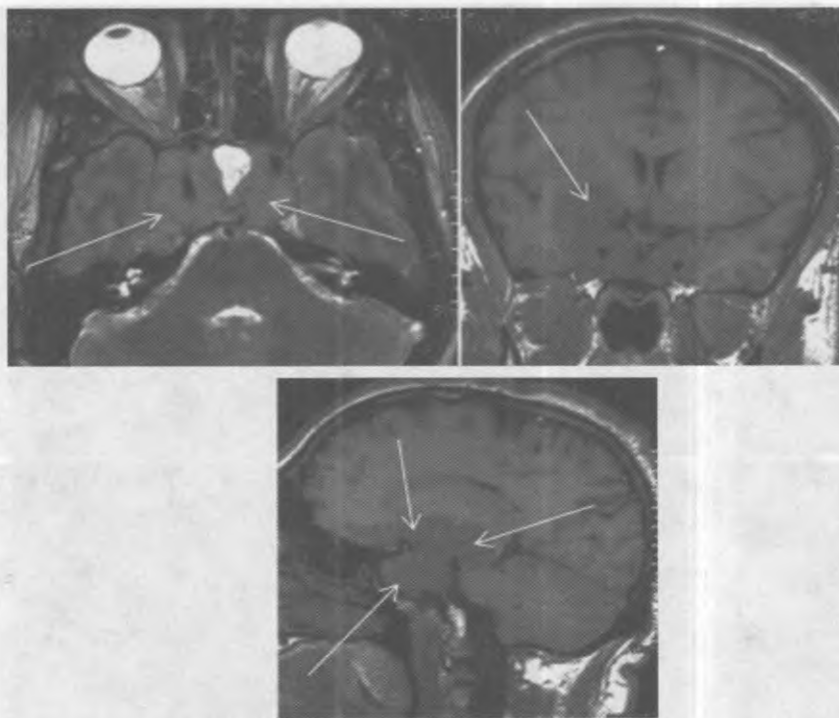


Рис. 5.1. окончание. Классификация аденом гипофиза НИИ Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.

Ж — гигантская эндо-супра-инфра-латеро(D,S)селлярная аденома гипофиза.

Считают, что «гигантскими» следует называть аденомы гипофиза, у которых хотя бы один размер составляет 60 мм и более. Клинический опыт показывает, что при такой величине эндосупраселлярной опухоли обычно возникает окклюзия III желудочка, болезнь приобретает новое качество, аденомэктомия более травматична, нежели при опухоли меньшего размера, а хирургическое лечение в ряде случаев становится более сложным в виду необходимости применения комбинированных доступов. Если аденома такого же размера не имеет выраженного супраселлярного роста, а лежит в основании черепа, то ее удаление весьма травматично и представляет особую сложность. Указанный подход к определению «гигантская» аденома имеет и статистическое подтверждение — в основном, с этого предела начинает увеличиваться частота послеоперационных осложнений и летальности.

Учитывая разнообразие клинической картины при аденомах гипофиза целесообразнее представить раздельно собственно эндокринное влияние опухоли на организм, выявляемое при гормонально активных аденомах уже на эндоселлярной стадии развития, и сочетанное воздействие опухоли, где помимо эндокринного влияния на организм проявляется действие ее размера и массы при экстраселлярном распространении.

Клиническая картина эндоселлярных аденом гипофиза

При пролактиномах воздействие избытка ПРЛ (при опухолевой форме заболевания, как правило, концентрация ПРЛ выше 2000–2500 мкЕД/мл), в первую очередь приводит к нарушению репродуктивной системы организма, как у мужчин, так и у женщин. Чаще всего встречается полная клиническая картина заболевания: аменорея, бесплодие, галакторея (гиперпролактинемия другой этиологии чаще сопровождается нарушениями по типу опсоменорей, отмечается обилие жалоб вегетативного характера). Иногда у женщин с пролактиномами сохраняются спонтанные менструации, но обычно имеет место бесплодие или укорочение лютеиновой фазы менструального цикла. У мужчин развивается эректильная дисфункция, снижается либидо, возникает бесплодие вследствие олигоспермии, прогрессирует гинекомастия. Галакторея у мужчин наблюдается редко, вероятно, потому, что мужские грудные железы ранее не были «подготовленными» эндогенными эстрогенами. Может развиваться остеопороз.

По сравнению с женщинами, у которых чаще встречаются микропролактиномы (более чем 60%), у мужчин в 80% случаев выявляют макроаденомы. Одна из причин состоит в том, что у женщин репродуктивного возраста развитие гипогонадизма манифестирует нарушением менструального цикла, тогда как возникающие у мужчин снижение либидо и эректильная дисфункция могут быть расценены как функциональные нарушения и самим больным, и лечащим врачом. Недооценка степени значимости симптомов приводит к поздней диагностике опухоли у мужчин — когда пролактинома уже достигает достаточных размеров, чтобы вызвать прогрессирующий гипертензионный синдром или гипогонадизм.

Соматотропиномы вызывают повышенную секрецию СТГ, что приводит к развитию акромегалии после завершения физиологического роста и гигантизма у лиц с незаконченным физиологическим ростом. Акромегалия характеризуется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, гипертрофией мягких тканей, увеличением в размерах внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой (развивается артериальная гипертензия, кардиомиопатия, нарушения мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца), дыхательной систем, периферических эндокринных желез, различными метаболическими расстройствами. В отличие от акромегалии, гигантизм проявляется пропорциональным ростом костей скелета в длину, приводящим к значительному увеличению роста субъекта с открытыми ростковыми зонами, чаще всего у детей и людей молодого возраста. Развивающиеся осложнения приводят к инвалидности, сокращению продолжительности жизни. Смертность пациентов без адекватного лечения увеличивается в 10 раз.

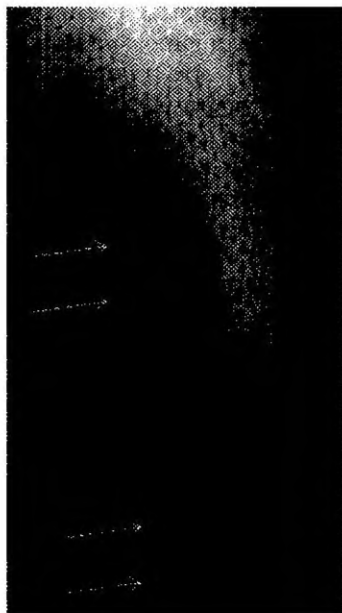
Изменения внешности проявляются укрупнением носа, губ, языка, утолщением кожи, надбровных дуг, увеличением размеров конечностей — кистей, стоп (рис. 5.2, см. цв. вклейку). Возникает отечность мягких тканей, повышенная потливость, появляются боли в суставах и спине, парестезии, огрубление голоса. Возникают ночные апноэ, боли в области сердца, одышка. Снижается трудоспособность. Женщины отмечают нарушения менструального цикла, мужчины — снижение либидо и потенции. Может развиваться лакторея. Довольно часто (до 78% случаев) увеличивается щитовидная железа (как с узлообразованием, так и без), что объясняется стимулирующим действием ИФР-1 на ткань железы. Как правило, при гистологическом исследовании выявляют признаки коллоид-

ного зоба, однако может иметь место и аутоиммунный тиреоидит, папиллярная цистаденома, микрофолликулярная аденома. Возрастает вероятность развития аденоматозных полипов и рака толстой кишки.

Акромегалия может быть активной или находиться в стадии ремиссии, по характеру течения — прогрессирующей или торпидной, по степени тяжести:

- ◆ легкой — проявляется укрупнением конечностей, потливостью, изменением внешности, диастемой, прогнатизмом;
- ◆ среднетяжелой — к имеющейся симптоматике присоединяются цефалгии, умеренная артериальная гипертензия, гипотиреоз, остеоартрит, умеренный болевой синдром;
- ◆ тяжелой — присоединяется кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, ночные апноэ, нарушения мозгового кровообращения, нефролитиаз, холелитиаз, сахарный диабет.

Кортикотропиномы, как правило, диагностируют на стадии эндоселлярных аденом ввиду специфичности клинической симптоматики, возникающей при гиперкортицизме. Клиническая картина складывается из диспластического ожирения, трофических нарушений кожных покровов, стероидного остеопороза, сахарного диабета, повышения артериального давления. При осмотре отмечают: ожирение туловища, жировой горбик на шее, полнокровное лунообразное лицо, угри, багровые стрии на животе, вирилизацию (гирсутизм, алопеция), атрофию кожи, отеки, грибковые инфекции (*рис. 5.3, см. цв. вклейку*). У детей часто развиваются ожирение и задержка роста.



При обследовании выявляют артериальную гипертензию с повышением систолического и диастолического давления. Нарушается метаболизм сердечной мышцы, приводящий совместно с повышением артериального давления к недостаточности кровообращения. Стероидный остеопороз — наиболее частое и нередко тяжелое проявление гиперкортицизма. В первую очередь он развивается в костях свода черепа, позвоночника, таза, в ребрах, что приводит к развитию компрессионных переломов тел позвонков и переломам ребер (*рис. 5.4*). Позже в процесс вовлекаются периферические отделы скелета, появляется мышечная слабость вследствие атрофии поперечнополосатой мускулатуры и гипокалиемического алкалоза. Развивается почечная недостаточность, нефролитиаз.

Рис. 5.4. Остеопороз грудного отдела позвоночника при болезни Иценко–Кушинга (стрелками показаны компрессионные переломы позвонков).

Половые расстройства проявляются в виде опсо- и аменореи, вторичного бесплодия у женщин и снижения потенции у мужчин, гиперпролактинемией. Развивается вторичный иммунодефицит в виде гнойничковых или грибковых поражений кожи и ногтей пластин, трофических язв голени, гнойных свищей, рецидивирующего блефарита, пиелонефрита, септических состояний,

милиарного туберкулеза, наблюдается длительное заживление травм и послеоперационных ран.

Гиперкортицизм приводит к различной степени тяжести нарушениям углеводного обмена: от нарушения толерантности к глюкозе до явного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью (кетоацидоз встречается редко).

Влияние глюкокортикоидов на поведение, настроение, уровень бодрствования и на большинство специфических биохимических процессов в центральной нервной системе (ЦНС) может проявляться нарушениями психики в виде развития депрессий, тревожных состояний, маний, когнитивного дефицита, отмечаются суицидальные тенденции.

По тяжести разделяют три степени болезни Иценко–Кушинга (по Е.И. Маровой):

- ◆ при легкой форме симптомы заболевания умеренно выражены, некоторые могут отсутствовать;
- ◆ при среднетяжелой форме все симптомы довольно выражены, но отсутствуют осложнения;
- ◆ тяжелая форма характеризуется наряду с выраженностью симптомов наличием различных осложнений.

Течение заболевания может быть прогрессирующим (развитие яркой клинической картины происходит в течение нескольких месяцев) и торпидным (когда симптомы заболевания развиваются в течение нескольких лет).

При синдроме Нельсона появляется очень выраженная (порой до черно-фиолетового цвета) гиперпигментация кожи и слизистых оболочек, надпочечниковая недостаточность (слабость, сонливость, артериальная гипотензия), которая может сменяться клинической картиной аддисонических кризов. Последние протекают с резкой слабостью, тошнотой, болями в животе, жидким стулом, резким снижением артериального давления и повышением температуры тела.

Первичные тиреотропиномы проявляются клинической картиной гипертиреоза: тахикардия, повышение интенсивности основного обмена, повышенная раздражительность, нарушение сна, тремор пальцев, повышенная потливость, приступы мерцательной аритмии. При этом отсутствуют аутоиммунные поражения, встречающиеся при диффузном токсическом зобе: офтальмопатия, пре-тибиальная микседема, акропатия.

При вторичных тиреотропиномах наблюдается клиническая картина гипотиреоза в виде общей слабости, заторможенности, снижения памяти, увеличения массы тела за счет диффузной отечности мягких тканей, сухости кожи, зябкости, гипотермии, артериальной гипотензии.

Помимо этого, при достижении опухолью размеров, вызывающих сдавление ткани гипофиза, могут развиваться симптомы гипопитуитаризма, гиперпролактинемия (обусловленная сдавлением стебля гипофиза).

«Гормонально-неактивные» аденомы гипофиза редко диагностируют на эндоселлярной стадии ввиду стертости клинической картины в этот период заболевания, что приводит к поздней диагностике опухоли. Как правило, они начинают себя проявлять по достижении значительных размеров, вызывая симптомы объемного процесса в хиазмально-селлярной области. На этой стадии пациентов может беспокоить различной степени выраженности гипофизарная недостаточность вследствие сдавления опухолью аденогипофиза, а также симптомы умеренной гиперпролактинемии.

Клиническая картина эндо-экстраселлярных аденом гипофиза

По мере роста аденомы эндокринологическая симптоматика дополняется другими симптомами. Один из типичных и ранних симптомов увеличения размера опухоли — головная боль, преимущественно лобно-височной или затылочной локализации, возникающая вследствие раздражения увеличивающейся опухолью рецепторов твердой мозговой оболочки. Однако разнообразие клинической картины эндо-экстраселлярных аденом гипофиза в большей степени зависит от направления роста опухоли. При супраселлярном распространении к головной боли добавляются зрительные нарушения в виде снижения остроты зрения, битемпоральной гемианопсии и первичной атрофии дисков зрительных нервов. Зрительные нарушения при супраселлярном росте опухоли могут присутствовать как полностью, так и частично (гомонимная гемианопсия), или вовсе отсутствовать в силу анатомических особенностей расположения хиазмы: передний при коротких зрительных нервах и длинных зрительных трактах, нормальный при промежуточном расположении и задний, когда зрительные нервы «длинные». При переднем варианте опухоль распространяется кзади от хиазмы в межтрактусном промежутке, а при заднем — кпереди в межневральном. Такие варианты расположения хиазмы достаточно редки, не более 10% случаев (рис. 5.5).

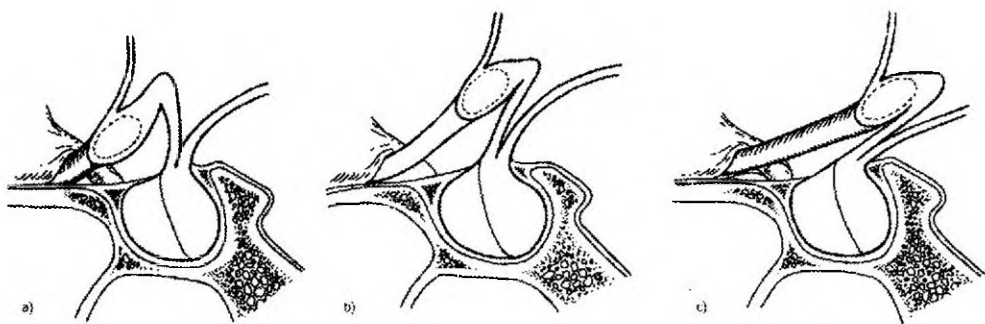


Рис. 5.5. Варианты расположения хиазмы зрительных нервов: а) передний вариант; б) нормальный вариант расположения хиазмы; в) задний вариант расположения.

По мере увеличения супраселлярной части опухоли происходит постепенная компрессия III желудочка вплоть до сдавления межжелудочковых отверстий и появления, обычно симметричной, гидроцефалии боковых желудочков. С этого момента могут появиться застой на глазном дне и типичные «гипертензионные» жалобы — характерная головная боль, тошнота, рвота и др.

При асимметричном супраселлярном распространении опухоли в зависимости от направления ее роста возникают те или иные дополнительные симптомы.

- Рост аденомы кпереди от седла может сопровождаться возникновением клинической картины поражения лобных долей (эмоциональная лабильность, снижение памяти, нарушения сна, ухудшение или отсутствие обоняния).

- Распространение опухоли кзади от спинки турецкого седла и влияние ее на ствол мозга проявляется дизэнцефально-стволовыми симптомами (появление спонтанного и нарушение экспериментального нистагма и др.).
- Латеральное распространение опухоли с компрессией височных долей может проявиться недостаточностью глазодвигательных нервов, локальных ЭЭГ-признаков, асимметрии рефлексов, обонятельных галлюцинаций, эпилепсии.

Инфраселлярный рост в сторону основной пазухи и верхних отделов носо- и ротоглотки проявляется уже при значительных размерах аденомы гипофиза в виде нарушений носового дыхания или глотания. Характерным симптомом этого направления роста опухоли является назальная ликворея.

При **ретроселлярном** росте опухоли с деструкцией костей ската могут появиться бульбарные нарушения.

При **антеселлярном распространении** опухоли, в зависимости от того, в какое анатомическое образование она растет:

- ◆ решетчатый лабиринт — симптоматика чрезвычайно скудна;
- ◆ орбиту — развиваются грубые нарушения зрения на стороне поражения в виде экзофтальма, нарушения функции проходящих в одностороннем пещеристом синусе черепных нервов.

Латероселлярный рост аденомы в полость пещеристого синуса может вызвать нарушения функции глазодвигательных нервов, односторонние головные боли, характерно снижение зрения на соответствующий глаз. Может быть слезотечение, светобоязнь.

Учитывая медленное развитие симптомов, связанных с экстраселлярным ростом опухоли, а также их вариабельность, пациенты могут длительное время обращаться к другим специалистам, что может приводить к поздней диагностике заболевания. Наиболее часто больные лечатся у офтальмолога, сексопатолога, гинеколога, невропатолога. Среди ошибочных диагнозов у больных встречаются ранний климакс, импотенция, первичная атрофия зрительного нерва, ретробульбарный неврит, хориорегинит, оптохиазмальный арахноидит, хронический ринит, хронический этмоидит.

Возможны ситуации, когда у больного резко развивается ухудшение остроты зрения и/или появляются глазодвигательные нарушения в виде двоения, птоза, появляется головная боль с или без тошноты и рвоты. Причиной их становится кровоизлияние в опухолевую ткань (апоплексия), что приводит к резкому увеличению размеров опухоли, может произойти разрыв ее капсулы с внутримозговым кровоизлиянием. Чаще всего это происходит у пролактином (в 15–20%) на фоне медикаментозного лечения, но может развиваться и среди других видов аденом гипофиза. В подобных случаях необходима срочная консультация нейрохирурга с решением вопроса о целесообразности операции в зависимости от тяжести состояния пациента. Однако подавляющая часть кровоизлияний в опухоль гипофиза проходит мало- или бессимптомно.

Диагностика

Диагностика аденом гипофиза — комплексная задача, требующая участия разных специалистов.

При подозрении на гиперсекрецию того или иного гормона проводят диагностику гормонального фона, выполняют нагрузочные пробы, позволяющие выявить те или иные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез. Представление о гормональной активности опухоли влияет на дифференциальную диагностику и на выбор метода лечения. По динамике изменения концентрации гормонов до и после лечения можно судить о радикальности операции или эффективности облучения, чувствительности опухоли к проводимому лечению. Оценка степени дисфункции периферических эндокринных желез позволяет решать вопросы подготовки больного к планируемому лечению и объективно сравнивать эффективность и осложнения различных методов.

Помимо гормональных исследований для постановки диагноза необходима топическая диагностика аденомы с использованием лучевых методов — боковой краниографии, КТ и МРТ головного мозга.

Особенности диагностики пролактином

При подозрении на гиперпролактинемию, проявляющуюся, как было сказано выше, различными нарушениями в половой и репродуктивной сфере, определяют концентрацию ПРЛ в крови. Его исходная концентрация уже в какой-то степени может свидетельствовать о той или иной причине заболевания. Так, при наличии опухоли в хиазмально-селлярной области концентрация ПРЛ обычно достаточно высокая, как правило, более 4000 мЕД/л. Однако не редки случаи пролактином с более низкой концентрацией ПРЛ (порядка 2000 мЕД/л — как правило, в этих случаях диагностируют микроаденому). Понятно, что окончательный диагноз можно будет установить только после патоморфологического исследования, тем не менее, комплексная диагностика может в значительной степени подтвердить этот диагноз на стадии обследования.

При концентрации ПРЛ менее 4000 мЕД/л причинами заболевания могут быть нарушения функции гипоталамуса при других опухолях хиазмально-селлярной области (краниофарингиома, дермоидная киста и др.), гипотиреоз, прием лекарственных препаратов.

Однако очень высокая концентрация ПРЛ может встречаться и в отсутствие пролактиномы, при наличии двух и более провоцирующих факторов, вызывающих гиперпролактинемию, например, прием лекарственных препаратов при наличии почечной недостаточности и т.п. После подтверждения гиперпролактинемии необходимо исключить физиологические причины гиперпродукции ПРЛ, такие, как последствия медицинских манипуляций, состояние после физической нагрузки, сна, гипогликемии, различных психологических стрессов, кормление грудью и др. Помимо этого необходимо собрать анамнез на предмет приема различных фармакологических препаратов, способных повышать концентрацию пролактина и исключить патологические причины гиперпролактинемии, не связанные с поражением гипоталамо-гипофизарной системы (первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хронический простатит, почечная и печеночная недостаточность, дисфункция коры надпочечников и др.).

Определение молекулярной гетерогенности ПРЛ методом гель-фильтрации проводят пациентам с нетипичной клинической картиной, высокой концентрацией ПРЛ без клинических проявлений гиперпролактинемии. У таких пациентов в крови преобладает (до 90%) форма пролактина с высокой молекулярной

массой — 100 кД, который не обладает выраженной биологической активностью, в отличие от больных с классическими признаками гиперпролактинемического синдрома, когда преобладающей формой гормона оказывается ПРЛ с молекулярной массой 23 кД и гораздо более выраженной биологической активностью. Повышение доли менее активной высокомолекулярной формы ПРЛ в общем пуле иммунореактивного гормона крови и может лежать в основе «синдрома высокомолекулярного ПРЛ» с характерной для него нетипичной клинической картиной на фоне высокой концентрации иммунореактивного гормона.

Помимо этого необходимо оценить гипофизарный резерв для назначения (при необходимости) заместительной терапии глюкокортикоидами или тиреоидными гормонами.

Обследование хиазмально-селлярной области с помощью лучевых методов — следующий этап диагностики аденом гипофиза, в частности, пролактином. Первым и наиболее доступным методом остается обзорная боковая рентгенография черепа. Это связано с тем, что изменения костных структур



Рис. 5.6. Двуконтурное седло на боковой рентгенограмме черепа.

турецкого седла можно обнаружить раньше, нежели опухоль будет убедительно видна на КТ. Так, появление двуконтурности дна или порозности структур турецкого седла считают одним из наиболее ранних признаков аденомы гипофиза (рис. 5.6).

Краниография позволяет судить о степени поражения костей основания черепа, состоянии придаточных пазух носа (при наличии острого воспалительного процесса в верхнечелюстных пазухах трансназальную операцию следует отложить до стихания воспалительного процесса) (рис. 5.7).

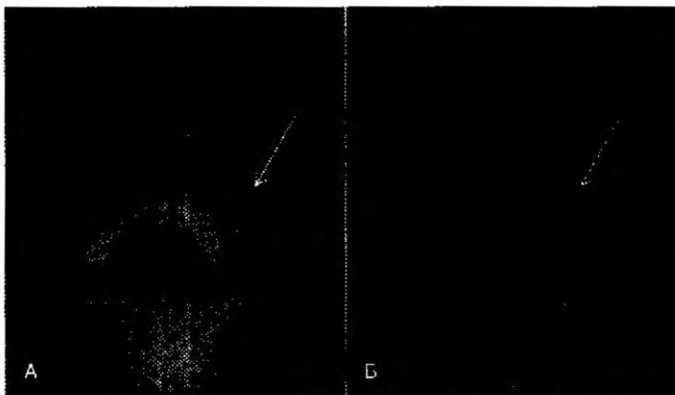


Рис. 5.7. Одностороннее затемнение гайморовой пазухи (гайморит): А) краниограмма до лечения; Б) краниограмма после лечения.

Получить изображение турецкого седла можно также с помощью полипозиционной томографии, пневмо-цистернотомографии. Однако при наличии микроаденомы гипофиза зачастую боковая краниограмма недостаточно информативна и в настоящее время основными методами лучевой диагностики аденом гипофиза стали КТ и МРТ. Каждый метод имеет свои показания, преимущества и недостатки.

МРТ обладает большей разрешающей способностью, что позволяет увидеть микроаденомы диаметром всего несколько миллиметров (косвенным признаком наличия микроаденомы может служить смещение стебля гипофиза на фронтальных снимках в сторону, противоположную расположению опухоли). К дополнительным преимуществам МРТ относится отсутствие артефактов от костных структур и лучевой нагрузки, имеется возможность получения изображения в сагиттальной плоскости. В сомнительных случаях (при аденоматозной гиперплазии, некротически измененных опухолях, мультифокальных аденомах) применяют контрастное МРТ с препаратами гадолиния. Он накапливается в ткани гипофиза быстрее, нежели в опухоли, что позволяет выявить аденому, неразличимую с помощью других методов в виде зоны пониженной плотности. Эффективность метода превышает 90% (рис. 5.8, 5.9).

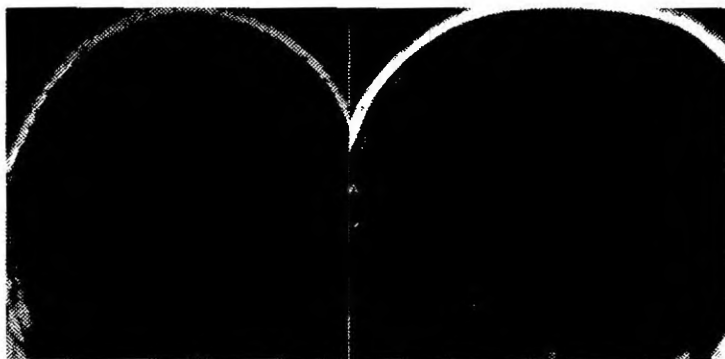


Рис. 5.8. Магнитно-резонансная томография пациента с микрокортикотропиномой без контрастного усиления.

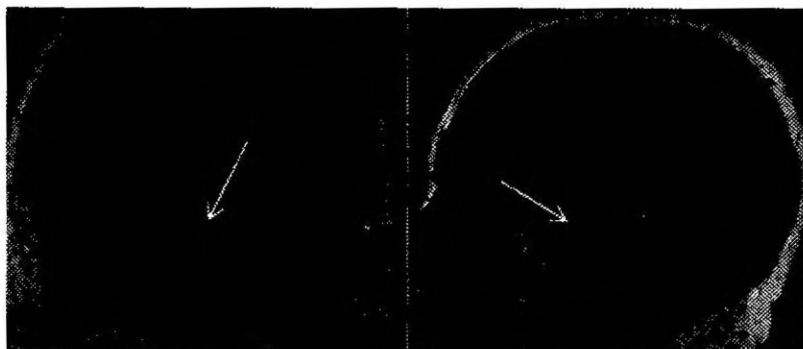


Рис. 5.9. Магнитно-резонансная томография того же пациента с контрастированием препаратом гадолиния.

КТ используют не только для первичной диагностики опухолей гипофиза, но и для наблюдения за динамикой опухолевого процесса и размеров аденом в результате лечения. Использование данных КТ при динамических наблюдениях в сочетании с гормональными исследованиями дает чрезвычайно ценную информацию об эффективности терапии и делает прогноз течения заболевания более надежным. К недостаткам метода относятся лучевая нагрузка на врача и пациента при его проведении. Разрешающая способность аппаратов также влияет на качество диагностики, и доля невыявленных микроаденом, по данным литературы, может колебаться от 10 до 35%.

При подозрениях или получении подтверждения при лучевых исследованиях экстраселлярного роста опухоли гипофиза необходим осмотр нейроофтальмолога для оценки состояния глазного дна, остроты зрения, проведения периметрии Гольдмана.

Особенности диагностики соматотропином

Лабораторная диагностика соматотропином включает определение концентрации СТГ и ИФР-1, измерение колебаний концентрации СТГ в течение двухчасового ОГТТ с 75 г глюкозы. При акромегалии выявляют повышение концентрации СТГ на фоне ОГТТ и ИФР-1, причем последний маркер считают более точным. ИФР-1 не подвержен значительным суточным колебаниям благодаря длительному периоду полужизни и отражает среднее содержание СТГ за предшествующий день. Особенно важно, что даже незначительное повышение концентрации СТГ может приводить к значительному повышению содержания ИФР-1 в крови. Однако следует помнить, что концентрация ИФР-1 зависит от возраста и характера питания.

Ориентироваться на повышение содержания СТГ в постановке диагноза не следует, поскольку базальная его концентрация у 30–50% может быть незначительно повышена, а почти у 17% больных может быть в пределах нормы. Кроме того, концентрация СТГ подвержена значительным колебаниям в течение суток, поэтому для ее определения кровь следует брать часто (каждые 10–20 мин в течение 24 ч), что довольно проблематично и, как правило, недоступно в рутинной практике. Кроме того, ряд состояний или заболеваний может сопровождаться повышением концентрации СТГ натошак: стресс, боль, сахарный диабет на инсулинотерапии, хроническая почечная недостаточность и др.

Таким образом, в отличие от концентрации СТГ, однократное определение концентрации ИФР-1 можно с большей достоверностью использовать для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ. При этом нужно учитывать взаимно логарифмический характер связи между концентрацией СТГ и ИФР-1, а также зависимость концентрации ИФР-1 от пола, возраста, характера питания и наличия тяжелых заболеваний печени.

К диагностическим тестам относится определение содержания СТГ в ночной или суточной моче. Данный показатель сильно зависит от концентрации и СТГ и ИФР-1 в крови.

Критерии диагноза акромегалии

- Базальная концентрация СТГ $>0,4$ нг/мл.
- Повышение концентрации ИФР-1 по отношению к полу и возрасту пациента.
- Минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ >1 нг/мл (2,7 мЕД/л).
- Средняя интегрированная концентрация СТГ за сутки $>2,5$ нг/мл.

Так же как и при макропролактиномах, к основным рентгенографическим признакам соматотропиномы относятся увеличение размеров турецкого седла, его двухконтурность, локальный или тотальный остеопороз стенок и/или спинки седла, ее локальное истончение, истончение передних и задних клиновидных отростков, неровности участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла. Утолщение костей черепа и пирамид височных костей, гипертрофический остеопороз костей черепа — характерные краниографические признаки соматотропином. Рентгенография позвоночника, кистей и стоп позволяет выявить их остеопороз (рис. 5.10, 5.11, 5.12).



Рис. 5.10. Гиперпневматизация лобной пазухи.

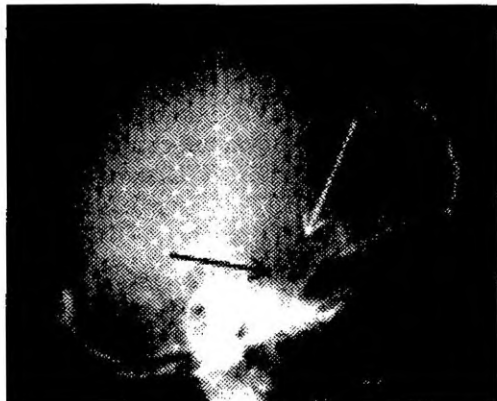


Рис. 5.11. Истончение спинки турецкого седла и передних клиновидных отростков.



Рис. 5.12. Гиперпневматизация пазухи клиновидной кости.

К рентгенографическим признакам акромегалии также относится увеличение толщины мягких тканей стопы благодаря утолщению соединительнотканых перегородок и расширению жировых прослоек. Этот показатель сильно связан с концентрацией СТГ в крови. В отличие от здоровых лиц, данный показатель при акромегалии не зависит от массы тела, возраста и длительности заболевания; в норме он должен быть не более 20 мм у женщин и 21 мм у мужчин.

Проведенная КТ или МРТ позволяет более детально выявить размеры и степень распространения соматотропином. Популяция клеток, продуцирующих СТГ, находится преимущественно в латеральных отделах аденогипофиза; это место — «излюбленное» для соматотропином. Соматотропиномы часто достигают больших размеров и распространяются в основном латеро- и инфраселлярно и лишь в 20% случаев их диагностируют на этапе микроаденомы.

При наличии признаков акромегалии, отсутствии данных за аденому на МРТ и наличии объемного образования в грудной или брюшной полости можно заподозрить эктопическую продукцию СТГ. Для верификации определяют концентрацию соматолиберина в сыворотке — при эктопической секреции СТГ она превышает 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и его гипоталамическую гиперпродукцию, концентрация не превышает 50 пг/мл. Также, при отсутствии признаков аденомы гипофиза на МРТ, возможно измерение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних пещеристых синусов. Этот метод лучше сочетать с внутривенным введением соматолиберина.

Помимо основных методов диагностики соматотропином проводятся дополнительные исследования: определяют концентрацию ТТГ и свободного Т4 в крови, кортизола в суточной моче, выполняют УЗИ органов малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, колоноскопию.

Особенности диагностики кортикотропином

После сбора анамнеза и осмотра пациента с подозрением на гиперкортицизм, а также исключения экзогенного воздействия оральных, парентеральных, ингаляционных или местных форм кортикостероидов, необходимо провести серию тестов для его (гиперкортицизма) подтверждения, а также для дифференцировки одного вида от другого. Если при подозрении на гиперкортицизм результаты тестов окажутся нормальными, необходимо повторить их через некоторое время. В целом проблема диагностики гиперкортицизма полностью не решена, тем не менее существуют серии тестов, способных с достаточно высокой вероятностью поставить диагноз гиперкортицизма и указать его форму.

Наиболее распространенный на сегодняшний день тест для подтверждения диагноза гиперкортицизма — определение концентрации свободного кортизола в моче, собранной за сутки. Этот тест дает представление о суточной экскреции свободного кортизола, который циркулирует во время этого периода в крови. Из-за постоянных колебаний концентрации кортизола (если результат первого теста соответствует норме, но клиническая картина — гиперкортицизму), следует собирать до трех проб суточной мочи. Если при трехкратном сборе мочи концентрация кортизола остается нормальной, то вероятность эндогенного гиперкортицизма очень низка, при условии, что не нарушена функция почек, для чего необходимо измерить содержание креатинина в моче. Если гломерулярная фильтрация менее 30 мл/мин, экскреция кортизола с мочой снижена, и он может быть нормальным, несмотря на его (кортизола) избыточную продукцию. У детей показатель экскреции кортизола с мочой необходимо скорректировать по формуле:

$$\text{площадь поверхности тела}/1,72 \text{ м}^2.$$

При оценке концентрации свободного кортизола в суточной моче необходимо принимать во внимание, что атипичные клинические проявления (умеренный гиперкортицизм, волнообразный гиперкортицизм, субклинический гиперкортицизм) или формы функционального гиперкортицизма (депрессия, алкого-

лизм), а также беременность затрудняют интерпретацию результатов, поэтому применяют другие тесты для верификации диагноза: малую пробу с дексаметазоном и определение концентрации кортизола в слюне.

Проведение малой пробы с дексаметазоном позволяет подтвердить наличие гиперкортицизма. Это простой и недорогой тест, что удобно для амбулаторных пациентов. После приема накануне вечером 1 мг дексаметазона между 23:00 и 24:00 на следующее утро между 08:00 и 09:00 проводят забор крови для определения концентрации кортизола. В норме назначение дексаметазона приводит к подавлению секреции кортизола более чем в 2 раза или снижению его концентрации ниже 50 нмоль/л. Содержание кортизола в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л исключает наличие активного гиперкортицизма в этот промежуток времени. При этом необходимо помнить, что возможно искажение результатов теста при таких состояниях, как пониженное всасывание дексаметазона, при приеме лекарств, ускоряющих метаболизм дексаметазона в печени (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, мепробамат, аминоклутетимид[®], метаквалон[®]), увеличение концентрации кортизол-связывающих белков (при лечении эстрогенами или беременности) и псевдо-кушингоидном состоянии (депрессия, алкоголизм).

Можно определить концентрацию кортизола в вечерних пробах слюны. Концентрация кортизола в слюне хорошо коррелирует с содержанием свободного кортизола в плазме, не зависит от скорости слюноотделения и остается стабильной при комнатной температуре в течение недели. Этот метод прост в использовании, имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность. Его следует применять особенно при обследовании пациентов с волнообразным гиперкортицизмом с повторяющимися вечерними измерениями.

При сомнительных результатах серии тестов (определение концентрации свободного кортизола в моче и в слюне, малая проба с дексаметазоном) можно использовать другие исследования (скрининговые тесты второй линии), направленные на подтверждение гиперкортицизма и дифференцировки его от псевдо-кушингоидного состояния. К таким исследованиям относится определение суточного ритма секреции кортизола по его концентрации в плазме и проведение малой пробы с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией КРГ. Суть теста состоит в том, что пациенты с псевдо-кушингоидным расстройством постоянно подвергаются хронической стимуляции КРГ и концентрация кортизола в ответ прием дексаметазона на фоне введения КРГ извне меняется крайне незначительно.

Особенности диагностики тиреотропином

Диагностика тиреотропином основана на результатах лабораторных тестов [у пациентов обнаруживают повышенное или нормальное содержание ТТГ в сочетании с высокой концентрацией гормонов щитовидной железы (свободный Т3, свободный Т4) в крови, а также лучевых диагностических методов (характерная рентгенологическая картина турецкого седла, наличие опухоли хиазмально-селлярной области на КТ или МРТ).

В сложных диагностических случаях, при стертой симптоматике и невысокой базальной концентрации гормонов проводят функциональные пробы с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ, при тиреотропине, как правило,

содержание ТТГ в ответ на введение ТРГ не изменяется). Также проводят пробу с введением Т3 и Т4 — у больных с тиреотропиновой концентрация ТТГ в ответ на введение Т3 или Т4 не снижается. Ряд авторов рекомендуют измерять содержание α -субъединицы, повышение концентрации которой определяется у 60% пациентов с тиреотропинами.

Особенности диагностики гормонально-неактивных опухолей гипофиза

При гормонально неактивных опухолях клинические проявления, как правило, возникают на стадии экстраселлярного распространения. Первой, до зрительных и других неврологических нарушений, может развиваться умеренная гиперпролактинемия с соответствующими клиническими признаками гиперпролактинемического гипогонадизма: галактореей, олиго/аменореей у женщин и сексуальной дисфункцией у мужчин (это может оказаться причиной гипердиагностики пролактином). В подобных случаях проводят нагрузочные пробы.

Также выполняют краниографию, КТ и/или МРТ, проводят консультации нейроофтальмолога, отоневролога, невролога и других специалистов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика аденом с другими состояниями, вызывающими гиперпродукцию тропных гормонов гипофиза, частично изложена в разделе «диагностика». В данном разделе перечислены основные состояния, при которых повышена выработка тех или иных гормонов, а также дифференциальная диагностика неактивных опухолей гипофиза.

Дифференциальная диагностика пролактином

Исследование хиазмально-селлярной области лучевыми методами в совокупности с определением концентрации ПРЛ позволяет с достаточной степенью вероятности дифференцировать природу опухолевого образования (при его наличии). Наличие опухоли гипофиза на фоне высокой концентрации ПРЛ (выше 4000 мЕД/л) в сочетании с характерной клинической картиной позволяет предположить пролактиному. В случае умеренного повышения концентрации ПРЛ и наличия образования в хиазмально-селлярной области, особенно при больших ее размерах (макроаденома), супраселлярном расположении, можно заподозрить другую природу опухоли: краниофарингиому, неактивную опухоль гипофиза, интраселлярную менингиому, опухоль гипоталамуса, глиому, герминому, метастаз, артериовенозный порок и др. Патологические процессы, вызываемые подобными объемными образованиями в хиазмально-селлярной области, приводят к синдрому компрессии или перерезки ножки гипофиза. Подобный эффект может развиваться и при наличии воспалительных процессов в хиазмальной области (гистиоцитоз, туберкулез, саркоидоз), а также при «пустом» турецком седле. Следует помнить, что концентрация ПРЛ может повышаться и при аденомах гипофиза при достижении ими размера макроаденом, а также при наличии смешанных форм опухолей гипофиза.

При отсутствии объемного образования в хиазмально-селлярной области необходимо исключить такие состояния, как первичный гипотиреоз, синдром

поликистозных яичников и хронические заболевания органов малого таза, хронический простатит, хроническая почечная недостаточность, системная красная волчанка, цирроз печени, а также идиопатическая гиперпролактинемия и эктопическая секреция пролактина.

Дифференциальная диагностика соматотропином

Как правило, в подавляющем проценте случаев причиной акромегалии становятся соматотропиномы. Эктопическая секреция СТГ встречается редко и может быть эндокраниальной (при опухоли глоточного и клиновидного синуса) и экстракраниальной (опухоль поджелудочной железы, опухоль легких, яичников, аденокарцинома). Причиной акромегалических изменений могут быть опухоли, продуцирующие соматолиберин. Они могут иметь как эндокраниальное (гамартома, ганглиоцитома), так и экстракраниальное (карциноид поджелудочной железы, опухоль островков Лангерганса, бронхов, ЖКТ, мелкоклеточный рак легких) происхождение.

Акромегалия может быть ассоциирована с наследственными синдромами: синдром МакКьюна–Олбрайта, семейной акромегалией, синдромом Карни, МЭН 1-го типа. Для последнего, помимо признаков акромегалии, характерно наличие гормонально-активных опухолей околощитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда опухоли легких. Семейные случаи акромегалии также могут указывать на наличие у пациента синдрома МЭН.

- Синдром МакКьюна–Олбрайта характеризуется клинической картиной акромегалии, полиостотической фиброзной дисплазией, преждевременным половым созреванием и специфическими пигментными пятнами бледно-кофейного цвета.

Проявления акромегалии возможны при болезни Педжета, пахидермопериостозе, гипотиреозе.

- При болезни Педжета происходит утолщение проксимальных отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление, увеличение черепа в результате утолщения костей свода и основания. Однако в отличие от акромегалии, у таких больных отсутствуют изменения мягких тканей, нет крадиографических признаков аденомы, в крови определяют нормальную концентрацию СТГ.
- Пахидермопериостоз — редкое семейное заболевание, характеризуется грубыми чертами лица, утолщением кожи и гипертрофической остеоартропатией. В крови у этих больных обнаруживают нормальную концентрацию СТГ (как базальную, так и при проведении функциональных тестов), и по данным лучевой диагностики не находят признаков аденомы гипофиза.
- При гипотиреозе возможны сходные с акромегалией изменения черт лица, кожи, голоса. Этот диагноз можно поставить при сочетании нормальной концентрации СТГ в крови на фоне снижения функции щитовидной железы.

Встречается незначительное число лиц с внешними сходными признаками акромегалии на фоне нормальной концентрации СТГ. Это состояние называют акромегалоидизмом и лечение не проводят.

Дифференциальная диагностика кортикотропином

Рассматривается в соответствующей главе руководства.

Дифференциальная диагностика гормонально-неактивных опухолей гипофиза

В первую очередь она имеет значение при подозрении на пролактиному. Наличие умеренной гиперпролактинемии с вероятностью 70–80% свидетельствует в пользу гормонально-неактивной аденомы.

Помимо этого, дифференциальную диагностику нужно проводить с краниофарингиомами, мукоидными кистами, менингиомами, раком (первичным или метастатическим), лимфомами, герминативно-клеточными опухолями, гигантскими аневризмами передних отделов виллизиевого круга. Большинство этих образований имеют свои рентгенологические и МРТ признаки, некоторые из них можно заподозрить по клинико-лабораторным признакам или при помощи стереотаксической или открытой биопсии опухоли с последующим определением тактики лечения новообразования.

Таким образом, дифференциальную диагностику аденом гипофиза необходимо проводить с множеством других заболеваний и состояний. Использование всех диагностических методик позволяет установить диагноз того или иного вида аденомы гипофиза в подавляющем большинстве случаев.

Лечение

К основным методам лечения аденом гипофиза относятся хирургическое удаление опухоли, лучевая и медикаментозная терапия. Алгоритм лечения при той или иной аденоме гипофиза свой, как и последовательность применяемых при лечении методов.

Лечение пролактином

Цель лечения при пролактиномах — нормализация концентрации ПРЛ в крови, восстановление фертильности, уменьшение размеров аденомы, стабилизация роста либо удаление опухоли, подавление галактореи, нормализация менструального цикла, устранение сосудистых, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений.

В отличие от остальных видов аденом гипофиза, при лечении пролактином в качестве первоначального и основного метода лечения применяют медикаментозную терапию, затем в случае неэффективности — хирургическое лечение и в последнюю очередь лучевое.

Медикаментозная терапия пролактином включает назначение агонистов дофамина. По структуре препараты можно разделить на две основные группы: алкалоиды спорыньи (эрголиновые) и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (неэрголиновые). К первым относятся такие препараты, как бромокриптин (абергин*) и каберголин (достинекс*). Ко вторым — хинаголид (норпролак*). Механизм действия этих препаратов основан на активации специфических рецепторов к дофамину 2 типа, расположенных на пролактотрофах, что приводит к подавлению транскрипции гена ПРЛ.

Препараты бромокриптина обладают хорошей всасываемостью после приема внутрь, снижение концентрации ПРЛ начинается уже через 1–2 ч после приема и достигает максимума более чем на 80% через 5–10 ч, сохраняется в течение 8–12 ч на уровне, близком к максимальному. К негативным аспектам лечения

бромокриптином относятся короткий период полувыведения, что диктует необходимость двух–трехкратного приема препарата в сутки, высокая частота и широкий спектр побочных эффектов (бромокриптин воздействует не только на D-2-рецепторы пролактотрофов, но и на ряд других рецепторов к дофамину), 6–15% пациентов резистентны к проводимой терапии. Наиболее часто осложнениями лечения становятся тошнота, головные боли, головокружение, общая слабость, запоры.

Абергин* — единственный отечественный препарат, стимулирующий дофаминовые рецепторы в гипоталамусе. Он подавляет секрецию гормонов передней доли гипофиза, прежде всего ПРЛ, не влияя на концентрацию других гормонов. Обладает более продолжительным ингибирующим действием по сравнению с препаратами бромокриптина. Побочные эффекты схожи с таковыми у бромокриптина, однако его гипотензивное действие менее выражено.

К селективным препаратам относится незрэготсодержащий агонист дофамина квинаголид (норпролак*). Биологическая активность квинаголида в 35 раз выше бромокриптина. В связи с этим препарат эффективен у большинства больных с резистентностью к действию бромокриптина. Образующиеся в результате биотрансформации метаболиты обладают фармакологической активностью основного соединения, увеличивая продолжительность действия квинаголида до 24 ч (препарат назначают 1 раз в сутки). В настоящее время в России практически отсутствует.

К преимуществам действия селективного дофаминомиметика каберголина относится продолжительность, превышающая длительность эффектов других дофаминомиметиков. Так, если после однократного приема бромокриптина пролактин-ингибирующий эффект длится до 9 ч, а после приема квинаголида — сутки, то однократный прием каберголина поддерживает нормопролактинемию в течение недели. По лабораторным и клиническим эффектам каберголин превосходит бромокриптин. На фоне лечения, как правило, отмечается значительное уменьшение размеров опухоли, в том числе у больных с резистентностью к бромокриптину и квинаголиду. Предположительно, преодоление резистентности в таких случаях обусловлено более прочной и продолжительной связью препарата с D-2-рецепторами, а также замедленной элиминацией из кровотока. Длительный прием каберголина не влияет на функцию почек и печени, а также не нарушает основные показатели состава крови и гемодинамики.

Эффективность лечения агонистами дофамина достигает 80%, когда удается нормализовать менструальный цикл и концентрацию ПРЛ, восстановить репродуктивную функцию организма. Полная резорбция аденомы наблюдается редко, в связи с этим вопрос о целесообразности дальнейшего лечения (удаление опухоли) остается открытым до настоящего времени. Помимо необходимости постоянного приема препаратов, пациентам с пролактиномами нужно помнить о возможности активации роста аденомы гипофиза во время беременности, что может потребовать проведения операции еще до родов. Также к негативным аспектам медикаментозной терапии относится относительно высокий (по сравнению с другими аденомами гипофиза) риск кровоизлияния в опухоль, которое может привести к грубым неврологическим нарушениям и потребовать экстренного хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение пролактином применяют достаточно редко ввиду эффективности существующих препаратов. Помимо ситуаций, когда эффект от

лечения агонистами дофамина отсутствует и переносимость препаратов плоха, показаниями к нейрохирургическому лечению может служить:

- развитие (возможность развития) назальной ликвореи на фоне или без медикаментозного лечения при инфраселлярном росте опухоли;
- наличие зрительных или других грубых неврологических нарушений при других вариантах ее экстраселлярного распространения.

В целом, эффективность хирургического лечения достигает порядка 75%, однако в случаях невысокой концентрации ПРЛ, небольших размеров опухоли и короткого анамнеза заболевания отмечают и большую эффективность аденомэктомии. Хотя у многих больных с микроаденомами удается выполнить селективное удаление опухоли, у значительного числа пациентов (от 20 до 50%) в течение 5 лет развивается рецидив гиперпролактинемии, а у больных с макроаденомами эффект лечения развивается лишь в 30% случаев. Безусловно, эффективность операции зависит не только от размера пролактиномы, но и от опыта нейрохирурга.

К недостаткам хирургического лечения относят осложнения, наиболее часто проявляющиеся мозаичным или тотальным выпадением секреции тропных гормонов гипофиза, что требует проведения заместительной терапии. В случае частичного удаления опухоли проводят комбинированное лечение либо агонистами дофамина, либо лучевую терапию (в исключительных случаях). Показаниями к последней служит отказ пациентов от оперативного лечения или наличие противопоказаний к нему, а также рецидив заболевания после операции. Однако, как уже было сказано, применяют ее крайне редко, поскольку, как правило, основной цели лечения — восстановления репродуктивной функции — при ее использовании не достигают.

Лечение соматотропином

Главные цели лечения соматотропином — устранение клинических симптомов заболевания, нормализация секреции СТГ и ИФР-1, ликвидация источника избыточной продукции СТГ, профилактика рецидивов и смягчение клинически значимых осложнений.

Ранняя и своевременная диагностика акромегалии и адекватное лечение позволяют сократить смертность пациентов в 2–5 раз и значительно улучшить качество жизни больных. В эпидемиологических исследованиях было показано, что при достижении безопасных значений гормона роста (<2,5 мкг/л) смертность снижается до обычной в популяции вне зависимости от терапевтического подхода.

Современная терапия акромегалии включает:

- хирургическое вмешательство (транскраниальная, трансфеноидальная аденомэктомия);
- лучевую терапию (применение протонного пучка, линейный ускоритель, гамма-нож и др.);
- медикаментозное лечение (агонисты дофамина, аналоги соматостатина, антагонисты гормона роста).

Выбор метода лечения зависит от выраженности неврологической и другой симптоматики, размера и характера роста аденомы, концентрации СТГ, возраста больного, наличия сопутствующих соматических нарушений и, наконец, желания больного.

Нейрохирургическая операция — метод выбора для лечения соматотропином. Как правило, выполняют трансфеноидальную резекцию опухоли, транскраниальные доступы применяют крайне редко, в основном при больших размерах опухоли, выраженном асимметричном супраселлярном фрагменте, наличии вторичных узлов. Основное преимущество хирургического лечения заключается в скором наступлении эффекта.

На исход оперативного вмешательства влияет степень технического нейрохирургического оснащения (микроскоп, эндоскопический контроль, интраоперационный гормональный анализ, интраоперационный МРТ-контроль, опыт и квалификация нейрохирурга), а также размер и характер распространения опухоли.

Успех операции определяют:

- небольшой размер опухоли;
- отсутствие признаков инвазии (инфильтрация или перфорация диафрагмы турецкого седла, твердой мозговой оболочки, ската, пещеристых синусов);
- отсутствие морфологических признаков агрессии опухоли (атипия клеток, митозы);
- квалификация нейрохирурга (опыт не менее 100 операций, а также не менее 25 ежегодно выполняемых аденомэктомий).

Подавляющее большинство аденомэктомий выполняют в плановом порядке. Выбор нейрохирургического доступа зависит в большей степени от направления роста опухоли, нежели от размера и гормональной активности, поэтому на примере соматотропином будет изложен основной алгоритм выбора нейрохирургического доступа. В дальнейшем будут описаны только особенности в зависимости от гормональной активности аденомы.

Необходимость предоперационной подготовки больных с акромегалией диктуется не только возрастными соматическими осложнениями, но и системными проявлениями акромегалии, такими как кардиомиопатия, стойкая артериальная гипертензия, неконтролируемый сахарный диабет. В качестве предоперационной подготовки можно применять медикаментозную терапию аналогами соматостатина и агонистами дофамина. Основная цель этой подготовки — снизить активность акромегалии, уменьшить выраженность ее проявлений, а также в ряде случаев уменьшить объем опухоли, что позволяет произвести более щадящий хирургический доступ (трансфеноидальную, а не транскраниальную аденомэктомию), повысить радикальность операции, сократить число послеоперационных осложнений. Также позволяет проверить чувствительность аденомы гипофиза к медикаментозной терапии. Это нужно для решения вопроса о целесообразности ее проведения в послеоперационном периоде при частичном удалении опухоли и сохранной активности акромегалии.

Для лечения пациентов с микроаденомами при акромегалии применяют два конкурентных метода — аденомэктомию и облучение протонным пучком. Эта группа больных составляет лишь 30%, у остальных опухоли имеют различное распространение за пределы турецкого седла и лечение макросоматотропином следует начинать с оперативного вмешательства. При рецидиве заболевания возможно проведение повторного хирургического вмешательства с предшествующей ему медикаментозной терапией. Лучевую терапию проводят, как правило, после операции при неэффективности медикаментозного лечения или совместно с ним. Облучение ограничено объемом и расположением опухоли,

фокусированная терапия возможна только при расстоянии между аденомой и хиазмой более 5 мм (рис. 5.13).

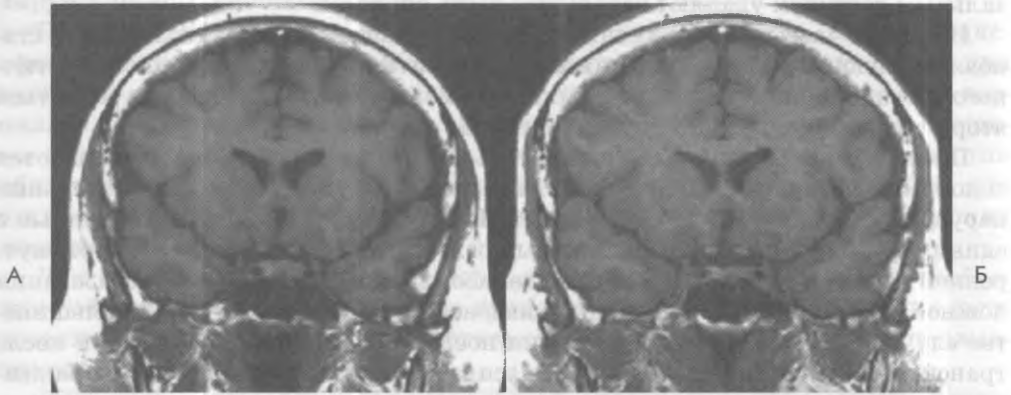


Рис. 5.13. Уменьшение вертикального размера аденомы через 6 мес после облучения протонным пучком до (А) и после (Б) протона.

При экстраселлярном распространении опухоли нейрохирургическое вмешательство проводят трансфеноидальным и транскраниальным доступами и их модификациями. На рис. 5.14 схематически представлено направление доступа при транскраниальном (А) и трансназальном (Б) доступах.

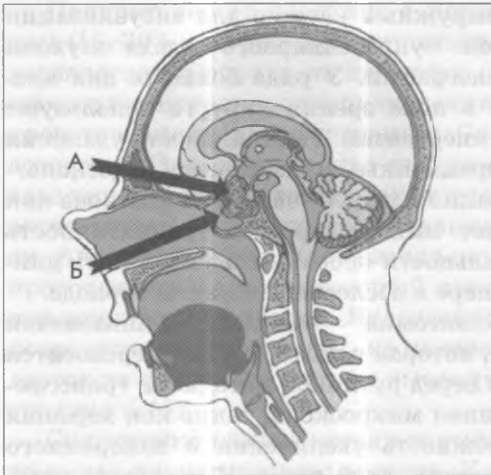


Рис. 5.14. Направление транскраниального (А) и трансназального (Б) доступа (схема).

Возможна комбинация транскраниального экстра- и интрадурального доступов.

При значительном распространении опухоли в полость и основание черепа применяют двухэтапные операции. По этой методике, как правило, первым

В случае асимметричного распространения супраселлярной части опухоли, особенно с врастанием в III желудочек и/или лобные доли, с наличием вторичных узлов — применяют транскраниальный доступ. К его разновидностям относятся односторонний субфронтальный и, реже, лобно-височный или перианальный доступы и, еще реже — бифронтальный доступ к хиазмально-селлярной области.

В случае врастания опухоли гипофиза в пещеристый синус, особенно при обрастании его внутрисинусных сосудистых и нервных образований, применяется транскраниальный экстрадуральный доступ. Из него одномоментно можно удалить опухоль из пещеристого синуса, а также эндо-супраселлярный и интраселлярный фрагменты.

этапом проводится транскраниальное удаление супраселлярной части аденомы гипофиза, а затем, через 3–4 мес (срок, необходимый для формирования надежного рубца — дубликата разрушенной диафрагмы турецкого седла) трансназальным доступом удаляют базальную часть опухоли.

Наиболее частыми осложнениями после трансназальных вмешательств становятся эндокринные нарушения в виде развития послеоперационного частичного или пангипопитуитаризма, ликвореи, менингиты. Может также развиваться вторично синдром пустого турецкого седла.

После транскраниальных вмешательств значительно чаще развиваются эндокринные нарушения, нарушения зрительных функций, глазодвигательные нарушения, ишемические осложнения. В литературе опубликованы данные о единичных случаях развития тяжелых осложнений в виде повреждения внутренней сонной артерии с развитием гематомы, спазма, тромбоза, образования ложной аневризмы или каротидно-кавернозного соустья. Однако в большинстве случаев большая частота развития послеоперационных осложнений после транскраниальных вмешательств объясняется большим размером и выраженной интракраниальным распространением опухоли и, соответственно, большей сложностью и травматичностью операции.

Показаниями к трансфеноидальному удалению служат инвазия опухоли в основание черепа (клиновидную пазуху, носоглотку, а также в решетчатый лабиринт), ретроселлярный рост, симметричный супраселлярный рост, отсутствие вторичных узлов опухоли. Трансфеноидальные операции с использованием микроскопа проводят в положении больного полусидя или лежа, как правило, трансназальным или сублабиальным подходом под контролем электронно-оптического преобразователя. Больным перед операцией проводят люмбальную пункцию или устанавливают люмбальный наружный катетер для визуализации на электронно-оптическом преобразователе супраселлярного отдела опухоли путем интраоперационной пневмоцистернографии. У ряда больных для низведения супраселлярной части опухоли в поле зрения хирурга используют методику управляемой внутричерепной гипертензии. Радикальность удаления опухоли можно контролировать интраоперационным применением эндоскопа.

Проведение трансфеноидальных операций с использованием эндоскопа как основного оптического прибора позволяет минимизировать травматичность самого доступа, достичь большей радикальности операции и уменьшить длительность пребывания пациента в стационаре в послеоперационном периоде.

Эндоназальная эндоскопическая аденомэктомия — минимально инвазивная процедура с низкой частотой осложнений, которая в целом хорошо переносится пациентами. Она имеет ряд преимуществ перед рутинной методикой трансфеноидальной аденомэктомии с использованием микроскопа, такие как хорошая освещенность операционной раны, возможность увеличения и панорамного обзора практически всей поверхности операционной раны. Имеющиеся недостатки в виде отсутствия бинокулярного зрения и, вследствие этого, некоторые сложности в определении глубины раны можно исправить путем получения зрительной и тактильной обратной связи посредством применения колебательных движений эндоскопа вглубь и наружу и пальпацией анатомических структур при помощи хирургических инструментов под эндоскопическим мониторингом.

Учитывая то, что эндоскопическую аденомэктомию все чаще и чаще применяют для проведения трансфеноидальных операций, и в скором времени

она станет рутинной операцией, ниже мы описываем основные моменты этого хирургического вмешательства.

Особенности трансназального трансфеноидального эндоскопического хирургического вмешательства

Перед планированием эндоскопической, как, впрочем, любой трансфеноидальной операции необходимо оценить состояние пазух носа и при необходимости провести их санацию. После этого или при отсутствии воспалительных изменений полость носа и рта за 3–4 дня до операции орошают антибактериальным препаратом (Биопарокс). Также во время операции обязательно применение антибиотиков широкого спектра действия, что стало уже рутинной процедурой практически во всех видах хирургических вмешательств.

Для соблюдения юридических норм, перед операцией с пациентом необходимо обсудить саму хирургическую процедуру, а также альтернативные пути лечения, детально разобрать предполагаемые последствия и получить письменное согласие на операцию.

Для проведения трансфеноидальных эндоскопических манипуляций необходимо наличие определенного инструментария и оборудования, такого как набор ригидных 4-миллиметровых эндоскопов с различными углами зрения — от 0 до 180°, источник освещения, прибор для передачи изображения (цифровая видеокамера), монитор для выведения изображения. Также, помимо комплекта специальных прямых инструментов, необходимо наличие моно- и биполярной диатермии, аспиратора, желательна наличие высокооборотной дрели с борами различной толщины и микродебридора для облегчения хирургического доступа.

Пациент лежит на спине с незначительно приподнятым головным концом (15–30°) и слегка повернутой головой в сторону нейрохирурга, который располагается справа от пациента (небольшой подъем головы обеспечивает снижение внутричерепного давления и уменьшения интенсивности венозного кровотечения во время операции). Слева от больного, напротив, располагается ассистент. Эндоскопическая стойка с монитором, расположенным на уровне глаз хирурга и ассистента, находится в головном конце стола. Правее, рядом с ассистентом, располагается операционная сестра и столики с инструментарием. Анестезиологическая бригада находится в ножном конце стола. Операцию проводят под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких. Видеодокументация хода операции осуществляется посредством видеокамеры, на которой крепится сам эндоскоп, а сигнал передается на цветной монитор с высоким разрешением и записывающее устройство (рис. 5.15).

Существуют разные методики уменьшения болезненности и кровоточивости во время хирургического доступа. К общему обезболиванию можно добавлять регионарную и местную анестезию в различных вариантах:

- блокада ветвей тройничного нерва;
- укладывание в носовые ходы турунд, смоченных раствором кокаина, ксилометазолина;
- инфильтрация стенок сфеноидальной полости, включая крылонебное отверстие, и задней стенки носовой перегородки 1% раствором лидокаина и 1:80000 эпинефрина.

В зависимости от навыков хирурга он может держать эндоскоп самостоятельно и манипулировать одной рукой при поддержке ассистента, либо передать эндоскоп ассистенту, а сам манипулировать двумя руками. Нам представляется более удобным первый вариант, поскольку это дает хирургу большую свободу в обзоре операционной раны, хотя, возможно, это дело привычки и хирургического опыта. Таким образом, эндоскоп располагается в доминантной руке хирурга (в левой при расположении его справа от пациента), а в правой руке находятся манипуляционные инструменты.

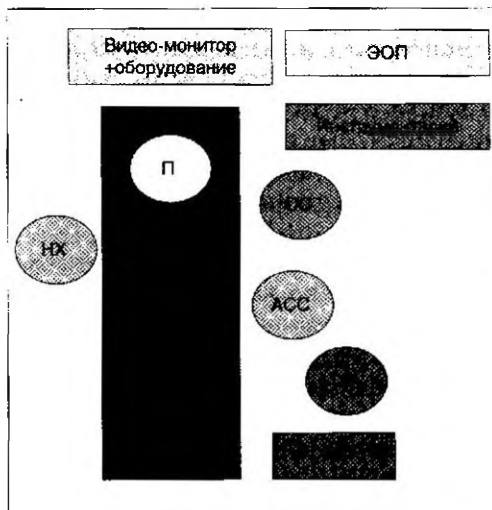


Рис. 5.15. Расположение персонала и оборудования в эндоскопической операционной (схема). ЭОП — электронно-оптический преобразователь; ОБОРУДОВАНИЕ — коагулятор, высокооборотная дрель, микродебридатор, цифровая камера, осветитель, записывающее устройство; НХ — нейрохирург; АСС — ассистент; А — анестезиолог; НА — наркозный аппарат; П — головной конец стола.

искривления носовой перегородки. Как правило, используют правый носовой ход. Нередко используют оба носовых хода для увеличения количества инструментария в ране в зависимости от сложности этапа операции (выраженная кровоточивость опухоли, наличие кровотечения и др.). Микродебридатор с 4-миллиметровым копьём с зазубренными краями используют для удаления слизистой в сфеноэтмоидальном кармане вокруг отверстия клиновидной пазухи (рис. 5.17, см. цв. вклейку).

Эта процедура требует внимания и аккуратности, чтобы не поранить слизистую верхней носовой раковины. Для этого лезвие микродебридера направляется медиально, а защитная стенка футляра латерально. В случае невыраженности слизистой оболочки в области соустья, ее можно прижечь монополярной коагуляцией (рис. 5.18, см. цв. вклейку).

Отверстие пазухи клиновидной кости расширяют книзу и медиально вниз к дну клиновидной пазухи. В случае возникновения кровотечения из носо-небной ветви крылонебной артерии, его останавливают би- или монополярной коагуляцией. Если кость клюва основной кости имеет выраженную толщину, то проводят выкусывание отверстия вверх и вниз направленными 2-миллиметровыми

Весь ход операции делится на три этапа: назальный (доступ к клиновидной пазухе по носовому ходу), сфеноидальный (трепанация дна основной пазухи и манипуляции в ней) и селлярный (трепанация дна турецкого седла, удаление опухоли с последующей пластикой дна турецкого седла).

После адекватной анемизации полости носа ее осматривают с помощью 0 и 30-градусной оптики (рис. 5.16, см. цв. вклейку).

Идентифицируется отверстие основной кости в сфеноэтмоидальном углублении. Выбор носового хода (правого или левого) определяется в ходе самой операции по стороне большего латерального роста опухоли, выраженности

искривления носовой перегородки. Как правило, используют правый носовой ход. Нередко используют оба носовых хода для увеличения количества инструментария в ране в зависимости от сложности этапа операции (выраженная кровоточивость опухоли, наличие кровотечения и др.). Микродебридатор с 4-миллиметровым копьём с зазубренными краями используют для удаления слизистой в сфеноэтмоидальном кармане вокруг отверстия клиновидной пазухи (рис. 5.17, см. цв. вклейку).

кусачками Керрисона или используют высокооборотную дрель. Затем удаляют слизистую из задней части сошника и клюва основной кости и заднюю часть сошника смещают латерально с помощью элеватора. После чего продолжают расширение трепанационного отверстия, при этом убирают остатки рострума. Границами трепанационного окна считают:

- сверху — площадку клиновидной кости;
- снизу — дно клиновидной пазухи;
- латерально — верхние носовые раковины с обеих сторон.

При необходимости работать через оба носовых хода, заднюю часть сошника удаляют загнутыми кусачками приблизительно на 1 см для облегчения беспрепятственного введения инструментария.

Следующим этапом проводят осмотр клиновидной пазухи и отмечают все важнейшие анатомические образования, особенно на латеральных ее стенках, такие, как выступы сонных артерий и зрительных нервов, дно турецкого седла, оптико-каротидные карманы, площадку клиновидной кости и скат (рис. 5.19, см. цв. вклейку).

Отмечают расположение и количество межпазушных перегородок, при необходимости их следует удалить. При этом нужно проявлять осторожность, поскольку перегородки часто оказываются частью каналов зрительного нерва или сонной артерии. Благодаря кусачкам с режущими кромками, типа Блэксли, эта процедура становится безопасной. Неаккуратное выламывание межпазушных перегородок без применения режуще-выкусывающих инструментов может повредить тонкие кости, прилегающие к пещеристому синусу или зрительному нерву, в результате чего может развиться гематома, трудноостанавливаемое кровотечение или даже слепота.

Особое внимание нужно уделить слизистой клиновидной пазухи. Ее рекомендовано удалять только в месте трепанационного отверстия на передней стенке турецкого седла, поскольку в случае ее выраженности, а также наличия больших карманов в клиновидной пазухе при отделении слизистой от кости может возникнуть трудно останавливаемое венозное кровотечение, иногда требующее значительной тампонады клиновидной пазухи кровоостанавливающими средствами. После панорамного обзора клиновидной пазухи и уточнения всех важных анатомических ориентиров, пуговчатым зондом оценивают толщину передней стенки основной кости и аккуратно проламывают стенку в наиболее тонкой ее части. Также эту манипуляцию можно провести костными кусачками с шарообразными чашечками или при помощи высокооборотной дрели, в случае ее (стенки) выраженности. При этом нужно соблюдать крайнюю осторожность, чтобы не провалиться в турецкое седло и не поранить твердую мозговую оболочку. Затем кусачками Керрисона или Стаммбергера трепанируют переднюю стенку турецкого седла, обнажая твердую мозговую оболочку или капсулу опухоли (рис. 5.19, см. цв. вклейку).

Непосредственно в месте разреза твердую мозговую оболочку прижигают биполярной коагуляцией. Затем пунктируют полость турецкого седла длинной иглой (можно для этого использовать одноразовую люмбальную иглу) для идентификации местоположения относительно пещеристого синуса. В случае смещения места предполагаемого разреза в ту или иную сторону при пункции в шприце появится кровь, в таком случае необходимо еще раз уточнить анатомические ориентиры и сместить место разреза. Затем выполняют вертикальный

или крестообразный разрез твердой мозговой оболочки (*рис. 5.20, см. цв. вклейку*). При разрезе вверх нужно стараться не попасть в субарахноидальное пространство и верхний межпещеристый синус, при направлении вниз нужно постараться избежать ранения нижнего межпещеристого синуса, а в латеральном направлении — не травмировать пещеристые синусы. В целом, размер отверстия должен быть достаточен для введения эндоскопа или инструментария. Иногда, при выраженности межпещеристых синусов и наличии слишком узкой для введения инструментария полоски твердой мозговой оболочки между ними, можно прижечь один из них биполярной коагуляцией для увеличения разреза.

«Темп удаления» опухолевой ткани зависит от ее консистенции. Кистозные опухоли удаляют быстро при помощи аспиратора. Большие студенистые или мягкие опухоли обычно «рождаются» под давлением (*рис. 5.20, см. цв. вклейку*) после рассечения опухолевой капсулы и также легко удаляются аспиратором и тупыми кюретками и ложками. В случае плотных и тяжистых аденом, выраженной кровоточивости ткани опухоли могут потребоваться острые кюретки и опухолевые кусачки, а также вторая рука ассистента для одновременного захватывания опухоли и ее отсечения от стенок турецкого седла, а также одномоментной аспирации изливающейся крови. Опухолевую ткань отправляют на морфологическое исследование.

Опухолевую ткань удаляют поэтапно: начинают с нижней части опухоли, затем переходят к латеральным ее частям и в конце удаляют супраселлярный компонент (при наличии такового) (*рис. 5.21, см. цв. вклейку*). Часто опухоль удаляется быстро в тех отделах, где имеется кистозный или мягкотканый компонент. Диафрагма может быстро опуститься в эту область, создавая впечатление о тотальном удалении опухоли, однако в действительности остатки опухоли более плотной и тяжистой консистенции могут локализоваться в образовавшихся карманах, особенно в задней части диафрагмы. Поэтому необходимо регулярно контролировать низведение диафрагмы во время удаления опухолевой ткани.

При удалении латеральных участков опухоли необходимо соблюдать крайнюю осторожность, поскольку медиальная стенка пещеристого синуса очень тонка и ее легко можно повредить.

Последним этапом удаляют супраселлярную часть опухоли. При этом используют тупую кюретку, поскольку арахноидальная оболочка зачастую бывает очень тонка и может развиться ликворея даже при очень деликатных манипуляциях. Если диафрагма опускается неравномерно, карман с оставшейся там опухолью может располагаться позади опустившегося купола. В этой ситуации нужно деликатно приподнять диафрагму для обозрения оставшейся опухоли. После того, как опухоль удалена, 4-миллиметровыми угловыми эндоскопами 30, 45 и 70° обследуют латеральные и супраселлярные области ложа опухоли для выявления остаточной ткани, дефектов капсулы опухоли, наличия ликвореи или дефектов твердой мозговой оболочки (*рис. 5.22, см. цв. вклейку*). Маленький дефект капсулы опухоли без признаков ликвореи можно заклеить кусочком пластины Tachocomb, Surgicel и фибриновым клеем.

Истечение цереброспинальной жидкости встречается довольно регулярно при трансфеноидальных операциях. Однако необходимо дифференцировать, когда это стоит считать осложнением, а когда особенностью операции. Это особенно актуально в тех случаях, когда имеется врожденный дефект в диафрагме турецкого седла или опухоль прорастает свою твердооболочечную капсулу и при

ее (опухоли) удалении ликвор начинает поступать в рану через этот дефект. В тех же случаях, когда опухоль небольших размеров или не прорастает окружающие ткани, излишняя хирургическая активность может привести к развитию интраоперационной ликвореи. Обычиной причиной этого становится травма диафрагмы седла хирургическими инструментами (кюреткой, опухолевыми щипцами или отсосом). Диафрагма зачастую бывает очень тонкая и легко травмируется. Необходимо соблюдать чрезвычайную осторожность, когда происходит отделение опухолевой ткани от этой деликатной структуры (*рис. 5.23, см. цв. вклейку*). Не следует забывать, что впереди от воронки верхняя часть железы непосредственно связана с арахноидальной и мягкой мозговой оболочкой и субарахноидальное пространство может распространяться ниже уровня диафрагмы, и его можно повредить по неосторожности во время удаления опухоли.

При развитии интраоперационной ликвореи желателно идентифицировать интраселлярный дефект, через который истекает спинномозговая жидкость. Необходимо соблюдать чрезвычайную осторожность, чтобы не сделать его больше и не ухудшить ситуацию и прекратить хирургические манипуляции вокруг него. В зависимости от выраженности дефекта, его можно заклеить кусочком клеящейся пластины или аутожира (например, в тех случаях, когда дефект образовался в результате слишком высоко сделанного вертикального разреза) или уложить в полость седла аутожир и залить фибриновым клеем. После этого необходимо провести пластику дна турецкого седла, по возможности сшив края твердой мозговой оболочки узловыми швами (*рис. 5.24, см. цв. вклейку*) и сверху наложить заплату из аутологичных (фасция, кусочек мышечной или жировой ткани) и/или синтетических материалов, скрепив все фибриновым клеем. Для разгрузки ликворного русла после операции можно установить люмбальный дренаж сроком на 5–7 дней. Благодаря этому создаются благоприятные предпосылки для зарастания дефекта твердой мозговой оболочки в области дна турецкого седла.

После окончания хирургических манипуляций необходимо обеспечить тщательный гемостаз. Небольшое просачивание или кровотечение из ветви клиновидно-небной артерии останавливают би- или монополярной коагуляцией. Для лучшего заживления слизистой оболочки полости носа необходимо проконтролировать, чтобы рострум клиновидной кости был адекватно закрыт остатками слизистой. Сверху можно уложить специальную назальную губку, типа Mergocel, которую орошают 0,9% раствором NaCl и удаляют спустя 24–48 ч.

В течение первых суток пациент должен находиться в палате интенсивной терапии для стабилизации состояния, оценки гемодинамики и выявления и купирования ранних послеоперационных осложнений. Как правило, пациенты легко переносят эндоскопические операции, послеоперационные осложнения развиваются редко и в легкой форме. Безусловно, это зависит от размеров опухоли, выраженности экстраселлярного роста и степени дооперационных обменных нарушений. Естественно, возможно развитие более грозных осложнений, как эндокринологических, так и хирургических, включая послеоперационную ликворею, кровотечение, образование гематомы в ложе удаленной опухоли и даже летальный исход.

Примерно через 1 нед после операции необходимо оценить гормональный статус и назначить заместительную терапию. После этого пациента выписывают из стационара и в дальнейшем в течение того или иного периода ему необходимо контролировать гормональный статус с его коррекцией при необходимости.

Осложнения

К одним из наиболее часто встречаемых хирургических осложнений относится послеоперационная ликворея. По данным литературы, она возникает в 1–5% случаев. При ее развитии необходимо провести комплекс консервативных процедур, включая дегидратационный режим и установку люмбального дренажа. Если они окажутся неудачными, необходимо провести ревизию операционной раны с пластикой фистулы и дна турецкого седла.

Наиболее частым эндокринологическим осложнением становится несахарный диабет, который, по данным разных авторов, развивается с частотой от 0,4 до 17%. Он может быть как транзиторным, так и перманентным. Его симптомы купируют назначением десмопрессина (минириин⁴). Перманентный несахарный диабет, очевидно, развивается в результате грубых повреждений стебля гипофиза во время хирургических манипуляций. Транзиторная форма может быть обусловлена отеком как стебля, так и задней доли гипофиза, развившимся в результате травмы в процессе хирургических манипуляций.

Менингит в настоящее время не относится к рядовым осложнениям после трансфеноидальных операций, но может привести к фатальному исходу. Наиболее часто менингит вызывают такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и энтеробактерии. Лечение менингита должно включать антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия, а также установление истинной природы возбудителя — посев спинномозговой жидкости (с последующей более целевой антибиотикотерапией при необходимости).

Интраоперационное кровотечение может развиваться в результате неадекватной анемизации слизистой носовой полости перед операцией, небрежной препаровкой ее (слизистой) в области клиновидной кости, травмы пещеристого синуса, повреждения межпещеристых синусов или травмы пещеристого сегмента внутренней сонной артерии. Предоперационная обработка слизистой полости носа раствором кокаина и эпинефрина, использование биполярной или монополярной диатермии перед разрезом капсулы опухоли и щадящее воздействие на слизистую основной пазухи — ключевые факторы, уменьшающие интраоперационное кровотечение. Опухолевая ткань зачастую кровоточива. Быстрое удаление опухоли обеспечивает быстрый гемостаз. Если кровотечение продолжается из полости седла, с помощью угловой (например, 30°) оптики можно постараться идентифицировать место кровотечения или остатки опухоли. Точечное кровотечение можно остановить путем тампонады, биполярной коагуляции или наложением кусочка гемостатической губки (Суржицель, Тахокомб).

Заподозрить кровотечение из пещеристого синуса можно при обильном заполнении венозной кровью хирургического поля. Его можно остановить тампонадой гемостатической марлей, мышцей и фибриновым клеем.

Очевидно, что наиболее опасна травма внутренней сонной артерией, она развивается в случае хирургических манипуляций в латеральной части седла. Быстрая тампонада полости синуса и носа должна быть первичным мероприятием для остановки кровотечения. После этого оценивают состояние пациента. Если кровопотеря была выраженной, объем циркулирующей крови следует восполнить. Артериальное давление должно быть повышено для сохранения перфузии головного мозга. Одновременно необходимо предпринять меры для проведения ангиографии и окклюзионного теста баллоном-катетером для оценки коллатерального кровотока. Если тампонада надежна и пациент нормально

перенес окклюзионный тест, то может быть выполнена одномоментная установка постоянного баллона-катетера. Однако если пациент плохо перенес окклюзионный тест, необходимо провести шунтирующую операцию перед установкой баллона в полость внутренней сонной артерии. Если тампонада не в состоянии остановить кровотечение, необходимо предпринять срочные меры — перевязать внутреннюю сонную артерию на шее или выполнить краниотомию.

Послеоперационное кровотечение может развиваться в случае недостаточной тампонады или коагуляции при наличии кровотечения из клиновидно-носовой артерии, также возможно просачивание крови из остатков рострума. Подобная кровоточивость может быть остановлена при помощи би- или монополярной коагуляции. При развитии трудноконтролируемого профузного кровотечения следует заподозрить травму интракраниального сосуда и провести ангиографию.

В результате образования интраселлярной гематомы может развиваться транзиторное или перманентное нарушение зрительных функций. При появлении у пациента жалоб на ухудшение зрительных функций после операции необходимо провести срочное КТ головы. При наличии гематомы, компримирующей зрительные нервы, необходима немедленная эвакуация гематомы и выполнение тщательного гемостаза. В раннем послеоперационном периоде при продолжающихся развившихся после операции зрительных нарушениях необходимо назначить соответствующую консервативную терапию, направленную на улучшение кровоснабжения и иннервации зрительных нервов.

Причинами летального исхода при эндоскопическом удалении аденомы гипофиза может быть:

- кровоизлияние в неудаленную часть опухоли и соседние структуры, их геморрагическое пропитывание с последующим развитием спазма сосудов и отека мозга;
- нарушение кровообращения в гипоталамусе с развитием отека мозга;
- менингит;
- сопутствующие заболевания, также приведшие в послеоперационном периоде к летальному исходу (тромбозомболия, сердечно-сосудистые нарушения и др.).

Отсутствие эффекта от оперативного вмешательства может быть обусловлено неполным удалением аденомы либо инвазией в твердую мозговую оболочку скоплений СТГ-продуцирующих аденоматозных клеток. Частота подобных случаев составляет около 40%, в последующем, как правило, возникает истинный рецидив. Повторная операция нужна лишь в том случае, если она будет реальным шансом тотального или субтотального удаления аденомы, а также в случае быстрого ее роста для уменьшения объема перед предстоящей медикаментозной и/или лучевой терапией.

В послеоперационном периоде все больные нуждаются в дополнительном обследовании с целью исключения гипопитуитаризма и при необходимости в адекватной и своевременной его коррекции, что крайне необходимо для дальнейшей успешной реабилитации. Алгоритм обследования пациентов с соматотропиномами включает контрольное определение концентрации гормонов в крови, обязательный контроль эндокринолога и ЛОР-врача (в случае трансфеноидальной операции) и, при необходимости, офтальмолога и невропатолога. Последующий контроль над пациентом осуществляют приблизительно через 6 мес, когда к уже перечисленным обследованиям необходимо добавить МРТ

или КТ для контроля радикальности удаления опухоли. Затем, помимо контроля гормонального фона, рекомендуют повторную МРТ или КТ проводят через 12 мес и т.д.

Основу медикаментозного лечения акромегалии составляют два класса препаратов — агонисты дофамина и аналоги соматостатина: октреотид (сандостатин*), его пролонгированные формы — ланреотид (соматулин*) и октреотид-депо (сандостатин-ЛАР*). Помимо этого существует еще один класс препаратов — антагонисты рецепторов СТГ. Один из их представителей — препарат пегвисомант[®]. Его применяют преимущественно для лечения пациентов с резистентностью к аналогам соматостатина. Предварительные данные указывают на высокую эффективность. Однако на сегодняшний день этот препарат официально не зарегистрирован в России и пока находится на исследовательской стадии.

- **Агонисты дофамина** оказывают эффект, в большинстве случаев, в качестве дополнительной терапии к хирургическому и лучевому лечению. В виде монотерапии или первичного метода лечения их применяют, преимущественно, у пожилых ослабленных больных с невысокой секреторной активностью аденомы и при наличии абсолютных противопоказаний к оперативному и лучевому лечению. Агонисты дофамина позволяют достичь клинического улучшения у 50–70% пациентов, а в 20–30% случаев — нормализовать концентрацию СТГ в крови.
- **Аналоги соматостатина** — самые эффективные медикаментозные средства лечения акромегалии. Применяют их в случае неудачного хирургического вмешательства, лучевой терапии и как дополнительные к ним средства, особенно, если больной нечувствителен к агонистам дофамина, либо они абсолютно противопоказаны. В отличие от агонистов дофамина, они достаточно эффективны в качестве первичного метода лечения, особенно у пожилых, ослабленных больных. Наконец, аналоги соматостатина способны вызывать уменьшение размера опухоли гипофиза, а также изменять ее структуру, что делает их весьма эффективными в качестве предоперационной подготовки. Лечение аналогами соматостатина вызывает значительное снижение концентрации ИФР-1 до нормы у 40–70% пациентов. Есть данные, что введение сандостатина-ЛАР* однократно ежемесячно значительно более эффективно в отношении снижения концентрации СТГ и ИФР-1, чем ланреотида 2–3 раза в месяц. Они хорошо переносятся, побочные эффекты редки, могут проявляться в виде болей в животе, диареи. У ряда больных в процессе лечения могут появляться бессимптомные конкременты в желчном пузыре.

Показания к проведению лучевой терапии при соматотропиномах ограничены. Применяют такие виды лучевого лечения, как гамма-терапия, протоно-терапия, гамма-нож.

- **Дистанционную гамма-терапию**, как первичный метод лечения, применяют только при отсутствии возможности проведения аденомэктомии (ввиду отсутствия специализированной нейрохирургической службы), тотального удаления опухоли в случае инвазивного и/или инфильтративного роста, либо при категорическом отказе больного. Облучение гипоталамо-гипофизарной области проводят многопольно-конвергентным методом в дозе 180–200 Рад (1,8–2 Гр) ежедневно с двухдневным перерывом в те-

ние 30–45 дней в суммарной дозе 4500–5000 Рад (45–50 Гр). Курс облучения проводят однократно. Ремиссия заболевания развивается в 20–50% случаев в сроки от 5 до 10 лет. Осложнения дистанционной гамма-терапии редки, около 1–3%. Как правило это: выпадение волос на голове, нарушения функции черепных нервов, некроз опухоли с кровоизлиянием, нарушения зрительных функций вследствие повреждения зрительных нервов или кровоизлияния в опухоль. Может ухудшиться память.

- **Протонотерапию** применяют как первичный метод лечения при аденоме гипофиза до 1,5 см в диаметре с относительно невысокой активностью (концентрация СТГ не более 20 нг/мл) у лиц до 50 лет при отказе от оперативного лечения. Ввиду отсроченности эффекта от лучевой терапии, сразу после облучения все больные нуждаются в назначении на длительный срок медикаментозной терапии. Облучение проводят одномоментно, потоком тяжелых протонных частиц в дозе 50–70 Гр. Лечение позволяет достичь ремиссии заболевания у 39–46% больных в сроки от 1 до 5 лет.
- **Гамма-нож** — один из современных и развивающихся методов лучевой терапии. Учитывая его практически сравнимую эффективность с протонотерапией, но при этом меньшую стоимость, ощутимую компактность и необходимость обслуживания небольшим количеством специалистов, он получил значительно большую распространенность. К его преимуществам (как и у протонотерапии) относятся локальное воздействие радиации на небольшой участок ткани с достаточно низкой лучевой нагрузкой на окружающие ткани. Важная особенность — возможность применения при врастании опухоли в нещеристый синус. Противопоказанием к применению этого метода служит супраселлярное распространение опухоли из-за опасности повреждения зрительных нервов. Эффективность его достаточно высока. На ранних сроках (через 12 мес) удается добиться снижения концентрации СТГ у 40% больных, через 24 мес — у 96%. Уменьшение размера опухоли (по данным зарубежных авторов) отмечают в 52–87% случаев. В России этот метод еще сравнительно «молодой» и длительные результаты лечения пока не получены.

Лучевые методы лечения обладают рядом определенных недостатков. С одной стороны — это осложнения, к которым относится высокая частота развития гипопитуитаризма (до 50% случаев), гиперпролактинемии, постлучевой энцефалопатии, индукция развития опухолей ЦНС, височная эпилепсия, поражения зрительных нервов, а с другой — отсроченность производимого ими эффекта во времени.

Лечение кортикотропином

Выбор метода лечения кортикотропиномы зависит от:

- размера и характера роста;
- тяжести клинических проявлений заболевания;
- возраста пациента;
- наличия тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений гиперкортицизма;
- желания больного относительно применения того или иного метода лечения.

Цель лечения состоит в обратном развитии клинических симптомов заболевания, нормализации концентрации кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализации концентрации кортизола в суточной моче.

Лечение болезни Иценко–Кушинга важно начать как можно скорее для предотвращения или снижения скорости развития осложнений. Предпочтение отдают нейрохирургическому или лучевому лечению. Их применяют как самостоятельные методы лечения. Адреналэктомию выполняют в комбинации с лучевой терапией. Медикаментозную терапию применяют лишь как дополнение к основным методам лечения.

При подтверждении центрального гиперкортицизма и наличии опухоли гипофиза (современные томографы обладают высокой разрешающей способностью и позволяют выявлять опухоли до 2–3 мм в диаметре) выполняют трансфеноидальное удаление кортикотропиномы. Учитывая яркую клиническую картину заболевания, соответственно, относительно раннюю диагностику, кортикотропиномы не успевают достичь больших размеров, что и определяет выбор хирургического доступа.

Предоперационная подготовка при болезни Иценко–Кушинга включает симптоматическое лечение — компенсацию и коррекцию белкового, электролитного, углеводного обменов, поддержание нормального артериального давления и фармакотерапию стероидного остеопороза. Это лечение необходимо назначать как при манифестации заболевания, так и в реабилитационном периоде, если это необходимо.

Нейрохирургическое лечение имеет высокую эффективность. Большинство исследований, проведенных в крупных центрах, показывает частоту ремиссии 70–80% (критериями ремиссии считают уменьшение выраженности клинических проявлений на фоне нормальных результатов лабораторных исследований в послеоперационном периоде: концентрацию кортизола в крови в течение дня в пределах 150–300 нмоль/л и нормальную концентрацию свободного кортизола в моче). Однако долгосрочные наблюдения таких пациентов показывают высокую частоту развития рецидивов заболевания (около 25% за 10 лет).

Существуют несколько основных видов лучевого лечения кортикотропином: это гамма-терапия, протонотерапия и гамма-нож.

Гамма-терапию в последнее время применяют редко в силу низкой эффективности (ремиссия заболевания происходит приблизительно в 60% случаев) и длительности наступления эффекта от лечения, наличием большого количества ранних и поздних лучевых осложнений, а также длительностью самой методики (в течение 1–1,5 мес). Поэтому гамма-терапию следует рекомендовать только при наличии клеточного полиморфизма и митозов в гистологическом материале, после аденомэктомии и при отказе больного от нейрохирургической операции при больших размерах аденомы гипофиза.

Протонное облучение стали активно использовать в связи с низкой эффективностью гамма-терапии. При этом используют узкие пучки тяжелых заряженных частиц высоких энергий, а именно, протонные пучки. Пучки формируются специально для медицинских целей на ускорителях элементарных частиц. Этот метод дает возможность применять достаточные для облучения кортикотропином дозы — 70–90 Гр.

Облучение гипофиза пучком протонов, как правило, применяют при невыявленной аденоме или отсутствии возможности выполнения оперативного вмешательства, в частности, при наличии противопоказаний или нежелании пациента подвергаться оперативному лечению. Как самостоятельный метод лечения, его применяют при легкой и среднетяжелой форме заболевания. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни Иценко–Кушинга, для повышения эффективности, его надо комбинировать с односторонней или двусторонней адреналэктомией.

Одно из основных достоинств нейрохирургической операции — быстрое улучшение состояния пациента. Эффект облучения же сказывается медленнее (от 6 до 18 мес), однако, при его использовании нет соответствующих хирургических рисков, хотя и больше вероятность развития гипопитуитаризма (в виде гипотиреоза, гипогонадизма, СТГ-недостаточности). Эффективность лечения болезни Иценко–Кушинга при применении обоих методов достаточно высока и по разным данным составляет 85–87%.

К преимуществам протонотерапии по сравнению с гамма-терапией относятся: однократность сеанса облучения, более раннее наступление клинического улучшения (с 6–8 мес) высокая эффективность (порядка 80–90% в зависимости от тяжести заболевания) при отсутствии повреждения окружающих тканей, низкий процент развития лучевых реакций (общих и местных) и осложнений в отдаленные сроки наблюдения. А также возможность повторного облучения при недостаточном эффекте от предыдущего сеанса облучения.

Снижение концентрации кортизола перед облучением позволяет повысить чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к облучению и сокращает срок наступления ремиссии заболевания. Этого можно добиться путем односторонней адреналэктомии или применением препаратов, блокирующих стероидогенез в надпочечниках.

К противопоказаниям к проведению протонотерапии относятся размер аденомы гипофиза более 15 мм в диаметре, близость расположения опухоли к перекресту зрительных нервов, признаки «пустого» турецкого седла или кистозной аденомы. Относительным противопоказанием к этому виду лечения считают возраст больных: моложе 8 или старше 60 лет.

При отсутствии или недостаточной эффективности протонотерапии ее нужно комбинировать с адреналэктомией или медикаментозной терапией. При комбинированном лечении адреналэктомию следует проводить как первый этап, так как это способствует сокращению срока наступления ремиссии.

Таким образом, протонотерапия как самостоятельный метод лечения болезни Иценко–Кушинга имеет преимущества у больных молодого возраста с микроаденомой гипофиза и легким течением заболевания. С протонного облучения следует начинать лечение при установленном диагнозе болезни Иценко–Кушинга, но при отсутствии четких МРТ (или КТ) — данных за наличие опухоли гипофиза.

В случае неэффективности проводимого как нейрохирургического, так и лучевого лечения терапией второй линии становится адреналэктомия. Сочетание односторонней адреналэктомии с облучением гипофиза при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания — достаточно эффективный метод лечения. При тяжелом течении и прогрессировании гиперкортицизма как первый этап лечения показана двусторонняя тотальная адреналэктомия, затем лучевая терапия для профилактики развития синдрома Нельсона. Протонотерапию

целесообразно проводить при микроаденоме гипофиза, а гамма-терапию — при макроаденоме (если больной отказался от операции).

Медикаментозную терапию используют как дополнение к основным методам лечения. С нее нецелесообразно начинать лечение болезни Иценко–Кушинга. Ее используют лишь как подготовку к основным методам или после них, для сокращения сроков наступления ремиссии. Учитывая, что эффективного патогенетического медикаментозного лечения болезни Иценко–Кушинга не существует, из фармакологических препаратов с наибольшей эффективностью применяют блокаторы биосинтеза стероидов (митотан, аминоглутетимид[®], кетоконазол и др.).

К особенностям медикаментозной терапии болезни Иценко–Кушинга следует отнести выявление переносимости препаратов, проведение лечения максимальными дозами с самого начала, необходимость контроля концентрации кортизола в крови и суточной моче не реже, чем один раз в 10–14 дней, и, в зависимости от степени ее снижения, индивидуальный подбор поддерживающей дозы. Считают, что комбинированная терапия кетоконазолом и аминоглутетимидом[®] приводит к значительному снижению функции надпочечников у больных с болезнью Иценко–Кушинга. Лечение блокаторами стероидогенеза в надпочечниках часто сочетают с назначением препаратов центрального действия, подавляющих секрецию АКТГ.

Длительность медикаментозной терапии зависит от поставленных целей: либо подготовка к основному лечению и обеспечение более легкого послеоперационного периода, либо как дополнение к лучевой терапии для достижения более быстрой компенсации обменных нарушений.

Лечение гормонально-неактивных аденом гипофиза

Лечение неактивных аденом гипофиза, как правило, хирургическое. Цель его состоит в удалении как можно большей массы опухоли, устранении компрессии прилежащих сосудистых и нервных образований, получении точного гистологического диагноза.

- **На эндоселлярной стадии** развития лечение неактивных аденом гипофиза можно проводить агонистами дофамина и препаратами половых гормонов, учитывая их возможное вторичное происхождение при раннем снижении функции половых желез. Однако при развитии цефалгического синдрома может встать вопрос о хирургическом удалении.
- **При экстраселлярном распространении** опухоли (в зависимости от того, каких размеров она достигла и в каком направлении растет) выбор может быть между трансфеноидальным и транскраниальным удалением. При этом предпочтение в последние годы все больше и больше отдают первому. Применение трансфеноидального доступа для удаления опухоли под эндоскопическим контролем позволяет увеличить радикальность операции, а эндоскопическое удаление аденомы вдобавок позволяет уменьшить травматичность хирургического доступа и сократить послеоперационный период. В некоторых случаях, когда опухолевая ткань чувствительна к тем или иным препаратам, можно проводить медикаментозную терапию (агонисты дофамина, аналоги сандостатина и др.). Однако, как правило, эффект либо незначительный, либо отсутствует вовсе.

К важным аспектам в реабилитации больных с неактивной опухолью гипофиза, как в до-, так и в послеоперационном периоде относится коррекция гипопитуитаризма. Кроме недостаточности АКТГ, ТТГ, ЛГ/ФСГ эти больные могут испытывать симптомы дефицита СТГ, что заметно снижает качество их жизни. Назначение препаратов СТГ, наряду с традиционной заместительной терапией глюкокортикоидами, тиреоидными и половыми гормонами, позволяет, в первую очередь, улучшить качество жизни больного неактивной опухолью гипофиза, а кроме того, способствует уменьшению запасов тканевого жира и увеличению мышечной массы.

Таким образом, в программу лечения аденом гипофиза входит комплекс мероприятий как хирургического, так медикаментозного и радиологического характера. Для выбора оптимальной тактики лечения в каждом конкретном случае необходимо принимать во внимание не только медицинские, но также социальные аспекты, в том числе и желание пациента.

Прогноз

Прогноз при аденоме гипофиза зависит от своевременности выявления, ее гистологических особенностей, направления роста и радикальности лечения.

Если пролактинома чувствительна к медикаментозной терапии, лечение может продолжаться годами. При этом на фоне приема препаратов у пациентов возможно полное восстановление репродуктивной функции, а также наступление беременности. Вопрос о целесообразности дальнейшего хирургического лечения в каждом случае решают индивидуально. Несомненно, при резистентности к проводимой терапии, непереносимости компонентов препаратов или при рецидиве клинической картины заболевания, продолженном росте опухоли вопрос об операции или лучевой терапии пересматривают.

После удаления соматотропином уже в раннем послеоперационном периоде (на основании снижения как базальной, так и подавляемой на фоне ОГТТ концентрации СТГ) можно судить о ремиссии заболевания.

- Ремиссия заболевания наиболее вероятна, а риск ее рецидива практически минимальный, если уже в раннем послеоперационном периоде содержание ИФР-1 и базальная концентрация СТГ стали ниже нормы (<5 мЕД/л [<2 мкг/л]) и на фоне ОГТТ наблюдается уверенное снижение последней (<2 мЕД/л [<1 мкг/л]).
- Если у пациента в раннем послеоперационном периоде не отмечается снижение концентрации СТГ и ИФР-1 ниже нормы, но при этом концентрация СТГ снизилась до нормальных значений, через 12 мес после операции примерно в 50% случаев следует ожидать полную ремиссию заболевания.
- Если базальная концентрация СТГ не снизилась в ранние сроки после операции, как правило, ремиссия заболевания не наступает.

Таким образом, тех больных, у которых концентрация СТГ снизилась после операции только до нормальных значений, в раннем послеоперационном периоде следует наблюдать с целью своевременного назначения терапии второй линии. Всем больным при сохранении высокой базальной концентрации СТГ через 5–7 дней после операции показано раннее назначение медикаментозной терапии (аналоги соматостатина, агонисты дофамина и др.) с последующим решением вопроса о тактике лечения через 6 мес.

Прогноз лечения болезни Иценко–Кушинга зависит от длительности, тяжести заболевания и выраженности проявлений гиперкортицизма. Ранняя диагностика заболевания улучшает прогноз. Развитие в первые дни после операции клинико-лабораторной картины гипокортицизма следует расценивать как признак радикальности удаления аденомы гипофиза, но окончательную оценку эффективности аденомэктомии проводят не раньше, чем через 6 мес после операции. Стойкая и полная ремиссия заболевания наступает чаще у тех больных, у которых в ранний послеоперационный период (7–10 дней) развилась клинико-лабораторная картина гипокортицизма, требующая заместительной терапии глюко- и кортикоидами сразу после операции и в дальнейшем в разные сроки после нее (от 6 до 12 мес).

У пациентов с болезнью Иценко–Кушинга в активной стадии гиперкортицизма снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к кортикоидам при проведении малой пробы с дексаметазоном. Как правило, в случае успешно проведенной нейрохирургической операции у больного, находящегося в ремиссии заболевания, результаты малой пробы с дексаметазоном такие же, как и у здоровых лиц. Иначе говоря, результаты малой пробы с дексаметазоном могут служить прогностическим маркером для оценки эффективности аденомэктомии и способствовать своевременному выявлению больных с начальной стадией рецидива заболевания.

При лечении гормонально-неактивных опухолей гипофиза в случае их тотального или субтотального удаления прогноз, в целом, благоприятный. Рецидив или продолженный рост опухоли может потребовать повторной операции, а после (или в случае невозможности ее проведения) — лучевой терапии. Рецидивы неактивных аденом гипофиза развиваются приблизительно в 10–12% случаев. Повторные операции переносятся больными тяжелее и осложнения после них развиваются в 2–3 раза чаще. Контроль течения заболевания проводят по следующему алгоритму: контрольное обследование через 6 мес после операции, включающее МРТ и КТ, определение параметров секреторной функции гипофиза с коррекцией заместительной терапии. Последующее обследование (если не нужно ранее) проводят через 12 мес и т.д.

Список литературы

10. Арапова С.Д., Трунин Ю.К., Касумова С.Ю., и др. Выбор метода лечения болезни Иценко–Кушинга // *Материалы Российской научно-практической конференции*. М., 2001.
11. Бабарина М.Б. Синдром «пустого» турецкого седла. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы // *Материалы Российской научно-практической конференции* / Под ред. акад. И.И. Дедова. М., 2001: 46–51.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002.
13. Вакс В.В. Неактивные опухоли гипофиза: роль опухоль-супрессорных генов в патогенезе, морфофункциональные особенности, клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс.... к.м.н. М., 2004.
14. Григорьев А.Ю. Осложнения в ранние сроки после операции у больных с аденомами гипофиза: Дисс. ... к.м.н. М., 2003.

15. Григорьев А.Ю., Зуев А.А., Воскобойников В.В., Кузнецов Н.С. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с акромегалией // *Нейрохирургия*. 2005; 3: 23-27.
16. Дедов И.И., Беличенко О.И., Мельниченко Г.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. М.: Медицина, 1997.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., 2004.
18. Кадашев Б.А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза / Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 1992.
19. Кирпатовская Л.К. Облучение пучком протонов в лечении опухолей гипофиза / *Нейроэндокринология*. Ярославль: ДИА-пресс, 1999: 485.
20. Коновалов А.Н., Никифоров А.С., Гусев Е.И. Клиническая неврология. / Под ред. акад. А.Н. Коновалова. М.: Медицина, 2004; 3 (1).
21. Лавин Н. Эндокринология. М.: Практика, 1999.
22. Марова Е.И. Актуальные проблемы нейроэндокринных заболеваний / материалы Российской научно-практической конференции. М., 2001.
23. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. Болезнь Иценко-Кушинга. Методическое пособие для врачей. М., 2000.
24. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у мужчин и женщин. Пособие для врачей. М., 2007.
25. Молитвословова Н.Н. Диагностика и лечение акромегалии / материалы Российской научно-практической конференции. М., 2001.
26. *Нейроэндокринология* / под ред. Е.И. Маровой. Ярославль: ДИА-пресс, 1999.
27. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / под ред. акад. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литттера, 2006.
28. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М., 2000.
29. Хирургия опухолей основания черепа / Под ред. А.Н. Коновалова. М., 2004.
30. Baxter J.D., Tyrell J.B. The adrenal cortex // Felig P., Baxter J.D., Broadus A.E., Frohman L.A., eds. *Endocrinology and Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1981: 385-510.
31. Beck-Peccoz P., Brucker-Davis F., Persani L. et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors // *Endocr. Rev.* 1996; 17: 610.
32. Beitagna X., Raux-Demay M.C., Guilhaume B., et al. Cushing's disease. In: Melmed S., ed. *The pituitary* // Cambridge:Blackwell. 1995; 478-545.
33. Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // *J Clin Endocrinol Metab*. First published ahead of print April 15, 2008 as doi:10.1210/jc.2007-2734.
34. Bochicchio et al. And the European Cushing's disease survey study group // *J. of Clin. Endocrinology et Metab*. 1995; 8 (11): 3114-3120.
35. Dusick J.R., Esposito F. et al. Avoidance of carotid artery injuries in transsphenoidal surgery with the doppler probe and micro-hook blades // *Neurosurgery* 2007; 60[ONS Suppl 2]:ONS-322-ONS-329.
36. Hall W.A., Luciano M.G., Doppman J.L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // *An. Intern.Med.* 1994; 120: 817-820.

37. Herder W.W., Zamberts S.W.J. *Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome* // *J. Clin. Endocr. and Metab.* 1995; 9 (2): 315-336.
38. Laws E.R., Sheehan J.P. *Pituitary surgery — a modern approach.* Karger, 2006.
39. Manning P.J., Evans M.C. and Reid I.R. *Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome* // *Clin. Endocrinol.* 1992; 36: 229-234.
40. Melmed S., Casanueva F.F. et al. *Guidelines for acromegaly management consensus* // *The Journal of Clinical Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (9): 4054-4058.
41. Merza Z. *Modern treatment of acromegaly* // *Postgrad Med J.* 2003 Apr; 79 (930): 189-93.
42. Molitch M.E. *Prolactinomas* // *The Pituitary* / Eds. by S. Melmed. — Cambridge, MA, Blackwell Science, 1995: 443-477.
43. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W. et al. *The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* // *Clin Endocrinol Metab.* May 2008; 93(5): 1526-1540.
44. Pocock N.A., Eise J.A., Dunstan C.R. et al. *Recovery from steroid induced osteoporosis* // *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 319-323.
45. Sethi D.S., Leong J.-L. *Endoscopic Pituitary Surgery* // Department of Otolaryngology, Singapore General Hospital, Outram Road, Singapore 169609, Republic of Singapore, *Otolaryngol Clin N Am*, 2006: 563-583.
46. Trappan K., Kovacs V., Laws E.A. et al. *Pituitary adenomas: current concept in classification, histopathology and molecular biology* // *The Endocrinologist* 1993; 3(3): 39-57.
47. Veldman R.G., Meinders A.E. *On the Mechanism of Alcohol-induced Pseudo-Cushing's Syndrome* // *Endocrine Reviews.* 1996; 17(3): 262-268.
48. Wada N., Kubo M. et al. *Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and postoperative course in women* // *Eur. J. Endocrinol.* 1996; 134: 583-587.
49. Wojchenberg B., Mondonca B., Ziberman B. et al. *Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome* // *Endocrine Reviews.* 1994; 15(6): 315-336.

Раздел 6. Синдром множественных эндокринных неоплазий

Бельцевич Д.Г.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (синдром Вермера)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН 1 типа) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью, обуславливающее возникновение доброкачественных или злокачественных островковых энтеропанкреатических опухолей, гиперплазию либо опухолевое поражение ОЩЖ, доброкачественных опухолей гипофиза, тимических и бронхиальных карциноидов, различных изменений в надпочечниках, опухолей кожи и др.

На начальных этапах развития заболевания с синдромом МЭН 1 типа сталкиваются врачи самых разных специальностей. В основном, клинические проявления обусловлены симптомами гиперпродукции гормонов опухолевыми клетками, реже и в более поздней фазе заболевания на первый план могут выйти симптомы, связанные с метастатическим поражением и синдромом сдавления (при опухолях гипофиза). Разнообразие типов опухолей, которыми проявляется синдром МЭН 1 типа, обуславливает значительную сложность диагностики на раннем этапе заболевания.

Эпидемиология

Причины избирательного опухолевого поражения различных органов при МЭН 1 типа до сих пор неизвестны.

Первичный ГПТ — наиболее частая эндокринопатия при МЭН 1 типа, и пенетрация признака к 50-летнему возрасту достигает почти 100%. Тем не менее, синдромом МЭН 1 типа обусловлены только 2–4% всех случаев первичного ГПТ.

Распространенность клинических проявлений островковых энтеропанкреатических опухолей варьирует от 30 до 75%, при аутопсии достигает 80%. Среди функционирующих опухолей описаны гастриномы, инсулиномы, глюкагономы, ВИП-омы, PP-клеточные опухоли, карциноиды поджелудочной железы.

На долю инсулином приходится до 75% всех опухолей островкового аппарата поджелудочной железы, до 5% всех инсулином выявляют при синдроме МЭН 1 типа. При синдроме Вермера инсулиномы встречаются в 23–29% наблюдений.

Гастриномы выявляют у 40% больных с синдромом МЭН 1 типа. В рамках МЭН 1 типа описаны до 25% всех наблюдений гастриномы.

Опухоли гипофиза при МЭН 1 типа встречаются в 10–60% случаев (широкий разброс данных обусловлен различиями пациентов и методов исследования). Две трети опухолей — микроаденомы менее 1 см. Любой тип опухоли передней доли гипофиза может быть ассоциирован с МЭН 1 типа, за исключением

истинной гонадотропиномы. Пролактинома встречается в 20% наблюдений. Сочетание соматотропиномы с пролактиномой, изолированная соматотропинома, гормонально-неактивные опухоли гипофиза встречаются в 5% наблюдений (каждая). Кортикотропинома встречается в 2% случаев, тиреотропинома в рамках МЭН 1 типа встречается казуистически редко.

При МЭН 1 типа выявляют карциномы тимуса и бронхов (около 2% каждый). У 10% больных встречается II тип энтерохромаффинноподобного карцинома желудка.

При МЭН 1 типа до 20–40% больных имеют изменения коры надпочечников (гормонально-неактивные опухоли, диффузная гиперплазия, аденокортикальный рак, гиперальдостеронизм).

Как кожные, так и висцеральные липомы встречаются у трети больных с МЭН 1 типа. Как небольшие, так и распространенные опухоли обычно мультицентричны и приводят к косметическому дефекту. Многочисленные лицевые ангиофибромы возникают у 40–80% пациентов с МЭН 1 типа, в половине наблюдений отмечается более 5 опухолей. Также встречаются коллагеномы.

Этиология

Ген, ответственный за возникновение синдрома МЭН 1 типа, расположен в хромосоме 11q13 и состоит из 10 экзонов. Он кодирует регион, который отвечает за производство пептида, состоящего из 610 аминокислот. Этот пептид получил название менин (*menin*). Менин присутствует главным образом в ядре клетки. В пределах одной семьи выявляются однотипные по локализации и характеру мутации.

Мутации, ассоциированные с МЭН 1 типа, разбросаны внутри и вокруг участка ДНК, с которого происходит открытое считывание менина; их принято обобщать в несколько типов:

- приблизительно 25% — нонсенс-мутации;
- около 45% — небольшие делеции;
- приблизительно 15% — небольшие инсерции;
- менее чем 5% — донор-сплайсинг мутации;
- приблизительно 10% — миссенс-мутации с изменением от 1 до 3 аминокислот в менине.

МЭН 1 типа обычно обусловлен исчезновением или видоизменением белка менина (*first hit*, или «первый удар»). Предположительно, общий механизм возникновения опухолей при МЭН 1 типа состоит в снижении функциональной активности белка менина в тех клетках, в которых этот белок проявляет свою противоопухолевую активность. «*First hit*» наследуется и присутствует в каждой клетке; проявляется же при начале функционирования опухоли. Это объясняется аутосомно-доминантным типом *предрасположенности к данному заболеванию определенных тканей*. В том случае, когда наличие *first hit* сочетается с потерей другой копии гена менина в соматических клетках (*second hit*, или второй удар), которая обусловлена потерей большого сегмента или всей 11 хромосомы, реализуется неопластическое (опухолевое) развитие этих клеток. Этот патогенетический механизм биаллельной инактивации мутации при МЭН 1 типа отражает феномен опухолевой супрессии в онкогенезе МЭН 1 типа. Аналогичная потеря функции обеих копий генов

при МЭН 1 типа находит отражение в четверти спорадических наблюдений. В этих наблюдениях как *first hit*, так и *second hit* происходят в соматических клетках. Аналогичные инактивирующие механизмы, характерные для обоих синдромов МЭН, обнаружены во всех опухолях МЭН 1 типа и в большинстве спорадических опухолей. В отличие от мутации *RET* при МЭН 2 типа, от характера мутации в гене менина клиническая агрессивность опухоли при семейном и спорадическом вариантах МЭН 1 типа не зависит.

Околощитовидные железы

Клинические проявления

ГПТ — обычно первое клиническое проявление МЭН 1 типа. Наиболее часто он дебютирует в возрасте 20–25 лет, что на 30 лет раньше среднего возраста заболевания спорадической формой ПГПТ. Костная масса у женщин с ГПТ при МЭН 1 типа значительно уменьшается к 35-летнему возрасту. У больных с ГПТ обычно выявляют заболевания мочевыводящей системы — камни в почках, мочеточнике и связанные с этим осложнения. Особенность течения гиперпаратиреоза при МЭН 1 типа состоит в относительно менее выраженном поражении скелета, проявления фиброзно-кистозного остеита довольно редки. Примерно в 60% наблюдений гиперпаратиреоз при МЭН 1 типа протекает бессимптомно, поэтому крайне важна его лабораторная диагностика.

Лабораторная диагностика

При поражении околощитовидных желез развивается гиперкальциемия, повышается концентрация ПТГ. При клинической картине гиперфункции других эндокринных желез, характерной для МЭН 1 типа, диагностика гиперпаратиреоза не должна вызывать затруднений. Исследование концентрации ПТГ при ГПТ у больных с МЭН 1 типа — наиболее важное исследование для диагностики опухолей ОЩЖ, важна роль этого исследования и в выявлении носителей синдрома МЭН 1 типа в семьях.

Топическая диагностика

Первичная дооперационная топическая диагностика опухолей околощитовидных желез при МЭН 1 типа не имеет большого значения из-за необходимости интраоперационной ревизии всех четырех желез. Дооперационная диагностика наиболее актуальна и необходима при повторных операциях. В этих случаях выполняют сцинтиграфию с ^{99m}Tc (основной метод), остальные исследования можно использовать в комбинации с ней (УЗИ, КТ и т.д.).

Лечение

Пациенты с МЭН 1 типа обычно имеют опухоли трех или всех четырех ОЩЖ. Эти опухоли несимметричны по величине и их следует считать независимыми аденомами. Гистологически наиболее часто выявляют гиперплазию главных клеток околощитовидных желез.

Объем операции дискутируется. Не следует проводить минимально инвазивные операции, так как при этом типе доступа невозможно осуществить полноценную ревизию всех четырех желез. Субтотальная паратиреоидэктомия с предельно-субтотальной тимэктомией из шейного доступа — первичный минимально необходимый объем операции из шейного доступа у пациентов с МЭН 1 типа. Показанием к превентивной тимэктомии при МЭН 1 типа во время первичной операции на ОЦЖ служит большая вероятность рецидива ГПТ при атипично расположенных ОЦЖ, а также возможность возникновения карциноида тимуса. Жизнеспособный остаток ткани одной околощитовидной железы можно сохранить одним из нескольких методов:

- на месте операции — около 50 мг наименее измененной железы с или без гистологического подтверждения паратиреоидной природы удаленных образований;
- в мышце предплечья — путем аутотрансплантации фрагмента одной из желез при тотальной паратиреоидэктомии.

Опытные специалисты в хирургии ОЦЖ докладывают о хороших результатах (~95% эупаратиреоза) при любом из вариантов этих операций. Поскольку даже после сохранения ткани ОЦЖ существует немалый риск послеоперационного гипопаратиреоза (5–10%), можно выполнить криоконсервацию ткани одной из ОЦЖ для проведения повторной аутотрансплантации. Через 8–12 лет после успешной субтотальной паратиреоидэктомии при МЭН 1 типа рецидив ГПТ отмечается в 50% эупаратиреоидных случаев. Молодой возраст пациента к моменту проведения операции на ОЦЖ ассоциирован с большей частотой повторных операций, что при МЭН 1 типа обусловлено, вероятно, длительным течением болезни.

Для предотвращения рецидива можно преднамеренно выполнить тотальную паратиреоидэктомию с пожизненной заместительной терапией аналогами витамина D. Пациента при этом необходимо заранее предупредить о значительно более высокой вероятности послеоперационного гипопаратиреоза в результате такого лечения. Определение концентрации ПТГ в диалоговом режиме во время любого варианта хирургического лечения (первичного или повторного) — наиболее перспективный метод для выявления остаточной опухолевой ткани ОЦЖ.

Агонисты кальций-чувствительных рецепторов (кальциймиметики) — новый исторический класс лекарств, непосредственно снижающих секрецию ПТГ и, по некоторым данным, уменьшающих рост опухолей ОЦЖ. Препараты активно исследуют и, возможно, их применение будет иметь важную роль в лечении ГПТ, в том числе и при МЭН 1 типа.

Поджелудочная железа

Клиническая картина

Гастронома

Синдром Золлингера–Эллисона характеризуется агрессивным течением язвенной болезни, являющейся следствием гиперсекреции гастрина. Отмечается высокая частота рецидивов после денервирующих желудок операций. Отличительной чертой может служить локализация язвы в дис-

тальном отделе двенадцатиперстной кишки или в начальном отделе тощей кишки. Около 30% больных страдают диареей, обусловленной большим количеством соляной кислоты, попадающей в начальные отделы тонкой кишки. В 20–40% при гастриноме в рамках МЭН 1 типа отмечено сочетание заболевания с ГПТ. Гиперкальциемия увеличивает высвобождение соляной кислоты париетальными клетками, что утяжеляет течение синдрома Золлингера–Эллисона.

В 80% наблюдений гастриномы имеют интрапанкреатическое расположение, в 20% локализируются в стенке двенадцатиперстной кишки. Дуоденальные гастриномы в подавляющем большинстве доброкачественные. Частота злокачественных поражений при островоклеточных опухолях поджелудочной железы при спорадических гастриномах составляет около 50%, при семейном варианте заболевания достигает 90%. Половина пациентов на момент установления диагноза имеют метастазы. До 1/3 пациентов с синдромом Золлингера–Эллисона, связанным с МЭН 1 типа, в конечном счете умирают вследствие метастатической болезни. К факторам плохого прогноза относятся:

- панкреатическая локализация опухоли;
- метастазы в лимфатические узлы, печень, кости;
- синдром эктопированной продукции АКТГ;
- высокая концентрация гастринина.

При МЭН 1 типа чаще, чем при спорадических формах выявляют мультицентричность гастрином поджелудочной железы. При наличии солитарной опухоли в других островках можно обнаружить диффузную гиперплазию, незидиобластозную микро- и макроузелковую гиперплазию. При семейных гастриномах чаще, чем при спорадических заболеваниях отмечается сопутствующая гиперпродукция гормонов — таких как инсулин, глюкагон, соматостатин, ВИП, панкреатический полипептид, СТГ и др.

Инсулинома

До 90% инсулином имеют диаметр менее 2 см. При семейной форме мультигормональная секреция встречается чаще, чем при спорадических формах заболевания — ~50% случаев. Клиническая картина при инсулиноме определяется гиперинсулинизмом и не имеет отличий между спорадической и семейной формами.

Гораздо реже, чем гастриномы и инсулиномы, при МЭН 1 типа встречаются глюкагономы, ВИП-омы, карциноидные опухоли.

Глюкагонома

Глюкагономы клинически характеризуются большими размерами (от 3 до 6 см), сахарным диабетом, снижением массы тела, мигрирующей некролитической эритемой, глосситом, стоматитом. От 1/2 до 2/3 глюкагоном оказываются злокачественными, и к моменту постановки правильного диагноза уже можно обнаружить метастазы в печень.

ВИП-ома

При ВИП-омах отмечается постоянная или интермиттирующая диарея. Также пациентов могут беспокоить кишечные колики, потеря массы тела, необъяснимая одной лишь диареей, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия.

Другие опухоли

Выявляются также опухоли, продуцирующие панкреатический полипептид. Клинических проявлений, связанных с гиперпродукцией этого гормона, не описано. Повышенная концентрация панкреатического полипептида сопутствует почти любой опухоли APUD-системы и поэтому считается универсальным маркером APUD-ом.

Лабораторная диагностика

Количество гормональных исследований, используемых для диагностики энтеропанкреатических опухолей, различно даже в среде опытных эндокринологов. Основной биохимический скрининг на наличие МЭН 1 типа и ассоциированных с ним опухолей включает определение концентрации глюкозы в крови, гастрина, инсулина, проинсулина, глюкагона и хромогранина А. Некоторым группам пациентов определяют концентрацию ВИП, содержание гастрина на фоне стимуляции и панкреатического полипептида. Ложноположительные результаты отмечают у больных:

- с высоким соотношением проинсулин/инсулин, которое может быть следствием инсулинорезистентности;
- при гипергастринемии, развившейся вследствие гипохлоргидрии.

Более детальное исследование включает определение кислотопродукции, содержания гастрина на фоне стимуляции у пациентов с подозрением на гастриному; 72-часовую пробу с голоданием для инсулиномы и т.д.

Топическая диагностика

К одним из наиболее достоверных методов выявления нейроэндокринных опухолей энтеропанкреатической зоны относится скинтиграфия с $\text{In}^{111\text{n}}$ -диэтиленetriамин-октреотидом для выявления рецепторов соматостатина; тем не менее, этот чувствительный метод недостаточен в оценке опухолевого процесса при МЭН 1 типа. Обоснование лечебной (в том числе хирургической тактики) основано на подтверждении топического диагноза другими методами (артериально-стимулированный забор крови, КТ, МСКТ, МРТ). Эндоскопическое УЗИ — наиболее чувствительный метод топической диагностики островково-клеточных опухолей, однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения его места в диагностическом комплексе при МЭН 1 типа.

Лечение

За исключением инсулиномы, все остальные опухоли островкового аппарата отличаются хорошим ответом на медикаментозное лечение. Ингибиторы протонного насоса и блокаторы H_2 -рецепторов (при гастриноме), и аналоги соматостатина (для других вариантов гормональной гиперсекреции) эффективно снижают выраженность клинических проявлений энтеропанкреатических опухолей при МЭН 1 типа.

При инсулиноме основным остается хирургическое лечение. Даже при затруднениях в постановке предоперационного топического диагноза, инсули-

нома достаточно хорошо выявляется при интраоперационной ревизии с использованием интраоперационного УЗИ. Отсутствует консенсус о мультицентричности инсулиномы при МЭН 1 типа. Дискуссия связана с тем, что возможно выявление нескольких ассоциированных опухолей с сомнительной, неуточненной гормональной активностью.

Предпочтительным вариантом лечения при спорадической, солитарной форме гастриномы также остается хирургическое удаление опухоли. Однако при МЭН 1 типа гастриномы мультицентричны и/или проявляются метастатической болезнью, поэтому роль хирургического лечения противоречива. В исследованиях с участием больших групп пациентов получены данные о 16% успешных хирургических операций по поводу гастриномы при МЭН 1 типа (непосредственно после операции). Через 5 лет доля таких больных уменьшается до 6%. В то же время при спорадическом варианте гастриномы аналогичные показатели составляют 45 и 40% соответственно. Большинство терапевтов предпочитают медикаментозное лечение больных с гастриномой при МЭН 1 типа, в то время как часть хирургов настаивают на проведении оперативного лечения.

Метастатическую болезнь выявляют у значительной части больных гастриномой с МЭН 1 типа, оперированных даже на доклинической фазе болезни без четких топических данных. Стандартным объемом хирургического вмешательства при гастриноме на фоне МЭН 1 типа считают обязательную дистальную резекцию поджелудочной железы независимо от топических данных, дополненную интраоперационным УЗИ и пальпацией мобилизованной головки и тела поджелудочной железы и пальпацией мобилизованной двенадцатиперстной кишки. Вместе с совершенствованием интраоперационного УЗИ многие хирурги ограничивают объем оперативного вмешательства энуклеацией опухолей. Удаление лимфатических узлов в зоне чревного ствола и печеночно-двенадцатиперстной связки остается обязательным. Расширенная панкреатодуоденальная резекция сопряжена с высоким риском осложнений. В каждом конкретном случае должны быть взвешены: показания к операции, вероятность успеха и опыт конкретного хирурга в этой области. Влияние резекции печени и печеночной лоэктомии при метастазах гастриномы на выживаемость пациентов находится в стадии изучения. Так же изучается влияние системной противоопухолевой и лучевой терапии при островковоклеточных опухолях.

Так же противоречивы подходы к хирургическому лечению бессимптомных островково-клеточных опухолей при МЭН 1 типа. Возможна тактика превентивной хирургии только опухолей более 3 см или активно растущих образований. Большинство авторов предлагают оперативное лечение при образованиях более 1 см. Так как основной целью лечения является предотвращение возникновения метастазов, хирургическое лечение в бессимптомных наблюдениях можно считать обоснованным.

Опухоли гипофиза

С синдромом МЭН 1 типа ассоциированы опухоли, продуцирующие ПРЛ, СТГ, АКТГ. При пролактиноме у женщин развивается синдром аменореи-галактореи, у мужчин — гипогонадизм. При кортикотропиоме наблюдается кли-

ника болезни Иценко–Кушинга, морфологически же отмечают изменения от диффузной гиперплазии до микро- и макроаденоматоза коры надпочечников. Избыточное выделение СТГ проявляется симптомами акромегалии. Увеличение опухоли в размерах вызывает нарушение зрения, выражающееся в латеральной (чаще всего) битемпоральной гемиянопии.

Периодическое гормональное мониторирование у больных, подозрительных в отношении МЭН 1 типа, должно включать определение базальной концентрации ПРЛ и ИФР-1, а также проведение МРТ. Ложноположительные результаты диагностики пролактиномы в основном связаны с недиагностированной беременностью, приемом препаратов, повышающих содержание в крови ПРЛ.

Тактика лечения опухолей гипофиза при МЭН 1 типа не отличается от таковой при спорадических случаях. Даже успешно пролеченные больные должны находиться в поле опухолевого скрининга из-за вероятности рецидива из резидуальной гипофизарной ткани.

Редкие проявления синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа

При МЭН 1 типа иногда диагностируют внекишечные карциноиды.

- Карциноиды тимуса встречаются в основном у мужчин, характерно бессимптомное их течение до самых последних стадий болезни, однако финальные клинические проявления карциноида тимуса более агрессивны, чем при спорадических наблюдениях.
- Карциноиды бронхов встречаются в основном у женщин. Для ранней диагностики карциноидов рекомендовано выполнение КТ или МРТ.
- Энтерохромаффинноподобный карциноид желудка II типа становится, как правило, находкой при эзофагогастродуоденоскопии, и обычно ассоциирован с МЭН 1 типа.

Опухоли обычно мультицентричны, размером менее 1,5 см. Данные о злокачественности внекишечных карциноидов при синдроме МЭН 1 типа в сравнении с другими опухолями весьма скудные. Внекишечные карциноиды редко проявляются гормональной гиперсекрецией. Из-за редкой встречаемости четких лечебных рекомендаций не выработано.

Поражение надпочечников может проявляться нефункционирующей аденомой коры, диффузной гиперплазией, адренокортикальным раком, гиперальдостеронизмом. Согласованных рекомендаций по лечению адренокортикальных изменений в рамках МЭН 1 типа нет.

Как кожные, так и висцеральные липомы отмечаются у трети больных с МЭН 1 типа. Чаще возникают лицевые ангиофибромы (до 80% пациентов с МЭН 1 типа). Опухоли кожи при МЭН 1 типа могут служить патогномичным признаком при диагностике бессимптомных вариантов течения заболевания.

Генетическая диагностика и определение опухолевой экспрессии

С учетом двухэтапного характера генетических нарушений при МЭН 1 типа выявление характерной мутации — весьма сложная и трудоемкая процедура.

В первую очередь анализируют спорадические случаи или пациентов с подозрительным или доказанным наследственным МЭН 1 типа. При генетическом исследовании клеток периферической крови идентифицируют специфическую герминальную мутацию *MEN1*. Диагностику осуществляют на лейкоцитарной ДНК, которая лучше отражает герминальные изменения. Мутацию определяют, как правило, в большинстве выявленных случаев семейного МЭН 1 типа. При подозрении на МЭН 1 типа у умершего можно определить наличие герминальной мутации при исследовании образцов ДНК из крови скончавшегося. Опухолевую ДНК невозможно использовать для определения герминальной мутации *MEN1*, так как в спорадических опухолях обнаруживается соматическая мутация данного гена. Последующий анализ ДНК других членов семьи упрощен определением выборочного известного фрагмента ДНК, который специфичен для этого семейства.

При квалифицированном генетическом исследовании остаются не выявленными лишь 10–20% мутаций у пораженных членов семей. Очевидно, что в этих наблюдениях отмечаются либо слишком большие по размеру делеции или повреждения нетестируемых участков генома, такие ошибки характерны для метода ПЦР-амплификации. В семьях с МЭН 1 типа с неидентифицированной герминальной мутацией в определении ответственного за мутацию участка может помочь изучение гаплотипа в расположении 11q13. Анализ гаплоидной ДНК требует для совместного анализа как минимум генетический материал еще двух пораженных членов семьи. При анализе гаплотипа можно исследовать и опухолевый материал, так как опухоль — это результат потери аллельности в 11q13. Если есть сомнения в принадлежности семьи к синдрому МЭН 1 типа, то можно протестировать генетическую связь между клиническими проявлениями и локализацией гена *MEN1*. Для статистической значимости такого результата необходим материал от 7 до 10 пораженных членов семьи. Поиск мутации и анализ гаплотипа затруднены в наблюдениях, где отмечаются впервые возникшие мутации.

При нерезультативном генетическом исследовании больных, имеющих 50% риск заболевания (первая степень родства) следует подвергнуть биохимическому скринингу для исключения носительства мутации *MEN1* гена — определить концентрацию ионизированного кальция, ПТГ, ПРЛ каждые 3 года.

Протокол опухолевого скрининга при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Периодический скрининг у пациентов из группы риска по МЭН 1 типа позволяет улучшить результаты лечения. Пенетрация всех признаков МЭН 1 типа по отношению к возрасту (то есть отношение числа носителей гена с клиническими проявлениями болезни к данному возрасту) около 0 у пациентов в 5-летнем возрасте и постепенно повышается до 50% к 20 годам. Скрининг включает исследование биохимической активности наиболее характерных опухолей. Самым ранним и излечиваемым проявлением МЭН 1 типа остается активная аденома гипофиза (начиная с 5-летнего возраста). Таким образом, скрининг начинают в раннем детстве и проводят регулярно в течение всей жизни. Выбор биохимических тестов для скрининга определяется целесообразностью, экономичностью и доступностью (табл. 6.1).

Таблица 6.1.

Программа скрининга больных с вероятным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

Опухоль	Возраст начала обследования, лет	Ежегодные биохимические тесты	Топические исследования 1 раз в 3 года
Аденома ОЩЖ	8	Концентрация ионизированного кальция, ПТГ	Нет
Гастронома	20	Базальная и секретин-стимулированная концентрация гастрина, желудочная секреция	Нет
Инсулинома	5	Гликемия, содержание иммуно-реактивного инсулина	
Другие энтеропанкреатические опухоли	20	Содержание хромогранина А, глюкагона, проинсулина	Сканирование с ¹¹¹ In-DTPA-октреотидом, КТ, МРТ
Опухоли передней доли гипофиза	5	Концентрация ПРЛ, ИФР	МРТ
Внекишечный карциноид	20	Нет	КТ

Список литературы

1. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Consensus. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 // *J Clin Endocrin&Metab.* 2001; 86 (12): 5658–5671.
2. Marx S.J. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, — New York: McGraw-Hill. 2001: 943-966.
3. Skogseid B., Oberg K., Eriksson B. et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I // *World J Surg* 1996; 20: 872–877.
4. Skarulis M.C. Clinical expressions of multiple endocrine neoplasia type 1 at the National Institutes of Health// *Ann Intern Med.* 1998; 129: 484–494.
5. Tonelli F., Spini S., Tommasi M. et al. Intraoperative PTH measurement in patients with MEN 1 syndrome and hyperparathyroidism// *World J Surg* 2000; 24: 556–563.
6. Silverberg S.J., Bone H.G., Marriott T.B. et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism// *N Engl J Med* 1997; 337: 1506–1510.
7. Norton J.A., Fraker D.L., Alexander H.R. et al. Surgery to cure the Zollinger–Ellison syndrome// *N Engl J Med* 1999: 341: 653–644.
8. Yu F., Venzon D., Serrano J. et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with longstanding Zollinger–Ellison syndrome// *J Clin Oncol.* 1999; 17: 615–630.
9. 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; 124: 1106–1114.
10. Bassett J.H.D., Forbes S.A., Pannett A.A.J. et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type I// *Am J Hum Genet* 1998; 62: 232–244.

Синдром множественных эндокринных неоплазии 2 типа

Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В., Герасименко О.А.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН 2 типа) — это аутосомно-доминантный наследственный злокачественный синдром, который в 50% случаев передается по наследству. Все три клинических подтипа МЭН 2 типа характеризуются наличием МРЩЖ. Клиническая манифестация и синдромы, ассоциированные с мутацией *RET*-гена при МЭН 2 типа, представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2.

Корреляция генотипа, фенотипа и агрессивности медуллярного рака щитовидной железы

Мутация	Экзон	Риск АТА ^о	Риск МРЩЖ ^б	Семейная форма МРЩЖ ^с	МЭН 2A ^д				МЭН 2B ^д		
					МРЩЖ	ППТ	ФЕО	Кожный амилоидный лихен	Болезнь Гиршпрунга	МРЩЖ	ФЕО
R321G ^е	1	A		+	H	-	-	-	-	-	-
531\9 дупликация пар оснований	8	A		+	H	-	-	-	-	-	-
532 дупликация ^е	8	A		+	?	-	-	-	-	-	-
C515S ^е	8	A		+	H	-	-	-	-	-	-
G533C	8	A		+	H	-	R	-	-	-	-
R600Q ^е	10	A		+	L	-	-	-	-	-	-
K603E ^е	10	A		+	L	-	-	-	-	-	-
Y606C ^а	10	A		+	?	-	-	-	-	-	-
C609F\R\G\S\Y	10	B	1	+	H	L	R	-	+	-	-
C611R\G\F\S\W\Y	10	B	2	+	H	L	R	-	+	-	-
C618R\G\F\S\Y	10	B	2	+	H	L	L	-	+	-	-
C620R\G\F\S\W\Y	10	B	2	+	H	L	L	-	+	-	-
C630R\F\S\Y	11	B		+	H	R	R	-	-	-	-
D631Y ^е	11	B		+	?	-	-	-	-	-	-
633\9 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	L	-	-	-	-
C634R	11	C	2	-	H	L	H	+	-	-	-
C634G\F\S\W\Y	11	C	2	+	H	L	H	+	-	-	-
634\12 дупликация пар оснований	11	B		+	H	L	-	-	-	-	-

Таблица 6.2. Окончание

Мутация	Экзон	Риск АТА ^а	Риск МРЦЖ ^б	Семейная форма МРЦЖ ^с	МЭН 2А ^д				МЭН 2В ^е		
					МРЦЖ	ПГПТ	ФЕО	Кожный амилоидный пигмент	Болезнь Гиршпрунга	МРЦЖ	ФЕО
635\инсерция ELCR; T636P	11	A		+	H	-	-	-	-	-	-
K666E ^г	11	A		+	HL	-	L	-	-	-	-
E768D	13	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
N777S ^г	13	A		+	L	-	-	-	-	-	-
L790F	13	A	1	+	H	R	R/L	-	-	-	-
Y791F	13	A	1	+	H	L	L	-	-	-	-
V804L	14	A	1	+	H	L	R	-	-	-	-
V804M	14	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
V804M+V778I ^г	13\14	B		+	H	-	-	-	-	-	-
V804M+E805K	14	D		-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+Y806C	14	D		-	-	-	-	-	-	H	H
V804M+S904C ^г	14\15	D		-	-	L	-	-	-	H	-
G819K ^г	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R833C ^г	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R844Q ^г	14	A		+	?	-	-	-	-	-	-
R866W ^г	15	A		+	H	-	-	-	-	-	-
A883F	15	D	3	-	-	-	-	-	-	H	H
S891A	15	A	1	+	H	R	R	-	-	-	-
R912P	16	A		+	L	-	-	-	-	-	-
M918T	16	D	3	-	-	-	-	-	-	H	H

^а Градация агрессивности МРЦЖ по АТА: уровень D — наивысший риск.

^б Риск агрессивности МРЦЖ по градации 7 Международного Семинара по МЭН: уровень 1 — высокий риск; 2 — более высокий; 3 — наивысший.

^с При наличии (+) семейной формы МРЦЖ в отсутствие ПГПТ и феохромоцитомы число членов семьи и продолжительность заболевания и длительность жизни переменны. Первоначально часть мутаций, считавшихся семейной формой МРЦЖ, фенотипически проявились, как МЭН 2А. Отсутствие (-) ассоциации мутации с семейной формой МРЦЖ указывает на малую вероятность появления изолированного МРЦЖ.

^д Фенотипическая пенетрантность признака: H — большинство; L — меньшинство; R — редко.

^е Мутации, количество сообщений по которым ограничено.

^г Фенотип проявляется утолщением роговичной части нерва.

^з Фенотип проявляется нейролеммомами слизистой оболочки.

МЭН 2 типа поражает приблизительно 1 из 30 000 человек. Этот синдром подразделяют на МЭН 2А (синдром Сиппла), семейную форму МРЦЖ и МЭН 2В (синдрома Горлина). Интересен тот факт, что мутация возникает *de novo* только в отцовском аллеле гена.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа

Это наиболее распространенный клинический подтип синдрома МЭН 2 типа, характеризуется тремя компонентами: МРЩЖ, феохромоцитомы и ПГПТ. Примерно у 90% носителей измененного гена *RET* развивается МРЩЖ, однако это зависит от мутации. Риск развития унилатеральной или билатеральной феохромоцитомы составляет до 57%, и у 15–30% носителей развивается ПГПТ. В подавляющем большинстве случаев МЭН 2А развивается вследствие мутации, влияющей на цистеиновый аминокислотный остаток, кодируемый триплетами нуклеотидов в кодонах 609, 611, 618 и 620 в 10 экзоне и (что наиболее распространено) в 634 кодоне 11-го экзона *RET*. Мутации в 634 кодоне *RET* могут также стать причиной возникновения *лихеноидного амилоидоза кожи* в некоторых семьях с МЭН 2А/семейной формой МРЩЖ. Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН 2А и без доказанной мутации *RET*. У пациентов с одним или двумя клиническими признаками МЭН 2А для точной постановки диагноза необходимо обнаружить мутацию *RET* или выявить клинические признаки МЭН 2А у других родственников первой степени родства. В отсутствие аутосомно-доминантного типа наследования или мутации *RET* для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов МЭН 2А.

Герминальную мутацию *RET* обнаруживают в 10–40% случаев болезни Гиршпрунга; она часто ассоциирована с семейными формами. Болезнь Гиршпрунга — это врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве. При этом заболевании делеции, вставки, миссенс и нонсенс-мутации выявляют на протяжении всего гена *RET*. Было установлено, что болезнь Гиршпрунга последовательно наследуется вместе с некоторыми активирующими мутациями при МЭН 2А и семейной форме МРЩЖ, правда с достаточной низкой пенетрантностью. У всех этих пациентов мутации были обнаружены в 10-м экзоне (см. табл. 6.2).

Семейная форма медуллярного рака щитовидной железы

Это вариант МЭН 2А с МРЩЖ во многих поколениях, но без феохромоцитомы или ПГПТ. Дифференциальную диагностику семейной формы МРЩЖ и синдрома МЭН 2А проводить достаточно трудно. Наиболее строгое определение семейной формы МРЩЖ — это наследуемая во многих поколениях форма МРЩЖ, у членов семьи которой отсутствует феохромоцитомы и ПГПТ. Менее строгое определение — наличие МРЩЖ у четырех членов одной семьи в отсутствие других компонентов МЭН 2А. Некоторые противоречия относительно данного синдрома основываются на точке зрения, что преждевременная диагностика семейной формы МРЩЖ в семье с небольшим числом случаев МРЩЖ может притупить внимание врачей и привести к позднему выявлению феохромоцитомы. Как правило, манифестация МРЩЖ при семейной форме наступает в более позднем возрасте, чем МЭН 2А, и характеризуется меньшей фенотипической пенетрантностью.

Доказано, что семейная форма МРЩЖ чаще всего ассоциирована с мутациями в 609, 611, 618 и 620 кодоне 10-го экзона, в 768 кодоне 13-го экзона и в 804 кодоне 14-го экзона. Если заболевание ассоциировано с мутацией в 634 кодоне 11-го экзона, то это почти никогда С634R и чаще всего С634Y. Опираясь на современные исследования генотипа и фенотипических проявлений, семейную форму МРЩЖ считают фенотипическим вариантом МЭН 2А с более низкой

пенетрантностью феохромоцитомы и ПГПТ. Такой вывод сделан на основании факта развития признаков МЭН 2А в некоторых семьях, в которых ранее предполагалось наличие семейной формы МРЦЖ.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2В типа

Это наиболее редкая и наиболее агрессивная форма МЭН 2 типа, при которой МРЦЖ развивается в раннем возрасте. Более чем в половине случаев причиной синдрома становится вновь возникшая герминальная мутация *RET*. Как и МЭН 2А, МЭН 2В ассоциирован с феохромоцитомой. Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при мутации *RET* в 918 кодоне — 12 лет. В двух группах пациентов с МЭН 2В, O'Riordain и соавт. и Lebouleux с соавт. определили средний возраст выявления феохромоцитомы — 23 (13–32) и 28 (17–33) лет, соответственно. МЭН 2В отличается от МЭН 2А отсутствием ПГПТ и наличием ряда пороков развития.

Фенотипические признаки при МЭН 2В

- Костно-мышечные нарушения:
 - марфаноподобная внешность;
 - «полая» стопа;
 - воронкообразная грудная клетка;
 - слабость проксимальных мышц.

Ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, конъюнктивы:

- миелинизация роговичного нерва;
- ганглионейроматоз и мальформация мочевого пузыря;
- интестинальный ганглионейроматоз.

Первоначальными проявлениями заболевания могут быть симптомы со стороны ЖКТ: рвота, дегидратация, возможна кишечная непроходимость, а также задержка роста. В одном из исследований у 90% пациентов с МЭН 2В была диагностирована патология толстого кишечника, проявляющаяся с рождения копростазом. У 2/3 пациентов развивается мегаколон и около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении. Менее чем у 20% детей МЭН 2В манифестирует характерным фенотипом в течение первого года жизни, тогда как у 86%, 61%, и 46% отмечается синдром сухого глаза, отставание в прибавке веса, нарушения питания, соответственно. Средний возраст клинической манифестации МРЦЖ составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН 2А. Мутация M918T (16-й экзон) присутствует у >95% пациентов с МЭН 2В, у 2–3% имеется скрытая мутация A883F в 15-м экзоне. Реже у пациентов с МЭН 2В имеется двойная мутация *RET*.

Генетическая диагностика

Исследование на носительство герминальной мутации *RET* позволяет провести дифференциальную диагностику спорадических случаев от наследственной формы МРЦЖ.

Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу (см. табл. 6.2) и клиническому течению. Это важно, так как пациенту часто требуется медицинское наблюдение и раннее выявление феохромоцитомы и ПГПТ, кроме того у родственников пациента может существовать

риск развития МРЦЖ. Обнаружение мутации *RET* может склонить к проведению профилактической тиреоидэктомии и интраоперационной ревизии околощитовидных желез. Приблизительно у 95% пациентов с МЭН 2А и МЭН 2В и у 88% больных с семейной формой МРЦЖ удается выявить мутацию *RET*. Кроме того, у 1–7% носителей очевидных спорадической формы выявляют мутацию *RET*, включая приблизительно 2–9% вновь возникших герминальных мутаций. Мутацию *RET* с высокой долей вероятности обнаруживают у пациентов с многофокусным поражением и/или с МРЦЖ в детском возрасте.

Показанная к исследованию герминальной мутации *RET*:

- первичная С-клеточная гиперплазия, МРЦЖ или МЭН 2 типа;
- отягощенный семейный анамнез в отношении МЭН 2 типа или семейной формы МРЦЖ;
- интестинальный ганглионейроматоз;
- кожный амилоидоз по типу красного плоского лишая;
- кожный зуд в верхней части спины;
- болезнь Гирпшрунга.

В идеальном варианте генетическое исследование на носительство мутации *RET* в любой семье начинают с пациента, у которого имеются симптомы МЭН 2 типа. При выявлении мутации *RET* в семье, генетическое исследование и консультирование предлагают всем родственникам первой линии родства. Риск передачи мутации по наследству составляет 50%. Дополнительный риск у членов семьи зависит от степени родства с носителем мутации. Наличие или отсутствие семейной мутации у родственников чрезвычайно важно для последующего ведения, в связи с чем некоторые эксперты настаивают на двукратном генетическом исследовании для окончательного подтверждения результата. В условиях, когда невозможно выполнить исследование на носительство мутации *RET* у больных членов семьи (ввиду смерти или других ситуаций), для установления причины заболевания генетическое исследование может быть предложено здоровым родственникам.

Методики исследования на носительство мутаций *RET*

Большинство генетических лабораторий обследуют пациентов на наличие мутаций в 5 наиболее часто мутирующих кодонах в 10 и 11 экзонах (С634R, С609, С611, С618, и С620). Кроме того, при отсутствии изменений проводят дополнительное секвенирование 13, 14, 15 и/или 16 экзонов; реже исследуют 8 экзон. Как правило, стоимость исследования тем больше, чем больше экзонов секвенируют. Несколько лабораторий секвенируют целиком кодирующую область *RET*, стоимость такого исследования существенно выше, к тому же исследование проводят в большем объеме, чем необходимо для большинства пациентов. Многие лаборатории используют двухэтапный анализ — вначале секвенируют наиболее подверженные мутациям участки экзонов; затем, по назначению лечащего врача и в том случае, если при первичном анализе мутация не была выявлена, проводят секвенирование оставшихся экзонов *RET*. При использовании этапных методов анализа существует риск пропустить редкие мутации.

Информирование пациента (или его законного опекуна) о риске наличия врожденной мутации *RET* у членов семьи в идеальном варианте должно быть выполнено в условиях генетической консультации. Уведомление должно вклю-

чать в себя информацию о тяжести заболевания, возможных методах лечения и профилактики. Пациенту следует сообщить о необходимости предупреждения потенциально подверженных заболеванию родственников. В свою очередь, врач не должен разглашать конфиденциальную информацию относительно генетического исследования или медицинского заключения без согласия пациента. В случае если пациент или его семья отказываются сообщить родственникам о наличии у них риска заболевания или предоставить результаты обследования или лечение для лиц, находящихся на иждивении, врач может обратиться в местный этический комитет по медицинским вопросам или к судебной системе.

Репродуктивные возможности у носителей мутации *RET*

У пациентов с МЭН 2 типа можно использовать как предимплантационную, так и пренатальную диагностику. Это позволяет заблаговременно выявить семейную мутацию *RET* при исследовании плода или эмбриона. Пренатальную диагностику выполняют в I или II триместрах при исследовании образца ворсинок хориона или материала амниоцентеза соответственно. Предимплантационная генетическая диагностика — технология, применяемая при экстракорпоральном оплодотворении. При этом выделяют единичные клетки эмбриона и исследуют их на наличие мутации *RET*. Непораженные эмбрионы переносят в полость матки. Следовательно, с помощью предимплантационной генетической диагностики можно потенциально избавить семью от заболевания посредством имплантации только тех эмбрионов, у которых отсутствует мутация *RET*. Роль предимплантационной генетической диагностики в случае заболевания с началом в зрелом возрасте остается спорной, данное исследование в основном применяют при синдромах с началом заболевания в молодом возрасте, с достоверным риском злокачественных новообразований и с ассоциированной заболеваемостью или смертностью. Предимплантационную генетическую диагностику можно провести пациентам с МЭН 2 типа и выявленной мутацией *RET*:

- при среднем возрасте манифестации заболевания до 30 лет;
- для мутаций АТА-В-D;
- при риске метастатического поражения МРЦЖ в первые месяцы жизни (при МЭН 2В);
- при риске фенотипической реализации сочетания >90% вероятности МРЦЖ и >57% вероятности феохромоцитомы.

Лечение

Медуллярный рак щитовидной железы

Профилактическая тиреоидэктомия

В это понятие входит тиреоидэктомия, проводимая пациентам с доказанной мутацией *RET*, но в отсутствии клинических проявлений, без узловых образований ЩЖ >5 мм и/или измененных лимфатических узлов (по данным УЗИ).

Пациенты с МЭН 2 типа, у которых при обращении выявляют пальпируемый МРЦЖ, имеют, как правило, плохой прогноз в отношении полного излечения.

На седьмом международном семинаре по МЭН была разработана классификация мутаций *RET* в зависимости от агрессивности МРЩЖ. Цель классификации состоит в том, чтобы предложить рекомендации по срокам профилактической тиреоидэктомии, предсказать определенный фенотип и установить, кто из пациентов нуждается в скрининге феохромоцитомы (таб. 6-3).

- АТА уровень D (АТА-D) мутаций означает самый высокий риск развития МРЩЖ. Данная мутация захватывает 883 и 918 кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестацией заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности.
- АТА уровень C (АТА-C) мутаций характеризуется более низким, но все еще существенным риском агрессивного течения МРЩЖ. Мутации обычно захватывают кодон 634.
- АТА уровень B (АТА-B) определяет еще более низкий уровень агрессивности МРЩЖ и включает в себя мутации *RET* в 609, 611, 618, 620, и 630 кодонах.
- АТА уровень A мутаций предопределяет наименьший риск развития МРЩЖ и его агрессивного течения. При сравнении с пациентами, у которых имеется АТА-B мутация, аналогичного возраста, у данной группы больных определяется более низкая концентрация кальцитонина, более низкая стадия опухолевого распространения, более высокая частота клинико-лабораторной ремиссии в том случае, если профилактическая тиреоидэктомия была выполнена до 4-летнего возраста. К АТА-A относят мутации *RET* в 768, 790, 791, 804, и 891 кодонах.

Помимо разделения на 4 уровня (A-D), имеются также определенные различия в течении МРЩЖ и развитии симптомов МЭН 2А между разными мутациями *RET* в пределах одного АТА уровня.

За исключением ситуаций наименьшего риска, пациентам с герминальной мутацией *RET* необходимо выполнить профилактическую тиреоидэктомию (табл. 6.3). На конференции МЭН 97 было утверждено, что показания к хирургическому лечению пациентов с МЭН 2 типа должны основываться на результатах генетического исследования мутации *RET*. Мутации *RET* уровня B-D по АТА ассоциированы с практически полной фенотипической пенетрантностью МРЩЖ в молодом возрасте и при наличии метастазирования характеризуются низкой вероятностью излечения и высокой смертностью. Было показано, что ранняя диагностика и хирургическое лечение МРЩЖ в этих группах риска по АТА достоверно влияют на ассоциированную с заболеванием смертность.

Мутации *RET* АТА-A включают в себя определенную группу фенотипов, характеризующихся поздним возникновением МРЩЖ и менее агрессивным его течением. Тем не менее, фенотипические проявления данной группы мутации *RET* гетерогенны и могут различаться при различных мутациях *RET*.

Таким образом, основная дискуссия в настоящее время затрагивает сроки проведения профилактической тиреоидэктомии в детском возрасте, вопрос о целесообразности выполнения хирургического лечения не обсуждается.

При принятии решения о времени профилактической тиреоидэктомии придерживаются следующих критериев:

- минимальный возраст ребенка с описанным в литературе метастатическим поражением;
- наиболее типичный возраст развития МРЩЖ при определенном генотипе;

Таблица 6.3.

Уровень риска МРЩЖ, разработанный Американской тиреоидной ассоциацией (АТА) по срокам диагностики, лечения и проведения профилактической тиреоидэктомии

Уровень риска АТА	Возраст исследования мутации <i>RET</i>	Возраст обязательно-го УЗИ	Возраст исследования концентрации сывороточного кальцитонина	Возраст выполнения профилактической тиреоидэктомии
D	Как можно раньше и в течение первого года жизни	Как можно раньше и в течение первого года жизни	В возрасте 6 мес, если хирургическое лечение не было выполнено	Как можно раньше, в течение первого года жизни
C	<3–5 лет	>3–5 лет	>3–5 лет	До 5-летнего возраста
B	<3–5 лет	>3–5 лет	>3–5 лет	Обсуждается вопрос проведения хирургического лечения до 5-летнего возраста. Хирургическое вмешательство может быть отложено до 5-летнего возраста при соответствии строгим критериям ^а
A	<3–5 лет	>3–5 лет	>3–5 лет	Хирургическое вмешательство может быть отложено до 5-летнего возраста при соответствии строгим критериям ^а

^а Нормальное содержание кальцитонина в сыворотке крови (базальное и после стимуляции), отсутствие патологических изменений по данным УЗИ шеи — обследование проводится ежегодно. Также учитывают менее агрессивный семейный анамнез по МРЩЖ и семейные предпочтения.

- результаты определения базальной/стимулированной концентрации кальцитонина в крови;
- данные ежегодного УЗИ шеи;
- возраст развития МРЦЖ у родственников;
- комбинация всех вышеперечисленных факторов.

Профилактическую тиреоидэктомию необходимо выполнять, в первую очередь, с целью предотвращения метастазирования. Кроме того, тиреоидэктомию, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции — процедуры, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и пареза голосовых связок.

Отсрочка тиреоидэктомии обосновывается безопасностью операции в более позднем детском возрасте ввиду технических трудностей у совсем маленьких пациентов, также в раннем детском возрасте лечение ятрогенного гипопаратиреоза представляет собой более трудную задачу. Тиреоидэктомию или паратиреоидэктомию у детей сопряжена с более высокой частотой осложнений, нежели у взрослых, и проходит с лучшими результатами при проведении опытными специалистами. Также несомненны преимущества отсрочки возможного ятрогенного гипопаратиреоза. Как правило, опытные хирурги отмечают сравнительно небольшое преимущество в отсрочке тиреоидэктомии до 3–5 летнего возраста.

Выполнение профилактической тиреоидэктомии у пациентов с МЭН 2В в течение первого года жизни необходимо выполнять строго в условиях высокоспециализированного медицинского стационара. Следует предпринять все возможные средства для предотвращения гипопаратиреоза. При проведении профилактической тиреоидэктомии в течение первого года жизни выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не обязательно, за исключением случаев, когда:

- выявлены метастазы в лимфатические узлы;
- размер узлового образования ЦЖЖ более 5 мм (независимо от возраста);
- базальная концентрация кальцитонина в крови больше 40 пг/мл у детей старше 6-мес.

Во всех этих случаях существует вероятность более распространенного процесса, который требует дальнейшего наблюдения пациента.

Как правило, найти пациента с МЭН 2В старше 1 года с узловыми образованиями ЦЖЖ менее 5 мм, отсутствием патологии со стороны шейных лимфатических узлов и концентрацией кальцитонина в крови менее 40 пг/мл практически невозможно. У большинства пациентов с МЭН 2В заболевание диагностируют позже и при обследовании определяют значительное повышение концентрации кальцитонина и очевидные метастазы в лимфатические узлы. Согласно исследованиям, при выполнении хирургического лечения у детей с МЭН 2В к 10-летнему возрасту, у 50% из них уже успевают возникнуть метастазы в шейные лимфатические узлы, в то время как у остальных отмечается персистенция или рецидив заболевания при долговременном наблюдении, и только у 25% пациентов сохраняется ремиссия.

Проведение профилактической тиреоидэктомии у пациентов с МЭН 2А или семейной формой МРЦЖЖ от 3 до 5 года жизни также следует осуществлять в условиях высокоспециализированного учреждения, выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не показано, за исключением случаев, когда:

- клинически или радиологически доказано наличие метастазов в лимфатические узлы;
- размер узлового образования ЩЖ более 5 мм (в любом возрасте);
- базальная концентрация кальцитонина в сыворотке крови >40 пг/мл.

У пациентов с МЭН 2А или семейной формой МРЩЖ старше 5 лет, при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при концентрации кальцитонина в крови <40 пг/мл, рекомендуют выполнить профилактическую тиреоидэктомию. Тем не менее нет доказательств в пользу профилактической лимфаденэктомии, потому что при концентрации кальцитонина менее 40 пг/мл метастазирование процесса не характерно. Метастазы в лимфатические узлы редко встречаются у пациентов до 11-летнего возраста (3%), также при их наличии хирургическое удаление приводит к стойкой ремиссии только у 1/3 больных, в то время как у 6% детей после центральной лимфаденэктомии отмечаются симптомы персистирующего гипопаратиреоза. В процессе хирургического вмешательства необходимо удалить всю ткань ЩЖ, в том числе бугорок Цукеркандля, пирамидальную долю, ткань верхних полюсов. Если базальная концентрация кальцитонина более 40 пг/мл, существует более высокий риск развития метастазов в лимфатические узлы, и необходимо дальнейшее обследование.

У пациентов с МЭН 2А, в случае семейного анамнеза ПГПТ или при наличии мутации *RET*, ассоциированной с достоверным риском ПГПТ, деваскуляризованные здоровые околощитовидные железы следует трансплантировать в мышцы предплечья.

МРЩЖ характеризуется высоким риском метастазирования в лимфатические узлы, в связи с чем выявлять метастазы лучше в ходе предоперационной подготовки или интраоперационно (при УЗИ шеи); повторное оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. Учитывая эти данные, большинство авторов рекомендуют выполнять тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

Феохромоцитома

Развитие феохромоцитомы в детском возрасте при МЭН 2 типа встречается редко. Феохромоцитомы при МЭН 2 типа — внутринадпочечниковые и доброкачественные. При наличии мутаций *RET* в кодонах 918 и 634 феохромоцитома была описана в литературе с 12-летнего возраста, среднее время манифестации — около 20 лет. При наличии мутаций класса АТА-В, включая мутацию в кодоне 609, самый молодой возраст манифестации феохромоцитомы составил 19 лет, тогда как самый молодой возраст при наличии мутации класса АТА-А составил 28 лет. При исследовании группы из 206 носителей мутации *RET* было показано, что пятый перцентиль возраста выявления феохромоцитомы при наличии мутаций *RET* приходился на четвертую и пятую декады жизни. Таким образом, ежегодный скрининг феохромоцитомы необходимо проводить с 12-летнего возраста у носителей мутации *RET* в кодонах 918, 634 и 630, и с 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах.

Определение содержания фракционированных метанефринов в плазме крови или в моче — наиболее точный метод скрининга феохромоцитомы. При МЭН 2 типа преимущественный тип опухолевой секреции — адреналиновый, в связи

с этим закономерно обнаружение высокой концентрации метанефрина как метаболита адреналина. При наличии венадпочечниковой феохромоцитомы, изолированном многократном повышении нормметанефрина при нормальной концентрации метанефрина диагноз МЭН 2 типа маловероятен.

При МЭН 2 типа любое образование в надпочечниках, выявленное топическими методами диагностики, следует трактовать как феохромоцитому. Концентрация метанефрина коррелирует с размером опухоли. При опухоли, выявленной при профилактическом наблюдении пациента с мутацией *RET*, размер образования, как правило, небольшой, с чем связано большое количество ложно-отрицательных результатов диагностики, основанной на определении концентрации метанефрина.

Учитывая высокий риск для плода и матери, женщины с мутацией *RET*, ассоциированной с МЭН 2 типа перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности как можно раньше должны быть обследованы лабораторно на наличие феохромоцитомы.

При выявлении феохромоцитомы необходимо провести хирургическое лечение после соответствующей предоперационной подготовки, лечение феохромоцитомы следует проводить перед хирургическим вмешательством по поводу МРЦЖ или ПГПТ, предпочтительно с помощью лапароскопической адреналэктомии. Хирургическое вмешательство с сохранением коркового вещества надпочечника можно рассматривать при двусторонней феохромоцитоме, однако пациент должен быть информирован о высокой вероятности (25–50%) местного рецидива. Высокая вероятность осложнений при повторных операциях на надпочечниках и возможность подбора качественной современной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности являются аргументами против органосохраняющей тактики.

Первичный гиперпаратиреоз

Развитие ПГПТ при МЭН 2 типа в детском возрасте происходит редко. В двух масштабных исследованиях пациентов с МЭН 2А, страдающих ПГПТ, средний возраст выявления заболевания составил 38 лет.

Обследование на наличие ПГПТ должно включать в себя определение концентрации общего или ионизированного кальция (с или без определения концентрации ПТГ в сыворотке крови). Обследование необходимо проводить:

- ежегодно, начиная с 8-летнего возраста, у носителей мутации *RET* в кодонах 630 и 634;
- ежегодно, начиная с 20-летнего возраста, у носителей других мутаций *RET* при МЭН 2А;
- периодически, начиная с 20-летнего возраста, при мутации *RET*, ассоциированной только с семейной формой МРЦЖ (см. табл. 6.2).

Хирургическое лечение

Для пациентов без предшествующих операций в области шеи и с выявленным ПГПТ к моменту планируемой тиреоидэктомии, хирургическое вмешательство по поводу ПГПТ можно выполнять по следующим протоколам:

- удаление только внешне увеличенных желез (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);

- субтотальная паратиреоидэктомия с оставлением одной или участка одной из околощитовидных желез *in situ* (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);
- тотальная паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией в мышцу предплечья.

Необходимо выполнять аутотрансплантацию околощитовидных желез в мышцу предплечья во всех случаях удаления околощитовидных желез, за исключением случаев с функционирующим аутотрансплантатом. Это связано с высоким риском повторных операций в области шеи (как правило, при рецидивирующем МРЩЖ), в процессе которых велика опасность повреждения ранее оставленных *in situ* околощитовидных желез, что приводит к стойкому гипопаратиреозу.

Медикаментозная терапия

Кальциймиметики повышают чувствительность рецепторов околощитовидных желез к внеклеточному кальцию, тем самым уменьшая секрецию ПТГ. В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была доказана способность кальциймиметика цинакальцета быстро и долговременно снижать концентрацию сывороточного кальция и ПТГ у пациентов с ПГПТ.

Медикаментозную терапию как вариант лечения ПГПТ при МЭН 2А можно рассматривать у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, ожидаемой малой продолжительностью жизни, и при персистирующем или рецидивирующем ПГПТ после одной или нескольких хирургических операций.

Генетическое консультирование

Обсуждаемые вопросы неспецифичны для любой семьи с наследственным онкологическим поражением. Перед генетическим тестом крови или другой ткани, дети, взрослые, родители детей должны быть информированы о смысле рекомендованного им генетического исследования. Необходимо проведение семинара о генетическом наследовании и вероятности передачи аутосомно-доминантного гена. Должны обсуждаться как риск, так и преимущества. Необходимо довести до сведения обследуемых информацию о возможной дискриминации в будущем при трудоустройстве, страховании жизни и здоровья, вопросах секретности среди родственников, о возможной ошибке генетического исследования, о потенциале высоких технологий в антенатальной генетической диагностике. Дополнительной темой обсуждения может стать лечение специфических злокачественных опухолей, эндокринно-метаболических расстройств, роль пожизненного наблюдения. Необходимо в полной мере использовать возможности психологической и духовной поддержки пациентов.

После проведения генетического тестирования следует провести уточняющую беседу по конкретным результатам. Если врач неопытен при проведении такой беседы, то ему необходимо изучение справочной литературы. Некоторые вопросы и ответы могут напрямую зависеть от общественных и национальных традиций.

Список литературы

1. Бельцевич Д.Г. По материалам I международного Симпозиума: Феохромоцитома: клинические рекомендации I международного Симпозиума (ISP). Bethesda, MD, США 2005 // Эндокринная хирургия. 2007; 1: 3–11.
2. Бельцевич Д.Г., Герасименко О.А., Фадеев В.В. и др. По материалам клинических рекомендаций Американской Тиреоидной Ассоциации (АТА) по медуллярному раку щитовидной железы // Клиническая эндокринология и тиреологика. 2009; 3: 7–14.
3. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина, С.В. Петрова. Казань, 2004; 7: 76-92.
4. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. М.: Медицина, 2001.
5. Akerstrom G., Hessman O., Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic of the pancreas in MEN 1// *Langenbecks Arch Surg.* 2002; 386 (8): 558–569.
6. Consensus. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001; 86 (12): 5658–5671.
7. Guller U et al. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test// *Ann Surg* 2006; 243: 102–107.
8. Kloppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumor biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract // *Best Pract.&Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19 (4): 507–517.
9. Lenders J.W. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // *JAMA* 2002; 287: 1427–1434.
10. Norton J.A., Kivlen M., Li M. et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors // *Arch Surg.* 1999; 138 (8): 859–866.
11. Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H. World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer, 2000.

Раздел 7. Современные методы лечения больных ожирением

Леонтьева М.С., Егоров А.В., Бутрова С.А.

Эпидемиология ожирения

Ожирение признано глобальной «неинфекционной эпидемией» конца XX — начала XXI века. По данным ВОЗ, избыточную массу тела имеют более 1,7 млрд взрослого населения планеты (около 7%), ожирением страдают более 312 млн человек.

Распространенность ожирения колеблется от 7,65% в Китае и Японии до 45% населения в США. Среди населения Европейского региона более половины взрослого населения имеют избыточный вес, а ожирение — до 23% мужчин и 36% женщин. Предполагают, что к 2010 году количество больных ожирением превысит 500 млн, а к 2025 году прогнозируют более чем двукратное увеличение их числа. В России, по предварительным данным, избыточную массу тела имеют более 55% трудоспособного населения, ожирение — 25%.

Ожирение связано с увеличением риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2), АГ, дислипидемии, ишемической болезни сердца (ИБС), синдрома ночных апноэ, некоторых форм злокачественных новообразований, заболеваний ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, бесплодия, стеатоза печени и многих других заболеваний. Ожирение служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений: сочетание ожирения с артериальной гипертензией увеличивает риск ИБС в 2–3 раза, инсульта — в 7 раз. Увеличение массы тела сопровождается снижением физической и умственной работоспособности, существенным ухудшением качества жизни больных и снижением ее продолжительности. От заболеваний, обусловленных ожирением, в мире ежегодно умирают более 2,5 млн человек.

С увеличением распространенности ожирения растет количество больных, страдающих морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] более 40). Морбидное (*morbid* от англ. — болезненный, то есть вызывающий болезнь) — это ожирение, сочетающееся с метаболическими нарушениям и/или тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, СД2, синдромом ночных апноэ, заболеваниями суставов, а также с серьезными проблемами психологического и социально-бытового характера. В развитых странах мира среди населения в возрасте 18–49 лет морбидное ожирение имеют от 2 до 6%. В США, например, избыточную массу тела имеют более 55% взрослого населения и каждый пятый из них страдает морбидным ожирением.

Ожидаемая продолжительность жизни при морбидном ожирении сокращается в среднем на 7–10 лет. У некурящих мужчин и женщин в возрасте 50 лет, имеющих ИМТ ≥ 40 , относительный риск смерти составляет 3,82 и 3,79, соответственно. Среди мужчин с морбидным ожирением в возрасте 25–30 лет смертность в 12 раз выше, чем у их сверстников с нормальной массой тела.

Среди больных морбидным ожирением выделяют наиболее тяжелую группу пациентов, имеющих чрезвычайно высокий риск смертельного исхода заболе-

вания и нуждающихся по жизненным показаниям в срочных мероприятиях, направленных на снижение массы тела. Это больные с так называемым «сверхожирением», с ИМТ, превышающим 50.

В развитых странах мира расходы на ожирение составляют 8–10% от годовых затрат на здравоохранение в целом. Ожирение приводит к удорожанию лечения практически всех ассоциированных заболеваний. Экономические затраты на лечение больных с ИМТ ≥ 35 в 3 раза выше, чем на лечение людей, имеющих нормальную массу тела.

Диагностика, классификация, клиническая картина ожирения

Ожирение — хроническое, гетерогенное, прогрессирующее при естественном течении заболевания; характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в организме: у мужчин более 10–15%, у женщин более 20–25% от массы тела.

Диагностику ожирения проводят по показателю ИМТ, который служит не только диагностическим критерием, но и показателем относительного риска развития сопутствующих ожирению заболеваний.

ИМТ рассчитывают путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (м)²:

$$\text{ИМТ} = [\text{масса тела (кг)}] \div [\text{рост (м)}^2].$$

У лиц с избыточно развитой мускулатурой (например, спортсменов), пожилых людей (старше 65 лет) ИМТ не вполне точно отражает содержание жира в организме, и в этих случаях для диагностических целей его не используют.

В зависимости от величины ИМТ определяют степень ожирения и риск ассоциированных заболеваний (табл. 7.1).

ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м² соответствует нормальной массе тела. При таких показателях ИМТ наблюдается наименьшая частота связанных с ожирением заболеваний.

ИМТ в пределах 25,0–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела или предожирении и уже повышенном риске развития сопутствующих заболеваний.

Таблица 7.1.

Классификация ожирения по показателю индекса массы тела (ВОЗ, 1997)*

Степень ожирения	ИМТ	Риск сопутствующих заболеваний
Ожирение I степени	30–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени (морбидное)	≥ 40	Чрезвычайно высокий

*Международная группа по ожирению ВОЗ (IOTF WHO), 1997.

Важное прогностическое значение в отношении риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний имеет не только ожирение как таковое и его степень, но и характер распределения жира в организме. Выделяют гиноидный, или ягодично-бедренный (нижний, форма груши) и абдоминальный,

или висцеральный (верхний, форма яблока) типы ожирения. Для гиноидного типа характерно отложение жира подкожно, преимущественно в области бедер и ягодиц. Для висцерального — отложение жира преимущественно в области живота. Тип ожирения определяют по окружности талии у лиц с ИМТ 25,0–35,0.

Окружность талии у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см свидетельствует об избыточном развитии жировой ткани в абдоминально-висцеральной области и служит диагностическим критерием висцерального ожирения (критерии IDF, 2005). Повышенное накопление висцерального жира — основной фактор риска сопряженных с ожирением метаболических заболеваний и маркер метаболического синдрома. Последний представляет собой совокупность кардио-метаболических факторов риска, приводящих в конечном счете к развитию СД2 и/или сердечно-сосудистым заболеваниям. К основным симптомам и проявлениям метаболического синдрома относятся: висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, ранний атеросклероз, нарушения гемостаза, а также нарушения пуринового обмена, синдром ночных апноэ, стеатоз печени и синдром поликистозных яичников. Для практических целей применяют следующую классификацию ожирения.

Этиопатогенетическая классификация ожирения

- Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное).
 - Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип),
 - Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
- Симптоматическое (вторичное) ожирение.
 - С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением).
 - Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского–Пехкранц–Фрелиха):
 - ◆ опухоли головного мозга;
 - ◆ диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
 - ◆ на фоне психических заболеваний.
 - Эндокринное:
 - ◆ гипотиреоидное;
 - ◆ гипооварияльное;
 - ◆ заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
 - ◆ заболевания надпочечников.
 - Ятрогенное (обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов).

По характеру течения ожирение может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным.

Основная жалоба, предъявляемая больными — избыточная масса тела. Другие жалобы и симптомы обусловлены, как правило, ассоциированными с ожирением заболеваниями: головные боли, сухость во рту, жажда, повышенное потоотделение, одышка при физической нагрузке и в покое, отечность нижних конечностей, храп во сне, сонливость днем, боли в суставах и позвоночнике, нарушения менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин и т.д.

Патогенез ожирения

Развитие ожирения обусловлено взаимодействием предрасполагающих генов и внешних факторов: избыточного питания и малоподвижного образа жизни, приводящих к нарушениям энергетического баланса. Если количество потребляемой пищи эквивалентно энергетическим потребностям организма, сохраняется энергетический баланс; при нарушении этого равновесия в сторону преобладания потребляемой энергии над энергозатратами — развивается ожирение.

Регуляция энергетического обмена сложна, и баланс между потреблением и расходом энергии поддерживается взаимодействием сложных регулирующих систем. Нарушения в любом звене этой системы влекут за собой нарушение существующего равновесия и приводят к нарастанию массы тела и развитию ожирения. Ключевые центры, регулирующие потребление пищи и энергетический баланс, расположены в гипоталамусе. Одни нейромедиаторы и гормоны гипоталамуса (нейропептид Y, агути-подобный пептид, норадреналин [$\alpha 2$ -адренорецепторы], β -эндорфин, соматолиберин, галанин, грелин, соматостатин) усиливают аппетит, другие (прооциомеланокортин, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, норадреналин [$\alpha 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторы], серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, тиролиберин) снижают потребление пищи. Увеличение массы тела может быть обусловлено нарушением синтеза, продукции и взаимодействия этих биологически активных субстанций.

Как свидетельствуют исследования и клинические наблюдения, практически у всех пациентов с ожирением нарушен правильный пищевой стереотип, то есть имеются те или иные нарушения пищевого поведения, проявляющиеся повышенным аппетитом, сниженной насыщаемостью, редкими и обильными приемами пищи преимущественно вечером, повышенной тягой к сладкому, жирному. О значимости нарушений пищевого поведения в распространенности ожирения свидетельствуют данные зарубежных исследователей, показавших, что в развитых странах этот показатель коррелирует с увеличением размеров порции и объема потребляемой пищи. Практически у всех пациентов с ожирением в той или иной степени выражено экстернальное пищевое поведение, характеризующееся повышенной реакцией на пищевые внешние стимулы — вид и запах пищи, рекламу пищевых продуктов и т.д. Человек с экстернальным пищевым поведением принимает пищу всегда, когда он ее видит, когда она ему доступна. И, как правило, в этих случаях повышенный аппетит сочетается с неполноценным чувством насыщения.

Другим нарушенным пищевым стереотипом у больных ожирением является эмоциогенное пищевое поведение или гиперфагическая реакция на стресс. Стимулом к приему пищи становится эмоциональный дискомфорт. Человек с эмоциогенным пищевым поведением, «заедает» свои неприятности так же как человек, привыкший к алкоголю, их запивает. Несколько реже встречаются пароксизмальная форма эмоциогенного пищевого поведения (компульсивное пищевое поведение) либо переедание с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды). При компульсивных пищевых приступах происходят эпизоды резкого переедания в течение короткого периода времени (не более 2 ч) не менее двух раз в неделю с потерей контроля за приемом пищи. Больные с

синдромом ночной еды не принимают пищу в первую половину дня, испытывают сильное чувство голода к вечеру, приводящее к значительному перееданию в это время суток. Часто в таких случаях неконтролируемое употребление большого количества пищи чередуется с периодами резкого ограничения приемов пищи, что нередко ведет к эмоционально-личностным расстройствам, чаще всего тревожно-депрессивным, депрессивным и ипохондрическим синдромам. Нарушения в психической сфере обычно сочетаются с нарушениями сна, психовегетативными синдромами.

Несомненно, что окружающая среда, условия жизни, особенности воспитания, традиции играют определяющую роль в формировании пищевого поведения. По мнению ведущих исследователей, проблемы ожирения, взаимосвязь нарушений пищевого поведения с пограничными психическими расстройствами определяют клиническую картину, детерминирующую развитие морбидного ожирения, хотя эта область до настоящего времени остается недостаточно изученной. Невыяснены также и особенности специфических для ожирения невротических расстройств, возникающих психогенно в ответ на прогрессирующее ожирение и изменение внешнего вида, который становится для больных хронической «аутопсихотравмой», способствующей возникновению дисморфобических реакций, симптома «зеркала», избегания взвешивания.

Психические расстройства, формирующиеся у больных морбидным ожирением, характеризуются спектром пограничных состояний от отдельных психогенных реакций до стойких аффективных расстройств, а также навязчивых состояний и сверхценных переживаний, возникающих параллельно с изменением внешнего облика. По мере прогрессирования заболевания (при морбидных формах ожирения) происходит усложнение структуры психопатологических проявлений путем присоединения к невротическим и личностным формам реагирования стойких самотогенных и неврозоподобных расстройств, преимущественно астенической структуры.

В системе диагностики пограничных психических расстройств у больных морбидным ожирением основное значение имеет выявление уровня нарушения пищевого поведения, являющегося одним из критериев, определяющих показания и противопоказания к тем или иным видам лечения. Относительным противопоказанием к оперативному лечению считают констатацию патологического пищевого поведения, достигающего степени булимии, так как в силу патологического стереотипа питания — в этих случаях возможны тяжелые послеоперационные осложнения в форме неукротимой рвоты с последующими нарушениями водно-солевого обмена. Операция в этих случаях допустима лишь по жизненным показаниям (соматические заболевания как осложнения морбидного ожирения).

В последние годы пристальное внимание в изучении механизма развития ожирения и его осложнений уделяют роли самой жировой ткани, представляющей скопление жировых клеток или адипоцитов, располагающихся во многих органах. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань, последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов, и отвечает за теплопродукцию. Бурая жировая ткань встречается в основном у детей и некоторых животных. Белая жировая ткань широко распространена в организме человека, располагается под кожей и в висцеральной области (в большом и малом

сальниках, брыжейке тонкой и толстой кишки, забрюшинной клетчатке), и является основным энергетическим депо в организме взрослого человека. У каждого человека размеры жировых клеток и их количество широко варьируют. При ожирении происходит как гипертрофия адипоцитов, так и увеличение их числа.

Обнаружение секреции жировой тканью биологически активных молекул — адипоцитокинов, обладающих эндо-, пара- и аутокринными эффектами, позволило считать ее эндокринным органом, играющим ключевую роль в регуляции адекватности и специфики отложения жира в организме, различных метаболических процессов в нем, энергетического баланса и гомеостаза всего организма в целом.

Белая жировая ткань служит основным местом синтеза лептина — многофункционального гормона пептидной природы. Адипоциты секретируют лептин в количествах, пропорциональных массе жировой ткани. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и связанном с белком состоянии, транспортируется в цереброспинальную жидкость, а в гипоталамусе связывает и активирует специфические рецепторы, участвующие в регуляции энергетического обмена. Через взаимодействие с нейропептидом Y и другими нейротрансмиттерами, контролирующими потребление пищи (агутиподобный белок, меланокортины и др.), лептин участвует в регуляции пищевого поведения, способствуя снижению потребления пищи и, соответственно, массы тела. Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин может также снижать потребление энергии и увеличивать ее расход.

Присутствие рецепторов лептина не только в гипоталамусе, но и периферических органах и тканях (жировой, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, простате, почках, легких, плаценте) свидетельствует о том, что лептин обладает не только центральными, но и разнообразными периферическими эффектами — влияет на гемопоэз, ангиогенез, иммунные реакции, уровень артериального давления, метаболизм костной ткани и др. Важнейшая функция лептина состоит в антистеатогенном действии — он активирует окисление жирных кислот в мышцах и печени, предотвращая тем самым развитие липотоксикоза.

После открытия лептина была предложена гипотеза патогенеза ожирения. Согласно ей, у лиц с ожирением существует либо абсолютный дефицит лептина, либо аномалии его продукции, а также аномалии либо структуры непосредственно гормона, либо аномалии его рецепторов. Действительно, были описаны большие с аномалиями в структуре генов, кодирующих образование лептина, либо рецепторов к нему. Однако, как впоследствии выяснилось, у большинства лиц с ожирением концентрация лептина в крови повышена и имеется лептинорезистентность, препятствующая реализации его эффектов. Потеря чувствительности к лептину, предположительно, оказывается результатом либо нарушения передачи его сигнала, либо прохождения лептина через гематоэнцефалический барьер.

Жировая ткань синтезирует фактор некроза опухолей- α (ФНО α), обладающий преимущественно ауто- и паракринными эффектами и имеющий большое значение для развития инсулинорезистентности, преимущественно в жировой ткани. В печени ФНО α влияет на поглощение и метаболизм глюкозы, окисление жирных кислот. Экспрессия ФНО α увеличивается при ожирении и синдроме

инсулинорезистентности. При ожирении ФНО α играет важную роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1.

Жировая ткань также продуцирует ИЛ-6, содержание которого увеличивается пропорционально массе жира. ИЛ-6 служит ауто- и паракринным регулятором функции адипоцитов, в печени способствует развитию инсулинорезистентности, стимулирует образование С-реактивного белка. ИЛ-6 играет важную роль в энергетическом гомеостазе: при его недостаточности у экспериментальных животных развивается ожирение и связанные с ним метаболические нарушения. ИЛ-6 стимулирует активность гипоталамо-гипофизарной системы и термогенез.

Ожирение сопровождается снижением секреции адипоцитами полипептида адипонектина, обладающего протективным действием в отношении развития инсулинорезистентности, а также противовоспалительными и антиатерогенными эффектами. Адипоциты продуцируют ряд компонентов РАС: ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I и II, рецепторы ангиотензина 1 и 2 типа, АПФ. РАС воздействует на процессы адипогенеза, развитие инсулинорезистентности и АГ при ожирении. Адипоциты секретируют также ингибитор активатора плазминогена-1 — основной регулятор фибринолитической системы; а также резистин, влияющий на гомеостаз глюкозы, ИФР-1, ПРЛ.

Таким образом, жировая ткань как многофункциональный эндокринный орган оказывает глубокие и разнообразные воздействия на организм. Развивающиеся эндокринные и метаболические изменения по мере развития ожирения нарушают энергетический гомеостаз. Причем при ожирении увеличивается не только продукция адипокинов, но и изменяется их биологическая активность. Профиль секреции адипокинов определяется метаболическими потребностями организма (характером питания, уровнем стресса, физической активностью, репродуктивной активностью), а также формируется в зависимости от степени и особенностей распределения жировой ткани. При постоянном избыточном поступлении энергии развивается дисфункция жировой ткани, которая и лежит в основе прогрессирования ожирения и возникновения совокупности метаболических нарушений и заболеваний, сопровождающих избыточное накопление жира в организме.

Из сигналов, поступающих из ЖКТ, важную роль в регуляции потребления пищи играет секретируемый париетальными клетками желудка гормон пептидной природы — грелин. Грелин сигнализирует о голодании, тем самым способствуя увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела, то есть проявляет свойства орексигенного гормона. Центральное действие грелина опосредуется нейронами гипоталамуса, вовлеченными в регуляцию пищевого поведения. У человека концентрация грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после, таким образом, грелин служит сигналом для инициации приема пищи. При ожирении концентрация грелина снижается. Однако у тучных людей постпрандиальное снижение содержания грелина отсрочено по времени, что, по-видимому, вносит определенный вклад в развитие ожирения. Интересно, что после хирургических методов лечения морбидного ожирения (в частности, шунтирования желудка) концентрация грелина в крови снижается до нижних границ чувствительности метода, тогда как при ограничении калорийности питания наблюдается значительное его повышение, приводящее к увеличению чувства голода. Помимо непосред-

твенного участия в регуляции метаболизма грелин регулирует поступление и использование питательных веществ опосредованно благодаря его эффектам на продукцию гормона роста.

В патогенезе развития ожирения важную роль играет снижение энергозатрат организма, обусловленное недостаточной физической активностью.

Лечение

Основные принципы лечения ожирения

Ожирение — хроническое заболевание с частыми рецидивами, требующее пожизненного лечения и длительного наблюдения.

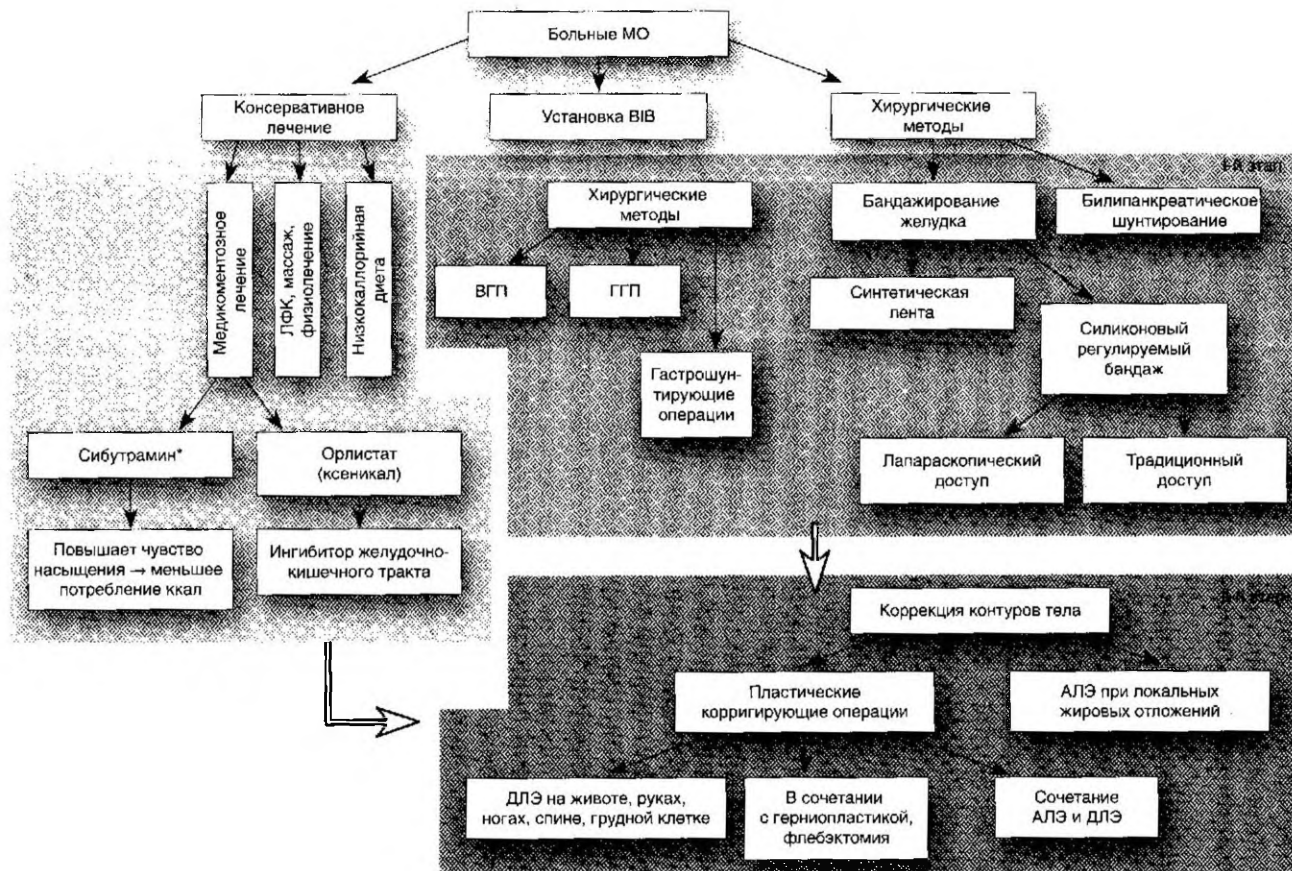
Один из основных принципов лечения ожирения заключается в умеренном и поэтапном снижении массы тела. Именно такая тактика лечения позволяет избежать рецидива заболевания и более эффективно контролировать процесс лечения. Оптимальным считают постепенное умеренное снижение массы тела (не более, чем на 1 кг в неделю), направленное не только на улучшение антропометрических показателей, но и непереносимое улучшение течения, замедление прогрессирования сопутствующих метаболических нарушений и/или заболеваний, и длительное удержание достигнутых результатов. То есть, успешным можно считать только такое лечение, которое приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Для этого в большинстве случаев достаточно снижения массы тела на 10% исходной за 6–9 мес лечения — первый этап лечения. Второй этап направлен преимущественно на удержание достигнутых результатов лечения.

Существуют разработанные алгоритмы ведения больных ожирением в зависимости от ИМТ. Однако они не исчерпывают все случаи, встречающиеся на практике, поэтому оптимальный результат можно получить только по индивидуально разработанным комплексным программам по коррекции массы тела и ассоциированных с ожирением заболеваний. Определяющим же в выборе тактики и характера лечения остается степень выраженности ожирения, наличие коморбидных нарушений и/или заболеваний, длительность заболевания, предшествующий опыт лечения, личностные особенности пациента, его образа жизни, питание, возраст.

В наиболее интенсивном лечении нуждаются больные с морбидным ожирением, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, поскольку они имеют высокий риск развития осложнений и смерти. Алгоритм лечения пациентов с морбидным ожирением приведен на *рис. 7.1*.

Первый этап лечения больных морбидным ожирением состоит в снижении избыточной массы тела и ее стабилизации, а также ликвидации или переводе в более легкие степени тяжести конкурирующих и сопутствующих ожирению заболеваний различными методами. Это могут быть консервативные мероприятия: низкокалорийное питание в сочетании с лекарственной и психотерапией. По показаниям и при безуспешности консервативной терапии пациентам на первом этапе лечения можно выполнять бариатрические операции.

После снижения и стабилизации массы тела для ликвидации возникающих в процессе похудения кожно-жировых лоскутов в различных областях



* К моменту публикации книги препарат не используется в США и Европе

Рис. 7.1. Алгоритм лечения пациентов с морбидным ожирением (схема).

тела, удаления локальных жировых отложений, больным показан второй этап лечения — выполнения пластических корригирующих операций в различных сочетаниях (дерматолипэктомии, аспирационной липэктомии, герниотомии, абдоминопластики), улучшающих качество жизни пациентов.

Консервативные методы лечения ожирения

Немедикаментозное лечение ожирения включает в себя диетотерапию, аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию.

Коррекцию питания пациента проводят на основании анализа дневника питания и индивидуального подсчета калорийности суточного рациона по специальной формуле с учетом массы тела, пола, возраста и физической активности.

■ Суточный рацион (в ккал) для женщин:

- 18–30 лет: $(0,0621 \times \text{масса тела в килограммах} + 2,0357) \times 240$;
- 31–60 лет: $(0,0342 \times \text{масса тела в килограммах} + 3,5377) \times 240$;
- старше 60 лет: $(0,0377 \times \text{масса тела в килограммах} + 2,7545) \times 240$.

■ Суточный рацион (в ккал) для мужчин:

- 18–30 лет: $(0,0630 \times \text{масса тела в килограммах} + 2,8957) \times 240$;
- 31–60 лет: $(0,0484 \times \text{масса тела в килограммах} + 3,6534) \times 240$;
- старше 60 лет: $(0,0491 \times \text{масса тела в килограммах} + 2,4587) \times 240$.

При низком уровне физической активности пациента (умственная, сидячая, домашняя нетяжелая работа) полученный результат умножают на коэффициент 1; при умеренной физической активности (работа, связанная с ходьбой, занятия физкультурой не менее 3 раз в неделю) — на коэффициент 1,3; при высокой физической активности (тяжелая физическая работа, занятия спортом) результат умножают на коэффициент 1,5. Полученная калорийность суточного рациона обеспечит физиологическую потребность организма в энергии.

В настоящее время широкое распространение получила рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью и ограничением потребления жира до 25–30% калорийности рациона. Для снижения массы тела калорийность суточного рациона уменьшают на 500 ккал от физиологической потребности организма. При исходно высоком суточном калораже калорийность рациона уменьшается постепенно (по 500 ккал каждые 1–2 нед) до рекомендуемой нормы калорий. Нижний порог ограничения калорийности суточного рациона у женщин — 1200 ккал, у мужчин — 1500 ккал.

Баланс основных макронутриентов распределяется следующим образом: потребление жира до 25–30% от нормы суточной калорийности, в том числе насыщенных жиров не более 8–10%; белков до 15%; углеводов до 60%; важно, чтобы содержание клетчатки составляло не менее 20–25 г/сут.

Рекомендуют дробный прием пищи — 3 основных и 2 дополнительных приема, ужин должен быть не позднее, чем за 3–4 ч до сна и его калорийность не должна превышать 20% от суточной нормы калорий. При составлении рациона особое внимание обращают на имеющиеся у пациента сопряженные заболевания. Так, больным с дислипидемией рекомендуют гиполлипидемическую диету, ограничение поступления холестерина с пищей менее 250–300 мг/сут. Больным с артериальной гипертензией ограничивают потребление соли до 5 г в день. Исключаются также соленья, овощные консервы, бульонные кубики и супы

быстрого приготовления. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуют продукты богатые калием, магнием. Много калия содержится в абрикосах, сливах, черной смородине, запеченном картофеле, сухофруктах. В рацион включают овсяную, пшеничную, перловую каши, приготовленные на воде или обезжиренном молоке. Больным с нарушениями углеводного обмена исключают из рациона продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (конфеты, шоколад, сахар, соки и другие сладости).

Рекомендуется употребление свежих овощей и фруктов (более 400 г) в день, продуктов, содержащих большое количество балластных веществ; ограничение продуктов, содержащих явные и скрытые жиры. Все изменения в питании вводят постепенно и согласуют с больным. Потребление жидкости регулируют в зависимости от характера сопутствующих заболеваний. Обычно рекомендуют потреблять около 1,5 л жидкости в день, включая супы, соки, фрукты и т.д.

Однако изменение образа жизни и формирование новых привычек питания — довольно сложный процесс. Эффективность участия больного в лечении зависит от его мотивации, уровня знаний, навыков самоконтроля. Поэтому важнейшей составляющей лечения становится поведенческая терапия (обучение больных). Обязательной составляющей лечения должна быть также регулярная физическая активность, умеренной интенсивности, 5–6 раз в неделю по 30–40 мин (ходьба, плавание и т.п.).

Фармакотерапию используют в комплексе с немедикаментозными методами лечения ожирения. Медикаментозное лечение показано пациентам с ИМТ >30 кг/м², однако, при наличии факторов риска, сопряженных с ожирением (дислипидемия, артериальная гипертензия и т.п.), фармакопрепараты назначаются при ИМТ >27 кг/м². Фармакотерапия позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и достигнуть более эффективного снижения массы тела и ее поддержания в течение длительного периода времени. Фармакопрепараты для лечения ожирения не назначают детям, беременным и лактирующим женщинам, больным старше 65 лет. При выборе фармпрепарата учитывают стиль питания пациента, имеющиеся сопутствующие метаболические нарушения и заболевания. Из фармакопрепаратов на сегодняшний день по данным клинических исследований только *сибутрамин* и *орлистат* показали свою эффективность и безопасность при длительном лечении ожирения.

Сибутрамин — препарат центрального действия, тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга, сохраняя за счет этого более длительное взаимодействие этих нейротрансмиттеров с постсинаптическими рецепторами. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, то есть усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии благодаря снижению количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Основные побочные эффекты препарата — сухость во рту, запоры, бессонница, повышение артериального давления, учащение сердцебиения — слабо выражены и носят преходящий характер. Сибутрамин не назначают при психических заболеваниях, некомпенсированной АГ, ИБС и нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности, феохромоцитоме, глаукоме, одновременно с ингиби-

торами моноаминоксидазы и психотропными препаратами, а также тяжелых поражениях печени и почек. Начальная доза препарата составляет 10 мг однократно утром. Если потеря массы тела за 4 нед составляет менее 2,0 кг, то при хорошей переносимости сибутрамина дозу можно увеличить до 15 мг. Прием препарата прекращают, если за 3 мес лечения масса тела снизилась менее чем на 5% от исходной. Необходимо помнить о важности контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений при применении сибутрамина. Препарат помогает больным в формировании правильных привычек питания, длительность приема препарата не менее 3–6 мес, разрешено применять длительно — в течение 2 лет.

Орлистат — препарат периферического действия, работающий в пределах ЖКТ и не обладающий системными эффектами. Он ингибирует желудочно-кишечные липазы, предотвращая таким образом всасывание до 30% жиров, поступающих с пищей. Орлистат также уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что снижает растворимость и последующее всасывание холестерина, способствуя тем самым уменьшению гиперхолестеринемии. Препарат не оказывает негативного влияния на другие ферменты (амилазу, трипсин, химотрипсин и фосфолипазы). После отмены препарата активность липазы восстанавливается. Уменьшая всасывание жиров пищи, орлистат снижает поступление энергии, что приводит к потере массы тела. Орлистат принимают по одной капсуле во время или в течение 1 ч после каждого основного приема пищи, содержащей жиры, но не более 3 раз в день. Длительность приема орлистата не менее 3–6 мес, доказана безопасность его применения в течение 4 лет. Препарат не назначают при синдроме хронической мальабсорбции, холестазах, повышенной чувствительности к препарату или любым компонентам, содержащимся в капсуле. Побочные эффекты ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ: маслянистые выделения из заднего прохода, позывы на дефекацию, метеоризм, учащение дефекации. Обычно эти побочные эффекты возникают на ранних этапах лечения, несоблюдении пациентами рекомендаций по питанию и корректируются ограничением жиров в рационе.

Результаты консервативных методов лечения ожирения нередко недолговременны: большинство больных, как правило, восстанавливают, часто с превышением, свою первоначальную массу тела. Причем по мере увеличения степени ожирения эффективность консервативных методов лечения снижается, и при морбидном ожирении позволяют добиться сколько-нибудь значимого эффекта не более чем у 10% больных. Имеющиеся у таких больных тяжелые ассоциированные заболевания, резко сниженная толерантность к физическим нагрузкам вплоть до полной обездвиженности, невозможность из-за имеющихся противопоказаний применения препаратов центрального действия для регулирования имеющихся нарушений пищевого поведения, а также определенные социальные проблемы создают замкнутый круг, прервать который возможно только с помощью радикальных мер — хирургических методов лечения.

Особую категорию составляют больные со сверхожирением (ИМТ >50), поскольку у них, как правило, имеются выраженные нарушения пищевого поведения, а показания к снижению массы тела приобретают жизненно необходимый характер. У таких больных хирургические методы лечения

ожирения практически безальтернативны. Поскольку при сверхожирении хирургическое лечение сопряжено с очень высоким риском, необходима тщательная предоперационная подготовка, направленная в первую очередь на форсированное снижение массы тела.

В последние годы для лечения больных морбидным ожирением начали широко использовать установку внутрижелудочного силиконового баллона — ВІВ-системы в качестве многокомпонентной предоперационной подготовки. Баллон устанавливают в условиях стационара или амбулаторно под контролем гастроскопа. Занимая объем от 400 до 700 мл в просвете желудка, баллон в течение 4–6 мес препятствует приему избыточного количества пищи.

Однако после эндоскопического извлечения баллона из просвета желудка пациенты чаще всего возвращаются к привычному для себя режиму питания. При несоблюдении врачебных рекомендаций по диетическому режиму масса тела больных восстанавливается с превышением исходного значения. Поэтому применение интрагастрального баллона может быть хорошим способом снижения массы тела больных морбидным ожирением в дооперационном периоде, как составная часть многокомпонентной предоперационной подготовки. После предварительного снижения массы тела у пациентов уменьшается степень тяжести сопутствующих заболеваний, нормализуется артериальное давление, увеличиваются спирометрические показатели, уменьшается одышка, артралгии. Кроме того, установку ВІВ-системы считают методом выбора в лечении больных, оперативное вмешательство для которых представляет крайне высокий риск.

Хирургические методы лечения

В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективным при морбидном ожирении остается хирургическое лечение. Показания для хирургического лечения морбидного ожирения у пациентов 18–60 лет:

- ИМТ ≥ 40 кг/м² или ИМТ от 35 до 40 кг/м², при наличии тяжелой сопутствующей патологии, на течение которой можно воздействовать путем снижения массы тела (артериальной гипертензии, СД2, синдрома апноэ во сне и др.), а также серьезных психосоциальных проблем, обусловленных ожирением;
- неэффективность ранее проводимых консервативных методов лечения.

Все многочисленные способы хирургического лечения пациентов морбидным ожирением можно разделить на несколько больших групп.

Операции, в результате которых уменьшается площадь всасывающей поверхности тонкой кишки

Один из вариантов таких операций — еюноилеальное шунтирование методом анастомозирования начального отдела тощей кишки с конечным отделом подвздошной кишки (рис. 7.2). Длина тощей кишки от дуоденоюнального перехода до межкишечного анастомоза составляет при этом 35 см, длина участка подвздошной кишки, участвующего в пищеварении, от межкишечного анастомоза до илеоцекального перехода — 10 см.

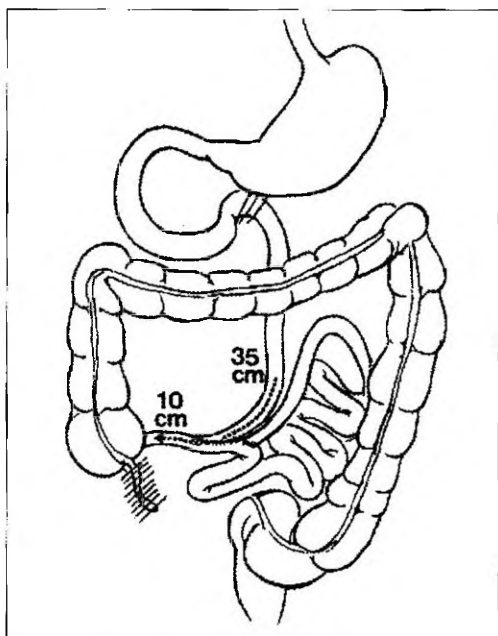


Рис. 7.2. Еюноилеальное шунтирование.

Широко применяемые в 1960–1970-х годах шунтирующие операции на кишечнике в настоящее время выполняют редко из-за тяжелых послеоперационных метаболических расстройств: диареи, нарушения электролитного баланса, энтерита шунтированной кишки, оксалатного уролитиаза, недостаточности витамина В₁₂, нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, печеночного фиброза, печеночной недостаточности. Часто при развитии некорректируемых метаболических нарушений пациенты нуждались в повторной операции с восстановлением нормального пассажа пищи по тонкой кишке. Разработаны различные модификации операции еюноилеального шунтирования с увеличением длины участка подвздошной кишки, с формированием «клапана» вблизи илеоцекального перехода. Однако число хирургов — приверженцев этого метода лечения больных морбидным ожирением, заметно уменьшилось.

Гастрорестриктивные операции, уменьшающие объем принимаемой пищи

К операциям этой группы относятся вертикальная гастропластика (рис. 7.3, 7.4), многочисленные разновидности шунтирования желудка (рис. 7.5), горизонтальная гастропластика (рис. 7.6), бандажирование желудка с использованием синтетических лент или силиконовых бандажей (рис. 7.7).

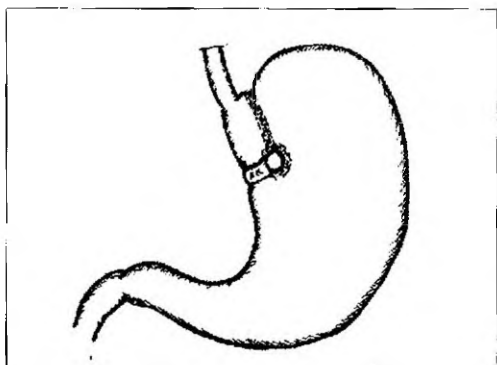


Рис. 7.3. Операции вертикальной гастропластики в модификации Mason (1982) без рассечения желудка (схема).

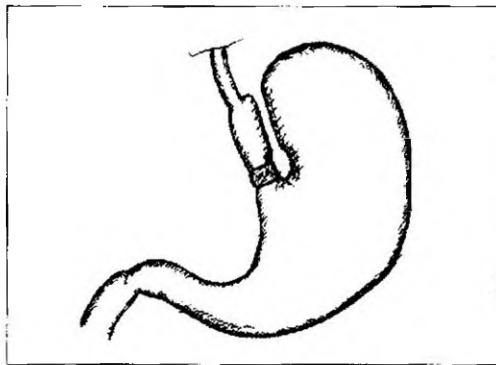


Рис. 7.4. Вертикальная гастропластика в модификации Mac Lean с рассечением желудка (схема).

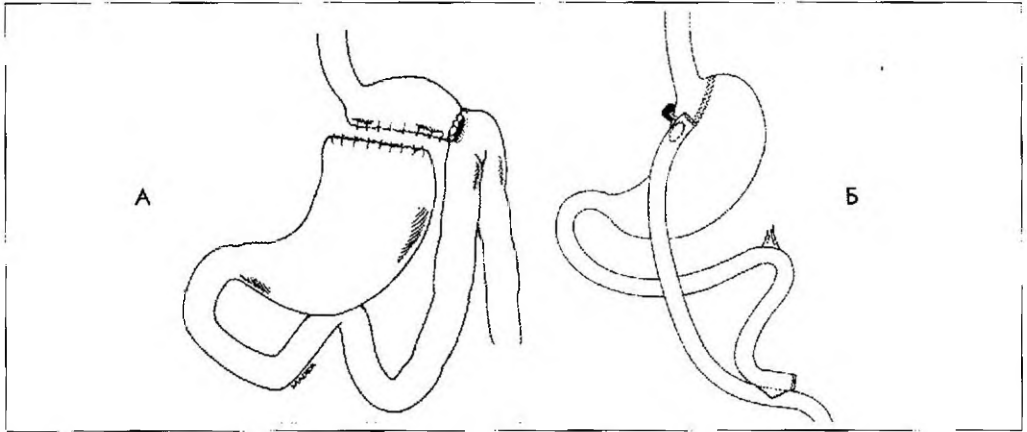


Рис. 7.5. Гастрошунтирование (схема). А — модификация Е. Mason (1966); Б — модификация М. Fobi (1986).

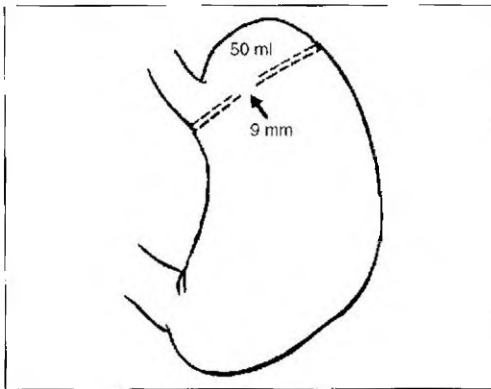


Рис. 7.6. Горизонтальная гастропластика по М. Deitel (схема, 1998).

Вертикальная гастропластика впервые разработана Е. Mason в 1980 году. В ходе операции стенки желудка прошивают специальными аппаратами, создавая в проксимальном отделе резервуар объемом до 20 мм³, через соустье соединяющийся с «большим» дистальным отделом желудка. На соединяющий тоннель надевают «кольцо» из сшитой полипропиленовой полоски или другого синтетического материала. MacLean предложил модификацию подобной операции: рассечение желудка между рядами металлических скрепок для предупреждения прорезывания 4-рядного скрепочного шва в проксимальном отделе желудка.

Горизонтальную гастропластику (см. рис. 7.6) в предложенном раннее варианте в настоящее время не используют, так как в связи с прорезыванием механического скрепочного шва на желудке или растяжениями проксимального отдела желудка большинство оперированных пациентов быстро восстанавливают свою исходную массу тела.

Несмотря на существование множества способов хирургического лечения больных морбидным ожирением, не существует «единственной» эффективной и лишенной каких-либо недостатков и послеоперационных осложнений бариатрической операции.

По мнению М. Fobi (1998), эффективность бариатрических операций у больных морбидным ожирением следует оценивать по следующим критериям:

- снижение ИМТ не менее чем на 25% у более чем 80% оперированных пациентов;
- сохранение достигнутой низкой массы тела в течение 5 лет после операции;

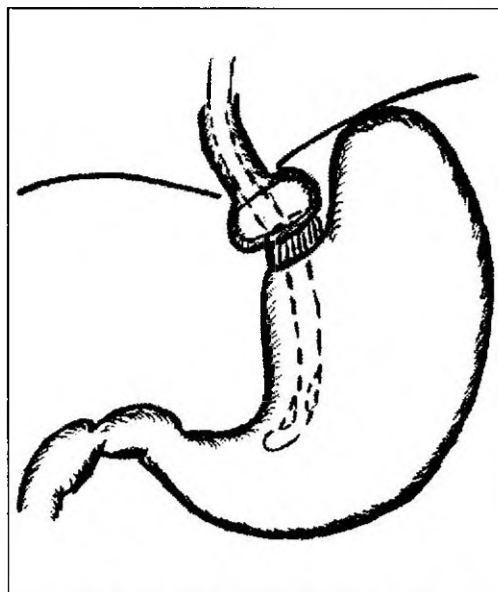


Рис. 7.7. Бандажирование желудка (схема).

■ частота послеоперационных осложнений, не превышающая 20%, и летальность — менее 1%.

Указанные результаты должны быть подтверждены как минимум двумя авторами, работающими независимо друг от друга. По его мнению, этим условиям удовлетворяют следующие бариатрические вмешательства: вертикальная гастропластика, бандажирование желудка (рис. 7.7), билиопанкреатическое шунтирование и шунтирующие желудок операции.

Бандажирование желудка при помощи синтетической ленты или регулируемого желудочного бандажа (*Gastric banding*) направлены на создание так называемого «малого желудка», что лишает больного возможности передеть. Операция обладает минимальным риском развития ранних послеоперационных осложнений, так как не связана со вскрытием просвета полых

органов, физиологична, не нарушает естественного пассажа пищи, обратима.

Шунтирующие операции

В последнее десятилетие наряду с гастропластическими операциями получили распространение операции билиопанкреатического шунтирования. Однако эти вмешательства (рис. 7.8) достаточно травматичны и приме-

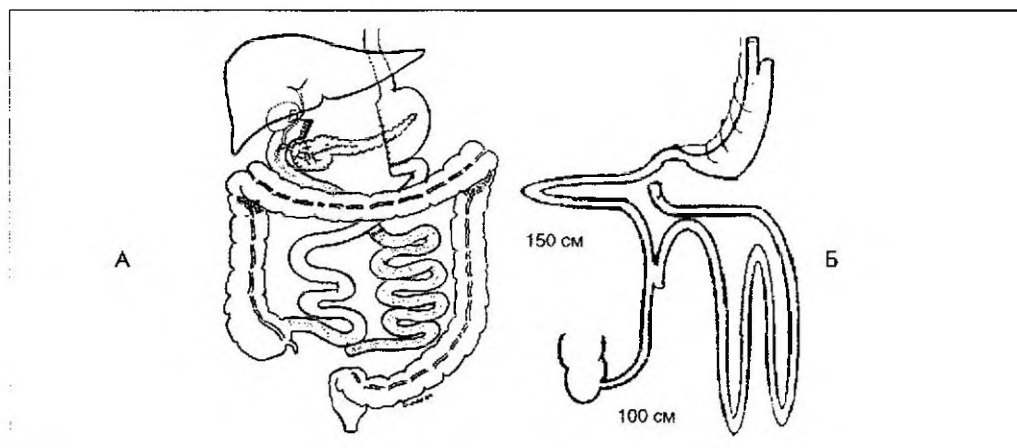


Рис. 7.8. Билиопанкреатическое шунтирование (схема). А — модификация N. Scopinaro; Б — модификация Hess-Marceau.

няются относительно небольшим числом хирургов. Иногда их выполняют при неэффективности ранее выполненных гастропластических операций.

При операции Scopinaro сначала выполняют дистальную гемигастрэктомия. Затем пересекают тонкую кишку на расстоянии 250 см от илеоцекального перехода. Аборальный конец пересеченной кишки анастомозируют с культей желудка. Оральный конец кишки анастомозируют с подвздошной кишкой по типу «конец в бок» (У-образный межкишечный анастомоз по Ру) на расстоянии 50 см от баугиновой заслонки. В результате такого вмешательства пища достаточно поздно подвергается воздействию желчи и ферментов поджелудочной железы, вследствие чего снижается перевариваемость белковых и жировых ее компонентов. Операция приводит к значительному (до 70–75%) снижению массы тела, без количественных ограничений в еде, снижению гипергликемии, гиперхолестеринемии. Однако вмешательство технически трудно выполнимо, связано с удалением значительной части желудка, опасностью развития несостоятельности швов анастомозов, необходимостью в послеоперационном периоде назначать пациентам постоянную заместительную терапию препаратами кальция, железа, в также витаминов А, D, E, B₁₂. Существует вероятность развития гипопроteinемии (по данным N. Scopinaro, у 7% больных) за счет белковой мальабсорбции, что предполагает в дальнейшем увеличение потребления белковых продуктов до 90 г в сутки.

Для предотвращения метаболических расстройств после билиопанкреатического шунтирования, сохранения пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке D. Hess (США) и P. Marceau (Канада) разработали модификацию операции с выполнением продольной резекции желудка, сохранением привратника и формированием анастомоза между двенадцатиперстной и подвздошной кишкой на 3–4 см дистальнее привратника. Желчь и ферменты поджелудочной железы, выделяясь в нижележащий отдел двенадцатиперстной кишки, действуют на расщеление хилуса на протяжении 100 см подвздошной кишки, а начальные петли тощей кишки (150 см) создают резервуар для отведения желчи и панкреатического сока.

Абсолютное большинство европейских хирургов предпочитает выполнять различные модификации рестриктивных операций, особенно бандажирование желудка, в то время как в Северной и Южной Америке наиболее распространена операция гастрощунтирования.

Хирургическое лечение эффективно снижает массу тела и существенно воздействует на течение отягощающих ожирение заболеваний. У большинства больных нормализуется артериальное давление и концентрация глюкозы в крови (при СД2). Уменьшение нагрузки на позвоночник и суставы ног приводит, во многих случаях, к полной ликвидации болевых ощущений при остеохондрозе и обменном полиартрите. У женщин в репродуктивном возрасте восстанавливается менструальный цикл и репродуктивная функция. Частота развития АГ в отдаленные сроки после бандажирования желудка у больных уменьшается в 7 раз, СД2 — в 2,5 раза, болезней опорно-двигательного аппарата — в 5 раз. При морбидном ожирении дисменорея и бесплодие диагностируют у 11% женщин, а после снижения массы тела признаки дисфункции яичников и дисменорея исчезают у абсолютного большинства пациенток. Большинство пациентов возвращается к трудовой деятельности, улучшается их качество жизни. Снижение массы тела, достигаемое в результате хирургического лечения, благоприятно воздействует на важнейшие параметры метаболического синдрома. Немаловажным результатом

хирургического лечения становится социальная реабилитация больных, появление возможности трудиться, почувствовать свою полноценность в обществе. Наблюдающиеся после операции изменения в соматическом статусе и психоэмоциональной сфере сами пациенты характеризуют как «второе рождение».

Пластические корригирующие операции

На качество жизни многих оперированных больных морбидным ожирением (после снижения массы тела в результате выполнения бариатрической операции) существенное отрицательное влияние оказывают формирующиеся кожно-жировые складки или лоскуты на различных частях тела и конечностей. Иногда эти лоскуты, свисающие в виде «фартуков» до уровня коленных суставов, достигают значительных размеров и массы в 20–30 кг. Такие «фартуки» представляют для больных не только косметический дефект, но, прежде всего, ограничивают физическую активность, снижают качество жизни, затрудняют гигиенический уход за телом, приводят к мацерации кожных покровов, пиодермии. Поэтому таким пациентам показан второй этап хирургического лечения — пластические корригирующие операции.

Данное лечение целесообразно проводить после стабилизации массы тела и при отсутствии осложнений позднего послеоперационного периода (анемии, гиповитаминозов, водно-электролитных нарушений, психических расстройств). Подобная тактика позволяет улучшать отдаленные результаты комплексного хирургического лечения больных ожирением, позволяет своевременно выявить функциональные и морфологические изменения в органах и системах пациентов, адекватно провести их лечение и предупредить послеоперационные осложнения.

На *рис. 7.9* (см. цв. вклейку) представлена наиболее распространенная методика дерматолипэктомии на передней брюшной стенке при дряблости кожи, мышц и локальном отложении жира в гипогастральной области. Обычно дерматолипэктомию целесообразно проводить пациентам после снижения массы тела в результате ранее проведенной бариатрической операции из лапароскопического доступа.

На *рис. 7.10* и *7.11* представлены схемы основных используемых линий кожных разрезов при выполнении пластических корригирующих операций

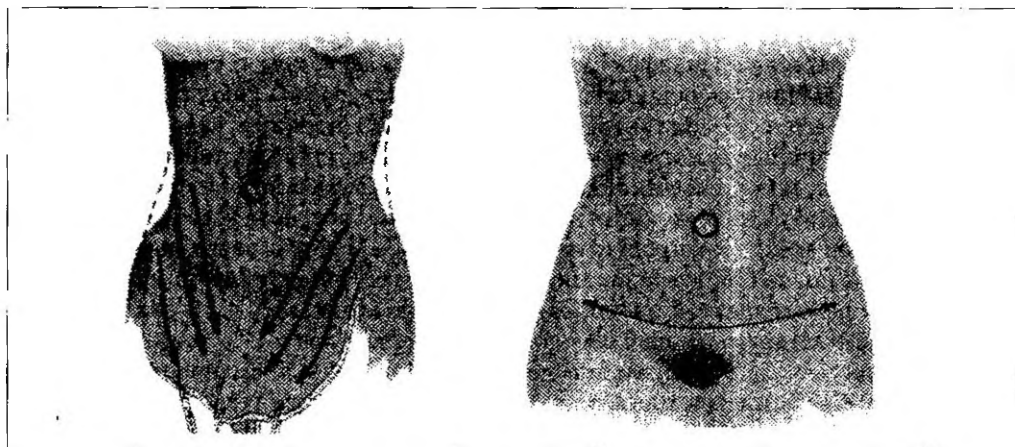


Рис. 7.9. Дерматолипэктомия при кожно-жировом лоскуте в гипогастральной области (схема).

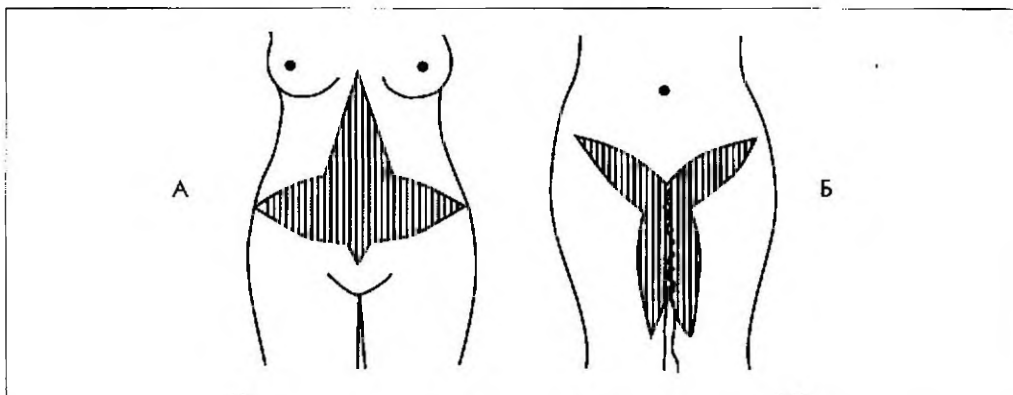


Рис. 7.10. Разрезы при дерматолипэктомии на животе (А) и бедрах (Б) (схема).

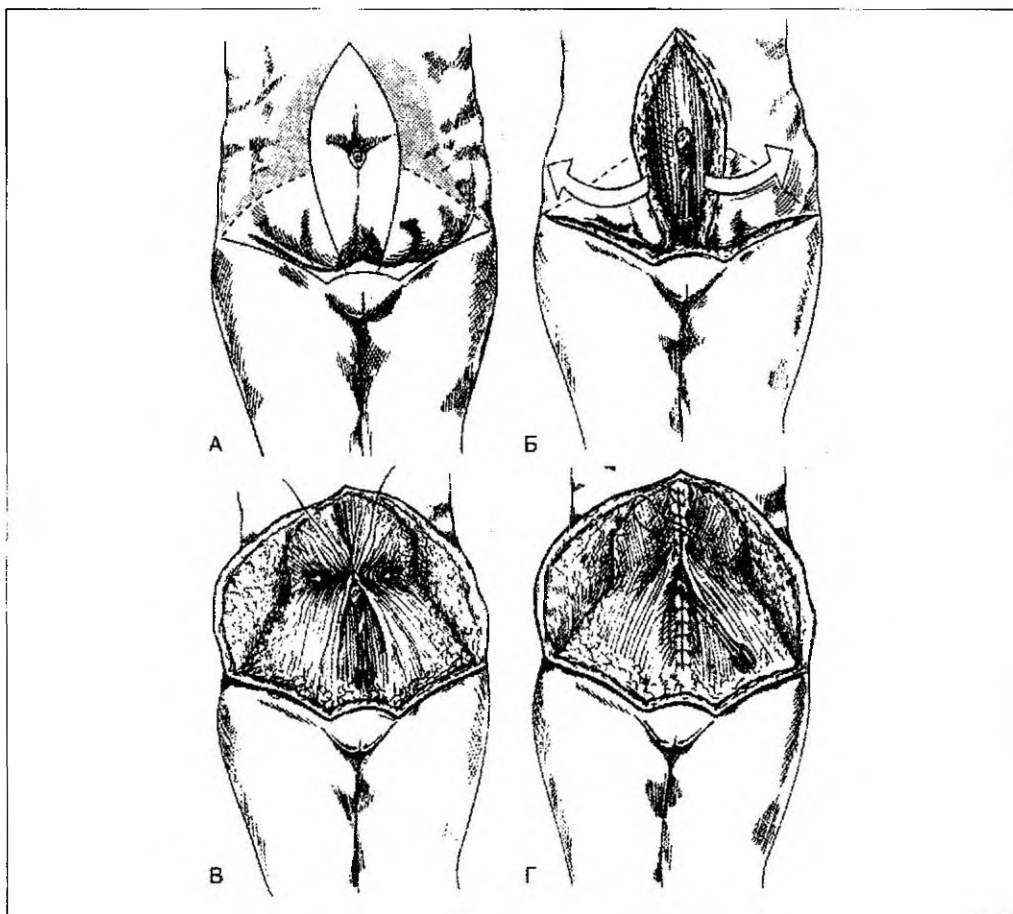


Рис. 7.11. Абдоминопластика двумя рядами непрерывных швов (схема).

у больных морбидным ожирением при ранее перенесенной ими лапаротомии. Дерматолипэктомия проводится комбинированным доступом с применением «якоробразного разреза», окаймляющего кожно-жировой лоскут. Такая хирургическая тактика у больных морбидным ожирением имеет следующие преимущества:

- возможность удаления большой жировой массы с избыточным отвисшим кожным лоскутом, растянутым, грубым послеоперационным рубцом;
- возможность выполнения абдоминопластики в надчревной области с созданием мышечно-апоневротического корсета со значительным уменьшением окружности талии на десятки сантиметров (при других видах абдоминопластики возникает значительный избыток кожи в надчревной области, который сохраняется даже при наложении дополнительных глубоких швов);
- возможность выполнения грыжесечения вентральной послеоперационной грыжи и холецистэктомии.

При расположении «отвисшей складки» или «лоскута» до уровня латеральной поверхности коленного сустава разрезы имеют форму «хоккейной клюшки». Иногда линия разреза может иметь полуовальную форму, располагаясь в перинеально-бедренной складке, с латеральным изгибом, на 2–3 см ниже линии бикини. При проведении пластических корригирующих операций на бедрах для лучшей адаптации кожных краев и выравнивания послеоперационных поверхностей, при соответствующих технических возможностях, одновременно выполняют липосакцию. Липосакцию в области ягодиц и бедер проводят чаще всего перед удалением отвисших лоскутов на медиальной и латеральной поверхностях бедер. После выполнения липосакции существенно уменьшается толщина подкожно-жирового слоя, увеличивается подвижность лоскутов путем тоннелизации их основания канюлями. Кроме того, возможно одномоментное удаление большой жировой массы (например, выполняют липосакцию на латеральной поверхности бедер и сочетанную липосакцию и дерматолипэктомию на медиальной поверхности).

На рис. 7.12 (см. цв. вклейку) продемонстрирована большая морбидным ожирением в время поэтапного комплексного хирургического лечения. Значительное снижение массы тела (на 98 кг) после первого этапа лечения — бандажирования желудка — привело к ликвидации сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, остеохондроза, остеоартроза, дисменореи. Однако существенно улучшить качество жизни пациентка смогла только после поэтапного выполнения пластических корригирующих операций в различных областях тела.

Заключение

Статистические данные по России указывают, что около 40% населения страдают избыточной массой тела и примерно у 2–4% взрослых людей ожирение достигает крайних степеней, то есть становится морбидным, представляет угрозу для жизни и снижает ее качество. Причиной тому служат многочисленные заболевания, сопутствующие ожирению: атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС, СД, дыхательная недостаточность, обменный полиартрит, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и т.п. Установлено, что при морбидном ожирении смертность в 6–12 раз превышает таковой показатель у сверстников с нормальной массой тела, а консервативные методы лечения

эффективны не более чем у 5–10% пациентов. Адинамия, переедание, увлечение системами «быстрого питания», а также общий низкий уровень медицинской культуры населения еще более усугубляют эту социальную проблему. Общеизвестно, что наиболее эффективным при морбидном ожирении остается хирургическое лечение, улучшающее качество жизни больных путем снижения и стабилизации массы тела и ликвидации тяжелых сопутствующих заболеваний. Однако для достижения положительных результатов необходимо тесное сотрудничество специалистов различных областей медицины. Комплексный подход к лечению больных морбидным ожирением, разработка, совершенствование и внедрение всех методов лечения имеют актуальное значение для практической медицины.

Список литературы

1. Адамян А.А., Величенко Р.Э., Гогия Б.Ш. Хирургическая коррекция деформация контуров передней брюшной стенки // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 1999; 1: 57–66.
2. Александровский Ю.А., Кузин Н.М., Герус Л.В., и др. Критерии диагностики, принципы терапии и реабилитации больных с невротическими и неврозоподобными расстройствами, подвергшихся хирургическому лечению по поводу ожирения. *Методические рекомендации*. М., 1996. 20 с.
3. Багирова А.Р. Аспекты абдоминопластики // *Хирургия*. 2003; 1: 64–66.
4. Беляков Н.А., Мазуров В.И. и др. Ожирение. Руководство для врачей. СПб., 2003. 519 с.
5. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Белков Д.С. Применение интрагастральных баллонов в лечении ожирения // *Хирургия*. 2003; 8: 75–78.
6. Егиев В.Н., Рудакова М.Н., Белков Д.С. Рестриктивные вмешательства на желудке в лечении больных ожирением. М.: Медпрактика, 2004: 97.
7. Кузин Н.М., Дадвани С.А., Кашеваров С.В. и др. Использование регулируемого силиконового бандажа при горизонтальной гастропластике у больных морбидным ожирением // *Хирургия*. 2000; 10: 16–19.
8. Лебедев Л.В., Седлецкий Ю.И., Мирчук К.К. Хирургическое лечение ожирения и гиперлиппротеидемий. СПб.: Гиппократ, 2005: 248.
9. Marceau P., Hould F.-S., Simard S. et al. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch // *World. J. Surg*. 1998; 22: 947–954.
10. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004: 456.
11. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена // *Ожирение и метаболизм*. 2005; 2 (4): 2–9.
12. Яшков Ю.И., Оппель Т.А., Тимошин А.Д., Мовчун А.А. Вертикальная гастропластика как метод лечения морбидного ожирения — первый опыт применения в Российской Федерации // *Анналы хирургии*. 1997; 4: 51–55.
13. Arcila D., Velazquez D., Gamino R. et al. Quality of life in bariatric surgery // *Obes Surg* 2002 Oct; 12(5): 661–5.
14. Bray G.A. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity — Newtown, Pennsylvania, USA, 1998, 289 p.
15. Deitel M. Overview of Operations for Morbid Obesity // *Word J.Surg*. 1998; 22: 913–918.
16. Fobi M.A.L., Hoil L., Holness R., Cabinda D.G. Gastric Bypass Operation for Obesity // *Word J.Surg*. 1998; 22: 925–935.

17. Fox S. R., Ki Hyun Oh. *The Finishing Touch: body contouring after Bariatric surgery* // *Obes. Surg.* 1992; 2: 381–384.
18. Fuente del Campo A., Allegretti E. R., Fernandes Filho J. A., Gordon C. B. *Regional Dermolipectomy as Treatment for Sequelae of Massive Weight Loss* // *World J.Surg.* 1998; 22: 974–980.
19. Mason E.E., Doherty C., Cullen J.J et al. *Vertical gastroplasty evolution of vertical banded gastroplasty* // *World J.Surg.* 1998; 22: 919–924.
20. Psillakis J.M., Appiani E., Plaza R. *Color atlas of aesthetic surgery of the abdomen.* — New York, 1991: P. 86.
21. Scopinaro N., Adami G.F., Marinari D.M. et al. *Biliopancreatic diversion* // *World. J. Surg.* 1998; 22: 936–946.

Раздел 8. Коррекция пола

Калинченко С.Ю., Адамян Р.Т., Деркач Д.А.

Транссексуализм*

Определение и классификация

Транссексуализм — это стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное (соответствующее генетическому полу) формирование половых желез, уrogenитального тракта, вторичных половых признаков; характеризуется стремлением изменить свой пол путем гормонального и хирургического лечения и легализовать в обществе желаемую половую роль.

Понятие «транссексуализм» впервые было применено к пациентам, физическое и психологическое состояние которых определялось как «патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского пола с одной стороны, с полом психическим — с другой стороны», иными словами — к лицам с нарушением половой самоидентификации. Термином «нарушение половой самоидентификации» принято называть несоответствие чувства своей половой принадлежности характеру наружных половых органов.

Различают женский и мужской транссексуализм.

- При **женском транссексуализме** биологические (генетические) женщины ощущают себя лицами мужского пола, нередко при описании данной формы используют термин Ж/М трансформация, или транссексуализм типа женщина–мужчина.
- При **мужском транссексуализме** — биологические (генетические) мужчины ощущают себя людьми женского пола, при данной форме также используют термин М/Ж трансформация, или транссексуализм типа мужчина–женщина.

Диагноз «транссексуализм» ставят взрослым и людям, достигшим полового созревания, которые желают жить как представитель другого пола (изменить паспортный пол, осуществить хирургическую коррекцию гениталий), после исключения нарушений психической сферы и других состояний, сопровождающихся сходной клинической картиной (различные формы гермафродитизма и наследственные синдромы).

В отечественной литературе выделяют «**ядерную**» (яркую) и «**краевую**» (стертую) формы транссексуализма. Считают, что последняя отличается мягкостью течения и возможностью сексуальной и социальной адаптации без хирургической смены пола.

Эпидемиология

Распространенность транссексуализма составляет от 1 до 35 случаев на 100 000 населения среди транссексуалов типа мужчина–женщина и от 0,25 до

* Синонимом является термин «гендерная дисфория»

12 случаев на 100 000 населения среди транссексуалов типа женщина-мужчина. Средний возраст пациентов-транссексуалов, обращающихся к врачу по поводу смены пола, составляет 20–24 года (51% пациентов), что характерно как для женского, так и для мужского транссексуализма. На 15–19 лет приходится 12% пациентов, на 25–29 лет — 25% пациентов, на 30–34 года — 11% пациентов и после 35 лет — не более 1%.

По данным большинства авторов, мужской транссексуализм значительно преобладает над женским. В табл. 8.1 суммированы данные различных исследований, проводимых в разное время и в разных странах, посвященных распространенности транссексуализма среди населения, а также соотношению случаев мужского и женского транссексуализма.

Таблица 8.1.

Распространенность и соотношение мужского и женского транссексуализма, по данным зарубежных исследований

Исследование	Страна	Мужской ТС	Женский ТС	Соотношение М:Ж ТС	Общая распространенность
Benjamin, 1966	США	–	–	8:1	–
Walinder, 1968	Швеция	1:37 000	1:103 000	2,8:1	1:54 000
Pauly, 1968	США	1:100 000	1:400 000	4:1	–
Hoenig & Kenna, 1974	Англия	1:34 000	1:108 000	3,2:1	1:53 000
Ross et al., 1981	Австралия	1:24 000	1:150 000	6,1:1	1:42 000
O’Gorman, 1982	Ирландия	1:35 000	1:100 000	3:1	1:52 000
Brzek & Sipova, 1983	Чехия	–	–	1:5	–
Eklund et al., 1988	Нидерланды	1:18 000	1:54 000	–	–
Tsoi, 1988	Сингапур	1:2 900	1:8 300	2,9:1	–
Godlewski, 1988	Польша	–	–	1:5,5	–
Bakker et al., 1993	Нидерланды	1:11 900	1:30 400	2,5:1	–
Weitze & Osburg, 1996	Германия	1:42 000	1:104 000	2,3:1	1:48 000
Van Kesteren et al., 1996	Нидерланды	–	–	3:1	–
Капинченко С.Ю., 1998	Россия	–	–	1:3	–

Приведенные данные о распространенности транссексуализма, скорее всего, занижены, поскольку далеко не все больные обращаются в медицинские учреждения. Столь высокая распространенность транссексуализма в Сингапуре по сравнению с другими странами объясняется достаточно высокой частотой проводимых операций по смене пола, а также широкой осведомленностью населения о проблемах транссексуализма.

Недавно российскими исследователями была проанализирована обращаемость пациентов с расстройствами половой идентичности в ведущие медицинские учреждения г. Москвы, составившая в среднем 31,6 мужчин и 30,8 женщин в год. При этом диагноз «транссексуализм» устанавливали в среднем 16,6 обратившимся мужчинам (52,5%) и 21,3 (69,2%) женщинам, а соотношение женщины/мужчины составило 1,3:1. Полученные новые данные о соотношении женского и мужского транссексуализма не противоречат данным зарубежных исследователей, в отличие от данных, приводимых российскими учеными ранее, что, вероятнее

всего, связано с постепенным совершенствованием диагностических критериев, позволяющих дифференцировать транссексуализм и другие расстройства половой идентичности, а также с тем, что ранее оценку проводили преимущественно хирурги, к которым обращались, в основном, женщины, желающие выполнить мастэктомию (последнюю рассматривали как менее травматичное и трудоемкое оперативное вмешательство в сравнении с вагино- и фаллопластикой).

Этиология и патогенез транссексуализма

Сущность транссексуализма до сих пор окончательно неясна. Выяснение его патогенеза представляет собой не только фундаментальный, но и практический интерес, поскольку только при полном понимании этой проблемы станет возможным проведение дифференциальной диагностики с клинически сходными состояниями, а также поиск и разработка методов лечения, социальной адаптации и реабилитации.

Некоторые авторы придерживаются биологической концепции (генетической и др.) развития транссексуализма, считая, что для полноценного процесса дифференцировки мозга требуется соблюдение многих условий, таких как концентрация эмбриональных половых гормонов, период и длительность его воздействия. Нарушение секреции половых гормонов, из взаимодействия с рецепторами могут приводить к расстройствам пренатальной дифференцировки соответствующих структур мозга. Согласно данной теории, транссексуализм следует считать врожденным заболеванием, в основе которого лежат нарушения дифференцировки структур мозга, ответственных за половое поведение. Эти структуры служат биологической основой так называемого полового центра, ответственного за формирование чувства половой принадлежности (половой аутоидентификации).

Кроме того, нельзя недооценивать роль психосоциальных факторов в формировании данного феномена. Выявление истоков транссексуализма в раннем детском возрасте, особенности развития, независимость от воспитания и окружения, ригидность клинической картины, а также резистентность к терапии позволяют, предположительно, оценить транссексуализм как эндогенную (конституциональную) аномалию личности.

Диагностика транссексуализма

Диагноз транссексуализма устанавливает психиатр. Врач любой другой специальности может лишь предположить его существование и отправить пациента к психиатру для подтверждения или исключения транссексуализма.

Диагноз транссексуализма выставляют на основе следующих критериев:

- стабильное и неизменное чувство принадлежности к противоположному полу, дискомфорт и ощущение несоответствия своему биологическому полу;
- постоянная озабоченность своим состоянием, желание избавиться от первичных и вторичных половых признаков и приобрести противоположные путем хирургического и гормонального лечения;
- завершение полового развития.

К дополнительным диагностическим критериям относятся развитие данных нарушений с раннего детского возраста, отсутствие симптомов другого психического заболевания и врожденных аномалий развития половых органов.

Среди симптомов транссексуализма наиболее часто доминируют:

- чувство принадлежности к противоположному полу, доходящее до уверенности, что при рождении произошла какая-то ошибка;
- отвращение и ненависть к своему телу, поскольку все половые признаки кажутся извращением и уродством;
- желание приобрести облик «правильного» пола путем лечения, включая оперативное;
- настоятельное желание быть принятым в обществе в качестве представителя противоположного пола.

Человек с транссексуализмом чувствует себя либо мужчиной, заключенным в тело женщины, либо наоборот. В гармонично организованном теле определенного пола живет «инополая» душа, и эта душа не только живет, она чувствует, мыслит, страдает, испытывает желания и влечения, которые не может реализовать, в связи с чем некоторые исследователи полагают, что речь фактически идет о хроническом стрессе, что позволяет у большинства пациентов—транссексуалов выявить суицидальное поведение. Таким образом, завершающий этап развернутой картины транссексуализма включает в себя все вышеперечисленные основные и производные симптомы. Окончательное становление транссексуализма завершается, как правило, к 20 годам.

Единственно приемлемыми для пациентов формами разрешения транссексуальных конфликтов, прекращения мучительных страданий и способом обретения внутренней гармонии может стать приведение биологического пола в соответствие с полом психическим. Ни объяснения врачей о калечащей сути требуемых операций, ни осознание невозможности существенного изменения биологического пола с созданием полноценного организма, ни сложности, связанные с усвоением новой социальной роли, не меняют установки пациентов. Пациенты изъявляют готовность на любые жертвы, операции и физические мучения с целью обрести искомое внутреннее единство.

Дифференциальная диагностика транссексуализма со сходными состояниями и прогноз течения заболевания

Несмотря на свою яркость и демонстративность, проявления транссексуализма достаточно трудно поддаются дифференциальной диагностике с клинически сходными состояниями. Практически в дифференциальной диагностике учитывают возможность наличия следующих состояний.

- **Трансвестизм двойной роли** — стремление к переодеванию и ношению одежды противоположного пола. При трансвестизме, в отличие от транссексуализма, как правило, социальная половая роль соответствует биологическому полу.
- **Гомосексуализм** — половое влечение к лицам своего пола. Встречаются случаи, когда для укрепления связи с партнером гомосексуалисты хотят изменить пол. В этих случаях необходима тщательная дифференциальная диагностика, так как если провести операцию, в дальнейшем наступает разочарование, поскольку оперированный гомосексуалист перестает интересоваться своих половых партнеров.
- Сходные состояния, связанные с эндогенными расстройствами (шизофрения) или органическими повреждениями головного мозга.

- **Различные формы гермафродитизма***. В отечественной литературе описаны случаи ошибочного установления диагноза «транссексуализм» пациентам с ложным мужским гермафродитизмом.

В табл. 8.2 суммированы основные диагностические отличия гермафродитизма и транссексуализма.

Таблица 8.2.

Дифференциальная диагностика гермафродитизма и транссексуализма

Диагностический критерий	Гермафродитизм	Транссексуализм
Связь с генетическими или хромосомными аномалиями	Возможна	Не подтверждена
Отклонения в строении наружных и внутренних половых органов	Многообразии различных форм несоответствия между наружными и внутренними половыми органами	Половые органы соответствуют генетическому полу
Соответствие половой аутоидентификации генетическому полу	Как правило, соответствует	Всегда наблюдается идентификация с противоположным полом
Физический статус	Возможны отклонения от возрастной нормы	Соответствует возрасту и генетическому полу
Гормональный статус	Возможны отклонения от возрастной нормы	Как правило, соответствует возрасту и генетическому полу
Репродуктивная функция	Как правило, нарушена	Как правило, не нарушена и может осуществляться в соответствии с генетическим полом
Оптимальные методы лечения	Возможно консервативное лечение (гормональная терапия)	Обязательное сочетание гормональной и хирургической коррекции пола

Исключить транссексуализм во всех случаях позволяют, как правило, в первую очередь отсутствие нарушений полового самосознания и правильное формирование половой роли (предпочтение в детстве игр и сверстников своего пола, нормальные сексуальные контакты с противоположным полом).

Прогноз течения заболевания наиболее неблагоприятен тогда, когда пациент с транссексуализмом, активно стремясь изменить пол, не находит подобной возможности и дисгармония между паспортным полом и половым самосознанием не разрешается. Затяжные депрессивные состояния и суицидальные мысли в таких случаях встречаются у 60% мужчин–транссексуалов и 23% женщин–транссексуалов, а суицидальные попытки — в 20% и 8% случаев соответственно.

После гормональной и хирургической коррекции пола транссексуалы быстро адаптируются к жизни. Многие из них вступают в брак, планируют усыновлять детей. Правильно подобранная гормональная терапия, при которой концентрация половых гормонов соответствует выбранному полу, способствует успешной социализации и устранению внутреннего (личностного) конфликта.

* В настоящее время термин устаревает, и в современной медицинской литературе говорят о нарушении формирования пола.

Медикаментозное лечение

Основные принципы гормональной терапии пациентов с транссексуализмом

Больные с транссексуализмом нуждаются в адаптации организма к противоположному биологическому полу, к которому они сами себя относят. Гормональная терапия играет в этом важную роль.

Если до оперативного вмешательства существует возможность обойтись без гормональной терапии (хотя лучше начинать ее как минимум за 6 мес до проведения операции, что облегчает протекание послеоперационного периода и исключает развитие тяжелого посткастрационного синдрома), то после операции, которая включает в себя, как правило, проведение гонадэктомии, гормональная терапия приобретает жизненно важное значение, так как помимо поддержания сексуального статуса (либидо, вторичные половые признаки) она выполняет целый ряд важных функций (табл. 8.3).

Таблица 8.3.

Основные цели гормональной терапии

До хирургической смены пола	После хирургической смены пола
Подавление вторичных половых признаков своего пола и развитие вторичных половых признаков противоположного пола	Профилактика развития посткастрационного синдрома Развитие и поддержание вторичных половых признаков выбранного (противоположного) пола Профилактика остеопороза Поддержание сексуальной функции Нормализация функции гипофиза

Существует международная организация профессиональной помощи транссексуалам — Международная ассоциация гендерных расстройств Гарри Бенджамина. Данной организацией разработаны «Стандарты оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности». Врачи во всем мире, занимающиеся обследованием и лечением людей с нарушениями половой идентичности, работают в соответствии с этими стандартами, основная цель которых состоит в достижении профессионального консенсуса между психиатрами, терапевтами, эндокринологами и хирургами по данному вопросу. В России аналогом данного документа можно считать Приказ Министерства здравоохранения РФ № 311 от 06.08.1999 «Об утверждении клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств», где также изложены сведения о распространенности данного явления, рекомендации по формулировке диагноза, основные принципы диагностики, лечения и мониторинга людей с различными типами нарушения половой аутоидентификации.

В частности, согласно разработанным стандартам, существуют определенные требования, которых должен придерживаться каждый терапевт-эндокринолог перед началом гормональной терапии у пациентов-транссексуалов: необходимо убедиться, что пациент старше 18 лет, а также информировать

пациента о том, каких результатов можно добиться с помощью гормональной терапии, а каких — нельзя, о недостатках и преимуществах назначаемого лечения, объяснить, какие изменения будут происходить с пациентом. При необходимости — выдать справку с указанием диагноза и разъяснением того, какие изменения и по какой причине происходят с данным пациентом. Дело в том, что, как правило, начало гормональной терапии совпадает у таких пациентов с началом так называемого «теста реальной жизнью», в течение которого они пробуют жить и адаптироваться в новом биологическом поле, и такая справка может быть полезна для разрешения различного рода недоразумений, в том числе связанных с несоответствием паспортного пола до его смены и внешнего вида.

Кроме того, «стандартами оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» рекомендуется получение письменного согласия пациента на прохождение лечения гормональными препаратами, отражающего обсуждение проблемы риска и преимуществ гормональной терапии.

Гормональная терапия при мужском транссексуализме

Гормональную терапию у транссексуалов-мужчин необходимо начинать как минимум за 6 мес до планируемого оперативного вмешательства и прекращать за 3–4 нед до него в связи с повышенным риском тромбоза в результате длительной иммобилизации. После полного восстановления двигательной активности гормональную терапию можно возобновить. Гормональную коррекцию пола при мужском транссексуализме проводят в 2 этапа. Первый этап — до хирургической коррекции половых органов — направлен на обратное развитие вторичных половых признаков генетического (мужского) пола и развитие таковых выбранного (женского) пола.

Имея длительный опыт работы с транссексуалами-мужчинами, авторы наблюдали группу пациентов, не принимавших гормональную терапию до операции (это было связано с тем, что пациенты обращались к нам уже после проведения операции). Поскольку хирургическая смена пола, в данном случае — вагинопластика, включает проведение гонадэктомии, практически все пациенты этой группы отмечали тяжелое течение послеоперационного периода в связи с развитием посткастрационного синдрома, сопровождавшегося сильной слабостью, сонливостью, апатией и «приливами».

Что касается второго этапа медикаментозного лечения, послеоперационного, то до хирургической коррекции пола опасаются передозировки эстрогенов, которая ведет к нежелательным побочным эффектам (в то время как введение их в недостаточной дозе лишь не вызывает адекватной феминизации). После хирургической коррекции пола введение недостаточной дозы эстрогенов приводит к возникновению побочных эффектов, отражающихся как на общем состоянии организма, так и на состоянии ряда органов и систем, вызывая мышечную слабость, утомляемость, головную боль, аноргазмию, снижение либидо, боли в костях, сонливость, сухость кожи, ломкость волос и ногтей, ночную потливость.

В настоящее время схема гормональной терапии при мужском транссексуализме выглядит следующим образом.

- **Первый этап:** гормональная терапия до оперативного удаления гонад

- Этинилэстрадиол по 30–100 мкг/сут (перорально) — препарат выбора предоперационной терапии:
 - ◆ или 17-β-эстрадиол или эстрадиола валерат по 2–6 мг/сут (перорально);
 - ◆ или 17-β-эстрадиол по 1–2 мг/сут (трансдермально, в виде геля — предпочтительнее у пациентов старше 40 лет);
 - ◆ или 17-β-эстрадиол по 100 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом индивидуальных особенностей и пожеланий пациентов);
 - ◆ *ципротерон** по 50–100 мг/сут.

* Ципротерон — не гормональный препарат, а синтетический антиандроген.

- **Второй этап:** заместительная гормональная терапия после оперативного удаления половых желез.
- Этинилэстрадиол по 25–50 мкг/сут:
 - ◆ или 17-β-эстрадиол или эстрадиола валерат по 2–4 мг/сут (перорально) — более предпочтительно у оперированных пациентов старше 40 лет;
 - ◆ или 17-β-эстрадиол по 0,5–1 мг/сут (трансдермально, в виде геля);
 - ◆ или 17-β-эстрадиол по 50 мкг/сут (трансдермально, в виде пластыря — с учетом индивидуальных особенностей и пожеланий пациентов).

После оперативного лечения рекомендуют снизить дозу эстрогенов в 1/3–1/2 раза и отменить ципротерон (поскольку удалены яички — органы продукции тестостерона). При первом же назначении гормональной терапии следует руководствоваться следующими принципами.

- Начинать гормональную терапию следует с минимальных дозировок, аналогичных минимальным эффективным дозам данного препарата для женщин.
- Изменять дозы препаратов следует исключительно по согласованию со специалистом, обладающим знаниями в области контроля за проводимой гормональной терапией.
- На всем протяжении терапии информировать пациентов о том, что прием эстрогенов и курение — несовместимы, особенно в возрасте старше 35 лет.

Чем моложе возраст начала эстрогенотерапии, тем лучше достижимые эффекты и меньше выраженность побочных эффектов. Возможные побочные эффекты при проведении гормональной терапии при мужском транссексуализме представлены в *табл. 8.4*.

Таблица 8.4.

Возможные побочные эффекты заместительной эстрогенотерапии

При избытке эстрогенов	При недостатке эстрогенов
Со стороны эндокринной системы: гиперпролактинемия, вплоть до развития медикаментозной галактореи и аденомы гипофиза	Мышечная слабость, сонливость Остеопороз Снижение либидо
Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбозэмболические осложнения, артериальная гипертензия	Тонкая сухая кожа Ночная потливость
Со стороны ЦНС и психической сферы: депрессия, головные боли, неустойчивость настроения	
Со стороны ЖКТ: диспептические явления, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов	

Таблица 8.4 Окончание

При избытке эстрогенов

При недостатке эстрогенов

Прочие: судороги в икроножных мышцах, плохая переносимость контактных линз. Бесплодие. Увеличение веса

Необходимо помнить, что именно эндокринолог остается основным лечащим врачом пациента с транссексуализмом на протяжении всего периода его жизни, как до, так и после операции.

Гормональная терапия при женском транссексуализме

Трудностей с гормонотерапией (андрогенотерапией) при женском транссексуализме, как правило, не возникает. Больные сами приходят к эндокринологу за назначением лечения, поскольку понимают, что источника мужских половых гормонов у них в организме нет (*рис. 8.1 и 8.2, см. цв. вклейку*). Лечение обычно начинают за несколько лет до проведения хирургической коррекции гениталий, и ряд пациентов предпочитают останавливаться на данном этапе терапии в сочетании с мастэктомией, не проводя хирургическую коррекцию гениталий. Впоследствии пациенты с транссексуализмом тщательно следят за регулярностью инъекций, боясь исчезновения мужского фенотипа. Однако в том случае, когда терапия происходит без контроля врача, часто развиваются побочные эффекты, связанные либо с передозировкой (акне, отеки, нарушение липидного обмена), либо с недостаточной дозой вводимого препарата (у пациентов с гонадактомией) — ожирение, остеопения и остеопороз.

Несмотря на наличие широкого выбора андрогенных препаратов (пероральные, накожные и внутримышечные формы) у пациентов с транссексуализмом *единственной эффективной формой остаются препараты для внутримышечных инъекций!* На российском рынке представлены препараты Сустанон-250* и Омнадрен-250* — смесь эфиров тестостерона с разными фармакокинетическими свойствами, которые обладают не только достаточным эффективным действием, но и рядом побочных эффектов:

- повышают концентрацию тестостерона выше супрафизиологической в первую неделю после введения, что сопровождается резким усилением либидо, появлением угрей, агрессивностью и перепадами настроения, а у ряда пациентов — повышением гематокрита;
- слишком частая потребность в инъекциях — от 2 до 4 раз в месяц.

В последнее время доступен новый пролонгированный беспикового действия андрогенный препарат Небидо* (тестостерон), который в большей степени подходит для лечения пациентов с транссексуализмом.

Подбирать дозу любого андрогенного препарата в каждом случае необходимо индивидуально под контролем концентрации гормонов (ЛГ, тестостерона) в плазме крови. Это обусловлено тем, что (по результатам исследований препаратов Сустанон-250* и Омнадрен-250*) время выведения препарата из организма индивидуально и колеблется в широких пределах (от 1 до 5 нед), а назначение неадекватной дозы может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов, указанных в *табл. 8.5*.

Рандомизированных клинических проспективных исследований, сравнивающих «лицом к лицу» различия в приведенной схеме, в настоящее время нет.

Таблица 8.5.

Побочные эффекты андрогенотерапии

Побочные эффекты при недостатке андрогенов	Побочные эффекты при избытке андрогенов
Мышечная слабость	Доброкачественные новообразования печени
Сонливость	Тошнота
Ночная потливость	Холестатическая желтуха
Тонкая, сухая кожа	Повышение гематокрита
Приливы	Задержка натрия и воды
Депрессия и раздражительность	<i>Acne vulgaris</i>
Снижение либидо	
Остеопороз	

Хирургическая коррекция пола

Операции по смене пола осуществляют после установления диагноза транссексуализма и начала гормональной заместительной терапии. В основу данного раздела положен опыт отдела восстановительной микрохирургии Российского научного центра хирургии РАМН по хирургическому лечению транссексуализма.

Хирургическая коррекция пола выполняется поэтапно. Количество операций при различных видах трансформации может сильно отличаться.

Этапы хирургической смены пола при маскулинизирующей трансформации

1. Маскулинизирующая маммопластика.
2. Удаление матки с придатками.
3. Фаллопластика.
4. Промежностная уретропластика.
5. Стволовая уретропластика.
6. Коррекция неофаллоса (скротопластика, пластика головки неофаллоса, эндопротезирование неофаллоса при необходимости).

Этапы хирургической смены пола при феминизирующей трансформации

1. Вагинопластика с одномоментной кастрацией.
2. Феминизирующая маммопластика.
3. Эстетическая коррекция неовлагалища и преддверия.

Хирургическая смена пола при маскулинизирующей трансформации

Маскулинизирующая маммопластика

Удаление молочных желез в ряде случаев оказывается первым и единственным этапом хирургической трансформации пола, так как молочные железы у транссексуалов-женщин — наиболее заметный признак принадлежности к полу, в котором они себя не ощущают. К данному этапу хирургической коррекции предъявляют высокие требования с точки зрения эстетики результатов. Качественно выполненная маскулинизирующая маммопластика позволяет

пациентам, в ряде случаев, достичь ранней социально-бытовой адаптации и отказаться от дальнейших операций по смене пола.

Под маскулинизирующей маммопластикой подразумевают трансформацию формы женской груди в мужскую путем двусторонней мастэктомии с созданием ареолы и формы груди по мужскому типу. Подкожная мастэктомия у транссексуалов заключается в удалении не только ткани молочной железы, но и избытка кожи с обязательным формированием сосково-ареолярного комплекса по мужскому типу (уменьшение размеров ареолы и сосков). Для выбора оптимальной техники маскулинизирующей маммопластики в РНЦХ РАМН пациентов делят на 3 группы в соответствии с размером молочных желез, который рассчитывают исходя из того, что железа имеет форму полусферы. В первую группу относят пациентов с объемом молочных желез до 120 см^3 , во вторую группу — пациентов, имеющих молочные железы объемом от 120 до 540 см^3 , в третью — пациентов с объемом молочных желез свыше 540 см^3 .

При выборе техники маскулинизирующей маммопластики учитывают размер сосково-ареолярного комплекса, в связи с чем также делят пациентов на 3 группы:

- диаметр ареолы до 3 см — «маленькие ареолы»;
- диаметр ареолы от 3 до 5 см — «средняя ареола»;
- диаметр ареолы более 5 см — «большая ареола».

Таким образом, в зависимости от размера молочной железы и ареолы в РНЦХ РАМН используют два метода маскулинизирующей маммопластики, отличающиеся друг от друга доступом к ткани молочной железы, количеством удаляемой кожи, коррекцией размера и формы сосково-ареолярного комплекса.

Первая методика состоит в том, что мастэктомию выполняют из полукружного разреза по нижнему краю ареолы (всю ткань молочной железы удаляют из него). Длина разреза, в ряде случаев, достигает всего лишь 4–5 см (см. рис. 8.3).

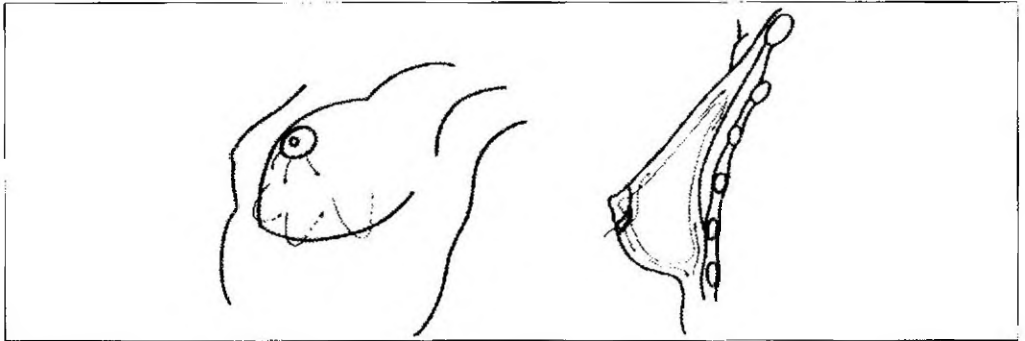


Рис. 8.3. Доступ и отсепаровка ткани молочной железы (схема).

Применение данной методики, по мнению ее создателей, целесообразно при хирургическом лечении пациентов, относящихся к первой группе объема молочных желез и имеющих «маленькую ареолу». Кожа молочных желез у данных пациентов, как правило, достаточно эластична, так как не растянута весом молочной железы, хорошо растягивается и не требует дальнейших корригирующих операций. У пациентов данной группы удается получить наибольший эстетический эффект.

Вторая методика отличается от первой тем, что выполняют циркулярную деэпидермизацию кожи вокруг ареолы и при необходимости уменьшают диаметр ареолы до правильной величины, как правило, до 3 см. Ширина циркулярно деэпидермизированной кожной полосы зависит от размеров молочной железы, так как именно эта кожная полоса позволяет убрать максимальное количество кожи. Максимальная ширина деэпидермизированного участка кожи не должна превышать 5 см, так как в противном случае возможно нарушение кровообращения ареолы и последующий ее некроз. Превышение максимальной ширины деэпидермизированного участка кожи требует уже свободной пересадки сосково-ареолярного комплекса. После удаления железы выполняют циркулярный шов ареолы отдельными узловыми сборивающими стежками (рис. 8.4).

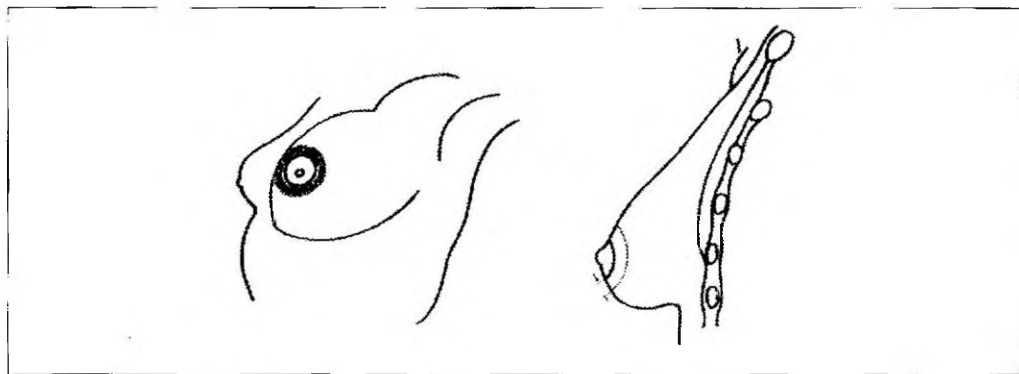


Рис. 8.4. Разметка разрезов при маскулинизирующей маммопластике (схема).

Данную методику используют у пациентов второй и третьей групп объема молочных желез и во всех случаях «средней ареолы» и «большой ареолы» вне зависимости от объема молочных желез, так как она позволяет уменьшить диаметр ареолы.

Высокие требования к маскулинизирующей маммопластике связаны с тем, что, во-первых, этот этап первый, и именно он формирует взаимоотношения пациента и хирурга а, во-вторых, достаточно часто этот этап становится единственным, так как устраняет наиболее заметный признак женского пола. То есть пациенты нередко останавливаются в хирургической коррекции на данной манипуляции, так как ее оказывается достаточно для социально-бытовой адаптации.

Гистерэктомия

Экстирпацию матки выполняют с удалением обоих придатков. Радикальность вмешательства обусловлена необходимостью максимального удаления органов-мишеней гормонов, назначаемых в рамках заместительной гормональной терапии.

Этап удаления матки с придатками (учитывая необратимый характер проводимых изменений) выполняют после маскулинизирующей маммопластики, продлевая тем самым адаптационный период для пациента в новом качестве. Это также помогает снизить вероятность ошибки в постановке диагноза.

Однако с учетом онкологической настороженности гистерэктомию следует выполнять не позднее, чем через два года после начала заместительной гормональной терапии.

Тотальная фаллопластика

Создание полового члена остается одной из самых сложных проблем пластической и реконструктивной хирургии. Несмотря на наличие большого количества методик, позволяющих имитировать половой член, лишь немногие из них позволяют рассчитывать на адекватный эстетический и функциональный результат. Микрохирургическая аутотрансплантация тканей открыла возможности использовать комплексы тканей из различных областей человеческого тела, наиболее подходящие по своим свойствам для создания функционирующего неофаллоса.

Ряд широко применяемых методик фаллопластики основан на использовании сложно-составного кожно-мышечного аутотрансплантата из бассейна подлопаточной артерии — торако-дорсального реваскуляризируемого реиннервируемого аутотрансплантата. К достоинствам данного аутотрансплантата относится то, что мышечная основа лоскута реиннервируема, то есть в состав сосудистой ножки лоскута, кроме торакодорсальной артерии и вены, входит двигательный торакодорсальный нерв. Пластические возможности кожно-мышечного торакодорсального аутотрансплантата позволяют:

- формировать достаточного размера тело полового члена, состоящее из кожи и мышцы, без значительных потерь для донорской области;
- восстанавливать двигательную функцию мышечной основы неофаллоса путем первичной ее реиннервации, что дает возможность имитировать «эрекцию» неофаллоса путем произвольного напряжения его мышечной основы, что, в свою очередь, делает его способным к интроекции;
- выполнять на неофаллосе дальнейшие хирургические манипуляции ввиду хорошего осевого кровоснабжения торакодорсального аутотрансплантата (формирование ложа при уретропластике и фаллоэндопротезировании, формирование головки и венечной борозды и пр.) без боязни нарушения его кровообращения.

С использованием торакодорсального аутотрансплантата можно формировать неофаллос практически любого разумного размера по заказу пациента. Обычно формируют неофаллос длиной 15–17 см. Ширина выкроенного торакодорсального лоскута и, соответственно, длина неофаллоса находятся в прямой зависимости от конституции пациента, то есть от развитости подкожно-жирового слоя и от толщины широчайшей мышцы спины. У астеников ширина кожной части выкраиваемого лоскута составляет 12–12,5 см, у нормостеников — 13–13,5 см, у гиперстеников — 14–15 см. Эти эмпирически выведенные цифры позволяют во всех случаях свободно ушить торакодорсальный лоскут в цилиндр, т.е. сформировать неофаллос без опасений излишнего сдавливания его тканей кожными швами. Реваскуляризацию лоскута осуществляют через нижние эпигастральные сосуды. Первичную реиннервацию мышечной основы торакодорсального лоскута осуществляют через одну из ветвей запирающего нерва, иннервирующих нежную мышцу бедра (рис. 8.5).

Функциональные результаты фаллопластики зависят от реиннервации мышечной основы торакодорсального лоскута, из которого сформировано тело неофаллоса. Первые признаки реиннервации отмечены в сроки до 3 мес после операции с постепенным нарастанием двигательной активности мышцы до 6–8 мес, что возможно проконтролировать с помощью электронейромиографии. Создатели метода отметили 3 типа клинических проявлений реиннервации неофаллоса.

- Первый тип признаков функционального восстановления — напряжение и утолщение мышцы неофаллоса без значительного ее укорочения (в пределах 2–3 см).
- Второй тип — напряжение и утолщение мышцы неофаллоса со значительным его укорочением (5–7 см), что приводит к затруднению проведения полового акта. Для улучшения половой функции неофаллоса предложена операция «каркасной» фасциопластики мышцы неофаллоса. Суть операции заключается в мобилизации мышцы неофаллоса, циркулярно на всем протяжении с оставлением фиксирующих связок у головки и основания неофаллоса. Затем с наружной поверхности средней трети бедра забирают участок широкой фасции бедра длиной 12–13 см, с помощью которой в последующем окружают выделенную мышцу неофаллоса. Таким образом, вокруг нее создается тугой фасциальный футляр, который препятствует утолщению мышцы в момент ее напряжения и сильному укорочению неофаллоса.
- Третий тип — сокращение мышцы неофаллоса, приводящее к напряжению, полностью имитирующему эрекцию. В этом случае пациенты свободно живут половой жизнью, не испытывая каких-либо затруднений.

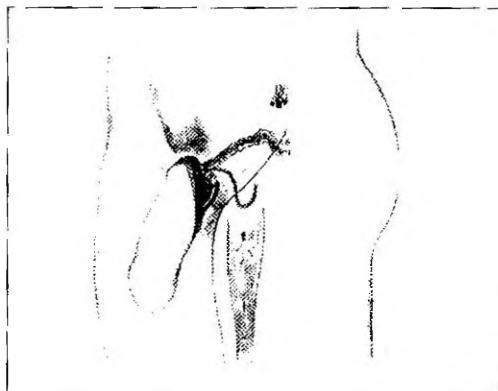


Рис. 8.5. Реваскуляризации и реиннервации неофаллоса (схема).

Оперативные вмешательства по созданию неоуретры

Маскулинизирующая тотальная уретропластика складывается из создания двух отделов уретры: стволовой или пенальной уретры (на протяжении неофаллоса от основания до головки) и промежностной уретры (от наружного отверстия женского мочеиспускательного канала до основания неофаллоса). Создание уретры, как и фаллопластика, остается одной из самых сложных проблем в пластической и реконструктивной хирургии. Неоуретропластика сопряжена с образованием свищей, стриктур, ростом волос в неоуретре, образованием камней мочевого тракта и, как следствие, с возникновением вторичной инфекции. Наличие множества способов уретропластики подтверждает актуальность проблемы и отсутствие метода, позволяющего получить стабильно хороший результат и избежать осложнений, присущих уретропластике.

При уретропластике, как и при фаллопластике, все большее предпочтение отдают микрохирургической атоотрансплантации тканей. Для промежностной уретропластики при феминизирующей трансформации многие авторы используют лоскут из передней стенки влагалища. Лоскут включает в себя слизистый и мышечный слой влагалища и полностью исключает взятие элементов уретральной стенки или мышцы сфинктера мочевого пузыря. Длина данного лоскута варьирует от 5 до 7,5 см, а ширина лоскута не должна быть менее 1,5 см, что дает возможность пластики дорсальной половины промежностной уретры.

В РНЦХ РАМН разработана модификация промежностной уретропластики. В ходе операции выполняют разобщение сформированного «уровагинального синуса» на две изолированные друг от друга части — влагалищную и уретральную. После разобщения формируют изолированные друг от друга «уретральную» и «влагалищную» трубки с внутренней кожно-слизистой выстилкой и с ориентацией их выходного отверстия соответственно под клитором и у нижнего полюса промежности.

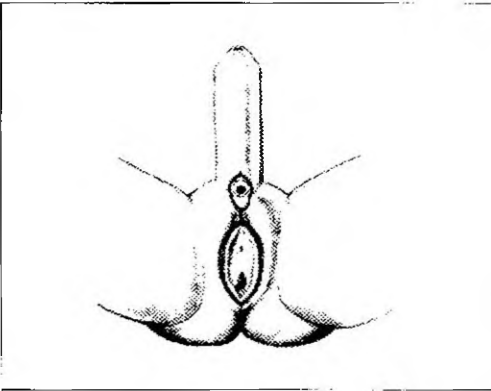


Рис. 8.6. Схема разреза тканей при выполнении промежностной уретропластики методом образования «уровагинального синуса».

Дном «уретральной» трубки становится наружное отверстие женской уретры, а диаметр соответствует диаметру сформированной стволовой части неоуретры из лучевого лоскута (около 1 см). Дном «вагинальной» трубки становится полость влагалища, а сформированный наружный свищ из вагинальной трубки, который выводят нижнего полюса промежности (около 0,5 см в диаметре), практически незаметен и адекватно выполняет свою функцию отвода выделений из полости влагалища (рис. 8.6).

Использование этого метода позволяет надежно изолировать полость влагалища от неоуретральной трубки, тем самым исключая заброс мочи при акте мочеиспускания в полость влагалища и неполное дренирование от мочи уретрального пространства. Промежностная уретропластика позволяет выполнять пациенту мочеиспускание в положении стоя и остается самостоятельным этапом хирургической коррекции пола. Кроме того, формирование промежностной уретры необходимо в рамках тотальной уретропластики.

При выполнении уретропластики в качестве пластического материала чаще используют так называемый «китайский лоскут» — кожный аутооттрансплантат с передней поверхности предплечья на основе лучевой артерии и коммитантных вен. Размеры лучевого лоскута, применяемого для неоуретропластики, составляют 3–3,5 см на 18–20 см. Лучевой лоскут выворачивают кожей внутрь и формируют в трубку на катетере Фоллея. Проксимальный конец трубки анастомозируют с выходным отверстием уретры. Дистальную часть трубки выводят в дистальной части неофаллоса (рис. 8.7, 8.8).

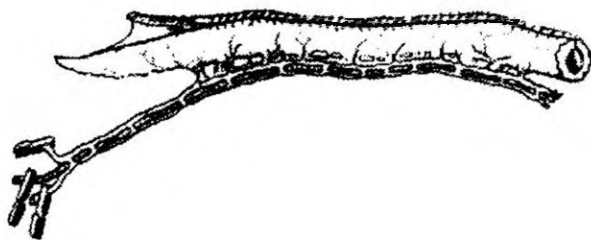


Рис. 8.7. Формирование неоуретры из лучевого лоскута (схема).

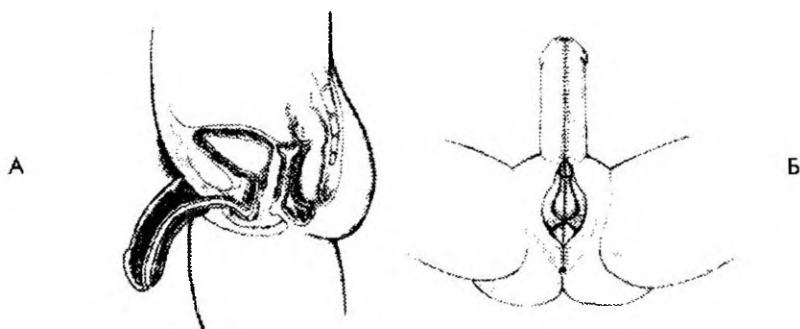


Рис. 8.8. А — боковая проекция образования «уровагинального синуса» (схема); Б — окончание «уретральной» и «вагинальной» трубок с формированием влагалищного свища и анастомоза со стволочной частью неоуретры (схема).

Реваскуляризация лучевого лоскута заключается в выполнении микрососудистых анастомозов между артерией и двумя коммитантными венами и артерией и венами нижнего эпигастрального сосудистого пучка (рис. 8.9).

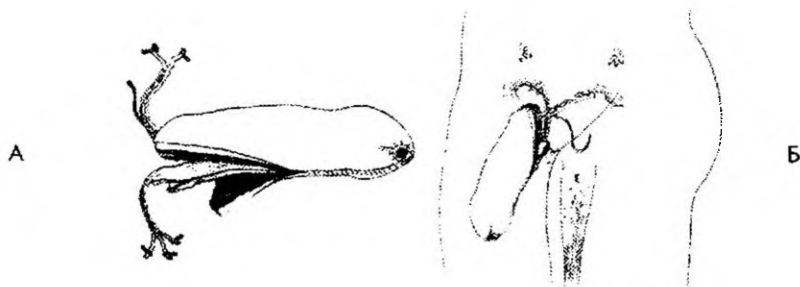


Рис. 8.9. А — формирование неофаллоса из ТДЛ со стволочной частью неоуретры из лучевого лоскута (схема); Б — реваскуляризация и реиннервация неофаллоса со стволочной частью неоуретры (схема).

Эстетические операции в урогенитальной области, эндопротезирование неофаллоса

Пациентам обычно предлагают следующий перечень эстетических корригирующих операций:

- формирование венечной борозды и создание головки неофаллоса;
- пластика мошонки с эндопротезированием яичек силиконовыми протезами;
- эндопротезирование неофаллоса (при отсутствии или недостаточности реиннервации мышцы неофаллоса).

Формирование венечной борозды начинают с разметки предполагаемой венечной борозды, затем по разметке проводят деэпидермизацию полоску кожи шириной до 0,5 см, при этом необходимо сохранить связь деэпидермизированной кожи с головкой неофаллоса вдоль линии разметки по латеральному краю. В том же направлении от проксимального края деэпидермизированной кожи к его дистальному краю, по всему периметру, мобилизуют собственно дермальный слой также шириной до 0,5 м, оставляя тканевые связи по дистальному краю деэпидермизированной кожи. В области уздечки ширина деэпидермизированной кожи сводится на нет, остается интактная кожа, имитирующая уздечка на ширину 0,5 см. Отсепарованную дерму сворачивают в валик и по всему периметру укрывают деэпидермизированной кожей, сохраняя конфигурацию свернутого валика поддерживающим швами.

Скотопластику выполняют после завершения промежностной уретропластики, когда полость влагалища укрыта сшитыми между собой большими половыми губами. Учитывая хорошую эластичность и растяжимость тканей больших половых губ, скотопластику выполняют путем помещения эндопротезов яичек в ложе, сформированное в их тканях. Эндопротезы яичек устанавливают в зоне больших половых губ проекционным поперечным доступом (перпендикулярно позиции больших половых губ) длиной до 3–4 см. Фиксацию эндопротезов яичек в полости сформированной мошонки не проводят, обращая внимание лишь на правильную позицию их установки — максимально близко к основанию неофаллоса.

Фаллоэндопротезирование выполняют в случае отсутствия реиннервации мышцы неофаллоса в сроки 10–12 мес. А также после фаллопластики, при слабом варианте реиннервации мышцы лоскута, напряжение которой не позволяет пациенту производить интросекцию неофаллоса. Для фаллоэндопротезирования используют два силиконовых протеза диаметром 8–10 см и длиной, соответствующей длине неофаллоса.

Оперативные вмешательства, применяемые при феминизирующей трансформации

В отличие от маскулинизирующей, феминизирующую трансформацию осуществляют в один, крайне редко, в два этапа:

- вагинопластика;
- феминизирующая маммопластика.

Отсутствие многоэтапности хирургического лечения м/ж транссексуализма приводит к тому, что пациенты не имеют времени для постепенной социально-

бытовой адаптации, как это происходит при маскулинизирующей трансформации на этапах хирургической смены пола. В связи с этим постановка показаний к хирургической смене пола с мужского на женский — более ответственная процедура. Это приводит к необходимости более длительного наблюдения за пациентами после смены паспортного пола.

Вагинопластика

Пластика влагалища при феминизирующей трансформации — основное и определяющее оперативное вмешательство у данной группы пациентов. По данным литературы, у транссексуалов для пластики влагалища наиболее часто используют тканевой материал из кожи полового члена.

Оригинальную методику пластики влагалища методом «пенальной инверсии» с чувствительной клиторопластикой предложил Petrovic S. (1993). Метод заключается в создании клитора из фрагмента головки полового члена на дорсальной сосудисто-нервной ножке в комплексе с использованием дистального отдела спонгиозной ткани уретры и оставшейся ткани головки полового члена для создания слизистой прослойки по всей длине неовлагалища. Глубина неовлагалища варьировала от 9 до 18 см в зависимости от площади доступной кожи полового члена.

Миланов Н.О., Адамян Р.Т. и др. (1995) разработали собственную модификацию пластики неовлагалища, исключающую недостатки классической методики и позволяющую получить объемное неовлагалище с прямым расположением его оси и сохраненной эрогенной чувствительностью его стенок и дна. В результате этой модификации авторы получают кожный футляр полового члена с сохраненным автономным источником кровоснабжения и иннервации полученного комплекса тканей. Культю уретры также выводят в область верхнего полюса преддверия неовлагалища с формированием наружного уретрального свища. Преддверие неовлагалища и половые губы формируют из оставшихся тканей мошонки (рис. 8.10).

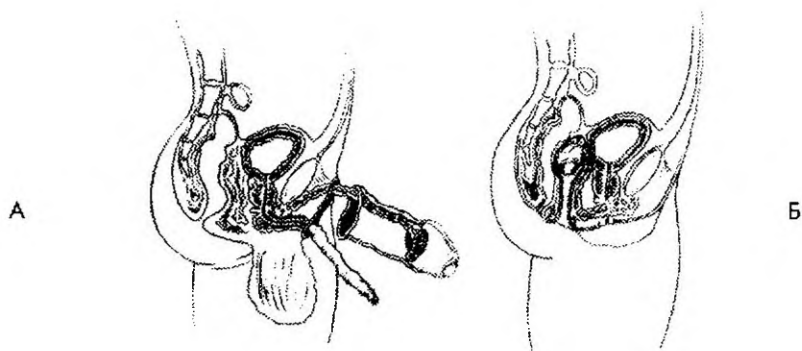


Рис. 8.10. А — модифицированный метод пластики влагалища (схема). Формирование кожно-спонгиозного футляра для неовлагалища. Б — топография неовлагалища в области промежности (схема).

Таким образом, метод модифицированной пенальной инверсии включает в себя выделение дорсального сосудисто-нервного пучка путем скелетиза-

ции кавернозных тел с использованием прецизионной техники диссекции во время операции. Однако при этом риск повреждения мелких сосудисто-нервных связей дорсального сосудисто-нервного пучка с кожей полового члена, ориентированных в вентральном направлении, очень высок, что может повлиять на кровоснабжение и иннервацию стенок формируемого неовлагалища.

В настоящее время разработан и внедрен в клиническую практику вариант модифицированной пенальной инверсии, при котором неовлагалище формируют из единого комплекса тканей, включающего кожу и спонгиозное тело головки полового члена на сосудисто-нервной ножке, фрагментов белочных оболочек кавернозных тел полового члена и фасции Бака. При этом дорсальный сосудисто-нервный пучок остается интактным во время операции. Подобный технический прием исключает травматизацию как магистрального сосудисто-нервного пучка, так и максимально возможного количества мелких сосудисто-нервных связей дорсального сосудисто-нервного пучка с кожей и спонгиозным телом головки полового члена, что оказывается важным преимуществом данного метода. Возможность формирования ригидного тяжа и фиксация его проксимальной части к стабильным анатомическим структурам промежности в проекции входа неовлагалища гарантирует обеспечение стабильного пространственного расположения сформированного неовлагалища в полости малого таза.

Феминизирующая маммопластика

Феминизирующая маммопластика при хирургическом лечении транссексуализма не имеет принципиальных отличий от увеличивающей маммопластики силиконовыми эндопротезами у женщин с аплазией или гипоплазией молочных желез.

Следует учитывать, что рано начатая и, в ряде случаев, исчисляемая длительными годами терапия эстрогенами, назначаемая еще до начала хирургической смены пола при феминизирующей трансформации, приводит почти во всех случаях к гормональному увеличению железистой ткани в области грудных желез. Полученный таким образом эстетический результат гормональной феминизирующей мастотрансформации удовлетворяет часть пациентов, и выполнение феминизирующей маммопластики не требуется.

Общие принципы хирургической коррекции пола

Анализ опыта, накопленного зарубежными и отечественными специалистами в области лечения транссексуализма, показывает зависимость быстрой и качественной социально-половой адаптации пациентов от качества функциональных и эстетических результатов операций по смене пола.

При проведении хирургической смены пола принято придерживаться правильной хирургической тактики и этапности операций:

- минимально-необходимая достаточность;
- последовательность операций (от технически легких к технически сложным, от операций с меньшим хирургическим риском к операциям с большим хирургическим риском);
- возможная обратимость;

- функциональная пригодность;
- эстетичность.

Понятие «минимально-необходимая достаточность» заключается в том, что завершающим этапом хирургической смены пола при транссексуализме становится тот этап оперативного вмешательства, после которого, по мнению пациента, происходит его социально-бытовая адаптация. Только сам пациент может решить, на каком этапе хирургической смены пола ему надо остановиться и надо ли пройти весь путь хирургической коррекции до конца. Что касается врача, то он принимает решение об ограничении этапности или полной остановке хирургической смены пола только по абсолютным медицинским показаниям.

В ряде случаев пациенты при маскулинизирующей трансформации отказываются от дальнейших операций по смене пола после удаления молочных желез, когда устраняется единственный визуальный признак принадлежности к женскому полу. Далеко не каждый представитель маскулинизирующей трансформации находит для себя необходимой операцию по формированию неоуретры, некоторые пациенты отказываются от эстетической коррекции неофаллоса и др. Адаптация к социально-бытовой обстановке у пациентов может наступить после любого этапа операций, что снимает необходимость последующих хирургических вмешательств.

Однако, с другой стороны, в современных условиях по мере того, как транссексуалы раскрепощаются в психологическом плане и становятся защищеннее в социально-правовой сфере, отмечается другая тенденция: повышение требований, предъявляемых пациентами-транссексуалами к своему внешнему облику, и усложнение задач, которые они ставят перед хирургом (коррекция черт лица, устранение кадыка, изменение тембра голоса и т.п.). Таким образом, хирургия смены пола развивается в двух направлениях: улучшение функционального и эстетического результата основных корригирующих операций и расширение арсенала пластических операций путем внедрения методик по коррекции вторичных половых признаков при изменении пола.

Юридические аспекты оказания помощи пациентам с нарушениями половой идентичности

Транссексуализм — официально признанное на территории бывшего СССР психическое расстройство (шифр 302.5 согласно МКБ-9 и DSM-III-R и шифр F64.0 согласно ICD-III). Изменение пола в бывшем СССР было официально разрешено и остается действующей на территории России практикой при «гермафродитизме».

Расстройства половой идентичности, одним из вариантов которых является транссексуализм, относятся к числу наиболее проблемных областей психиатрии и сексологии и основной проблемой, с которой сталкиваются как специалисты, так и пациенты, остается отсутствие единых организационно-правовых основ оказания помощи таким больным. Отдельные правовые и юридические аспекты освещены в упоминаемых нами в настоящей главе документе: «Стандарты оказания медицинской помощи при нарушениях половой идентичности» Международной ассоциации гендерных расстройств Гарри Бенджамина. Так, данные стандарты регламентируют возраст начала заместительной гормональной терапии (18 лет), а также призывают врачей к обяза-

тельному подписанию письменного согласия пациента на прохождение лечения гормональными препаратами.

В России аналогом данного документа можно считать Приказ Министерства здравоохранения РФ № 311 от 06.08.1999 «Об утверждении клинического руководства «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств», где также изложены сведения о распространенности данного явления, рекомендации по формулировке диагноза, основные принципы диагностики, лечения и мониторинга людей с различными типами нарушения половой аутоидентификации, однако данное клиническое руководство не освещает какие-либо правовые аспекты транссексуализма.

Основным документом, регламентирующим правила формулировки диагноза в случае нарушения половой идентичности, в России в настоящее время остается МКБ-10. Отсутствие в России законодательных нормативных актов, регулирующих установление половой принадлежности и изменение гражданского пола, создает в правовом отношении неопределенную ситуацию. Вопросы медицинского обеспечения и правовой регуляции оказания медико-социальной помощи лицам с расстройствами половой идентичности в настоящее время не решены.

Закон «Об актах гражданского состояния» от 15.11.1997 содержит ст. 70, согласно которой «заключение о внесении исправления или изменения в запись акта гражданского состояния составляется в случае, если... представлен документ установленной формы об изменении пола, выданный медицинской организацией». Между тем данная норма не может быть реализована в полной мере, поскольку до сих пор никакой «установленной формы» документа об изменении пола не существует. Его разработка натолкнулась на кардинально различные представления в юридических и медицинских кругах о последовательности собственно медицинских и социально-правовых процедур (оперативная реконструкция пола и смена гражданского, или паспортного пола, то есть перемена имени).

Таким образом, в настоящее время при отсутствии единой законодательной базы, регулирующей правовые аспекты транссексуализма, принципы и порядок диагностики, назначения гормональной терапии, проведения секс-трансформационных операций и смены документов различны не только в разных странах, но и в разных городах России и стран СНГ. Возможно, законодательное разрешение проблемы транссексуализма и смены пола можно произвести путем модификации, за счет внесения соответствующих поправок в существующие законодательные акты.

В настоящее время в процедуре обследования, установления диагноза и последующих мероприятий, направленных на изменение пола у пациентов с транссексуализмом, можно условно выделить несколько основных этапов.

- **Первый этап** состоит в психиатрической экспертизе, проводимой амбулаторно или стационарно. Согласно заключению экспертной комиссии, в случае установления диагноза «транссексуализм», рекомендуют смену паспортного пола и могут рекомендовать хирургическую коррекцию.
- **Второй этап** состоит в изменении гражданского (паспортного) пола со сменой всех документов. На этом этапе можно начать гормональную терапию.
- **Третий этап** включает в себя хирургическую коррекцию морфологического пола, наружных половых органов.

Гермафродитизм*

Гермафродитизм — нарушение половой дифференцировки. Под термином «псевдогермафродитизм или ложный гермафродитизм» необходимо подразумевать несоответствие строения наружных половых органов половой принадлежности половых желез. Термины «мужской» и «женский» обозначают соответствующую принадлежность половых желез, которая одновременно отражает и генетический пол. Впервые термин "гермафродитизм" встречается в произведениях Геродота.

Патогенез

Половое формирование проходит несколько этапов:

- этап «генетического пола»;
- этап дифференцировки половых желез с определением «гонадного пола» и потенциального направления репродуктивной функции;
- этап формирования «гормонального пола» с преобладанием тех или иных половых гормонов;
- формирование «соматического пола»;
- этап определения «гражданского пола», определяющий половое воспитание.

Генетический пол эмбриона, считающийся первым шагом в дифференцировке половой принадлежности, определяется в момент оплодотворения. К моменту рождения ребенка его генетическая половая принадлежность четко определена и не меняется на протяжении всей жизни.

Набор половых хромосом и генов аутосомных клеток зиготы запускает механизм дифференцировки клеток и тканей половых желез. Человеческий эмбрион, независимо от кариотипа, развивается как интерсексуальный до 6 нед беременности. Первичная недифференцированная половая железа образуется из целомиического эпителия по краю уrogenитального гребня, прилегая к первичной почке и надпочечнику. Именно ген, играющий критическую роль в развитии первичной почки, — ген опухоли Вильмса (*Wilms tumor gen* — *WT-1*, расположен на 11 хромосоме), совместно со стероидогенным фактором-1 (*SF-1*, хромосома 9), запускают механизм развития бипотенциальной половой железы, участвуя в миграции в нее первичных герминативных клеток из области основания желточного мешка. Миграция происходит до 6–7 нед эмбрионального развития и с окончанием этого процесса заканчивается индифферентная стадия развития половых желез.

Ключевым звеном процесса дифференцировки половых желез и формирования гонадного пола считают превращение первичных бипотенциальных половых желез в яичко или яичник. Установлено, что если у плода женского пола существует автономная тенденция к феминизации, то процесс формирования плода мужского пола активный и требует обязательного наличия Y хромосомы. Последняя содержит гены, определяющие развитие половых желез мужского типа (*SRY-sex determining region of Y chromosome*, представлен единственной копией). Отсутствие *SRY* или его мутации у плода генетически мужского пола приводит к агенезии или

* В настоящее время термин устаревает, и в современной медицинской литературе говорят о нарушении формирования пола.

дисгенезии ткани яичка, неполноценному формированию основных секреторных элементов яичка (продукции тестостерона и антимюллерового фактора).

Существует множество моделей того, как полоопределяющие гены могут взаимодействовать между собой. Один из возможных вариантов предложен Ross Hawkins: *SRY* подавляет экспрессию единственной копии *DAX-1* (ген локуса X хромосомы — Xp21) у плода с кариотипом 46XY, с формированием плода по мужскому типу. В отсутствие гена *SRY*, процесс гонадной дифференцировки контролируется *DAX-1* (представлен двойной копией у плода с кариотипом 46XX) с образованием яичника (рис. 8.11).

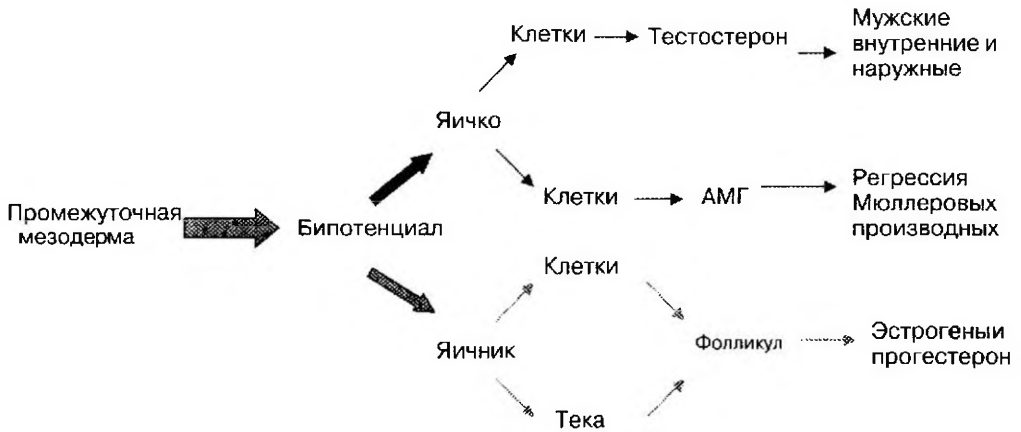


Рис. 8.11. Основные этапы дифференцировки половых желез (схема, по Jamie Foster, Ross Hawkins).

Дифференцировка системы протоков (мюллеровых и вольфовых) во внутренние половые органы начинается еще до формирования признаков половой принадлежности половых желез. Они не участвуют в образовании половых желез, но служат предшественниками других внутренних половых органов. Так, из производных вольфовых протоков у плода генетически мужского пола, к 9–13 нед эмбриогенеза под действием нарастающего локально высокого количества тестостерона образуются семявыносящие протоки, семенные пузырьки и придаток яичка. Производные мюллеровых протоков у плода мужского пола регрессируют под влиянием антимюллерова фактора, секретлируемого клетками Сертоли яичка, у женского плода из них развиваются маточные трубы, матка и верхняя треть влагалища.

Если внутренние половые органы у плодов мужского и женского пола развиваются из анатомически разных структур, то наружные половые органы образуются из общей закладки, начиная с 6–7 нед эмбриональной жизни: полового бугорка, двух уретральных складок и уретрального валика. Формирование мужских наружных половых органов также требует высоких концентраций андрогенов и функционирующих рецепторов к ним. Действующий активный метаболит тестостерона — дигидротестостерон участвует в процессе дифференцировки гениталий только с 13 нед беременности, так как 5 α -редуктаза,

обеспечивающая его конверсию из тестостерона, активируется в половых органах только к этому времени.

Таким образом, если первый этап — развитие половых желез, детерминирован генетической информацией, заключенной в половых хромосомах и генах аутосомных клеток, то развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу определяется факторами, секретируемыми яичками плода. Любые нарушения в цепи генетических и гормональных изменений многоступенчатого процесса гонадной и генитальной дифференцировки, если они происходят в критические периоды эмбриогенеза, могут приводить к патологии полового развития.

Классификация

Проблема классификации нарушений половой дифференцировки представляет определенные трудности и до настоящего времени не имеет законченной формы. Для практикующих врачей принципиально важно четкое разделение отдельных форм патологии, так как такое разделение облегчает постановку клинического диагноза, а также выбор метода лечения. Однако в отношении аномалий половой дифференцировки такое строгое разделение на основании одного лишь строения наружных половых органов оказывается невозможным по ряду причин. Прежде всего, при различных заболеваниях или генетических синдромах может быть сходная клиническая картина. С другой стороны, различная степень экспрессии генетической аномалии может иметь целый спектр фенотипических проявлений. Таким образом, крайне трудно четко разграничить между собой отдельные формы заболеваний. И какой критерий брать за основу классификации: строение наружных, внутренних половых желез, хромосомные нарушения? Что является полоопределяющим: половые железы или кариотип?

Нарушение формирования пола можно разделить на две основные группы: нарушения гонадной и генитальной дифференцировки. Тогда совершенно логично попытаться объединить эти группы и представить в единой классификации.

- **Нарушения генитальной дифференцировки.**
 - Женский псевдогермафродитизм (ЛЖГ, частичная вирилизация, 46XX нарушение формирования пола):
 - ◆ врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН);
 - ◆ экзогенная внутриутробная вирилизация плода (андрогенсекретирующие опухоли матери, прием препаратов с андрогенной активностью).
- **Мужской псевдогермафродитизм (ЛМГ, неадекватная вирилизация, 46XY нарушение формирования пола):**
 - Синдром тестикулярной феминизации (полная форма, неполная форма).
 - Дефицит 5 α -редуктазы.
 - Дефекты биосинтеза тестостерона, нарушение формирования пола в случае аномалии половых хромосом
- **Нарушения дифференцировки половых желез.**
 - Истинный гермафродитизм (синдром двуполых половых желез).
 - Синдром Шерешевского–Тернера.
 - Дисгенезия яичек (смешанная, билатеральная формы).
 - Чистая агенезия половых желез (кариотип 46XY, 46XX).
 - Синдром Клайнфельтера

Клинико-генетические варианты нарушений половой дифференцировки

Ложный женский гермафродитизм (46XX нарушение формирования пола)

ВДКН — спектр заболеваний, обусловленных генетическим дефектом ферментных систем, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости достаточно высока и составляет 1:14 000 новорожденных. Для всех вариантов характерно наличие женского кариотипа 46XX, половых желез женского пола (правильно сформированные яичники), женского строения внутренних половых органов. Наружные половые органы бисексуальны. Чаще всего заболевание связано с дефицитом 21-гидроксилазы (95% среди всех форм ВДКН), дефицит 11 β -гидроксилазы встречается в 10 раз реже. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола. Это вызывает повышение секреции АКТГ и гормонов, предшествующих ферментному блоку, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы (17 α -гидроксипрогестерона и андрогенов). Клинический фенотип определяется степенью активности мутировавшего гена. Полная потеря активности 21-гидроксилазы помимо синдрома вирилизации наружных половых органов приводит к выраженным электролитным нарушениям, вызванным дефицитом альдостерона — сольтеряющая форма. При сохранении умеренной активности фермента (вирильная форма) минералокортикоидная недостаточность не развивается. Степень вирилизации гениталий варьирует от незначительной гипертрофии клитора, до формирования наружных половых органов близких к мужским с резкой гипертрофией клитора, имитирующего половой член с гипоспадией.

Ложный мужской гермафродитизм (46XY нарушение формирования пола)

Синдром тестикулярной феминизации в зарубежной литературе описан как синдром андрогенной нечувствительности — AIS (*Androgen insensitivity syndrome*), наиболее часто встречающееся проявление ложного мужского гермафродитизма. Распространенность в общей популяции составляет от 1:20 000 до 1:64 000 новорожденных мальчиков. Это патология имеет X-сцепленный характер наследования. Синдром тестикулярной феминизации вследствие мутации гена рецептора к андрогенам характеризуется нечувствительностью тканей больных с генетическим и гонадным мужским полом к андрогенам при достаточной чувствительности к эстрогенам. Для больных с синдромом тестикулярной феминизации характерны следующие общие черты: кариотип 46XY при женском фенотипе, аплазия или короткое влагалище, отсутствие или недостаточное развитие полового оволосения при спонтанном развитии молочных желез, первичная аменорея, отсутствие матки и других мюллеровых производных. Гонады у больных с синдромом тестикулярной феминизации анатомически правильно сформированные, яички с придатком яичка и семявыносящим протоком могут располагаться экстраабдоминально (в паховых каналах или в больших половых губах) или в брюшной полости. Традиционно синдром тестикулярной феминизации подразделяют на клинические подгруппы в зависимости от выраженности феминизации: *полная* и *неполная* форма синдрома. Строение наружных гениталий отражает степень чувствительности к андроген-

нам. Вариант фенотипа, при котором строение наружных гениталий близко к нормальному мужскому, носит название **синдром Рейфенштейна**.

К редким причинам мужского гермафродитизма относят наследуемые ауто-сомно-рецессивно врожденные *нарушения биосинтеза тестостерона*, обусловленные дефектом одной из четырех ферментных систем, участвующих в синтезе тестостерона в надпочечниках и половых железах. Три ферментативных системы биосинтеза стероидных гормонов общие для надпочечников и половых желез. Поэтому дефект StAR-протеина, 17 α -гидроксилазы и 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы у больных с генетически мужским полом, помимо бисексуального строения наружных половых органов, сопровождаются надпочечниковой недостаточностью. Встречаются в популяции крайне редко (в клинической практике описано всего 130 случаев дефицита 17 α -гидроксилазы). Фенотип больного обусловлен недостаточной секрецией тестостерона и неполной маскулинизацией наружных половых органов. Полный блок биосинтеза тестостерона ведет к их феминному строению.

Мужской псевдогермафродитизм может быть обусловлен не только недостаточностью биосинтеза тестостерона, но и нарушением механизма его действия, включая образование стероид-рецепторного комплекса, транслокацию комплекса в ядро или восстановление в 5 α -положении. К ним относят **недостаточность 5 α -редуктазы** и наследуемый по ауто-сомно-рецессивному типу **дефект рецептора к ЛГ**.

Нарушения дифференцировки половых желез

Синдром Шерешевского—Тернера

Встречается с частотой 1:2000 — 1:2500 новорожденных девочек. Обусловлен полной или частичной X-моносомией, представленной во всех или части клеток организма. Возможны мозаичные варианты: 45X/46XX, 45X/46XY. В 5–6% случаев встречаются структурные аномалии X-хромосомы: изохромосома X(i), делеция короткого, длинного плеча [(Xp–), (Xq–)]. Аномалии X-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующих дифференцировку и функцию яичников. В результате развивается двусторонний гонадный дисгенез — половые железы представлены стрелками. Кроме того, страдают гены ауто-сомных клеток, контролирующие процессы роста и дифференцировки. Это приводит к низкорослости и развитию множества других соматических аномалий: высокое небо, деформация ушных раковин, короткая шея, низкий рост волос, крыловидные складки шеи, пороки сердца, пороки развития почек («подковообразная» почка и др.). Внутренние и наружные половые органы сформированы обычно правильно, инфантильны. Иногда отмечается гипертрофия клитора. Половое оволосение развивается спонтанно к 12–13 годам, но более скудное. Молочные железы гипопластичны. Возможны различные нарушения менструального цикла: олиго-, первичная аменорея.

Синдром чистой агенезии (дисгенезии) гонад

Распространенность среди женщин — 1:25 000. Этот синдром обусловлен точечными мутациями генов X-хромосомы (при кариотипе 46XX) или мута-

цией гена *SRY* на Y-хромосоме (при кариотипе 46XY — синдром Свайера). Характерны нормальный рост, недоразвитые вторичные половые признаки и выраженный половой инфантилизм, первичная аменорея. Симптомы дисэмбриогенеза, свойственные синдрому Шерешевского–Тернера, отсутствуют (чистая агенезия). Наружные половые органы сформированы по женскому типу. У больных с чистой агенезией половых желез и кариотипом 46XY иногда отмечается вирилизация наружных половых органов, характерна первичная аменорея.

Дисгенезия яичек

Выделяют две формы.

- **Смешанная дисгенезия** (асимметричный дисгенез половых желез) характеризуется асимметричным формированием половых желез, при котором имеется с одной стороны стрек, с другой — яичко, функция которого сохранена. Кавернозные тела сформированы достаточно. У больных выявляют хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45XO/46XY.
- **Билатеральная форма** (дисгенетичный ложный мужской гермафродитизм) характеризуется двусторонним дисгенезом яичек с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли. Кариотип 46XY, имеются структурные аномалии Y-хромосомы. Наружные половые органы бисексуальны, внутренние половые органы женские. При смешанной дисгенезии производные мюллеровых протоков формируются в большей степени на стороне стрека и в пубертате возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков. При билатеральной форме синдрома отсутствие тестостерона клинически проявляется гипогонадизмом.

Истинный гермафродитизм (синдром двуполых половых желез)

Редкая патология, при которой у индивидуума имеются элементы ткани и яичников, и яичек. Причины данного состояния не ясны, по-видимому, возможна транслокация *SRY* с Y- на X-хромосому. У пациентов присутствуют половые железы — яичко и яичник, которые могут быть сформированы изолированно или овариальная и тестикулярная ткань могут сформироваться в одной половой железе — *ovotestis*. Кариотип чаще нормальный женский, реже мужской или мозаика. Клинические проявления истинного гермафродитизма разнообразны и обусловлены активностью овариальной или тестикулярной ткани. Наружные половые органы имеют бисексуальное строение. Строение внутренних половых органов отражает эндокринную функцию половых желез в эмбриональный период. Матка и маточные трубы формируются на стороне яичника, гипопластичны. Характерны нарушения менструального цикла по типу олигоменарей.

Дифференциальная диагностика и лабораторная диагностика

Неопределенное строение половых желез — ведущий признак целой группы заболеваний, различающихся по этиологии, патогенезу и клиническому течению. Клиническая картина при этом может значительно отличаться даже у больных близнецов в одной семье (рис. 8.12).

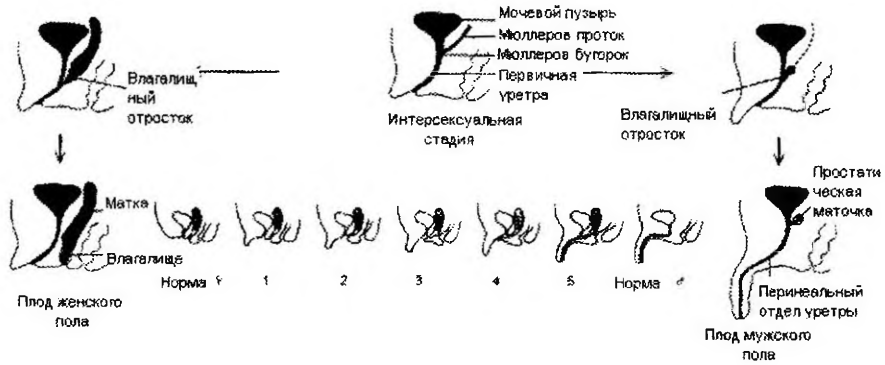


Рис. 8.12. Дифференцировка наружных половых органов по шкале Prader (схема).

Клиническая картина отражает только степень действия андрогенов или чувствительности к ним периферических тканей и, соответственно, их вирилизации или неадекватной маскулинизации. Ее ни в коем случае не следует брать за основу для построения алгоритма дифференциальной диагностики. Жалобы пациента или выявление при осмотре неправильного строения наружных половых органов должны лишь инициировать целый ряд диагностических мероприятий в определении формы гермафродитизма, выбора половой принадлежности или, если пол установлен неправильно, потенциального направления психосоциальной адаптации с последующей хирургической коррекцией.

Первый этап диагностики нарушения половой дифференцировки требует проведения немедленного кариотипирования и УЗИ органов малого таза с определением половой принадлежности внутренних половых органов.

Кариотип 46XX, при наличии матки и придатков, определенных при УЗИ органов малого таза, позволяет предположить случай ложного женского гермафродитизма (самой частой его формы — дефицита 21-гидроксилазы). Это подозрение требует проведения гормонального обследования. Основным критерием гормональной диагностики недостаточности 21-гидроксилазы служит повышенная в несколько раз концентрация 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови. Окончательный диагноз подтверждают анализом гена *CYP21*. Гораздо реже причиной нарушения половой дифференцировки у больных с кариотипом 46XX может быть истинный гермафродитизм. Подозрение на наличие данной патологии, при отсутствии повышения 17-гидроксипрогестерона, может возникнуть, если в анамнезе у пациента имеется указание на операции по поводу паховых грыж, содержимым грыжевого мешка при которых оказывается яичник, матка, маточный рог или *ovotestis*. При проведении УЗИ малого таза может определяться однорогая матка. Диагностические сомнения может разрешить проведение лапароскопии. Для чистой агенезии гонад с кариотипом 46XX помимо рудиментарной матки, которая чаще при УЗИ описывается как маточный тяж, характерны различные проявления первичного гипогонадизма: отсутствие развития молочных желез, первичная аменорея. При проведении гормонального анализа — высокая концентрация ЛГ, ФСГ.

В тех случаях, когда определен кариотип 46XY, внутренние половые органы не определяются и в некоторых случаях пальпируются эластичные, чувствительные объемные образования по ходу паховых каналов или в расщепленной мошонке, можно думать о наличии ложного мужского гермафродитизма. В данном случае эти образования следует расценивать как яички. Если эти клинические проявления наблюдаются у женщины, обратившейся по поводу первичной аменореи и отсутствия полового оволосения, аплазии влагалища при нормальном развитии молочных желез следует предположить синдром тестикулярной феминизации, полной его формы. При гормональном обследовании обнаруживают высокую концентрацию тестостерона, эстрадиола и ЛГ. Неполные формы синдрома достаточно сложно дифференцировать от других форм ложного мужского гермафродитизма из-за гетерогенности нарушений в чувствительности рецепторов к андрогенам и в связи с этим разнообразием строения наружных половых органов. В дифференциальной диагностике синдрома тестикулярной феминизации можно использовать метод определения связывания андрогенов в культуре клеток генитальных фибробластов. Этот метод вот уже несколько десятилетий остается золотым стандартом диагностики синдрома тестикулярной феминизации. Современная молекулярно-генетическая диагностика синдрома основана на выявлении дефекта в структуре гена *SRY*.

Наличие производных мюллеровых протоков (матки, влагалища) у больного с бисексуальными половыми органами и кариотипом 46XY или 46XY/45XO следует расценивать как синдром дисгенезии яичек. Наличие и активность яичек можно подтвердить определением концентрации тестостерона в сыворотке крови в ответ на внутривенное введение хорионического гонадотропина человека. Чистую агенезию половых желез (синдром Свайера) отличает кариотип 46XY, клинически он проявляется гипергонадотропным гипогонадизмом.

Диагностика синдрома Шерешевского–Тернера из-за характерных генетических и соматических аномалий не представляет особых трудностей. Упрощенно алгоритм дифференциальной диагностики гермафродитизма можно представить следующим образом (рис. 8.13).

Морфологические изменения гонад при нарушениях половой дифференцировки

Дифференцировка половых желез у больных с ложным женским гермафродитизмом (ВДКН) не нарушена и ничем не отличается от таковой у здоровых женщин. Отличительной особенностью можно считать мелкокистозную дегенерацию яичников, что чаще обусловлено неадекватной компенсацией гипокортицизма и, как следствие, нарушением гонадотропной функции гипофиза.

При синдроме тестикулярной феминизации оба яичка анатомически правильно сформированы, могут локализоваться внутрибрюшинно, по ходу паховых каналов или в расщепленной мошонке. Гистологически отмечают утолщение белочной оболочки, большое количество относительно крупных семенных канальцев, в которых редко формируется просвет. Эпителий семенных канальцев представлен как клетками Сертоли, так и половыми клетками. Соотношение и степень развития клеток Сертоли зависят от количества и состояния герминативных элементов:

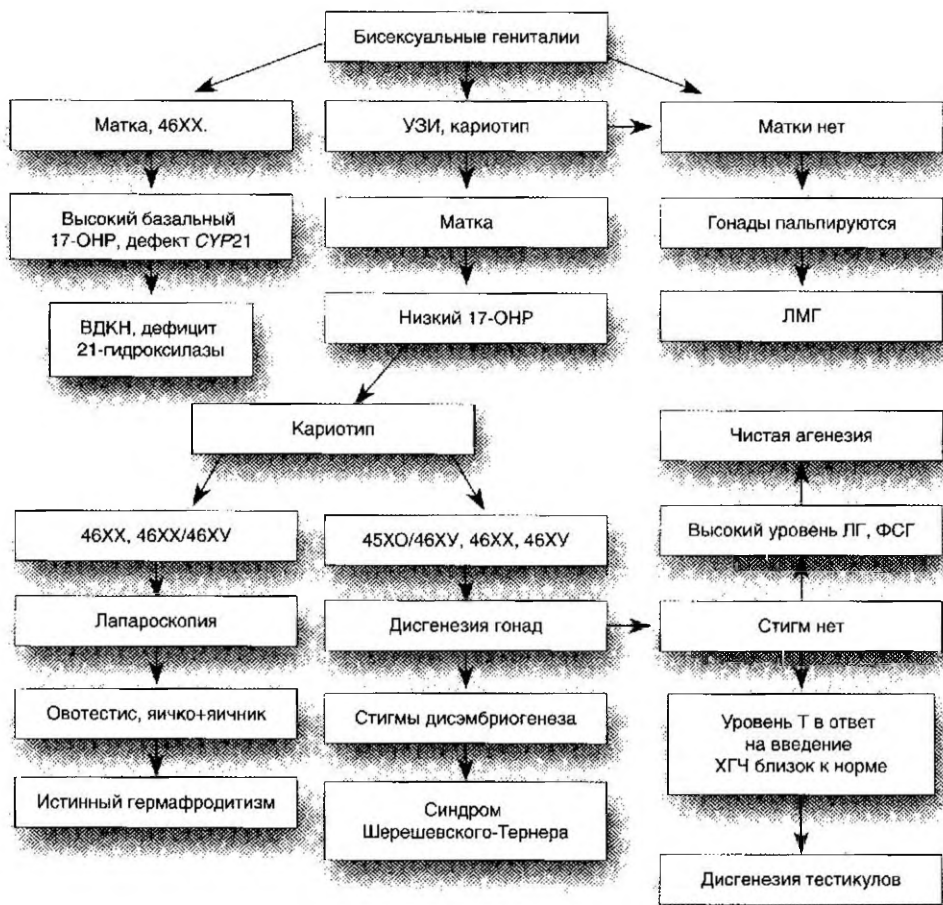


Рис. 8.13. Дифференциальная диагностика различных форм гермафродитизма (схема).

- при наличии относительно большого количества сперматогониев клетки Сертоли преимущественно высокодифференцированного типа;
- при отсутствии гоноцитов клетки Сертоли составляют основной эпителиальный компонент канальцев, однако остаются недифференцированными.

В ряде канальцев могут развиваться гоноциты до стадии сперматоцитов первого и второго порядка; очень редко происходит формирование сперматид; спермиогенез никогда не происходит. Железистый компонент яичка представлен типичными клетками Лейдига; нередко он значительно гиперплазирован. Вместе с тем для клеток Лейдига характерны рано наступающие дегенеративные изменения с накоплением большого количества «пигмента старения» — липофусцина. У больных с неполной формой синдрома тестикулярной феминизации гиперплазия клеток Лейдига встречается более чем в половине случаев.

Начальной стадией развития опухоли считают узелковую гиперплазию семенных канальцев, высланных преимущественно мало дифференцированными клетками Сертоли. Изменений их оболочек обычно не отмечается. Гиперплазия канальцев нередко носит мультифокальный характер, что ведет к формированию сначала очагов, а в конечном счете — аденом типа сертолиом с собственной капсулой (так называемые тубулярные аденомы). В очагах гиперплазии и в аденомах нередко локализуются и клетки Лейдига. В отдельных случаях можно наблюдать трансформацию канальцев в структуры, характерные для аденобластом.

Яички при синдроме дисгенезии яичек в большинстве случаев расположены в брюшной полости; вторая половая железа может отсутствовать или быть представлена соединительнотканью тяжом, так называемым стрекком. По размерам яички меньше возрастной нормы, отсутствует соединение их с придатком яичка, белочная оболочка недоразвита, практически отсутствуют герминативные элементы. Эпителий семенных канальцев представлен только клетками Сертоли, преимущественно недифференцированными. Сохраняющиеся немногочисленные гоноциты впоследствии становятся источником развития опухолей половых желез. Железистые клетки яичек (клетки Лейдига) при синдроме дисгенезии яичек, напротив, хорошо развиты и появляются в обычные для мальчиков сроки. По данным гистохимических исследований, они обладают высокой функциональной активностью. В отличие от здоровых мальчиков при синдроме дисгенезии яичек отмечается выраженная гиперплазия клеток Лейдига. Однако она носит относительный характер из-за малых размеров половых желез.

Особое внимание на больных с нарушениями половой дифференцировки и кариотипом 46XY следует обращать ввиду высокого риска развития опухолей половых желез. Патогенез этого феномена пока не ясен. Концентрация гонадотропинов в крови весьма вариабельна, вместе с тем значительного ее повышения не наблюдается, так что вряд ли имеет место гиперстимуляция половых желез гонадотропинами. Поскольку именно при этих формах наиболее часто встречается абдоминальное расположение половых желез, можно думать, что именно данный фактор определяет возникновение опухолей. Это согласуется с результатами, указывающими на значительно частоту опухолевых изменений яичек при брюшном крипторхизме. Опухоли половых желез встречаются примерно у 30% больных и риск неоплазии возрастает с возрастом, достигая 50% после 30–40 лет. У трети больных опухоли локализуются в обеих половых железах и у половины пациентов выявляются в пубертатном периоде. Примерно 30% опухолей обнаруживают случайно при гистологическом исследовании удаленных половых желез. Наиболее часто встречаются дисгерминома и гонадобластома. Для некоторых гистотипов характерна гормональная активность, приводящая к усилению вирилизации наружных половых органов. Уменьшение морфологических проявлений гормональной активности может быть связано со снижением дифференцировки опухолевых клеток при их малигнизации.

Проблема выбора пола, лечение и прогноз

Установление той или иной формы нарушения половой дифференцировки важно для прогноза и выбора метода лечения, но сам метод лечения и выбор пола определяются далеко не только нозологически, но и социально (возраст

больного, его паспортный пол, психическая адаптация). Однако в клинической практике проведение комплекса дорогостоящих и трудоемких генетических и гормональных исследований малодоступно. Поэтому лечение врожденной патологии полового развития складывается из нескольких аспектов.

Основной вопрос — установление гражданского пола, адекватного биологическим и функциональным данным с учетом прогноза возможности половой жизни в выбранном поле. Все новорожденные с неопределенными половыми органами и кариотипом 46XX должны считаться девочками, так как при этом речь идет либо о различных формах женского псевдогермафродитизма, легко поддающихся лечению, либо об истинном гермафродитизме и агенезии половых желез, при которых предпочтителен женский пол. Следует предпочесть мужской пол пациентам с интерсексуальными половыми органами и кариотипом 46XY при небольших степенях гипоспадии и удовлетворительном развитии полового члена, а также если получен адекватный ответ на введение пролонгированных препаратов тестостерона (сустанон-250*, омнадрен-250*, андриол ТК* — внутримышечно с интервалом 3 нед) при дифференциальной диагностике в более позднем возрасте (смешанная дисгенезия яичек, синдром Рейфенштейна). Если же половой член рудиментарный и имеется выраженная гипоспадия, определяющая сомнительную вероятность успеха лечения, следует предпочесть женский паспортный пол (билатеральная дисгенезия яичек). При неопределенных половых органах, если при всех исследованиях диагноз пола остается неясен, предпочтение следует отдать женскому полу. Если наружные половые органы представляются несомненно мужскими, паспортный пол должен быть мужским.

Паспортный пол определяет воспитание от момента рождения, предопределяя имя, выбор игрушек, одежды и т.д. Если же позднее появляются такие признаки, которые не укладываются в привычные представления о поле данного ребенка и он сам начинает замечать, что половые органы или вторичные половые признаки отличаются от таковых у других детей того же паспортного пола, это приводит к тяжелым внутренним конфликтам, но обычно не ведет к изменению психо-сексуальной ориентации. В случае, если к моменту выписки из родильного дома паспортный пол ребенка установить не удалось, необходимо рекомендовать родителям обратиться в специализированное учреждение. К возрасту 2–2,5 лет диагноз пола должен быть окончательно установлен. Значительно сложнее и трагичнее обстоит дело с больными, у которых пол был установлен неправильно.

Хирургическая коррекция пола

Она предусматривает формирование наружных половых органов в зависимости от избранного пола (феминизирующая или маскулинизирующая реконструкция), а также решение вопроса о судьбе половых желез.

Хирургическое вмешательство должно быть выполнено в первый год жизни ребенка и представлять собой одноэтапную полную реконструктивную операцию с применением новейших методик. Операцию необходимо выполнять в специализированном медицинском центре. В возрасте от 12 мес до подросткового периода хирургическая коррекция половых нарушений не рекомендуется при отсутствии осложнений, создающих проблемы чисто медицинского характера (формирование

узкого урогенитального синуса при сольтеряющей форме ВДКН, создающего механическое препятствие оттоку мочи и увеличивая риск возникновения инфекций).

Для пациентов, адаптируемых в женском поле, в этот период противопоказана дилатация влагалища, хотя эту процедуру часто используют с положительным эффектом, как в подростковом, так и во взрослом возрасте. Следует свести до минимума количество повторных гинекологических осмотров и манипуляций на наружных половых органах.

В отношении половых желез хирургическая тактика может быть различной. Так, например, половые железы у больных с ложным мужским гермафродитизмом чаще не удаляют. Считают, что это позволит сохранить их способность к выработке эндогенных половых стероидов, позволяя избежать заместительной терапии и обеспечивая достаточную феминизацию фенотипа. С этой целью раньше проводили операцию по выведению яичек из брюшной полости (после биопсии и гистологического подтверждения отсутствия в них опухоли) и фиксировали их над апоневрозом передней брюшной стенки (вентрофиксация). Однако от данной тактики впоследствии было решено отказаться в виду высокой частоты (~7%) развития опухолей даже в вентрофиксированных половых железах, а также снижения их эндокринной функции. С другой стороны, опубликованы данные о крайне редких наблюдениях прогрессирующей вирилизации в пубертате у пациентов с подобными операциями в анамнезе. В настоящий момент, учитывая высокий риск развития опухолей, не вызывает сомнений необходимость проведения двусторонней гонадэктомии всем больным, адаптируемым в женском поле с кариотипом 46XY или компонентом Y-хромосомы в случае мозаичных вариантов (истинный гермафродитизм, дисгенезия половых желез, синдром тестикулярной феминизации).

Подробно хирургическая тактика коррекции нарушений половой дифференцировки описана в соответствующем разделе предыдущей главы.

Медикаментозная коррекция нарушений половой дифференцировки

Так как различные типы рецепторов к половым стероидам расположены не только в органах-мишенях, но и в центральной нервной системе, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, урогенитальном тракте, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы, толстом кишечнике, возникающий после хирургического вмешательства (двусторонней гонадэктомии) дефицит половых гормонов сопровождается целой гаммой системных нарушений. В том числе, приводит к сдвигам в костном ремоделировании и развитию остеопороза. Поэтому своевременное назначение **заместительной гормональной терапии** — неотъемлемый этап лечения и реабилитации данной группы больных.

Гормональную терапию больным с женским гражданским полом назначают для устранения симптомов гипогонадизма, правильного формирования женского фенотипа, развития женских вторичных половых признаков и внутренних органов, а также для предотвращения проявлений посткастрационного синдрома у больных, перенесших гонадэктомию. Для этого используют:

- препараты монотерапии — эстрофем^а по 2 мг, прогинова^а по 2 мг (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 21 дня, далее 7 дней перерыв);

- комбинированные оральные контрацептивы — жанин^а, мерсилон^а, новинет^а, логест^а, диане-35^а, жанин^а; √ препараты заместительной гормональной терапии для коррекции постменопаузальных расстройств (двухфазные) — фемостон^а, цикло-прогинова^а;
- монофазные — клиогест^а, климодиен^а;
- с преобладающим содержанием гестагена — дивина^а.

Выбор конкретного препарата осуществляется индивидуально.

В тех случаях, когда половые расстройства становятся следствием врожденных нарушений надпочечникового стероидогенеза (больные с ВДКН), с целью замещения дефицита глюко- и минералокортикоидов, предотвращения вирилизации гениталий используют таблетированные аналоги гидрокортизона (кортеф^а 10–15 мг), преднизолон (2–4 мг), дексаметазон (0,25–0,35 мг). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы преднизолона назначают в утренние часы и 2/3 — перед сном. Дексаметазон назначают однократно в вечернее время.

Больные с сольтеряющей формой недостаточности 21-гидроксилазы требуют дополнительного назначения минералокортикоидов — флудрокортизон (кортинефф^а по 0,05–0,3 мг в сутки). В дальнейшем лечение минералокортикоидами корректируют в зависимости от показателей активности ренина плазмы крови.

Лечение низкорослости у больных с синдромом Шерешевского–Тернера в настоящее время решается назначением препарата СТГ — соматотропина (генотропин^а, нордитропин^а по 0,33 мг/кг массы тела пациента в неделю). Прием препаратов СТГ прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год.

Для гормональной терапии больных с мужским гражданским полом используются пролонгированные препараты тестостерона — сустанон^а, омнадрен^а (по 100–150 мг, до 200 мг). Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3–4 нед при костном возрасте, достигшем 12 лет.

В заключение следует подчеркнуть, что нарушения полового развития не столь редки, как это принято думать. Поэтому акушеры и педиатры родильных домов во всех случаях сомнения в половой принадлежности, не выдавая документов для регистрации пола, должны направить ребенка на специальное обследование в соответственно оснащенное учреждение.

Список литературы

1. Адамян Р.Т. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в лечении транссексуализма: Дис. докт. мед. наук. М., 1996.
2. Адамян Р.Т., Миланов Н.О., Зелянин А.С. Микрохирургическая коррекция пола при транссексуализме // *Анналы НИЦХ РАМН. М.*, 1994; 3: 15–21.
3. Белкин А.И. Третий пол. Судьбы пасынков Природы. М.: Олимп, 2000: 432
4. Бухановский А.О., Андреев А.С. Генез и клинические проявления экстремальности при транссексуализме // *Экстремальные состояния организма, скорая медицинская помощь. Ростов-на/Д.*, 1985: — С. 115–119.
5. Бухановский А.О., Голубева И.В. Клиника и лечение транссексуализма // *Актуальные проблемы андрологии. Ростов-на/Д.*, 1986: — С. 29–39.
6. Васильченко Г.С. О методических обоснованиях терминологии и классификации сексуальных расстройств / тезисы Восьмого Всесоюзного Съезда невропатологов, психиатров и наркологов. М., 1988: — Т. 1.

7. Васильченко Г.С. *Частная сексопатология*. М., 1983.
8. Васильченко Г.С., Азаркова Т.Е., Азарков С.Т. и др. *Сексопатология: справочник*. М.: Медицина, 1990: — С. 335–337.
9. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. М., 2002.
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. М.: Медицина, 2000: 373.
11. Калинин С.Ю. *Гормональное лечение мужского транссексуализма и его побочные эффекты*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
12. Козлов Г.И., Калинин С.Ю. *Клиническая картина и лечение транссексуализма // Пробл эндокринологии, 1994; 40(4): 57–60.*
13. Матевосян С.Н., Тишова Ю.А., Калинин С.Ю., Руденко Л.В. *Расстройства половой идентичности: история изучения проблемы и распространенность в Российской Федерации // Российский психиатрический журнал. 2008; 3: 17–23.*
14. Миланов Н.О., Адамян Р.Т., Зеянин А.С., Жуманов А.Р., Шимбирева О.Ю. *Способ вагинопластики при лечении мужского транссексуализма. Патент № 20041188000 (8.08.05).*
15. *Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Клиническое руководство.* / под ред. проф. В.Н. Краснова и проф. И.Я. Гуревича, приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия». М., 1999.
16. Сочнева З.Г. *Казуистика в психиатрии / Сб. ст., посвящ. 100-летию со дня основания Елзграфовской психоневрол. больницы. Рига, 1988: 143–145.*
17. Тишова Ю.А. *Сложности в диагностике мужского псевдогермафродитизма: описание клинического случая // Сб. тезисов 50-й итоговой научной конференции. М.: МГМСУ, 2002.*
18. Bakker A. et al. *The prevalence of transsexualism in Netherlands // Acta Psychiatr Scand 2002; 87: 237–238.*
19. Biemer E. *Penile construction by the radial arm flap // Clin Plast Surg. 1988; 15: 425.*
20. Bouman F.G. *Sex reassignment surgery in male-to female transsexuals // Ann Plast Surg. 1988; 21: 526.*
21. Brinkman A.O., Faber P.F. et al. *The human androgen receptor: domain, structure, genomic organization and regulation of expression // J Steroid Biochem 1989; 34: 307–310.*
22. Chng Z.J., Chen M.Y., Chen C. et al. *Vaginal reconstruction with an axial subcutaneous pedicle flap from the inferior abdominal wall: A new method // Plast Reconstr Surg. 1989; 83: 1005.*
23. Eklund P.L. et al. *Prevalence of transsexualism in The Netherlands // Br J Psychiatry, 1988 May; 152: 638–40.*
24. Ford C.E. *A sex chromosome anomaly in case of gonadal sex dysgenesis // Lancet 1959; 1: 711–713.*
25. Gilbert D.A., Williams M.W., Horton C.E. et al. *Phallic reinnervation via the pudendal nerve // J Urol. 1988; 140: 295.*
26. Gilbert D.A., Winslow B.H. *Transsexual surgery in the genetic female // Clin Plast Surg. 1988; 15: 471.*
27. Goodman R.M. *Genetic disorders in Bible and Talmud.* — The John Hopkins University Press, Baltimore. M.D., 1979: 45–66.
28. Gooren L. *An appraisal of endocrine theories of homosexuality and gender dysphoria. In: Handbook of Sexology vol 6. Sitsen JMA (ed) Amsterdam, Elsevier // Science Publishers. 1988; 6: 410–424.*

29. Gooren L.J.C. *An appraisal of endocrine theories of homosexuality and gender dysphoria.* In: *Handbook of sexology.* 1988; 410–424.
30. Hage J.J., Bouman F.G. *Reconstruction of the pars pendulans urethrae for phalloplasty in female-to-male transsexuals // Plast Reconstr Surg.* 1993; 7 (91): 1303-130.
31. Hang J.J., Karim R.B. *Sculpturing the neoclitoris in vaginoplasty for male-to female transsexuals // Plast Reconstr Surg.* 1994; 93 (2): 358-364.
32. Jacobs P.A. *A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism // Nature* 1995; 183: 302–303.
33. Jost A, Vigier B. *Studies on sex differentiation in mammals // Recent Prog. Horm. Res.* 1973; 29: 1–41.
34. Keenan B.S., Meyer W.J., Hadjian A.J. *Syndrom of androgen insensitivity in man: absence of 5 α -dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts // J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 1143–1146.
35. Lahn B.T., Page D. *Functional coherence of the human Y chromosome // Science.* 1998; 278: 675-80.
36. Landen M. et al. *Prevalence, incidence and sex ratio of transsexualism // Acta Psychiatr Scand.* 1996 Apr; 93(4): 221–3.
37. Marcelli M. et al. *Molecular basis of androgen resistans // J.Endocrinol. Invest.* 1992; 15: 149–159.
38. Morris J.M. *The syndrome of testicular feminisation in male pseudogermaphrodites // Am J Obstet Gynecol* 2007; 65: 1192–1211.
39. Quigley C.A. et al. *Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives // Endocrine Reviews* 1995; 16(3): 271–305.
40. Ross M.V. et al. *Cross-cultural approaches to transsexualism. A comparison between Sweden and Australia // Acta Psychiatr Scand.* 1981 Jan; 63(1): 75–82.
41. Small M.P., Becker H. *Use of tissue expanders in genitourinary reconstructive surgery for transsexuals. In proceeding of the Eleventh Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association Symposium.* Cleveland: Ohio, 1989. P. 67.
42. *The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Assotiation standards of care for gender identity disorders, 6th version.* Available at: <http://www.hbigda.org/soc.html>. Retrieved November 17, 2002.
43. Trapman J., Klaassen P. et al. *Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor // Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 241–248.
44. Tsoi W.F. *The prevalence of transsexualism in Singapore // Acta Psychiatr Scand.* 1988 Oct; 78(4): 501–4.
45. van Kesteren P.J. et al. *An epidemiological and demographic study of transsexuals in The Netherlands // Arch Sex Behav.* 1996 Dec; 25(6): 589–600.

Раздел 9. Гинекомастия

Бельцевич Д.Г.

Гинекомастия — полиэтиологический синдром, проявляющийся увеличением (односторонним или двусторонним) в размерах грудных желез у мужчин.

Причины изменения баланса мужских и женских половых гормонов крайне разнообразны и положены в основу предлагаемой нами классификации синдрома гинекомастии.

Классификация

- Физиологическая гинекомастия:
 - новорожденных;
 - подростковая;
 - старческая.
- Истинная гинекомастия:
 - идиопатическая;
 - персистирующая подростковая;
 - семейная.
- Симптоматическая гинекомастия:
 - при гормонально-активных опухолях [опухоли яичек (лейдигомы), различных органов (легких, печени, кишки) с продукцией хорионического гонадотропина, андростеромы и эстромы надпочечников];
 - при эндокринных заболеваниях, в том числе генетически обусловленных (истинный гермафродитизм, синдром Клайнфельтера, мужчины с кариотипом XX, синдром Каллмана, идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, ВДЖН, повышенная ароматазная активность, недостаточность 17-кетостероидредуктазы, недостаточность 3-гидроксистероиддегидрогеназы, синдром Рейфенштейна, болезнь Кеннеди, тиреотоксикоз и др.);
 - при первичной гипоандрогении (инфекционный орхит, гранулематозный орхит, врожденная анорхия, кастрация);
 - при почечной и печеночной недостаточности;
 - лекарственная (эстрогены, хорионический гонадотропин человека, спиронолактон, флутамид, сердечные гликозиды, изониазид, кетоконазол, метронидазол, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, амфетамин, цитостатики, циметидин, диазепам, пеницилламин, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты) или при приеме опиатов и опиоидов, марихуаны.
- Ложная гинекомастия:
 - жировая гиперплазия грудных желез;
 - опухоли грудных желез — [злокачественные — рак, саркома; доброкачественные — аденома, липома, фиброма].

Этиология и патогенез

К сожалению, большинство причин гинекомастии недостаточно изучены и обсуждаются на уровне гипотез.

Ткань молочных желез закладывается одинаково у детей обоего пола. Развитие молочных желез зависит от соотношения концентрации в крови андрогенов к эстрогенам. При преобладании в пубертатном периоде эстрогенов и низкой активности андрогенов развитие и дифференцировка ткани молочных желез осуществляется по женскому типу. При обратном соотношении концентрации андрогенов к эстрогенам ткань грудных желез не развивается. Тем не менее, даже незначительное уменьшение андроген-эстрогенового соотношения может стимулировать пролиферацию ранее неактивной железистой ткани в любом возрасте, приводя к развитию гинекомастии.

Патогенетические механизмы, вследствие которых уменьшается отношение концентрации андрогенов к эстрогенам или изменение чувствительности к половым гормонам, крайне разнообразны. Мы приводим наиболее типичные заболевания и состояния, которые различными путями приводят к пролиферативным изменениям в грудных железах.

Физиологическая гинекомастия

Небольшое увеличение молочных желез у новорожденных, подростков и пожилых мужчин обычно не считают патологическим явлением (физиологическая гинекомастия).

У новорожденных мальчиков гинекомастия связана с проникновением через плаценту материнских эстрогенов. В подростковом возрасте избыточное разрастание ткани грудных желез связано, как правило, с резкими колебаниями концентрации андрогенов и эстрогенов и изменением их соотношения вследствие нестабильности гипоталамо-гипофизарной системы. Спустя некоторое время эта ткань спонтанно регрессирует.

Гинекомастия нередко развивается и у мужчин зрелого возраста. В этих случаях причиной часто становятся системные заболевания, для лечения которых пациенты вынуждены принимать лекарства, влияющие на эндокринную систему. Иногда наблюдаются некоторое снижение соотношения концентрации андрогенов к эстрогенам постклимактерического характера.

Истинная гинекомастия

Развитие избыточной железистой ткани у мужчин может происходить при неизменном соотношении концентрации андрогенов к эстрогенам. В этом случае одной из возможных причин гинекомастии может быть снижение чувствительности тканевых рецепторов к андрогенам. Эта форма гинекомастии может развиться даже при нормальном или избыточном количестве андрогенов в крови. Высказывают предположение, что именно этот патогенетический вариант служит основой развития гиперплазии железистой ткани при наиболее часто встречаемой (более чем у 50% пациентов) так называемой «идиопатической гинекомастии».

С другой стороны, чувствительность железистой ткани к эстрогенам у мужчин так же различна, и у лиц с гинекомастией она повышена. Этот феномен считают наиболее вероятной причиной семейной гинекомастии.

Причины персистирующей подростковой гинекомастии малоизученны. Некоторые специалисты считают эту форму вариантом идиопатической гинеко-

мастии, с тем отличием, что гинекомастия возникла в подростковом возрасте и с тех пор не прогрессировала.

Симптоматическая гинекомастия

Гинекомастия может быть наиболее легким симптомом тяжелого эндокринного, или, что еще серьезнее — онкологического заболевания. Гинекомастия может развиваться при всех состояниях, сопровождающихся недостаточностью андрогенов или нарушением их действия. Патологическое увеличение молочных желез часто, хотя и не всегда, встречается у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Для синдрома Каллмана и идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма типична незначительная гинекомастия, выраженная пролиферация железистой ткани встречается редко.

Вопрос о гинекомастии при синдроме тестикулярной феминизации остается исключительно терминологическим, так как внешне пациенты не отличаются от здоровых женщин. Гинекомастия встречается при синдроме Рейфенштейна, X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди) и промежностно-мошоночной гипоспадии псевдовлагалищем.

Гинекомастия может быть обусловлена избыточной концентрацией эстрогенов в результате опухолевой продукции этих гормонов в яичках или надпочечниках, либо конверсии в эстрогены избытка андрогенов на периферии. Источником секреции эстрогенов служат опухоли яичек из клеток Лейдига или Сертоли и эстромы надпочечников, источником гиперандрогении — андростеромы, аденокарцинома надпочечников, источником гиперандрогении — андростеромы, аденокарцинома надпочечников, источником гиперандрогении — андростеромы, аденокарцинома надпочечников, источником гиперандрогении — андростеромы, аденокарцинома надпочечников. Гиперэстрогения может быть опосредована стимуляцией половых желез повышенным количеством хорионического гонадотропина, вырабатываемого злокачественными опухолями бронхов, печени, яичек, хориона.

Наследственная повышенная активность ароматазы, передающаяся по ауто-сомно-доминантному типу, всегда сопровождается симптоматической гинекомастией. При этом заболевании концентрация мужских половых гормонов остается в пределах нормы, но при повышенной ароматазной активности значительно увеличивается скорость образования из них эстрогенов. Точный генетический субстрат этого заболевания неизвестен.

Избыток андростендиона в крови обуславливает значительное увеличение концентрации эстрогенов. Под действием фермента ароматазы андростендион и тестостерон превращаются соответственно в эстрон и эстрадиол. Избыток андростендиона считают типичным следствием недостаточности 21-гидроксилазы при ВДКН и андроген-секретирующих опухолях надпочечников.

У 30% мужчин с тиреотоксикозом соотношение концентрации андрогенов к эстрогенам уменьшается, что приводит к развитию гинекомастии. Причиной этого служит повышение концентрации секс-стероидсвязывающего глобулина, обуславливающее снижение содержания свободного, биологически активного тестостерона.

Роль изолированной гиперпролактинемии в развитии гинекомастии зачастую преувеличивают. Пролактин стимулирует лактацию, может вызвать даже галакторею у мужчин, но в гиперплазии железистой ткани играет второстепенную роль. Гинекомастия при гиперпролактинемии возникает опосредованно из-за развития гиперпролактинемического гипогонадизма.

Патологические состояния (например, почечная, печеночная недостаточность) и некоторые лекарственные вещества могут приводить к развитию гинекомастии даже на фоне неизмененного соотношения концентрации андрогенов и эстрогенов. Причина пролиферации ткани молочных желез в этих случаях остается неясной.

У больных с различными заболеваниями и симптоматической гинекомастией бывает трудно разграничить влияние самой болезни от действия лечебных средств. Вызывать гинекомастию может огромное число лекарственных препаратов. Некоторые из них нарушают синтез тестостерона. Например, эффект ингибитора стероидогенеза кетоконазола высокоспецифичен в отношении ткани яичек. Напротив, при применении противоопухолевых средств (цитостатиков) нарушение синтеза тестостерона считают неспецифическим проявлением их общей токсичности. Опиаты и опиоиды приводят к вторичному гипогонадизму вследствие нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время марихуана обладает прямым токсическим действием на яички.

Ложная гинекомастия

Жировые отложения часто встречаются у тучных мужчин. Нередко гинекомастия бывает односторонней или более выраженной на одной из сторон. Особенно интересны наблюдения, когда общий уровень ожирения оказывается менее выражен, чем размеры жировых отложений в грудных железах. Патогенетические аспекты ложной липоматозной гинекомастии до конца неясны.

В отношении опухолевого поражения желез описан ряд наблюдений рака грудной железы у мужчин на фоне мутаций генов, отвечающих за синтез рецепторов к андрогенам. Рак грудной железы у мужчин с гинекомастией при синдроме Клайнфельтера встречается не чаще, чем в общей мужской популяции.

Клиническая картина

Клинический диагноз гинекомастии часто оказывается субъективным, так как четко определить на основании физикального исследования соотношение железистой и жировой ткани трудно.

При клиническом обследовании важно определить общую степень вирилизации и обнаружить симптомы, указывающие на гипоандрогению или эстрогенизацию (ослабление либидо, снижение потенции, изменение характера оволосения). Пациентов нужно специально расспрашивать о применении ими фармацевтических и запрещенных (наркотических) средств, а также употреблении алкоголя.

В рамках физикального обследования при гинекомастии необходимо пальпировать яички. Следует также обращать внимание на признаки системных заболеваний (печени, почек и др.).

Подростковую гинекомастию считают вариантом нормы, не требующей специального лечения. У части юношей пролиферация железистой ткани может быть выражена в значительной степени и создавать у пациентов косметические и психологические проблемы. Подростковая гинекомастия развивается после начала полового созревания. Поэтому при гинекомастии у ребенка или у подростка без других признаков пубертата следует заподозрить эндокринное

заболевание, в первую очередь — гормонпродуцирующую опухоль. В большинстве случаев подростковая гинекомастия регрессирует спонтанно, но в какой-то степени может сохраняться. Тогда ее называют персистирующей подростковой гинекомастией. На самом деле это одно из наиболее частых состояний у взрослых мужчин, обращающихся к врачу по поводу гинекомастии. Такой диагноз можно с уверенностью поставить в том случае, если гинекомастия возникла в подростковом возрасте, с тех пор не прогрессировала и у пациента отсутствуют эндокринные или какие-либо общие заболевания.

Опухоли грудной железы у мужчин встречаются редко, но во избежание тяжелых клинических последствий поздней диагностики о них нужно постоянно помнить. Одностороннее увеличение грудной железы быть этапом на пути развития двусторонней гинекомастии, но может оказаться и раком грудной железы. Онкологическую настороженность должна вызывать всякая асимметричная безболезненная и плотная припухлость в области ореолы.

Диагностика

Несмотря на теоретическую ясность причин гинекомастии, более чем у половины пациентов не удается обнаружить конкретного гормонального дисбаланса. Именно поэтому наиболее частым диагнозом оказывается «идиопатическая гинекомастия», не исключающая необходимости тщательного диагностического поиска.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать возможность эндокринного или системного заболевания. Обычно достаточно определить базальную концентрацию тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ. При простой подростковой гинекомастии сколько-нибудь постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Важно оценить степень общей андрогенизации пациента. Лабораторные исследования (эндокринологические, клинико-биохимические) должны соответствовать конкретному клиническому состоянию каждого пациента. Если гинекомастия выражена слабо и не прогрессирует или если весьма вероятен диагноз подростковой гинекомастии, то необходимость в тщательных эндокринных исследованиях отпадает. В менее ясных случаях основные лабораторные исследования должны включать определение концентрации тестостерона, эстрадиола, секс-стероид связывающего глобулина, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, β -хорионического гонадотропина человека, α -фетопротеина, а также тесты на функцию почек и печени. Иногда полезны и другие исследования, например, определение концентрации гормонов в динамике, кариотипирование или анализ ДНК.

При выполнении маммографии и УЗИ возможно более четкое количественное определение соотношения железистой и жировой ткани. Оба метода могут помочь заподозрить опухоль, при маммографии можно выявить звездчатое уплотнение с нечеткими контурами, при УЗИ — гипоэхогенное образование с неправильными контурами, возможно с гиперэхогенными включениями, гиперваскуляризацией при цветном картировании кровотока. При любом сомнении в доброкачественном характере образования необходимо выполнить пункционную биопсию, при ее сомнительных или неинформативных результатах — эксцизионную биопсию.

При клиническом или лабораторном подозрении на изменение соотношения концентрации андрогенов и эстрогенов необходимо выполнить УЗИ мошонки.

Врач должен постоянно помнить о возможности существования гормонально-активной опухоли яичек.

Лечение

Эффективность терапевтического лечения гинекомастии у пациентов без явных эндокринных расстройств с применением гормональных средств (тестостерон, дигидротестостерон), а также тамоксифена, даназола, кломифена следует считать недоказанной. Учитывая низкую частоту побочных эффектов антиэстрогена тамоксифена, его применяют в суточной дозе 20 мг (на 2 приема) у больных с «идиопатической» гинекомастией. При своевременно начатом лечении (до развития фиброзных изменений), есть вероятность уменьшения гинекомастии. Обычно при отсутствии эффекта в течение 2 мес лечение прекращают.

Показания к хирургическому лечению истинной гинекомастии носят косметический характер. Нельзя забывать о том, что психологический дискомфорт, возникающий у этой группы пациентов, может быть причиной тяжелых психосоматических нарушений и сексуальной дезадаптации. Достаточно часто в случаях незначительно выраженной гинекомастии, или если пациента не беспокоит косметический дефект — разъяснительная беседа об отсутствии патологического влияния на организм позволяет не предпринимать никакого лечения. Тот же подход используют при физиологической гинекомастии, когда высока вероятность спонтанного регресса.

Если гинекомастия оказывается симптомом серьезного заболевания, то лечение должно быть направлено, прежде всего, на устранение основной причины. Так, если гинекомастия связана с повышением концентрации эстрогенов или дефицитом тестостерона, то коррекция этих состояний вполне может привести к ее исчезновению. Однако необходимо учитывать, что даже после излечения основного заболевания и пролиферативные процессы, и вторичное фибрирование железистой ткани могут иметь необратимый (или частично необратимый) характер. В этих наблюдениях на первый план выходят косметические показания к хирургическому лечению.

Особенно тщательно необходимо подходить к обоснованию мастэктомии у пожилых больных. Кроме необходимости диагностики причин гинекомастии нужно учитывать общее состояние здоровья и риск оперативного вмешательства.

При ложной гинекомастии, связанной с липоматозом грудных желез, как хирург, так и больной должны осознавать, что косметический эффект операции может оказаться более удручающим, чем предоперационный вид больного.

Наиболее правильным объемом оперативного лечения при гинекомастии, не связанной с опухолевым процессом, остается подкожная мастэктомия. Для наиболее естественного косметического эффекта и комфортного послеоперационного периода желателен сохранение грудной фасции и подкожной клетчатки. Дискутабельным также считают выбор разреза, рассматривают варианты параареолярных и субмаммарных доступов. При больших размерах грудных желез, выраженном мастоптозе выполняют перенос сосковоареолярного комплекса вверх на деэпидермизированном кожно-жировом лоскуте.

Успех операции зависит от отсутствия резидуальной ткани грудных желез и, в наибольшей степени, от опыта хирурга.

Список литературы

1. Babigian A., Silverman R.T. Management of Gynecomastia due to Use of Anabolic Steroids in Bodybuilders // *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001; 107(1):240–2.
2. Bulard J., Mowszowicz I., Schaison G. Increased Aromatase Activity in Pubic Skin Fibroblasts from Patients with Isolated Gynecomastia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1987; 64:618–623.
3. Glass A.R. Gynecomastia // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1994; 23(4):825–837.
4. Hines M. Abnormal Sexual Development and Psychosexual Issues // *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998; 12(1):173–189.
5. Mazur T., Clopper R.R. Pubertal Disorders: Psychology and Management // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1991; 20(1):211–230.
6. Meyer-Bahlburg H.F.L., Gruen R.S., New M.I. et al. Gender Change from Female to Male in Classical Congenital Adrenal Hyperplasia // *Hormones and Behavior*, 1996; 30:319–332.
7. Moore D.C., Schlaepfer L.V., Luc P. et al. Hormonal Changes During Puberty: V. Transient Pubertal Gynecomastia: Abnormal Androgen–Estrogen Ratios // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1984; 58:492–499.
8. Osler D.C. Management of Pubertal Gynecomastia // *Journal of Pediatrics*, 1977; 91(5): 856–857.
9. Rogers D.G., Chasalow F.I., Blethen S.L. Partial Deficiency in 17–Ketosteroid Reductase Presenting as Gynecomastia // *Steroids*, 1985; 45: 195–200.
10. Wilson J.D., Aiman J., MacDonald P.C. The Pathogenesis of Gynecomastia // *Advances in Internal Medicine* 1980; 25:1–32.
11. Wilson J.D. Androgens, Androgen Receptors, and Male Gender Role Behavior // *Hormones and Behavior* 2001; 40:358–366.
12. Zucker K.J., Brandley S.J. *Gender Identity Disorder and Psychosexual Problems in Children and Adolescents*. — New York: Guilford Press, 1995.

Предметный указатель

- Абдоминопластика 289
- Абсорбциометрия 86
- Аденокарцинома
 - Гюртле-клеточная 25
 - фолликулярная 16
 - дифференцированная 24
 - папиллярная 32
 - столбчатая 33
- Аденома
 - гипофиза 203
 - тубулярная 324
 - фолликулярная 16
 - щитовидной железы 20
- Адреналэктомия 242
- Адренобластома 324
- Бандажирование желудка 287
- Биопсия тонкоигольная
 - аспирационная 10
 - пункционная 16
- Болезнь
 - Вильсона-Коновалова 69
 - Гиршпрунга 261
 - Грейвса 53
 - Иценко-Кушинга 92
 - Кеннеди 330, 332
 - Ковдена 19, 32
 - Педжета 225
 - Реклингхаузена 109
 - семейная гипокальциурическая
 - гиперкальциемия 78
 - фон Хиппеля-Линдау 109
 - Хашимото 56
- Бугорок Цукеркандля 268
- Вагинопластика 300, 311
- Гамма-терапия 241
- Гамманож 240
- Гамматерапия 239
- Гастронома 189
- Гастроластика 285
- Ген
 - CDKN1C 163
 - CTLA 54
 - CYP21 321
 - D1/PRAD1 73
 - DAX-1 316
 - H19 163
 - HLA 54
 - HRPT2 73
 - IGF-2 163
 - MEN1 256
 - Menin 249
 - PAX-8 19
 - PPAR 19
 - RET 259
 - RET/PTC 20
 - SDH 119
 - SF-1 315
 - SRY 316
 - TP53 163
 - VHL 109
 - WT-1 315
 - ретинобластомы 73
 - рецептора Т-лимфоцитов V 56
- Гермафродитизм 298, 315
- Гидроксихолекальциферол 67
- Гинекомастия 330
- Гиперальдостеронизм
 - глюкокортикоид-зависимый 144
 - первичный 132
 - семейный
 - II типа 144
 - I типа 144
- Гипергастринемия 37
- Гиперкортицизм 92
- Гиперпаратиреоз 72
 - вторичный 83
 - первичный 72
- Гипопаратиреоз 67
 - идеопатический 68
 - послеоперационный 68
- Гипотиреоз первичный 224
- Гистерэктомия 305
- Гомосексуализм 297
- Гонадэктомия 300
- Дерматолипэктомия 289
- Дисгенезия яичек 320
- Дисплазия полиостотическая
 - фиброзная 225
- Зоб
 - диффузный токсический 53
 - коллоидный активно пролиферирующий 16
 - эутиреоидный 8, 67, 72
- Инсулинома 177
- Инциденталомы 155
- Кальцийтриол 68
- Кальцитонин 19, 68
- Карцинома щитовидной железы анапластическая 31
- Клетки
 - Гюртле-Ашкенази 17

- Сертоли 316
 Кортикотропинома 92
 Липосакция 291
 Маммопластика
 маскулинизирующая 303
 феминизирующая 312
 Микрокарцинома склерозирующая 33
 Миокардиодистрофия
 гиперкатехоламинавая 112
 Нейрофиброматоз 109
 Неоплазия фолликулярная 16
 Неофаллос 307
 Ожирение 272
 Окраска
 DiffQuick 12
 по Май-Грюнвальду-Гимза 12
 по Папаниколу 12
 Опухоль
 кожи 32
 лицевых костей 32
 молочной железы 32
 Цуекрандля 108
 Остеит фиброзный 84
 Остеоденситометрия 86
 Остеомалация 85
 Параганглиома 107
 Пахидермопериостоз 225
 Полипоз адемаатозный 19
 Проба
 48-часовая с 2 мг дексаметазона 95
 Крайля 59
 Лиддла 100
 маршевая 149
 ортостатическая 115
 с вазопрессином 101
 с гексарелином 101
 с дексаметазоном
 большая 98, 100
 малая 94
 с десмопрессином 101
 с клонидином 118
 с метирапоном 102
 с постуральной нагрузкой 149
 Протонотерация 240, 241
 Псевдогермафродитизм 315, 318
 Рак
 адренкортикальный 163
 щитовидной железы 23
 инсулярный 17
 медуллярный 17, 37
 папиллярный 16
 фолликулярный 16, 33
 Сертолиома 324
 Симптом
 Труссо 69
 Хвостека 69
 Синдром
 VHL 109
 адиссонический криз 104
 асимметричный дисгенез половых
 желез 320
 аутоиммунный полигландулярный
 1 типа 68
 Бабинского-Пехкранц-Фрелиха 274
 Бекуита-Видемана 163
 Вермера 177, 248
 Вернера 190
 Вернера-Моррисона 198
 врожденная дисфункция коры
 надпочечников 318
 Гарднера 19, 32, 163
 Горлина 260
 двуполых половых желез 320
 диарейный 46
 ДиДжорджи 69
 Золлингера-Эллисона 190, 251
 инспидарный 79
 Каллмана 330
 Карпи 19, 32, 92, 163
 Кенни 68
 Кирнса-Сейра 68
 Кушинга 92
 Ли-Фраумени 163
 МакКьюна-Олбрайта 92, 163
 Маллисона 198
 мерзбургская триада Базедова 53, 57
 МЭН
 1 типа 248
 2 типа 20, 37, 80
 Нельсона 214, 242
 неуправляемой гемодинамики 113
 перезезки ножи гипофиза 224
 поликистозных яичников 224
 посткастрационный 299
 пре-Кушинг 103
 пустого турецкого седла 224
 Рейфенштейна 319, 332
 Свайера 320, 322
 Сиппла 37, 260
 сухого глаза 262
 тестикулярной феминизации 318
 тиреотоксикоза 57
 триада Уиппла 178
 Туркота 19, 32
 феохромоцитомы/параганглиомы 107
 чистой агенезии гонад 319
 Шерешевского-Тернера 319
 эктопированной продукции
 альдостерона 135
 эктопической продукции АКТГ 46

- Синус
уровагинальный 308
- Сцинтиграфия щитовидной железы 13
- Тельца псаммомные 17
- Тиреоидит
ДеКервена 12
хронический лимфоцитарный 37
- Тиреоидэктомия 26
- Тиреотоксикоз 9
- Трансвестизм 297
- Транссексуализм 294
- Уретропластика
маскулинизирующая тотальная 307
- Фаллопластика 306
- Фаллоэндопротезирование 310
- Феохромоцитома 107
- Химиотерапия цитотоксическая 45
- Холекальциферол 67
- Шок катехоламиновый 113
- Шунтирование желудка 287
- Эргокальциферол 67

УНИКАЛЬНЫЙ ПУТЕВОДИТЕЛЬ
ПО КЛЮЧЕВЫМ ПРОБЛЕМАМ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ,
ПОДГОТОВЛЕННЫЙ ВЕДУЩИМИ СПЕЦИАЛИСТАМИ

В настоящем руководстве авторский коллектив предпринял попытку изложения современных взглядов на основные нозологические формы, в лечении которых задействованы эндокринные хирурги. Содержание глав опирается на большой опыт ведущих специализированных центров по каждой нозологии с одной стороны, с другой — на существующие практические рекомендации, принятые в результате консенсуса ведущих мировых экспертов профессиональных ассоциаций по каждой проблеме, основанные на принципах доказательной медицины.

Предназначена для эндокринологов, кардиологов, хирургов, морфологов, специалистов лабораторной и функциональной диагностики и т.д.



ISBN 978-5-904090-72-2



9 785904 090722

www.Litterra.ru