

Исследование возможностей коррекции этих нарушений на уровне конкретных генов открывает широкие перспективы разработки индивидуальных эффективных схем лечения и создания новой генерации противоопухолевых препаратов. Такая терапия может быть сфокусированной и рациональной только при условии корректно определенного профиля метилирования и наличия лекарственных препаратов, способных влиять на конкретный ген.

Использование препаратов, модулирующих уровень эпигенетического дисбаланса злокачественных клеток, требует основательных дальнейших исследований и может окончательно определить рациональные пути терапии онкологических заболеваний с патогенетической точки зрения (коррекция уровня гомоцистеина в плазме крови больного). Такой подход даст возможность не только снизить дозу каждого препарата, но и

снизить побочные эффекты их использования. Терапевтическая же стратегия, базирующаяся на применении деметилирующих агентов, должна избавиться от внутренних противоречий, ведь описанные цитостатические и цитотоксические эффекты их использования могут быть связаны с развитием генетической нестабильности и дальнейшей прогрессии опухоли.

Посему, насущной потребностью клинической онкологии является разработка единой системы диагностических и прогностических критериев. Определение нарушений карты метилирования ДНК в конкретных случаях и систематизация полученных данных могут стать основой формирования научно обоснованной эффективной системы таких показателей, на которых будет полагаться патогенетический подход к коррекции эпигенетических нарушений как новой стратегии противоопухолевой терапии

## CORRECTION OF EPIGENETIC ALTERATION OF DNA AS A NEW STRATEGY OF ANTICANCER THERAPY

D.A. Mykytenko

(R.E. Kavetsky Institute for Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv)

The malignant neoplasms arise up because of both genetic, and epigenetic changes in cells resulting in malignant transformation and tumor progression. Epigenetic conformation of DNA is one of leading regulators of gene expression. Its alterations in tumor cells are led to development of genetic and phenotype instability. Author analyses possibilities and features of correction of epigenetic alterations from point of pathogenetic mechanisms, such as influence on the homocysteine level – the amino acid, involved in adjusting of major biological processes in cells.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Губський Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Суч. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С.20-27.
2. Пентюк О.О., Луцюк Б.М., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології // Укр. Біохім Ж. – 2003. – Vol. 75, № 1. – С.5-17.
3. Чехун В.Ф., Микитенко Д.О., Лук'янова Н.Ю., Погрібний І.П. Корекція порушень метилування ДНК як можливий шлях модуляції лікарської резистентності злоякісних клітин. // Укр. Біохім Ж. – 2006. – Т. 78, № 6. – С.5-14.
4. Чехун В.Ф., Шишова Ю.В. Современные взгляды на формирование лекарственной устойчивости опухолей // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С.11-15.
5. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №10. – С.25-31.
6. Alice L.S. Au, Seto S.W., Chan S.W., et al. Modulation by homocysteine of the iberiotoxin-sensitive, Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels of porcine coronary artery smooth muscle cells // Eur. J. of Pharmacol. – 2006. – Vol. 546, № 1-3. – P.109-119.
7. Bagnyukova T.V., Pogribny I.P., Chekhun V.F. MicroRNAs in Normal and Cancer Cells: a New Class of Gene Expression Regulators // Exp. Oncology. – 2006. – Vol. 28, № 4. – P.263-269.
8. Joseph F. Costello, Christoph Plass. Methylation matters // J Med Genet. – 2001. – Vol. 38. – P.285-303.
9. Levine R.L., Barlett B.S., Mozkowitz J., Mosoni L. Methionine residues may protect proteins from critical oxidative damage // Mech. Ageing and Develop. – 1999. – Vol. 107, № 3. – P.323-332.
10. Peter W.L. The power and the promise of DNA methylation markers // Nature Reviews Cancer. – 2003. – № 3. – P.253-266.
11. Sato N., Maehara N., Su G.H., et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on matrix metalloproteinase expression and pancreatic cancer cell invasiveness // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P.327-330.
12. Tyagi N., Moshal K. S., Ovechkin A.V., et al. Mitochondrial mechanism of oxidative stress and systemic hypertension in hyperhomocysteinemia // J. of Cell. Biochem. – 2005. – Vol. 96, № 4. – P.665-671.
13. Zhu B.T. Medical Hypothesis: Hyperhomocysteinemia is a Risk Factor for Estrogen-Induced hormonal cancer // Intern. J. of Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P.499-508.

© ПИНСКИЙ С.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., КАЛИНИН А.П., РЕПЕТА О.Р. – 2008

## МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, А.П. Калинин, О.Р. Репета

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. С.Б. Пинский; Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, директор – член-корр. РАНН Г.А. Оноприенко)

**Резюме.** В обзоре приводятся современные данные о происхождении, частоте, клинике, диагностике и лечении медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ). Подчеркиваются особенности клинических проявлений и диагностики спорадических и семейных форм заболевания, в том числе в сочетании с синдромами множественной эндокринной неоплазии (МЭН 2). Приводятся современные клинико-морфологические, лабораторные, молекулярно-генетические исследования в ранней диагностике заболевания. Рассматриваются вопросы хирургического и комбинированного лечения МРЩЖ.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, спорадический и наследственный медуллярный рак, RET – мутации, тиреоидэктомия.

Среди различных морфологических форм злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) в последнее десятилетие остается предметом пристального внимания врачей различных специальностей (онкологов, хирургов, морфологов, генетиков, биохимиков) проблема диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), который является единственной опухолью ЩЖ, развивающейся из парафолликулярных С-клеток. МРЩЖ отличается от высокодифференцированных форм рака этой локализации особенностями происхождения, клиническими проявлениями, возможностями диагностики, более агрессивным течением и высокой склонностью к метастазированию в регионарные лимфатические узлы шеи. И до настоящего времени остаются актуальными проблемы диагностики МРЩЖ, особенно его наследственных форм, выбора объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге, показания к комбинированному лечению с применением лучевой и химиотерапии, критерии оценки результатов лечения.

Впервые эта опухоль как солидный рак ЩЖ с амилоидозом стромы была описана R.C. Horn в 1951 году. Термин «медуллярный рак щитовидной железы» впервые был предложен в 1959 г. J. Hazard и соавт., которые подробно описали особенности его гистологического строения. E. Williams (1965) установил, что МРЩЖ возникает из С-клеток ЩЖ. В отечественной литературе МРЩЖ как самостоятельную существующую опухоль впервые была описана в 1968 г. [16].

До настоящего времени морфогенез опухолей ЩЖ – процесс превращения исходной структуры в дефинитивную, остается одной из актуальных проблем в онкологии. Молекулярно-генетические исследования с широким применением иммуногистохимических и иммуноцитохимических методов, позволили выявить в ткани ЩЖ определенных антигенов. Известно, что в тиреоидном канцерогенезе участвуют различные факторы – тиреотропный гормон, факторы роста, интерлейкины, йод, онкогены и онкопротеины, гены-супрессоры опухолевого роста и др. Протоонкогены – нормальные гены клеток, участвующие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки, активация которых (активированные протоонкогены называются клеточными онкогенами) может вызвать неопластическую трансформацию. В настоящее время выявлено значение протоонкогенов и генов-супрессоров в происхождении МРЩЖ. Этиологическим фактором семейного МРЩЖ являются наследуемые мутации в протоонкогене RET (RE-arranged during Transfection). Обнаружение мутаций RET-протоонкогена в 10-ой хромосоме у больных с наследственными формами МРЩЖ позволили существенно изменить стратегию диагностики и лечения этого заболевания. Ген RET в организме человека экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях и является мембранно-ассоциированным рецептором тиразинкиназы (полипептиды из аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и/или дифференцировке клеток неврального гребня [71,82]. Показано, что ген RET состоит из 21 экзона. На основании молекулярно-генетических исследований установлено наличие патологических мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 RET-протоонкогена, вызывающих злокачественную трансформацию С-

клеток ЩЖ [42,58,71,72]. После идентификации RET-протоонкогена стала возможным ДНК-диагностика с целью верификации генетической диагностики и определения наследственной предрасположенности МРЩЖ. Программа генетического семейного скрининга предусматривает поиск специфичных мутаций в кодонах 609, 611, 618, 620 экзона 10, кодонах 634, 768, 804 экзонов 11, 13, 14 соответственно и кодонов 918, 919 экзона 16 RET-протоонкогена в 10-й хромосоме.

Различают спорадические и наследственные формы МРЩЖ. Спорадические формы, которые составляют около 70% МРЩЖ, не имеют четко выявленного генетического происхождения или характерного типа наследования. Наследственные формы, на которые приходится 20-30% всех случаев МРЩЖ, относятся к генетическим заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования. Известны 3 типа наследственных форм: изолированный семейный МРЩЖ и два семейных типа, которые являются компонентом классических синдромов множественной эндокринной неоплазии типа МЭН-2А (синдром Сиппла) в комбинации с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом и типа МЭН-2Б в сочетании с феохромоцитомой, невриномой слизистых оболочек, нейрофиброматозом, ганглионевромами желудочно-кишечного и урогенитального тракта. Семейные формы МРЩЖ могут быть изолированными без сочетания с другими эндокринопатиями. Установлено, что с синдромами МЭН-2А, 2Б и семейной медуллярной тиреоидной карциномой ассоциированы с точечными наследственными мутациями RET-онкогена. Соматические мутации гена RET обнаружены и при спорадических медуллярных карциномах, но не выявлены при других нейроэндокринных опухолях [14]. Показано, что соматические RET мутации задействованы в канцерогенезе 40-50% спорадического МРЩЖ [30].

С-клетки, являясь исходными для развития МРЩЖ, вырабатывают кальцитонин, а также различные полипептиды и биологически активные вещества (соматостатин, простогландины, серотонин, раковоэмбриональный антиген, меланин и др.) и принадлежат к АПУД-системе. Тиреокальцитонин является антагонистом паратгормона околощитовидной железы и оказывает гипокальциемическое действие. С-клетки чувствительны к концентрации кальция в крови и при длительной гиперкальциемии наблюдается их гиперплазия. С-клетки способны синтезировать тиреокальцитонин как в норме, так и при неоплазии. В связи с этим, определенное уровня кальцитонина в сыворотке периферической крови является специфичным показателем функциональной активности С-клеток и ценным диагностическим тестом МРЩЖ.

МРЩЖ встречается относительно редко и по данным ряда авторов составляет от 2 до 10% среди оперированных больных по поводу злокачественных опухолей ЩЖ [3,12,17,25,31,39]. Даже в клиниках, располагающих значительным опытом в хирургическом лечении злокачественных опухолей ЩЖ, данные о частоте медуллярного рака существенно отличаются. Так, среди оперированных больных по поводу рака ЩЖ В.А. Привалов и соавт. (2005) выявили МРЩЖ у 3,7% из 4828 больных, В.А. Гольбрайх и соавт. (2005) – у 5% из 367, А.Ф. Романчишен и соавт. (2006) – у 5% из 2395 больных. В клинике Мейо с 1940 по 2000 гг. среди 3048 боль-

ных с РЩЖ медуллярные карциномы составили 8% [47]. По данным Ю.Е. Демидчик (2003) среди 733 больных РЩЖ в возрасте до 15 лет медуллярный рак выявлен лишь в 3 случаях (0,4%).

Столь же значителен разброс приводимых данных о соотношении женщин и мужчин с МРЩЖ: от 1,3:1 до 4,3:1 [7,11,17,24,39,77]. Большинство авторов отмечают, что у мужчин, по сравнению с женщинами, МРЩЖ встречается чаще, чем при других формах злокачественных опухолей ЩЖ, при которых это соотношение находится в пределах 7:1 – 10:1.

МРЩЖ встречается в любом возрасте. Средний возраст по данным Е. Modigliani и соавт. (1998) составил 43,4 года, С.М. Черенко и соавт. (2002) – 46,5 лет, А.Ф. Романчишена и соавт. (2003) – 50,9 года, А. Machens и соавт. (2007) – 54,1 года при sporadической форме и 23,7 – при наследственной форме МРЩЖ. Все авторы подчеркивают, что sporadические формы чаще наблюдаются в возрасте старше 40-50 лет. Среди больных с семейной формой, связанной с синдромом МЭН-2А средний возраст составляет 20 лет, с синдромом МЭН-2Б встречается значительно раньше – до 10 летнего возраста [46]. Следует отметить, что синдром МЭН-2Б встречается в 5-6 раз реже, чем МЭН-2А. По данным А.А. Ильина и соавт. (2007), среди 228 детей и подростков со злокачественными опухолями ЩЖ у 12 (5,3%) диагностирован МРЩЖ, из них у 9 семейные и у 3 – sporadические формы. В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 30 лет среди 291 оперированных детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет по поводу рака ЩЖ у 15 (5,1%) был выявлен МРЩЖ, из них у 3 установлен синдром МЭН-2Б и у 2 – синдром МЭН-2А [36].

Заслуживают внимания приводимые в литературе данные о соотношении sporadических и семейных форм МРЩЖ. При этом данные зарубежных и отечественных авторов существенно отличаются, несмотря на примерно равную частоту выявления медуллярных карцином среди других форм рака ЩЖ. По данным авторов развитых зарубежных стран на семейные формы приходится 25-30% всех наблюдений МРЩЖ [49,56,57,60]. По данным сборной статистики в Германии среди 946 больных с МРЩЖ у 714 (75%) была sporadическая и у 232 (25%) семейная форма. Среди последних у 147 (63%) диагностирован синдром МЭН-2А, у 26 (11,2%) – МЭН-2Б [83]. А. Machens и соавт. (2007) у 126 из 232 больных диагностировали sporadическую и у 106 – наследственную формы МРЩЖ.

Во многих работах отечественных авторов или не выделяются семейные формы МРЩЖ, или приводимые данные существенно отличаются от показателей зарубежных авторов. Это объясняется недостаточным знакомством врачей с их диагностикой, отсутствием возможности проведения современных лабораторных и молекулярно-генетических исследований, в том числе семейного генетического скрининга носителей мутаций RET-протоонкогена, прямого тестирования ДНК, мониторинга базального и стимулированного кальцитонина, морфологической диагностики с иммуноцитохимическим определением кальцитонина и др.

Клинические проявления МРЩЖ мало чем отличаются от других форм рака ЩЖ и также обусловлены его размерами, локализацией и стадией процесса. За-

болевание протекает безболезненно, опухоль варьирует в размерах, отличается медленным темпом роста, обычно плотной консистенции, чаще неинкапсулирована. Типичной локализацией медуллярной карциномы является средняя треть доли ЩЖ, где в норме больше всего С-клеток [21]. Наряду с общими проявлениями, характерными для всех опухолей ЩЖ, у 1/3 больных отмечается диарея, обусловленная гормональной активностью медуллярной карциномы.

Сporadические формы чаще характеризуются однофокусным поражением одной доли ЩЖ. По данным О.К. Хмельницкого (2002) sporadические медуллярные карциномы в 20-30% являются двусторонними, а в 70-80% локализируются в одной из долей щитовидной железы. Подавляющее большинство наследственных медуллярных карцином представляет собой синхронно или несинхронно развивающиеся двусторонние поражения ЩЖ. А. Machens и соавт. (2007) среди 126 больных со sporadической формой МРЩЖ у 92% отметили монофокальное и только у 8% – мультифокальное, а среди 106 больных с наследственной формой – у 35% монофокальное и у 65% – мультифокальное поражение ЩЖ. О.С. Ларин и соавт. (2004) при sporadическом МРЩЖ в 73,7% случаев отметили однофокусное поражение ЩЖ, при наследственном медуллярном раке в 66,6% установлена многофокусность. По данным В.Ж. Бржезовского (2003) только у 8 из 98 больных sporadической формой выявлен мультицентрический (более одного очага рака в железе) характер роста новообразования, но отмечен у 100% больных с наследственной формой МРЩЖ.

Для МРЩЖ характерна высокая частота метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и переднего средостения, которые выявляются в момент обследования у 50-74% больных [6,33,36,40,51]. Гематогенные отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости) в виде инфильтратов, нередко кальцинированных, появляются сравнительно поздно и отмечаются у 10-20% больных [34,35]. Отмечена зависимость частоты метастазирования от объема и формы медуллярной карциномы. При многофокусном sporadическом медуллярном раке метастазы в лимфоузлах отмечены у 90%, а отдаленные – у 50% больных, а при монофокальном sporadическом – соответственно у 41% и у 18% больных; при многофокусном наследственном МРЩЖ – соответственно у 48% и 17%, при монофокальном – у 14% и 5% больных [72].

И до настоящего времени в широкой клинической практике дооперационная диагностика МРЩЖ остается трудной не только из-за отсутствия типичных клинических признаков, но и недостаточной информативностью обычно используемых и доступных методов исследований заболеваний ЩЖ.

Известно, что медуллярная опухоль не накапливает радиоактивный йод и технеций (пертехнитат), но при использовании современного радиофармпрепарата технетрила ( $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$ ) отмечено его накопление у 68,8% больных [6]. В настоящее время для скинтиграфической диагностики медуллярного рака, наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах шеи и рецидива заболевания считается перспективным использованием меченых  $^{111}\text{In}$ -октреотида,  $^{131}\text{I}$ -мета-йодобензилгуанидина ( $^{131}\text{I}$ -mIBG), способных связываться с рецепторами соматостатина С-клеток [48,55,56,75,80].

Данные о диагностических возможностях при МРЩЖ современных ультразвукового и доплерографического исследований достаточно противоречивы [1,35]. При медулярном раке отмечается своеобразная эхографическая картина: солидное образование низкой эхогенности с гиперэхогенным фокусом (возможна акустическая тень) в центральной части. Данный фокус представляет собой скопление солей кальция и амилоида. Такой гиперэхогенный фокус возможен и в метастазах медулярного рака [35].

Цитологическое исследование пунктата ЩЖ является важнейшим и доступным морфологическим методом дооперационной диагностики. Несмотря на то, что этот метод признан достаточно надежным и эффективным в диагностике тиреоидной патологии, данные о его роли в определении гистологического варианта злокачественной опухоли ЩЖ остаются противоречивыми. Известно, что МРЩЖ, в отличие от других форм рака ЩЖ, помимо типичного строения, может иметь многочисленные гистологические варианты – солидный, фолликулярный, папиллярный, светлоклеточный, веретенчатый, плоскоклеточный, онкоцитарный и др. [21,23,46,79]. Многообразие вариантов МРЩЖ и особенности их строения обуславливают сложности при цитологической интерпретации исследуемого материала на светооптическом уровне и требуют применения современных электронно-микроскопических и иммуноморфологических методов [23]. Нередки случаи, когда мнения цитологов и патогистологов расходятся, что зависит не только от их опыта и квалификации, но и трудностей в трактовке и правильной оценке цитологического исследования пунктата. К. Paparaskova и соавт. (2000) показали, что даже при пересмотре цитологических препаратов с гистологически доказанным МРЩЖ правильный диагноз был установлен только у 81 из 91 больного. По сводным литературным данным точность цитологической диагностики составляет от 50% до 86% [3,6,18]. По данным А.А. Ильина и соавт. (2004), при цитологическом исследовании пунктата у больных МРЩЖ рак заподозрен в 83%, но четко определить его гистологическую структуру до операции удалось только в 37% случаев. По данным Т.Т. Кондратьевой и соавт. (2005) в РОНЦ РАМН специфический цитологический диагноз медулярного РЩЖ был установлен у 86% больных. Проведенными авторами исследованиями было показано, что гистологические особенности строения различных вариантов медулярного рака находят свое отражение в цитологической картине, основными признаками которой являются вариабельность картины, многообразие видов клеток и наличие амилоида. Диагностические возможности тонкоигольной пункционной биопсии значительно повышаются при иммуноцитохимическом определении кальцитонина в препаратах ЩЖ [22]. Остается сложной и морфологическая дифференциальная диагностика МРЩЖ и наиболее четкая диагностика возможна при иммуногистохимическом исследовании на кальцитонин. В уточнении гистологической принадлежности раку щитовидной железы (РЩЖ) важным считается комплексная морфологическая (сочетание цитологического и гистологического методов исследования) оценка патологических изменений в ЩЖ.

Для первичной диагностики медулярного РЩЖ

специфическим маркером является высокий уровень кальцитонина (КТ) в сыворотке крови. Повышение уровня КТ обнаруживается уже на ранних стадиях МРЩЖ. Для диагностики определяют базальный уровень КТ и после проведения проб с пентагастрином или внутривенным введением кальция, что стимулирует выброс КТ. Зарубежные авторы и до настоящего времени считают определение базального КТ и проведение пробы со стимуляцией пентагастрином важнейшим диагностическим тестом МРЩЖ [50,66,81]. Показателем МРЩЖ являются значения базального КТ >30 пг/мл и/или стимулированного пентагастрином >200 пг/мл [64]. Повышенный уровень кальцитонина, особенно после стимуляции пентагастрином или кальцием, коррелирует с размерами опухоли и количеством метастазов [26,34,44,53].

Наряду с определением базального и стимулированного кальцитонина, важное значение придается определению раково-эмбрионального антигена (РЭА), хотя он является специфичным маркером не только для МРЩЖ, но и для других форм рака ЩЖ [19,29]. По мнению М. Braukhoff и соавт. (2004) в алгоритм обследования больных с узловым зобом должно входить определение КТ, повышение уровня которого позволяет прогнозировать МРЩЖ. Мониторинг уровней КТ и РЭА в сыворотке крови после радикального лечения позволяет судить о прогнозе заболевания.

Особое значение имеет дифференциальная диагностика спорадических и семейных форм МРЩЖ. Клинико-морфологическая диагностика семейного медулярного РЩЖ невозможна. В последнее десятилетие в мировой практике основой в диагностике наследственных форм МРЩЖ являются генетические исследования – обнаружение герминальной мутации гена RET в лимфоцитах периферической крови больных [19,30,41,58,59,65]. Для выявления наследственного МРЩЖ, генетические исследования (поиск мутации RET-протоонкогена) осуществляется и в семьях, где ранее были выявлены больные с МРЩЖ. В развитых странах созданы национальные регистры МРЩЖ и МЭН-синдрома, разработаны программы генетического семейного скрининга поиска специфичных мутаций в кодонах и экзонах RET-протоонкогена и при обнаружении RET-мутации у родственников им рекомендуется превентивная тиреоидэктомия [51,69,70,76].

В России генетический скрининг не входит в алгоритм диагностики МРЩЖ. Еще в начале этого столетия единственным методом выявления МЭН среди членов семей с наследственным МРЩЖ оставался биохимический скрининг с определением базального и стимулированного кальцитонина в сыворотке крови и только в последние годы появилась возможность (пока только в Москве) генетического тестирования на молекулярном уровне [4,19,28,30,42]. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН на основании комплексного клинико-генеалогического, генетико-биологического и молекулярно-генетического изучения семей с МРЩЖ разработаны фено- и генетические критерии, позволяющие идентифицировать наследственные варианты МРЩЖ. В группу риска относят родственников больных с наличием: 1) морфаноподобного фенотипа, феохромоцитомы или других эндокринопатий; 2) повышение содержания КТ и РЭА в сыворотке крови; 3) мутаций про-

тоонкогена RET. Такие исследования позволяют диагностировать у родственников предрасположенность к развитию МРЩЖ и включить их в «группы генетического риска» для динамического наблюдения и решения вопроса о профилактической тиреоидэктомии [7]. Такие же исследования выполняются в настоящее время в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (Обнинск) совместно с Медико-генетическим научным центром РАМН, где впервые в нашей стране изучены клиничко-морфологические особенности наследственного МРЩЖ и зависимость его клинического течения от локализации и типа мутаций гена RET у больных и их родственников [17,19,42]. Установлена зависимость клинических проявлений от локализации мутаций: наибольшую агрессивность имели случаи с мутацией в экзонах 10 (кодонах 620 и 611) и 11 (кодон 634). При этом пенетрантность мутации гена RET составила 57% обследованных родственников.

В настоящее время, даже в условиях невозможности проведения современного генетического скрининга МРЩЖ и синдрома МЭН 2, использование клиничко-генеалогического метода, тщательный сбор семейного анамнеза, определение уровней кальцитонина, паратгормона, кальция в сыворотке крови, катехоламинов крови и моче, повышение точности морфологической диагностики с помощью иммуноцитохимического определения кальцитонина позволят существенно улучшить эффективность диагностики МРЩЖ, верифицировать до операции семейные и спорадические формы заболевания, активно выявлять заболевание у родственников, своевременно выполнять радикальные вмешательства при медуллярном раке ЩЖ и синдроме МЭН 2 [9,26,45].

Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Однако, и до настоящего времени продолжаются дискуссии в отношении выбора объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге. Большинство авторов, особенно зарубежных, считают необходимым во всех случаях МРЩЖ выполнять тотальную тиреоидэктомию с центральной лимфодиссекцией [3,27,50,51,68,74,81].

Ряд отечественных авторов считают возможным дифференцированный подход к объему хирургического вмешательства с учетом формы опухоли (спорадический или наследственный), ее локализации и размеров, наличия метастазов. При размерах опухолевого очага до 2 см с локализацией в одной доле рекомендуется органосохранительные (функционально-щадящие) операции — гемитиреоидэктомия с перешейком, при диаметре опухоли до 4 см — удаление пораженной доли с перешейком и субтотальная резекция противоположной доли, при интактных лимфатических узлах профилактическая лимфаденэктомия считается неоправданной. При размерах опухоли более 4 см, выходе ее за пределы железы, подозрении на мультицентрический рост с поражением обеих долей, наличии наследственных форм МРЩЖ рекомендуется тотальная тиреоидэктомия. При наличии клинически определяемых метастазов в регионарных лимфатических узлах производится шейная диссекция [7,11,39]. В.Ж. Бржезовский и соавт. (2003, 2007) показали, что проведение функционально-щадящих операций при ограниченных размерах первичного опухолевого очага не приводит к ухудшению

отдаленных результатов лечения. В детском возрасте во всех случаях рекомендуется тиреоидэктомия с одновременным проведением профилактической лимфодиссекции регионарных лимфоузлов [36,41]. Следует отметить, что и в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина только за последнее десятилетие прошли путь от стремления к выполнению органосохраняющих операций на ЩЖ, даже при распространенных опухолевых процессах, до более агрессивного — радикальной тиреоидэктомии при МРЩЖ [36]. Для оценки результатов операции при МРЩЖ может служить динамика уровней сывороточного КТ и РЭА. Их нормализация свидетельствует об адекватности объема операции и меньшей вероятности развития рецидива [6,18,29,45,61].

Особого внимания заслуживают рекомендации о проведении превентивных (профилактических) тиреоидэктомий у членов семей больных с наследственным МРЩЖ, особенно у детей, у которых при медико-генетическом обследовании выявлены мутации в гене RET. Рекомендуемый возраст зависит от сроков манифестации и агрессивности клинического течения заболевания. Большинство зарубежных авторов считают показанной эту операцию у детей в возрасте до 5-6 лет, а в семьях с синдромом МЭН (особенно с МЭН 2Б) — еще раньше [52,54,68,69,70,74,76]. В отечественной литературе появились первые сообщения о выполнении профилактической тиреоидэктомии у 7 больных (в том числе у 4 детей) на доклинической стадии из семей с риском развития синдрома МЭН [19,36,42].

В настоящее время не является общепризнанным использование лучевой терапии в лечении МРЩЖ. В.Ж. Бржезовский и В.Л. Любаев (2007) считают показанной лучевую терапию при: 1) сомнительной радикальности операции; 2) неоперабельных формах рака; 3) отдаленных метастазах с паллиативной и симптоматической целью. В.Г. Полякова и соавт. (2005) считают, что всем детям с МРЩЖ после операции показано проведение лучевой терапии. В РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина лучевую терапию в лечении МРЩЖ использовали в трех режимах: 1) в качестве предоперационной лучевой терапии; 2) в послеоперационном периоде; 3) с паллиативной целью при неоперабельных формах опухоли. При этом отмечено, что 5-летние результаты лечения без признаков рецидива заболевания оказались сопоставимы в группах больных, получивших только хирургическое лечение, хирургическое с предоперационной и хирургическое с послеоперационной лучевой терапией и составили 60,9%, 61,5% и 57,75 соответственно [9,18]. Появились сообщения о возможности использования в качестве метода радиотерапии при МРЩЖ <sup>111</sup>In окреотида и <sup>131</sup>I-мета-йод-бензилгуанидина [26,48,75].

Современные противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия при МРЩЖ. Химиотерапию считают показанной при неоперабельных формах опухоли и отдаленном метастазировании. Использовались различные комбинации препаратов с включением адриабластина, цис-платина, 5-фторурацила, блеомицина, циклофосфана, но без положительного эффекта [9]. Вместе с тем, признается необходимость поиска новых схем химиотерапии.

Заслуживает внимания появившееся сообщение

(Н.Н.Семенов, 2007) об использовании при МРЩЖ нексаваре – нового препарата таргетной терапии. С появлением таргетных препаратов появилась возможность воздействия на передачу сигналов в клетке и тем самым влиять на опухолевый рост. Эффективность терапии нексаваром оценена у 5 больных МРЩЖ, которым ранее была выполнена тиреоидэктомия и лимфодиссекция лимфоузлов. У всех больных отмечено исчезновение симптомов, обусловленных гиперфункцией кальцитонина, и стабилизация болезни, полная (1) или частичная ремиссия (1), полное купирование болевого синдрома (2).

Известно, что МРЩЖ не поглощает йод, поэтому он не может быть использован в его лечении [3,26,50]. Однако, продолжаются исследования по изучению эффективности использования с лечебной целью таких радиофармпрепаратов, как <sup>111</sup>In-креотид и <sup>131</sup>I-метил-одбензилгуанидин [48,75].

Выживаемость больных МРЩЖ зависит от размеров опухоли, адекватности операции, наличия или отсутствия регионарных и отдаленных метастазов. Клиническими факторами плохого прогноза считаются пожилой возраст, мужской пол, распространенная местная инвазия и отдаленные метастазы. Гистологическими факторами плохого прогноза считают некроз опухоли, плоскоклеточную метаплазию, наличие менее 50% Ca-экспрессирующих клеток, иммунореактив-

ность к СЭА при отсутствии кальция [21]. По данным американских исследователей 5- и 10-летняя выживаемость при МРЩЖ составила 83,2% и 73,7% соответственно [21]. По данным А.Ф. Романчишена и соавт. (2003) пятилетняя выживаемость всех больных МРЩЖ составила 78,8%. В.Ж. Бржезовский и соавт. (2002) отметили 5-летнюю выживаемость в 75%, а 10-летнюю – в 50%. По данным Н.И. Бойко и М.П. Павловского (2003) на протяжении 5 лет после операции по поводу МРЩЖ умерли 21,9% от метастазов в легкие, головной мозг, печень. А.А. Ильин и соавт. (2004) отметили, что при органосохраняющих операциях десятилетняя выживаемость не превысила 59%, после тиреоидэктомии с регионарной лимфодиссекцией она составила 79%, а при отдаленных метастазах ни один больной не пережил 10 лет.

После проведенного лечения больные нуждаются в пожизненной заместительной гормональной терапии, динамическом наблюдении у онколога и эндокринолога с контролем уровня кальцитонина в крови.

В заключение следует отметить, что перспективные направления в диагностике и лечении МРЩЖ связаны с широким внедрением в клиническую практику медико-генетического консультирования с целью раннего выявления у родственников предрасположенности к развитию заболевания, а также поиски новых радиофарм- и химиопрепаратов, тропных к С-клеткам.

## MEDULLARY THYROID CANCER

S.B. Pinsky, V.V. Dvornichenko, A.P. Kalinin, O.R. Repeta

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Institute for Medical Advanced Studies, Moscow Regional Scientific Research Clinic named after M.F. Vladimirovsky)

In the review the modern data about the origin, frequency, clinical features, diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer (MTC) are cited. The peculiarities of clinical symptoms and diagnosis of sporadic and inherited thyroid cancer including combinations with multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN 2) are emphasized. Modern clinic morphological, laboratory and molecular genetic testing in early diagnosis of the disease are cited. The issues of surgical and combined treatment of MTC are considered.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К., Сенга А.Н., Патрунов Ю.Н., Агаптов Ю.Н. Допплеровские методики ультразвукового исследования в диагностике рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.12-14.
2. Архипенко В.И., Федченко Н.П., Гербицкий Л.В. Морфогенез медулярного рака щитовидной железы // Экспериментальная онкология. – 1982. – Т. 4, № 1. – С.14-17.
3. Бойко Н.И., Павловский М.П. Медулярный рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.34-36.
4. Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Гарькавцева В.В., Самасундарам С. Алгоритм диагностики и лечения медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.72-74.
5. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Пачес А.И., Самасундарам С. К вопросу об объеме операции на первичном опухолевом очаге при медулярном раке щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.42-44.
6. Бржезовский В.Ж. Клиника, диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // Рак щитовидной железы. CAN ESO RED SQUARE SEMINAR, Moscow, 2004. – С.1-8.
7. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Пачес А.И. и др. Лечение медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.62-65.
8. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Лучевой и лекарственный методы в лечении медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.34-36.
9. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С.29-34.
10. Буторин А.С., Привалов В.А., Сергийко С.В. Отдаленные результаты органосохраняющих операций многофокусного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.69-72.
11. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы (2-ое изд.). – СПб.: Питер, 2001. – 416 с.
12. Володченко Н.П., Калашиникова Е.Э., Дублич Т.Г., Старкова Ю.Н. О зобной эндемии в Амурской области // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.76-77.
13. Гольбрайт В.А., Ребров В.В., Кухтенко Ю.В. и др. Рак щитовидной железы по материалам Волгоградской областной клинической больницы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.111-113.
14. Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С.22-30.
15. Демидчик Ю.Е. Рак щитовидной железы у детей // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.33-45.
16. Заридзе Д.Г., Протт Р.М. Рак щитовидной железы с амиллоидозом стромы // Вопросы онкологии. – 1968. – № 10. – С.9-13.
17. Ильин А.А., Румянцев П.О., Исаев П.А. и др. Спорадический и семейный варианты медулярного рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 5. – С.45-47.
18. Ильин А.А., Исаев П.А., Медведев В.С. и др. К вопросу об операциях по поводу лечения медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С.118-119.
19. Ильин А.А., Румянцев П.О., Васильев Е.В. и др. Резуль-

- таты генетического скрининга наследственных форм медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.153-154.
20. Ильин А.А., Румянцев П.О., Медведев В.С. и др. Рак щитовидной железы у детей и подростков // Материалы IУ Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2007. — С.62-63.
  21. Казанцева И.А. Современная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и вопросы их дифференциальной диагностики // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.95-98.
  22. Кондратьева Т.Т. Возможности цитологического метода в диагностике нетипичных вариантов рака щитовидной железы // Рак щитовидной железы. ESO RED SQUARE SEMINAR, Moscow, 2004. — С.29-31.
  23. Кондратьева Т.Т., Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Самсундарам С. Цитологический метод в диагностике медулярного рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.184-187.
  24. Комарова-Исабекян О.А., Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы у мужчин // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.25.
  25. Куликов Е.П., Забарева Т.П., Головкин Е.Ю., Мерцалов С.А. Заболеваемость, диагностика и результаты лечения рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.203-205.
  26. Ларин О.С., Черенко С.М., Горобейко М.Б. и др. Диагностика, хирургическое и комбинированное лечение, мониторинг больных раком щитовидной железы: Методические рекомендации. — Киев, 2004. — С.44.
  27. Ли С.А. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.90-99.
  28. Лиснянская И.Е., Гарьковцева Р.Ф., Трофимов Е.И., Казубский С.Е. Генетические аспекты рака щитовидной железы в клинической практике // Мед. консультация. — 2004. — № 4. — С.9-16.
  29. Любаев В.Л., Бржезовский В.Ж., Станьякана Е.С. и др. Комплексная диагностика рака щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.213-216.
  30. Любченко Л.Н., Амосенко Ф.А., Матякин Е.Г., Романчишен А.Ф. Некоторые аспекты генетического консультирования при медулярном раке щитовидной железы // Материалы IV Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2007. — С.95-96.
  31. Маланьина К.С., Сухая Н.С., Юрганова Е.А. Частота рака щитовидной железы у пациентов с узловым зобом // Материалы IV Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2007. — С.100.
  32. Нечай О.П., Ларин О.С., Черенко С.М. Роль скрининговых исследований в диагностике и лечении больных медулярным раком щитовидной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.31-33.
  33. Пачес А.И., Любаев В.Л., Шенталь В.В. и др. Современное состояние проблемы лечения рака щитовидной железы // Вопросы онкологии. — 1998. — № 5. — С.562-565.
  34. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. и др. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. — Иркутск, 1999. — 207 с.
  35. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.
  36. Поляков В.Г., Шишков Р.В., Павловская А.И., Козлова В.М. 30 летний опыт лечения медулярного рака щитовидной железы у детей и подростков в НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.254-356.
  37. Привалов В.А., Яйцев С.В. Влияние техногенных факторов на заболеваемость раком щитовидной железы // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.122-129.
  38. Привалов В.А., Кулеев И.А., Сергейко С.В. и др. Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35 летний опыт хирургического лечения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.274-280.
  39. Романчишен А.Ф., Лисовский О.В., Колосюк В.А. Медулярный рак щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.201-203.
  40. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Карпатский И.В. Направление изменений тактики хирургического лечения больных раком щитовидной железы: анализ 30-летнего опыта одного коллектива // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. — Киев, 2006. — С.14-15.
  41. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы у детей и подростков // Диагностика и лечение узлового зоба. Материалы третьего Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2004. — С.49-60.
  42. Румянцева У.В., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. Новые подходы к диагностике и лечению наследственных форм медулярного рака щитовидной железы // Российский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С.4-7.
  43. Семенов Н.Н. Нексавар — новый эффективный препарат таргетной терапии // Фарматека. — 2007. — № 18. — С.42-46.
  44. Черенко С.М., Ларин А.С., Нечай А.П. Медулярный рак щитовидной железы: современное состояние проблемы и результаты собственных исследований // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 1. — С.10-15.
  45. Черенко С.М., Ларин А.С., Нечай А.П. Медулярный рак щитовидной железы: перспективы контроля над патологией и реалии современного состояния диагностики и лечения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.419-421.
  46. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2003. — 288 с.
  47. Хэй Я.Д. Папиллярный рак щитовидной железы: клинические проявления, рецидивы и прогноз // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С.190-196.
  48. Arslan N., Igan S., Yuksel D., et al. Comparison of In-111 octreotide and Tc 99 m DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor marked after surgery // Clin.Nucl.Med. — 2001. — Vol. 26, № 8. — P.683-688.
  49. Bergholm V., Birstrom R., Ekblom A. Long-term follow-up of Patients with medullary carcinoma of the thyroid // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P.132-138.
  50. Brauckhoff M., Lorenz K., Vekat J., et al. Medullary thyroid carcinoma // Scand. J. Surg. — 2004. — Vol. 93, № 4. — P.249-260.
  51. Clarc O.H. Surgical management of medullary thyroid carcinoma // Eur. Surg. — 2003. — Vol. 35, № 1. — P.49-50.
  52. Dackiw A.P.B., Kuerer H.M., Clark O.H. Current National Health Insurance Policies for Thyroid Cancer Prophylactic Surgery in the United States // World J. Surg. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P.903-906.
  53. Dottorini M.E., Assi A., Sironi M., et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P.1556-1565.
  54. Dralle H., Gimm O., Simon D., et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience // World. J. Surgery. — 1998. — Vol. 22. — P.744-751.
  55. Feine V., Lietznmayer R., Hanke J.P., et al. 18 FDG whole body PET differentiated thyroid carcinoma // Nucl. Med. — 2000. — Vol. 34. — P.127-134.
  56. Frankraue K., Hoppner W., Buhr H., et al. Mutation of ret-proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma // Dtsch. Med. Wschr. — 2002. — Vol. 22. — P.143-149.
  57. Frilling A., Rohrer H.D., Ponder B.A. Presymptomatic screening neoplasia type 2a // World. J. Surg. — 1994. — Vol. 18. — P.577-582.
  58. Fitze G. Management of patients with hereditary medullary thyroid carcinoma // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 14, № 6. — P.375-383.
  59. Fugazzola L., Cerutti N., Mannavola D., et al. Multigeneration familial medullary thyroid cancer ( FMTC); Evidence for FMTC phenocopies and association with papillary thyroid cancer // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 56, № 1. — P.53-63.
  60. Gimm O., Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma // Onkologie. — 1997. — Vol. 3. — P.32-37.
  61. Hanna F.W.F., Cunningham R.T., Ardill J.E.S., et al. Prognostic factors in medullary carcinoma of the thyroid // Endocr. Relat. Cfncr. — 1998. — Vol. 5, № 1. — P.49-53.
  62. Hazard J.B., Hank W.A., Crile G.I. Medullary (solid) carcinoma at the thyroid; a clinicopathologic entity // J.Clin. Endocrinol. Metab. — 1959. — Vol. 19. — P.152-161.
  63. Horn R.C. Carcinoma at the thyroid Description of a distinctive morphological variant of a distinctive morphological variant and report of 7 cases // Cancer. — 1951. — Vol. 4. — P.697-707.
  64. Jacobone M., Niccoli-Sire P., Sebag F., et al. Can sporadic Medullary Thyroid Carcinoma be Biochemically Predicted? Prospective Analysis of 66 Operated Patients with Elevated Serum Calcitonin Levels // World.J.Surg. — 2002. — Vol. 26, № 8. — P.886-890.
  65. Kameyama K., Okinega H., Takami H. Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma // Biomed. Pharmacjther. — 2004. — Vol. 58, № 6-7. — P.348-350.

66. *Karanikas G., Moamtni A., Poetri C., et al.* Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic an nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects // *J.Clin. Endocrinol. and Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 2. — P.515-519.
67. *Kaserer K., Scheuba C., Neuhold N., et al.* Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients // *Am.J. Surg. Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P.1245-1251.
68. *Kebelew E., Clarc O.H.* Medullary thyroid cancer // *Oncol.* — 2000. — Vol. 1, №4. — P.359-369.
69. *Koch C.A.* Molecular pathogenesis of MEN-2 associated tumors // *Familial Cancer.* — 2005. — Vol. 4, № 1. — P.3-7.
70. *Learoyd D.L., Gosnell J., Elston M.S., et al.* Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 A kindreds with RET codon 804 mutations // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 63, № 6. — P.636-641.
71. *Machens A., Nicoli-Sire P., Hoegel J., et al.* Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P.1517-1525.
72. *Machens A., Hauptmann S., Dralle H.* Increased Risk of Lymph Node Metastasis in Multifocal Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Cancer // *Wjuld. J. Surg.* — 2007. — Vol. 31, № 10. — P.1960-1965.
73. *Maio M., Coral S., Sigalotti L., et al.* Analysis of cancer testis antigens in sporadic medullary thyroid carcinoma: Expression and humoral response to NY-ESO-1 // *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 2. — P.748-754.
74. *Moley T.F., Dilley W.G., De Benedetti M.K.* Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 225, № 6. — P.734-743.
75. *Mukherjee J.J., Kaltsas G.A., Islam N., et al.* Treatment of metastatic carcinoid tumors, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid with (131) I-meta-iodo-benzylguanidine (131) I-MIBG // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 55, № 1. — P.47-60.
76. *Mc Nally D., Campbell W.J., Sloan J.M., et al.* Thyroidectomy for medullary carcinoma as the sole indicator for surgery // *Vlster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, №2. — P.134-135.
77. *Modigliani E., Cohen R., Campos J., et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patient // *G. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 48, № 3. — P.265-273.
78. *Papaparaskeva K., Nagel H., Droese M.* Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland // *Diagn. Cytopathol.* — 2000. — Vol. 22, № 6. — P.351-358.
79. *Rosei J., Carcangiu M., De Lelis R.A.* Tumors of the thyroid gland // Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1992. — 343 p.
80. *Rubello D., Piotto A., Pogette C., et al.* 99m Tc-MIBI radioguided surgery for recurrent thyroid carcinoma: technical feasibility and procedure, and preliminary clinical results // *Euurup. J.Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — P.1201-1205.
81. *Schuetz M., Behesthi M., Oczer S., et al.* Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimotos thyroiditis // *Anticancer Res.* — 2006. — Vol. 26, № 1. — P.723-728.
82. *Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T., et al.* Cloning and expression of the RET proto-oncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domains // *Oncogene.* — 1988. — Vol. 3. — P.571-578.
83. *Winter J., Raue F.* Surgical therapy and prognostic factors in medullary thyroid carcinoma // *Onkologic.* — 1994. — Vol. 17. — P.594-599.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БАХМЕТЬЕВА О.С. — 2008

### МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТЬ CD38/АДФ-РИБОЗИЛЦИКЛАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОГО ТРОМБОЛИЗИСА

О.С. Бахметьева

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра биохимии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра поликлинической и семейной медицины с курсом ПО, зав. — д.м.н., проф. М.М. Петрова)

**Резюме.** В статье рассматривается изменение экспрессии и активности CD38/АДФ-рибозилциклазы нейтрофилов периферической крови у больных с острым инфарктом миокарда. Исследовали экспрессию фермента CD38 нейтрофилами периферической крови и его роль в развитии эндотелиальной дисфункции при остром инфаркте миокарда. Обнаружили увеличение экспрессии CD38 нейтрофилами периферической крови на фоне уменьшения активности АДФ-рибозилциклазы у больных с острым инфарктом миокарда, и модуляцию экспрессии/активности фермента при системном тромболитическом лечении.

**Ключевые слова:** CD38, АДФ-рибозилциклаза, нейтрофил, острый инфаркт миокарда.

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих компонентов патогенеза ишемической болезни сердца. В 1980 году Furchgott и Zawadzki опубликовали статью о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса. В норме эндотелий сосудов контролирует процесс пролиферации гладкомышечных клеток, обеспечивает адекватную вазодилатацию, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, участвует в процессах гомеостаза и препятствует воспалительным процессам [1,4]. Эти эффекты реализуются с участием факторов дилатации: фактор гиперплазии эндотелия, простагландин I<sub>2</sub>, монооксид азота, натрийуретический пептид С типа, аденомедуллин, и факторами констрикции: эндотелин, тромбоксан А<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2</sub>,

эндопероксида и другие [7]. При различных сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, в то время как сохраняется или даже увеличивается образование сосудосуживающих факторов; ухудшается функционирование брадикининовых рецепторов, то есть формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия.

Накопились данные экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие, что воспалительный процесс, характеризующийся активацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток, образованием воспалительных медиаторов, таких как окисленные липопротеиды низкой плотности, провоспалительные