

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

С.Б. Пинский, В.А. Белобородов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра общей хирургии, зав. - проф. С.Б. Пинский)

Резюме. В представленном обзоре литературы описаны современные сведения о различных вариантах спорадических и наследственных форм синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН), особенности их проявления, частота выявляемости и результаты лечения.

Еще совсем недавно этот синдром был мало известен не только широкому кругу врачей, но и специалистам - эндокринологам, онкологам, хирургам. И до настоящего времени сочетание множественных опухолей эндокринных желез наблюдается относительно редко, несмотря на то, что количество опубликованных наблюдений значительно возросло. В последние годы к нему приковано внимание эндокринологов, онкологов, клиницистов, морфологов, генетиков. R. Thakker [47] не случайно назвал МЭН синдромом двадцатого столетия.

Этот синдром известен под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей (СМЭО)», «множественный эндокринный аденоматоз (МЭА)», «полиглангулярный аденоматоз эндокринной системы», «множественная эндокринная неоплазма (МЭН)». Последнее чаще всего стало применяться в отечественной и зарубежной литературе. Различают 3 основных типа множественных эндокринных неоплазий: МЭН - I, МЭН - IIa, МЭН - IIb.

В последние годы в литературе появились сообщения о новых «не типичных» вариантах синдрома МЭН. Справедливо заметил J. Camery [22], что наряду с общепринятыми синдромами МЭН - I, МЭН - IIa, МЭН - IIb на основе выявления других сочетаний эндокринных (и даже не эндокринных) опухолей не исключено появление «новых синдромов» множественной эндокринной неоплазии. Это подтверждается соответствующими публикациями. Так, Л.И. Анчикова и соавт. [1] привели наблюдение сочетания медуллярного рака щитовидной железы с метастазированием (в регионарные лимфатические узлы, костный мозг, легкие, печень), синдрома Марфана, нейрооматоза слизистых оболочек и диагностировали этот случай как один из возможных вариантов МЭН - III типа (его атипическая форма). И.А. Кулаев и соавт. [10] в группу МЭН включили собственные наблюдения следующих сочетаний: карциноид 12-перстной кишки, аденома надпочечника и узловый зоб; рак яичника и киста задней доли гипофиза; рак щитовидной железы и цистаденома обоих яичников;

феохромоцитомы левого надпочечника, аденома коры правого надпочечника, зоба и рака яичников; зоба и аденомы надпочечников; зоба и цистаденомы яичников; зоба и липомы надпочечников и др. В 22 из 30 случаев сочетанных поражений нескольких эндокринных органов была вовлечена щитовидная железа. К.Г. Селезнев и соавт. [17] описали наблюдение сочетания рака гортани и опухоли щитовидной и паращитовидной желез. Т.А. Дорошенко и соавт. [4] сообщили о двух наблюдениях «смешанного» синдрома МЭН, когда один из «специфических компонентов» одного из типов МЭН сочетался с элементами другого. В одном случае опухоль надпочечника сочеталась с менингеомой головного и спинного мозга, в другом - опухоль надпочечника с менингеомой спинного мозга и узловым зобом. P. Jenkins et al. [37] приводят наблюдение одного из вариантов МЭН-IIa, при котором отмечено сочетание медуллярного рака щитовидной железы и метастатического рака околощитовидных желез без наличия феохромоцитомы.

В связи с этим следует отметить, что опухоли щитовидной железы могут встречаться при различных вариантах полинеоплазий. В последнее десятилетие в литературе все чаще публикуются сообщения о первично-множественных опухолях у больных раком щитовидной железы, когда вторая (и/или третья) опухоль могут локализоваться в различных органах. У больных раком щитовидной железы возможны 3 варианта возникновения первично-множественных опухолей: 1) гормонально-зависимые; 2) радиоиндуцированные; 3) генетически обусловленные [9].

Первично-множественные опухоли должны отвечать определенным критериям: вторая опухоль не должна являться метастазом первой, должна быть расположена достаточно далеко от нее, и локализоваться в органах, в которых не могут быть метастазы первой опухоли. Синдром МЭН характеризуется наличием нейроэндокринного происхождения опухоли и/или гиперплазии в двух и более эндокринных железах. Большинство из них относятся к числу семейных заболеваний,

которые передаются по аутосомно-доминантному с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью типа наследственности. Вот почему в современных условиях важное значение придается скрининг исследованиям членов семей с отягощенным анамнезом по синдрому МЭН.

МЭН следует рассматривать исходя из учения о нервном гребне, который представляет собой эмбриональное образование эктомезенхимальной природы, состоящее из клеток, способных к миграции и интенсивной диффузии. Различают 3 группы клеток нервного гребня: клетки компактной эндокринной системы (обнаруживаются в эндокринных железах); клетки диссеминированной эндокринной системы (выявляются в неэндокринных железах); клетки диффузной эндокринной системы (рассеяны на «индивидуальной основе» в глубине покровного эпителия и отличаются от него по морфологическим и функциональным признакам). Нервный гребень является источником клеток АПУД-системы - нейроэктодермальных клеток, секретирующих полипептиды. Этим клеткам свойственны высокое содержание аминов (Amine), способных к усвоению (Uptake) предшественников (Precursor) аминов из окружающей среды, наличие фермента декарбоксилазы (Decarboxylase). Из первых букв указанных критериев и «сложился» термин - APUD.

МЭН - I - синдром Вермера (Weirmer) - семейно детерминированное заболевание, характеризующееся одновременным наличием доброкачественных опухолей передней доли гипофиза, узловой гиперплазии околощитовидных желез (с вовлечением преимущественно главных клеток), функционально активных доброкачественных или злокачественных опухолей поджелудочной железы (гастроин, инсулином, глюкагоном и др.), возможным наличием пептических язв.

Клинические проявления синдрома Вермера зависят от функционального состояния «заинтересованных» эндокринных желез. Наиболее часто выявляется гиперпаратиреозидизм, который отмечается почти в 90% наблюдений. Функционально активные аденомы островковых клеток поджелудочной железы являются вторым по частоте поражением при этом синдроме. Поражение поджелудочной железы может характеризоваться преобладанием симптомов, свойственных синдрому Золлингер-Эллисона [51], в основе развития которого лежат опухоли островков Лангерганса, продуцирующие гастрин, или нарушением углеводного обмена, связанным с поражением поджелудочной железы, характерным для инсулином, глюкагоном или для панкреатогенного диабета. R. Zollinger [50] на основании 10-летнего наблюдения над больными с синдромом Золлингера-Эллисона установил, что у 29% он был спорадическим, а у 71% - проявлением синдрома МЭН-I. J. Heerden et al. [34] наблюдали на протяжении 26 лет 25 больных с ранее диагностированным синдромом Золлингера-Эллисона, у 22 из них затем был выявлен МЭН - I. Более редкими проявлениями являются выраженная водная диарея с поте-

рей электролитов, обезвоживанием, гипокалиемией (синдром Вермера-Моррисона), развитие в поджелудочной железе карциноидных опухолей - аргентаффином. Ряд опухолей поджелудочной железы, состоящих из гетерогенных островковых клеток, продуцируют несколько гормонов. Нередко при этих опухолях одновременно выявляется диффузное изменение островковых клеток.

Гиперпластические изменения или аденомы гипофиза развиваются у 50-60% больных с синдромом Вермера с соответствующими клиническими признаками акромегалии, синдромом Иценко-Кушинга. У больных с клинической картиной акромегалии проба с СТГ-РГ отрицательная: введенный СТГ-РГ или его аналог не влияет на уровень СТГ в крови, что является надежным дифференциально-диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать эктопическое образование СТГ-РГ [18].

Частота поражения щитовидной железы при синдроме Вермера достигает, по данным различных авторов, 10-27%. K. Sato et al. [43] представляя 5 собственных и 26 опубликованных в японской литературе наблюдений синдрома Вермера, указывают на высокую частоту карцином щитовидной железы. При этом функция ее чаще остается нормальной, тогда как функция других эндокринных желез, которые «вовлечены» в этот синдром, обычно изменена. Кроме основных проявлений, может иметь место и ряд других клинических проявлений, почему и выделяют несколько вариантов синдрома Вермера.

Имеются сообщения о связи опухолей кожи, слизистых и жировой клетчатки (ангиофиброма, каллогенома, липома) с синдромом Вермера [41, 48].

Скрининг при синдроме Вермера должен быть следующим: при наличии симптомов гиперпаратиреоза больные и их родственники должны подвергаться специальному исследованию с целью исключения или выявления множественного поражения эндокринных желез и почечнокаменной болезни; при выявлении только гиперкальциемии следует проводить динамическое определение уровня кальция в крови родственников; при выявлении синдрома Золлингера-Эллисона или инсулиномы как больные, так и их родственники должны обследоваться с целью исключения или подтверждения у них гиперпаратиреоза (определение уровней в крови паратгормона, тиреокальцитонина, фосфора, кальция, оксипролина, рентгенологическое исследование костей), гипогликемии. Родственники должны подвергнуться обследованию с целью исключения или подтверждения наличия пептической язвы [16].

Лечение синдрома Вермера определяется локализацией опухоли, функциональным статусом эндокринных желез, наличием или отсутствием метастазов, необходимостью этапности лечения. Одни авторы рекомендуют вначале предпринимать хирургическое вмешательство по поводу синдрома Золлингера-Эллисона, создающего угрозу перфорации язвы, а позднее выполнять операцию на околощитовидных железах. Другие

предлагают начинать лечение с субтотальной резекции околощитовидных желез или с паратиреоидэктомии (которая сочетается с аутоотрансплантацией ткани одной из удаленных желез), которая приводит к нормализации уровня кальция в крови и некоторому снижению секреции гастрина. Последующая операция на поджелудочной железе производится в более благоприятных условиях.

МЭН - IIa - синдром Сиппла [46] характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы с амилоидозом ее стромы и феохромоцитомой надпочечников, в ряде наблюдений также гиперплазией или аденоматозом околощитовидных желез. У больных обнаружен специфический генетический дефект, связанный с хромосомой 10 [38, 39, 40, 45]. Наследуется он также по аутодоминантному типу с высокой пенетрантностью, но с различной экспрессией.

В отечественной и зарубежной литературе описаны немногочисленные наблюдения. К.Н. Казеев и соавт. [6] опубликовали данные о семейных формах хромоаффином в 4 семьях, у 3 из которых имелись больные с синдромом Сиппла. А.И. Пачес и Р.М. Пропп к 1984 г. нашли в отечественной литературе описания 3 случаев синдрома Сиппла и привели одно собственное наблюдение. По данным А.И. Пачес [12] и В.А. Колосюк [9] в отечественной литературе описано около 20 наблюдений синдрома Сиппла. Т.А. Дорошенко и соавт. [4] описали наблюдение семейного заболевания синдромом МЭН. У матери был рак щитовидной железы и двухсторонняя феохромоцитомы, у одного из детей - медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы, у другого - опухоль щитовидной железы и феохромоцитомы.

R. Gagel et al. [29] наблюдали 117 членов одной семьи с МЭН - IIa в течение 18 лет. Кроме проведения физикальных осмотров, всем больным с 5-летнего возраста проводили тест с пентагастрином, а в течение последних двух лет был применен более чувствительный радиоиммуноанализ для измерения содержания кальцитонина. Скрининг на надпочечниковую опухоль оценивался каждый год с помощью измерения 24-часовой экскреции катехоламинов мочи, разделенных на адреналин и норадреналин. Уровень паратиреоидного гормона измеряли с помощью радиоиммунного анализа. Из 117 членов семьи с МЭН - IIa, у 35 была удалена щитовидная железа по поводу наследственной медуллярной карциномы, причем в 12 наблюдениях опухоль была обнаружена при скрининговых обследованиях (у всех больных верифицирован двухсторонний медуллярный рак щитовидной железы). 23 больным (средний возраст 11,8 года) была выполнена тиреоидэктомия на основании положительного провоцирующего теста, установившего высокие уровни кальцитонина. При гистологическом исследовании щитовидной железы была диагностирована гиперплазия С-клеток у 13 больных, сочетание микроскопической медуллярной карциномы и гиперплазии С-клеток - у 9 больных и у одного больного патологии найдено не было (ложноположительный

результат). Из 35 больных с медуллярной карциномой щитовидной железы в 19 наблюдениях диагностирована опухоль надпочечников. У 10 из них выполнена двухсторонняя адреналэктомия, у 8 - односторонняя адреналэктомия. Один больной умер от метастатической медуллярной карциномы щитовидной железы без удаления 2-х сторонней феохромоцитомы. Из 8 больных, которым была выполнена односторонняя адреналэктомия, 4 были оперированы по поводу развития опухоли в противоположном надпочечнике (2 больных через 9 лет, 1 - через 12 и 1 - через 13 лет после первой операции). Четверо других больных обследованы через разные промежутки времени (от 1 года до 16 лет) после первой операции. Патологии надпочечников не обнаружено. Авторы рекомендуют при скрининге больных с МЭН - IIa исследовать 10 хромосому на предмет обнаружения генетического дефекта. В соответствии с семейной генетической картой авторы рекомендуют начинать скрининг в возрасте 4 лет.

Термин «медуллярный рак щитовидной железы» впервые был предложен в 1959 г. J. Hazzard, W. Hawk, G. Crile [32], которые детально описали особенности его гистологического строения. Впервые эта опухоль как солидный рак щитовидной железы с амилоидозом стромы была описана R.C. Horn в 1951 г. В отечественной литературе эта самостоятельно существующая опухоль впервые описана Д.Г. Заридзе и Р.М. Пропп в 1968 г [5].

Медуллярный рак отличается от других видов опухолей щитовидной железы своими морфологическими, эндокринными и биологическими свойствами. Он развивается из С-клеток (парафолликулярные клетки) щитовидной железы, которые, как и опухолевые клетки, способны вырабатывать кальцитонин. Эта опухоль является гормонально-активной. Она продуцирует амилоид, различные полипептиды и биологически активные вещества (АКТГ, соматостатин, простогландины, серотонин и т.д.), обуславливая развитие соответствующих клинических проявлений. Избыточная продукция фермента гистаминазы, характерная для медуллярного рака железы, но не для С-клеточной гиперплазии, используется в дифференциальной диагностике этих патологических состояний. У 25-30% больных медуллярным раком железы имеет место диарея вследствие влияния секретируемых опухолью кальцитонина, простогландина, серотонина.

Медуллярный рак составляет 3-13% всех злокачественных новообразований щитовидной железы [3, 13, 19, 21, 24, 31, 35, 42].

Различают спорадические и семейные формы медуллярного рака щитовидной железы. Последний часто сочетается с МЭН-IIa и МЭН-IIb. По данным J. Heerden et al. [33] из 157 больных медуллярным раком щитовидной железы у 15 он развивался на фоне множественной эндокринной неоплазии типа IIa, у 6 - на фоне МЭН - IIb. По данным B. Collins et al. [23], K. Frankraue et al. [27] спорадические формы медуллярного рака железы составляют 75%, семейные - 25%. По данным сбор-

ной статистики в Германии среди 946 больных с медулярным раком щитовидной железы у 714 (75%) была спорадическая и у 232 (25%) семейная форма. Среди последних у 147 (63%) больных был диагностирован синдром МЭН - IIa, у 26 (11,2%) - МЭН - IIb [49]. По данным A. Frilling et al. [28] среди 50 больных с медулярным раком железы у 30 была спорадическая форма и у 20 - семейная (у 11 из них синдром МЭН-IIa и у 2 - МЭН-IIb). M. Dottorini et al. [24] у 9 больных выявили семейные и у 44 спорадические формы медулярного рака. M. Bergholm et al. [20] среди 247 больных с медулярным раком щитовидной железы у 184 выявили спорадическую и у 63 семейную формы. По данным O. Gimm et H. Dralle [30] спорадические формы медулярного рака щитовидной железы составляют 75%, семейные - 25%.

Поражение обеих долей щитовидной железы на фоне гиперплазии С-клеток отличает медулярный рак при синдроме МЭН от спорадических форм. Течение медулярного рака железы может быть вариабельным. Однако большинство авторов подчеркивают его особую агрессивность при синдроме МЭН. Отмечается большой процент метастазов в лимфатические узлы шеи и средостения, легкие, печень, рентгенологически имеющих вид диффузных или узловых инфильтратов, нередко кальцинированных. Подобные узлы в средостении и корнях легких нередко принимают за гранулематоз. Костные поражения могут быть литического, бластического и смешанного характера. Возможен и местный инвазивно-инфильтрирующий рост опухоли с прорастанием трахеи и гортани. Типичными опухолевыми маркерами являются кальцитонин и гистаминаза. Повышенный уровень кальцитонина - важный тест медулярного рака щитовидной железы при синдроме Сиппла. Для диагностики медулярного рака используют определение базального уровня кальция в крови, и после проведения проб с пентагастрином и внутривенным введением кальция, что стимулирует выброс кальцитонина. И.О. Бондаренко и соавт. [2] привели одно наблюдение возможности дооперационной цитологической диагностики синдрома Сиппла с помощью эхотомографии с прицельной аспирационной пункцией тонкой иглой и срочным гистологическим исследованием.

Важной составной частью синдрома Сиппла является феохромоцитома, которая в 70% наблюдений мультицентрична, а в 95% двухсторонняя. Даже при односторонних опухолях, в противоположном надпочечнике выявляется гиперплазия мозгового слоя, в отличие от спорадических феохромоцитом. При синдроме Сиппла феохромоцитома секретирует преимущественно адреналин (при спорадических формах в основном секретируется норадреналин). Преобладание экскреции адреналина с мочой у больных с МЭН может служить скрининг-исследованием на наличие феохромоцитомы и ее предшественника - гиперплазии мозгового слоя. Распознавание феохромоцитомы при синдроме Сиппла связано с большими

трудностями, так как в клинической картине отсутствуют классические параксизмы в сочетании с гипертоническими кризами. Феохромоцитома при синдроме Сиппла часто протекает бессимптомно, первоначальная их диагностика на основании характерных симптомов отмечается лишь у 10-15% больных. Банальные биохимические показатели, как правило, нормальные. С целью диагностики используются определение уровня катехоламинов в крови и моче и отношения адреналин/норадреналин, но, как правило, без проведения провокационных тестов с клопидином, гистамином и пенталамином. Диагностика основывается также на данных оксисупраренографии, ангиографии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования и сканирования с использованием ^{131}I -метилйодбензилгуанидина. Большинство авторов указывают на преобладание при МЭН доброкачественных феохромоцитом.

Гиперпаратиреоз - составная часть синдрома Сиппла, встречается примерно в 50% случаев. У 70% больных он протекает бессимптомно, и нет ни одного описания, в котором бы гиперпаратиреоз был диагностирован ранее других компонентов этого синдрома. Гиперпаратиреоз отмечается у 20-40% больных. Концентрация паратгормона в плазме крови, как правило, нормальная.

Хирургическое лечение синдрома Сиппла обычно начинают с удаления феохромоцитомы, а затем производят экстирпацию щитовидной железы по поводу медулярного рака (с обязательной ревизией регионарных лимфоузлов, так как метастазы в них выявляются в 50%). Лечение гиперпаратиреоза состоит в удалении увеличенных паратитовидных желез. При гиперплазии всех желез производят субтотальную паратиреоидэктомию с оставлением примерно 50.0 мг ткани одной железы, при аденоме - ее иссечение и биопсию хотя бы одной из околощитовидных желез.

Синдром МЭН-IIb характеризуется сочетанием медулярного рака щитовидной железы, двухсторонней феохромоцитомы, множественного нейроматоза слизистых, «марфаноидной» структурой тела, нарушениями функции кишечника. По клиническим проявлениям сходен с синдромом МЭН-IIa. Наблюдается у лиц более молодого возраста, околощитовидные железы поражаются редко. По данным И.Е. Лиснянского и соавт. [11] в мировой литературе описано немногим более 110 случаев, а в отечественной литературе авторы не встретили сообщений об этом синдроме. В литературе описаны наблюдения синдрома МЭН-IIb с различными сочетаниями эндокринных неоплазий. Приведем лишь некоторые из них. В наблюдении A. Fink et al. [26] у мальчика 8 лет приводится сочетание медулярного рака щитовидной железы, невромы языка и изменений радужной оболочки глаза. A. Hidalgo et al. [36] привели наблюдение МЭН - IIb при сочетании медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, невромы слизистых оболочек, ганглионевромы кишечника, скелетных и глазных нарушений. M. Edwards et J. Reid [25] в выявлении этого заболевания прида-

ют важное значение тщательному исследованию слизистой оболочки полости рта, аномалии прикуса и лицевой асимметрии. И.Е. Лисянский и соавт. [11] описали наблюдение синдрома МЭН-IIб в сочетании с синдромом Гарднера.

Феохромоцитома характеризуется двухсторонним поражением. Множественные невромы слизистых отмечаются уже в раннем детстве. В то же время они обычно не рассматриваются как проявление этого синдрома до тех пор, пока не выявлены другие его признаки. Невромы имеют вид белесовато-розовых узлов, расположенных на ножке или «сидячих». Они безболезненны, размером 1-3 см, могут быть единичными, но чаще множественные. Могут поражаться любые слизистые, но все же преимущественно поражаются слизистые губ и конъюктивы.

В отличие от МЭН-IIа больные с МЭН-IIб имеют специфический фенотип: с удлинённым лицом и выступающей вперед нижней челюстью, с глубоко расположенными, выпуклыми и имеющими пристальный взгляд глазами за счет утолщения хрящей век и недостаточной гибкости. У этих больных отмечаются утолщенные губы и язык вследствие множественных нейронов слизистого и подслизистого слоев, поражающих также роговицу глаз и конъюктиву век. Мышечно-скелетные аномалии включают в себя марфаноидное строение тела с непропорционально длинными конечностями и черепом, патологической подвижностью и деформацией суставов (особенно коленных), мышечную атрофию. Среди скелетных аномалий наиболее характерными являются кифосколиоз, воронкообразной и килевидной формы грудная клетка, врожденные вывихи бедер. Аномалии автономной нервной системы (чаще диффузный ганглионевроматоз) в 70% наблюдений обнаруживаются в кишечном тракте. Клинически они проявляются мегасолоном, нарушениями кишечной моторики, дивертикулезом. Основная жалоба у этих больных - упорные запоры или диарея. Клинические проявления этого синдрома имеют важное клиническое значение, так как они нередко предшествуют появлению медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы и их рассматривают в качестве факторов риска.

Диагностика этого синдрома основывается на установлении гиперфункции указанных эндокринных желез и последующего скрининга, предусматривающего тщательный специальный анализ семейного анамнеза и функциональную оценку желез внутренней секреции с использованием радиоиммунологического определения в крови уровня гормонов. Нужно определять уровни кальцитонина, кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, оксипролина, серотонина, катехоламинов. Разумеется, что ряд специальных исследований (биохимических, гормональных) производится и при изучении изменений по данным, полученным на основании соответствующих анализов суточной мочи.

Лечение включает удаление феохромоцитомы или феохромоцитом, тотальную экстирпацию щитовидной железы, паратиреоидэктомию.

Мы располагаем опытом лечения больных с различными вариантами МЭН-синдрома (МЭН-I, МЭН-IIа, МЭН-IIб), а также сочетанием тиреоидных карцином с опухолями неэндокринных органов (молочной железы, почки, матки и других) [14, 15].

Иногда наблюдаются множественные эндокринные неоплазии смешанного типа, которые характеризуются «пересечением» признаков различных синдромов. При смешанных формах множественной эндокринной неоплазии лечебная тактика определяется конкретными клиническими особенностями и превалированием поражения той или иной железы внутренней секреции.

В рамках множественной эндокринной неоплазии стали выделять ее особый вариант. Речь идет о выявлении у больных болезнью Иценко-Кушинга солитарных узлов в щитовидной железе, которые могут в ряде наблюдений рассматриваться как токсическая аденома [44]. Мы располагаем рядом таких наблюдений, но ранее их не рассматривали в рамках МЭН. Вероятно, с появлением первых соответствующих сообщений появятся и другие аналогичные работы. С накоплением же опыта, возможно, будет более углубленно судить о патогенетических «взаимоотношениях» при указанных сочетанных заболеваниях.

Проблема множественной эндокринной неоплазии достаточно подробно рассмотрена в обзорах [7, 8]. Поэтому мы ограничились очень кратким ее изложением, полагая, что заинтересованный читатель ознакомится с этими обзорами, посвященными проблеме APUD-системы и проблеме множественной эндокринной неоплазии.

Она в определенном плане связана с проблемой гормонально-активных опухолей поджелудочной железы [8]. Даже из краткого изложения это совершенно очевидно. Было показано, как часто отмечаются гормонально-активные опухоли поджелудочной железы при множественных эндокринных неоплазиях. В то же время множественные эндокринные неоплазии - наименее изученная область медицины, а практические врачи с ней очень мало знакомы. Этим, в частности, объясняется то, что они редко своевременно распознаются. Учитывая, что интерес к ним врачей различных специальностей неуклонно возрастает, и уже накопилась большая посвященная им литература, можно рассчитывать на более частую своевременную диагностику различных множественных эндокринных неоплазий.

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN)

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov
(Irkutsk State Medical University)

This article is devoted to review of modern data concerning different forms of sporadic and familial multiple endocrine neoplastic syndrome, their peculiarities and treatment results.

Литература

1. Анчикова Л.И., Поздняк А.Д., Сокол П.Е. Случай множественного эндокринного аденоматоза III типа (синдрома Горлинга)// Совр. аспекты эндокринологии. - Самара, 1994. - С. 106-110.
2. Бондаренко И.О., Шапиро Н.А., Богин Ю.Н. и др. Дооперационная цитологическая диагностика синдрома Сиппла// Клиническая медицина. - 1995. - № 2. - С. 56-58.
3. Валдина Е.А., Пучков Ю.Г. Модулярный рак щитовидной железы// Вестник хирургии. - 1977. - № 4. - С. 16-21.
4. Дорошенко Т.А., Рольщиков И.А., Таратун А.В. и др. Множественный эндокринный аденоматоз// Совр. аспекты эндокринологии. - Саранск, 1997. - С. 96-97.
5. Заридзе Д.Г., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы с амилородомом стромы// Вопр. онкол. - 1968. - № 10. - С. 9-13.
6. Казеев Ю.Н., Куратов А.В., Джигин Т.С., Шпажникова Т.И. Семейные формы хроматофинома// Пробл. эндокринологии. - 1983. - № 3. - С. 40-43.
7. Калинин А.П., Радбиль О.С. Множественные эндокринные аденоматозы// Терапевт. архив. - 1984. - № 10. - С. 136-141.
8. Калинин А.П., Радбиль О.С., Нурманбетов Д.Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы// Пробл. эндокринологии. - 1986. - № 2. - С. 40-46.
9. Колосюк В.А. Первично-множественные опухоли у больных раком щитовидной железы// Вестник хирургии. - 1998. - № 2. - С. 101-105.
10. Кулаев И.А., Привалов В.А., Коваленко В.А. Поли-эндокринная патология// Сб. «Хирургия эндокринных желез». - СПб., 1995. - С. 80-82.
11. Лиснянский И.Е., Гарькавец Р.Ф., Залетаев Д.В., Кузьминов А.М. Наследственные синдромы множественных эндокринных неоплазий// Вопр. онкол. - 1987. - № 6. - С. 57-61.
12. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: Медицина, 1997. - 415 с.
13. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. - М.: Медицина, 1984. - 320 с.
14. Пинский С.Б., Калинин А.П., Кругляков И.М. Редкие заболевания щитовидной железы. - Иркутск, 1989. - 176 с.
15. Пинский С.Б., Кругляков И.М., Федорова О.А. и др. Случай синдрома Сиппла// Пробл. эндокринологии. - 1987. - № 2. - С. 55-57.
16. Радбиль О.С., Калинин А.П., Нурманбетов Д.Н. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы и множественные эндокринные аденоматозы. - М.: ВНИИМИ. - 76 с.
17. Селезнев К.Г., Влодавский Е.А., Харьковский В.К. Случай первично-множественных опухолей гортани, щитовидной и паращитовидной желез// Вестник оториноларингологии. - 1988. - № 2. - С. 71-72.
18. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. - СПб., 1996.
19. Behr T.M., Gratz S., Markus P.M. et al. Enhanced bilateral somatostatin receptor expression in mediastinal lymph nodes («chimney sign») in occult metastatic medullary thyroid cancer: a typical site of tumour manifestation?// Eur. J. Nucl. Med. - 1997. - Vol. 24. - P. 184-191.
20. Bergholm V., Berstrom R., Ekblom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid// Cancer. - 1997. - Vol. 79. - P. 132-138.
21. Bottger Th., Klupp I., Junginger Th. Therapie und prognose des medullaren schilddrusen karcinoms// Med. Klinik. - 1990. - Vol. 86. - P. 8-14.
22. Carney J.A. Familial multiple endocrine neoplasia syndroms: components, classification and nomenclature// J. Intern. Med. - 1998. - Vol. 243, № 6. - P. 425-432.
23. Collins B.T., Cramer H.M., Tabatowski K. et al. Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid// Acta Cytologica. - 1995. - Vol. 5. - P. 920-930.
24. Dottorini M. E., Assi A., Sironi M. et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma// Cancer. - Vol. 77. - 1996. - P. 1556-1565.
25. Edwards M., Reid G.S. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2 b: a case report// Int. J. Paediatrics. Dent. - 1998. - Vol. 8, № 1. - P. 55-60.
26. Fink A., Lapidot M., Sierer A. Ocular manifestations in multiple endocrine neoplasia type 2b// Am. J. Ophthalmol. - 1998. - Vol. 126, № 2. - P. 305-307.
27. Frank-raue K., Hoppner W., Buhr H. et al. Mutation of refprotooncogene in medullary thyroid carcinoma// Dtsch. Mod. Wschri. - 1997. - Vol. 22. - P. 143-149.
28. Frilling A., Roher H.D., Ponder B.A. Presymptomatic screening for medullary thyroid carcinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a// World. J. Surg. - 1994. - Vol. 18. - P. 577-582.
29. Gagel R.F., Tashjian A.L., Cummings T. et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a// N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P. 478-484.
30. Gimm O., Dralle H. Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma// Onkologie. - 1997. - Vol. 3. - P. 32-37.
31. Grossman R.F., Shih-Hsin Tu, Quan-Yang Dun et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity that warrants aggressive treatment// Arch. Surg. - 1995. - Vol. 130. - P. 892-899.
32. Hazard J.B., Hank W.A., Crile G.Ir. Medullary (solid) carcinoma at the thyroid; a clinicopathologic entity// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1959. - Vol. 19. - P. 152-161.
33. Heerden J., Grant C., Gharib H. et al. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after Apparent Curative Primary Surgery for Medullary Thyroid Carcinoma// Ann. Surg. - 1990. - Vol. 212. - P. 395-401.
34. Heerden J., Smith S., Miller Z. Management of the Zollinger Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1// Surgery. - 1986. - Vol. 100, № 6. - P. 971-977.
35. Henry J.F., Denizot A., Niccoli P. et al. Depistage des cancers medullaires sporadiques de la thyroide par le dosage systematique de la calcitonine// Lyon chir. - 1995. - Vol. 91, № 6. - P. 15-16.
36. Hidalgo A., Medrano M.E., Rodriguez S. et al. Presence at the 918 mutation on the RET proto - oncogene in a Mexican patient with multiple endocrine neoplasia type 2b// I. Exp. Clin. Cancer. Res. - 1998. - Vol. 17, № 2. - P. 149-152.
37. Jerikins P., Satta M., Simmgen M. et al. Metastatic parathyroid carcinoma in the MEN 2A syndrome// Clin. Endocrinol. - 1997. - Vol. 47, № 6. - P. 747-751.
38. Jhiang S., Fihian L., Weghorst C. et al. Ret mutation screening in MEN-2 patients and discovery of a novel mutation in a sporadic medullary thyroid carcinoma// Thyroid. - 1996. - Vol. 6. - P. 115-121.
39. Mathew C.G., Chin K.S., Easton D.E. et al. Aligned genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10// Nature. - 1987. - Vol. 328. - P. 527-528.
40. Oriola J., Paramo C., Halperin I. et al. Novel Point mutation in exon 10 of the RET proto - oncogene in a family with medullary thyroid carcinoma// Am. J. Med. Genet. - 1998. - Vol. 78, № 3. - P. 271-273.

41. Pack S., Turner M., Zhuand Z. et all. Cutaneus tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN 1 gene// J. Invest Dermatol.- 1998.- Vol. 10, № 4.- P. 438-440.
42. Russo F., Spina C., Arturi A. et al. I carcinoma midollare della tiroide: Presentazione di quatro clinici e revisione della lettetatura// Minerva chir.- 1997.- Vol. 52, № 4.- C. 475-484.
43. Sato K., Goto M., Nishioka K. et all. Wemer is syndrome associated with malignancies: five case reports with a survey of case histories in Gapan// Gerontology.- 1988.- Vol. 34, № 4.- P. 212-218.
44. Semple G., Thomson J.O. Cushind's syndrome and autonomans Thyroid nodules a variant of multiple endocrine neoplasia// Acta endocr. (Kba).- 1986.- Vol. 113, № 3.- P. 463-464.
45. Simpson N.E., Kidd K.K., Goodfelow P.I. et all. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage// Nature.- 1987.- Vol. 328.- P. 528-529.
46. Sipple J.H. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the Thyroid gland// Am. J. Med.- 1961.- Vol. 31.- P. 163-166.
47. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia - syndromes of the twentieth century (editorial, comment)// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1998.- Vol. 83, № 8.- P. 2617-2620.
48. Vortemeyer A., Boni R., Pak E. et all. Multiple endocrine neoplasia 1 gene alterations in MEN1 - associated and sporadic lipomas// I. Natl. Canser Inst.- 1998.- Vol. 90, № 5.- P. 398-399.
49. Winter J., Raue F. Surgical therapy and prognostic factors in medullary thyroid carcinoma// Onkologie.- 1994.- Vol. 17.- P. 594-599.
50. Zollinger R.M. Gastrinome factors influencing prognosis// Surgery.- 1985.- Vol. 97.- P. 49-54.
51. Zollinger R., Ellison E. Primary Peptic ulceration of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas// Ann. Surg.- 1955.- Vol. 192, № 4.- P. 709-728.