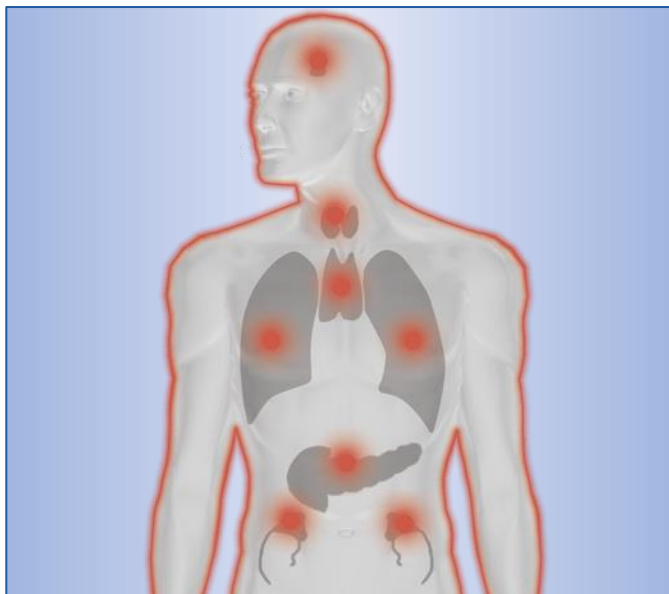


Множественные эндокринные неоплазии

МЭН

Руководство для пациентов



Опубликовано Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf,
Helga Schmelzer

При сотрудничестве

P. Brügmann, H.-G. Dörr, M. Fassnacht, J. Faust, K. Frank-Raue,
P. Goretzki, W. Höppner, E. Jessen, W. Karges, H.-P. Mühlig, J. Pichl,
F. Raue, E. Schäfer, K. Warncke

Редакционная обработка: Christian Schulze Kalthoff
Графика и верстка: Klaus Dursch

6-е полностью переработанное издание

Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e. V.



Mitglied der ACHSE



Важное примечание:

Медицина и наука подвержены постоянному развитию. Автор, редактор и издатель проявляют максимальную заботу о том, чтобы информация о лечении и медикаментозной терапии соответствовала современному уровню знаний. Однако гарантия точности информации категорически исключается. В рамках своих обязанностей каждый пользователь должен проверить и, при необходимости, исправить информацию в информационных листках используемых продуктов и, при необходимости, проконсультироваться со специалистом. Любая информация, касающаяся лекарства и/или дозировки, предоставляется исключительно на риск пользователя.

© Сеть по болезням гипофиза и надпочечников. V.
Waldstraße 53, 90763 Fürth

6-е полностью переработанное издание
Обновлено в ноябре 2017 г. von Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf,
Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue und Prof. Dr. med. Friedhelm Raue.



Оглавление

Предисловие	5
Множественные эндокринные неоплазии	6
• Общие черты МЭН	6
Что такое множественная эндокринная неоплазия типа 1 (МЭН1)?	7
Каковы основные симптомы МЭН1 и как они возникают?	10
• Паращитовидные железы	10
• Гипофиз	11
• Поджелудочная железа, желудок и кишечник	15
Как диагностируется МЭН1?	21
Профилактика/последующий уход за пациентами с МЭН1	24
Как лечат МЭН1?	26
• Эндокринная неоплазия паращитовидных желез	26
• Эндокринная неоплазия гипофиза	28
• Эндокринные ГЭП опухоли	29
Психический стресс, вызванный МЭН1	30
Страхование/защита	31
Часто задаваемые вопросы	32
• Какой риск заболевания у моих родственников?	32
• Как часто необходимы скрининговые (последующие) обследования?	33
• Должен ли человек с МЭН1 иметь детей?	33
Дети и МЭН1	36
• Следует ли мне провести генетическое тестирование моего ребенка на МЭН1?	36
• Где можно пройти данное обследование?	36
• Я боюсь генетического теста	36
• Что, если мой ребенок является носителем гена?	37
• Где можно пройти профилактические обследования?	37
• Мой ребенок очень боится анализов крови. Что делать?	37



Оглавление

Множественная эндокринная неоплазия 2 типа	38
• Существенные фундаментальные различия между МЭН 2 и МЭН 1	38
• Описание клинической картины	38
• Что такое медулярный рак щитовидной железы?	39
• Как выясняется наследуемость МЭН2? Что такое молекулярно-генетический тест?	40
• Как связано положение мутации с клинической картиной?	41
• Каково значение онкомаркера кальцитонина?	42
• Последующий уход и контрольные осмотры	42
• Надпочечники	44
• Опухоли надпочечников (феохромоцитомы)	45
• Когда следует начинать регулярные обследования на предмет опухолей мозгового вещества надпочечников и гиперпаратиреоза?	46
• Паращитовидные железы	47
• Планируется беременность, что следует учитывать?	48
• Будущее	49
Заключительное слово	50
Благодарности	50
Авторы	51
Дополнительная информация	52
Словарь	54
Сеть по заболеваниям гипофиза и надпочечников e. V.	60



Предисловие

Уважаемые читатели,

эта информационная брошюра Сети по заболеваниям гипофиза и надпочечников предлагает обзор текущего состояния знаний и предназначена в качестве руководства для пациентов и их семей. Однако чтение не может заменить важность медицинской консультации.

В этом новом издании также более подробно учитываются особенности детей и подростков, а также клиническая картина МЭН 2.

Создание групп самопомощи оказалось успешным при многих заболеваниях: с одной стороны, они служат форумом для обмена опытом, а с другой - ценной психологической помощью.

Мы надеемся, что руководство будет широко распространено среди пациентов и их врачей, столкнувшихся с этими редкими заболеваниями. Мы постарались изложить факты максимально доступно и без лишних технических терминов.

В приложении также есть небольшой словарь, в котором объясняются некоторые технические термины, часто используемые в связи с этим заболеванием.

Prof. Dr. med. L. Schaaf
Терапевт, эндокринолог

Мюнхен, ноябрь 2017 г.

Множественная эндокринная неоплазия

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) является одним из аутосомно-доминантно наследуемых опухолевых синдромов, что означает, что, статистически говоря, один больной родитель передает заболевание половине своих детей. МЭН предполагает развитие доброкачественных и злокачественных эндокринных опухолей, то есть опухолей, влияющих на выработку гормонов. Причиной МЭН1 является изменение гена MEN-1, гена-супрессора опухоли, или при МЭН2 активирующего изменения протоонкогена RET. Благодаря целенаправленному использованию молекулярно-генетического тестирования и специфических онкомаркеров (показателей крови, указывающих на наличие опухоли) возможна ранняя диагностика и, при необходимости, лечение злокачественных опухолей. Лишь недавно была описана клиническая картина, связанная с синдромом МЭН-1 - синдромом МЭН-4. Однако среди пациентов с клинически ясной МЭН-1, у которых не было изменений MEN-1, наблюдалось изменение гена ингибитора циклин-зависимой киназы CDKN1B, который расположен на хромосоме 12p13. Диагностику и лечение опухолей, ассоциированных с МЭН4, проводят так же, как и для опухолей МЭН-1 или для неассоциированных с МЭН-1 опухолей, которые иногда возникают.

Общие черты МЭН

Встречаемость различных опухолей очень различна: при МЭН 1 - гиперактивная паращитовидная железа, опухоли поджелудочной железы и опухоль гипофиза, при МЭН 2 - медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы (опухоль, продуцирующая гормоны норадреналин и адреналин) и первичный гиперпаратиреоз (первичная гиперактивность паращитовидных желез). Не у каждого больного члена семьи в течение жизни развивается полная клиническая картина. Они не зависят друг от друга ни по причине, ни по времени, но типично возникают в двух и более местах тела. Опухоли, как и соответствующие случайные опухоли, характеризуются гормональной гиперфункцией. Кроме того, наблюдаются гормононеактивные опухоли и изменения в органах, не вырабатывающих гормоны.

Что такое множественная эндокринная неоплазия типа 1 (МЭН1)?

Множественная эндокринная неоплазия 1 типа — редкое наследственное заболевание, при котором могут возникать множественные опухоли (неоплазии) гормонпродуцирующих (эндокринных) органов, а также неэндокринные опухоли (например, липомы). В принципе, эндокринные опухоли могут возникать в любом месте, где в организме присутствует нервоподобная ткань, продуцирующая гормоны.

МЭН1 клинически характеризуется возникновением опухолей паращитовидных желез, гипофиза и части поджелудочной железы. У пациента с МЭН-1 обычно поражаются как минимум два из этих органов.

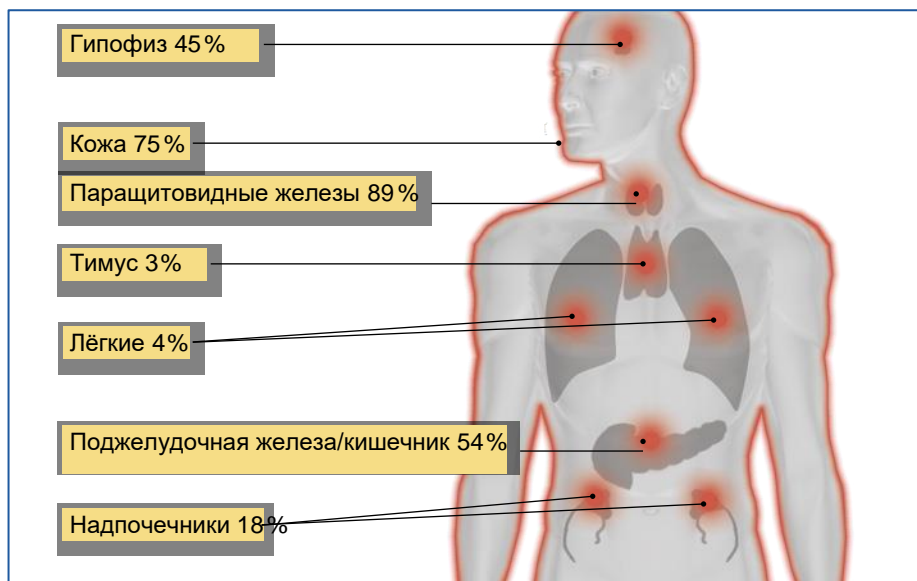


Рисунок 1. Наиболее частое поражение органов при МЭН1

Заболевание по месту возникновения:

паращитовидные
железы
89,2%

Поджелудочная
железа/кишечник
54,2%

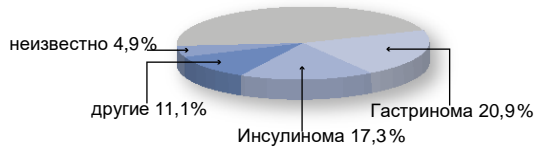
Гипофиз
44,9%

другие
34,4%

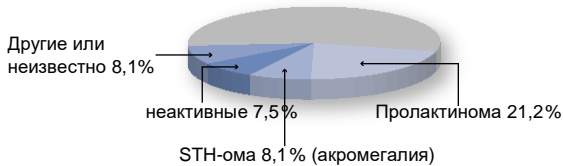
Паращитовидные железы 89,2%



Поджелудочная железа/кишечник 54,2%



Гипофиз 44,9%



другие 34,4%

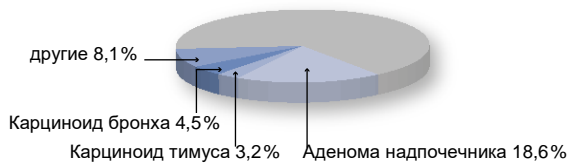


Рисунок 2: Поражение органов при синдроме МЭН-1 в Германии (306 пациентов)

Опухоли паращитовидных желез и гипофиза почти всегда доброкачественные. Опухоли поджелудочной железы обычно доброкачественные, но также могут перерождаться в злокачественные или перерождаться с течением времени. Кроме того, у пациентов с МЭН-1 возникают опухоли коры надпочечников, тимуса, бронхов и желудочно-кишечного тракта, а также кожи (липомы = опухоли жировой ткани или ангиофибромы = опухоли соединительной ткани).

Гормонпродуцирующие опухоли вызывают гиперфункцию соответствующего органа с соответствующей клинической картиной (например, повышенная активность паращитовидных желез приводит к повышенному выделению паратиреоидного гормона, что приводит к увеличению содержания кальция в крови и впоследствии, например, к образованию камней в почках и декальцинации костей).

В общей популяции МЭН1 встречается у 1–3 из 100 000 человек. У 80% людей с генетическим заболеванием симптомы заболевания или соответствующие изменения лабораторных показателей развиваются до 50 лет.

Каждая из опухолей может встречаться в популяции независимо от наследственного заболевания. Лишь одновременное или отсроченное возникновение у человека двух из вышеперечисленных новообразований дает основание заподозрить диагноз МЭН1.

Если заболевание уже диагностировано у одного или нескольких членов семьи, признаком МЭН1 считается развитие единственной нейроэндокринной опухоли.

Каковы основные симптомы МЭН1, и как они возникают?

Симптомы сильно различаются и зависят от пораженного органа. Эндокринные опухоли обычно производят гормоны в избытке. Это неконтролируемое избыточное производство гормонов вызывает широкий спектр симптомов.

Как правило, эндокринные опухоли растут очень медленно, симптомы развиваются постепенно и прослеживаются в течение длительного периода времени. В зависимости от пораженного органа могут возникать различные симптомы.

Паращитовидные железы

При МЭН1 чаще всего поражаются паращитовидные железы. Именно здесь болезнь обычно становится видимой впервые. Более чем у 90% пациентов с МЭН-1 развивается гиперфункция этих желез.

Обычно имеется четыре паращитовидные железы, которые прикрепляются по отдельности с обеих сторон выше и ниже заднего края щитовидной железы. Нормальная паращитовидная железа имеет размер рисового зернышка. Однако количество, форма, расположение и размер значительно различаются. Паратиреоидный гормон вырабатывается в паращитовидных железах и выбрасывается в кровоток. Паратиреоидный гормон контролирует обмен кальция и фосфатов в организме и поддерживает постоянный уровень кальция в крови.

Автономная (=нерегулируемая) гиперактивность паращитовидных желез называется первичным гиперпаратиреозом. Наблюдается повышенное выделение паращитовидного гормона: вызванное увеличением одной паращитовидной железы (аденома) или увеличением всех паращитовидных желез (гиперплазия). Гиперфункция вызывает постоянное повышенное выделение паратгормона и постоянный вывод кальция из костей; Почкам также приходится выводить повышенное количество кальция.

Пациент часто не замечает ни одного из этих изменений в течение длительного периода времени. Изменение часто становится очевидным только тогда, когда случайно обнаруживается повышенный уровень кальция в сыворотке крови или признаки заболевания развиваются с течением лет.

Наиболее распространенными являются:

- Депрессия
- Усталость и истощение
- Камни в почках, почечная колика
- Боль в костях и суставах
- Мышечная слабость
- Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
- Панкреатит
- хронический запор
- повышенное чувство жажды
- Остеопороз (декальцинация костей)

Гипофиз

Гипофиз немного крупнее вишневой косточки, весит около 0,6 г и лежит в ямке в костном основании черепа, турецком седле. Он расположен непосредственно под местом соединения зрительных нервов и функционально состоит из двух частей: передней и задней долей.

Задняя доля гипофиза отвечает, помимо прочего, за регуляцию водного баланса.

Целый ряд гормонов вырабатывается в передней доле гипофиза и попадает в кровоток. Большинство этих гормонов не оказывают прямого действия, а действуют как «контрольные гормоны», регулируя активность других гормон-продуцирующих желез в организме, таких как щитовидная железа, кора надпочечников, яичники или яички.

Повышенное высвобождение «гормонов управления» передней долей гипофиза обычно приводит к увеличению выработки гормонов контролируемой железой, например, повышенное высвобождение АКТГ (гормона гипофиза, контролирующего кору надпочечников) приводит к повышенному высвобождению гормона коры надпочечников кортизола.

Следующие гормоны, среди прочих, вырабатываются в передней доле гипофиза:

- **АКТГ** (адренокортикотропный гормон)
в первую очередь способствует высвобождению кортизола, собственного кортизона организма, корой надпочечников.
- **Пролактин** (ПРЛ)
косвенно влияет на высвобождение половых гормонов и, следовательно, на фертильность. У женщин он также отвечает за выработку грудного молока.
- **Гормон роста** (ГР, гормон роста, соматотропин, СТГ)
в первую очередь отвечает за линейный рост у детей и подростков. Кроме того, он также оказывает влияние на углеводный и жировой обмен, эффект, который остается важным после окончания линейного роста, то есть у взрослых.

Кроме того, в гипофизе вырабатываются следующие гормоны:

- **Фолликулостимулирующий гормон** (ФСГ)
- **Лютеинизирующий гормон** (ЛГ)
- **Меланотропин** (меланоцитстимулирующий гормон, МСГ)
- **Тиреотропин** (тиреотропный гормон, ТТГ)

Гипофиз поражается примерно у 45% пациентов с МЭН1. Доброкачественные опухоли, аденомы гипофиза, либо гормонально неактивны (то есть не секретируют никаких гормонов), либо продуцируют один или несколько упомянутых гормонов в избытке.

Аденомы, продуцирующие пролактин, так называемые пролактиномы, могут вызывать выделение молока из груди вне грудного вскармливания, а также нарушения или отсутствие менструаций. У мужчин типичным признаком является эректильная дисфункция или замедление роста бороды до полового созревания. У детей могут возникать головные боли, нарушения роста и нарушения зрения в виде ограничения поля зрения.

Если аденома гипофиза продуцирует повышенную выработку гормона роста, у детей и подростков возникает усиленный линейный рост (гигантизм). У взрослых возникает так называемая акромегалия, означающая усиленный рост концов тела (акралов). Помимо увеличения кистей и стоп при увеличении размера обуви и размера колец, к признакам и симптомам заболевания относят также увеличение носа, век и подбородка. Также могут возникнуть непереносимость жары и

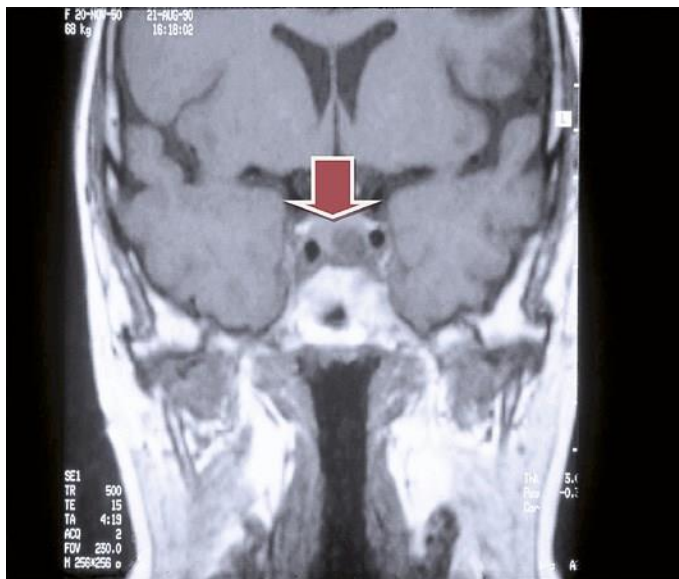


Рисунок 3: Изображение пролактиномы на магнитно-резонансной томографии



Рисунок 4: Клиническая картина акромегалии

склонность к потоотделению, высокое кровяное давление и проблемы с суставами.

Перепроизводство АКТГ вызывает синдром Кушинга из-за повышенного высвобождения кортизола корой надпочечников.

Помимо типичного лица (красные щеки, лунное лицо), на эту клиническую картину указывают увеличение веса, изменения кожи (особенно широкие и красновато-синюшные растяжки, тонкая кожа), повышение артериального давления, мышечная слабость и, возможно, впервые возникший диабет. У женщин также часто наблюдаются нарушения менструального цикла и увеличение волос на лице и теле.

Если аденома гипофиза не вырабатывает гормоны, увеличение размера само по себе может ухудшить функцию гипофиза и выработку гормонов желез, которые он контролирует.

Нарушения функций коры надпочечников, щитовидной железы, яичников или яичек приводят к отсутствию менструаций, нарушению потенции, повышенной чувствительности к холоду или общей утомляемости и слабости. Больных с полностью утраченной функцией передней доли гипофиза иногда можно узнать по типичной алебастрово-белой коже. Они часто не становятся загорелыми даже летом.

В зависимости от локализации и размеров аденомы гипофиза и независимо от типа вырабатываемого гормона могут возникать и другие признаки заболевания. Например, зрительный нерв может быть сдавлен и поврежден опухолью гипофиза, что обычно приводит к потере поля зрения. Пострадавший пациент обычно изначально видит хуже в боковом направлении («феномен слепоты»). Иногда рост опухоли также вызывает головные боли.

Поджелудочная железа, желудок и кишечник

Аббревиатура «опухоли ГЭП» означает гормонпродуцирующие **опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы**. Три буквы обозначают органы или места, где чаще всего развиваются эти опухоли:

Гастро = желудок

Энтеро = кишечник

Панкреас = поджелудочная железа

Опухоли ГЭП развиваются из гормонпродуцирующих (нейроэндокринных) клеток, локализующихся в поджелудочной железе или слизистых оболочках желудка и кишечника. Их задача — вырабатывать вещества, контролирующие процесс пищеварения.

Позади желудка расположена поджелудочная железа длиной 15-20 см. Одна из её задач — выработка в сутки 1–1,5 л пищеварительных соков, которые через выводной проток выделяются в двенадцатиперстную кишку. Эта способность называется экзокринной функцией поджелудочной железы.

Небольшие группы гормонпродуцирующих клеток, так называемые островковые клетки, распределены в поджелудочной железе в виде островков. Они образуют нейроэндокринную часть поджелудочной железы, производящую гормоны. Островки состоят из разных типов клеток, которые производят различные гормоны, такие как инсулин, соматостатин, глюкагон, гастрин и ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид).

Опухоли ГЭП возникают примерно у 54% пациентов с МЭН-1. Большинство из них представляют собой инсулиномы или гастриномы; нейроэндокринные опухоли (ранее известные как карциноиды) встречаются реже. Глюкагономы и соматостатиномы, при которых наблюдается повышенное выделение глюкагона или соматостатина, встречаются очень редко. Это может привести к сахарному диабету. Также очень редко встречаются ВИПомы, при которых выделяется слишком много вазоактивного кишечного полипептида, и в результате часто возникает водянистая диарея.

Опухоли поджелудочной железы, возникающие при МЭН1, ни при каких обстоятельствах не следует путать с гораздо более распространенным и очень злокачественным раком (экзокринной части) поджелудочной железы (карциномой поджелудочной железы).

Инсулиномы

Инсулиномы — это опухоли, которые возникают из инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы и сами бесконтрольно вырабатывают инсулин. Перепроизводство инсулина снижает уровень сахара в крови и вызывает стойкий низкий уровень сахара в крови (гипогликемия). Типичные симптомы низкого уровня сахара в крови включают усталость, слабость, дрожь, сердцебиение, потливость, чувство голода, тягу к еде, увеличение веса и нервозность. В центре внимания также расстройства центральной нервной системы, такие как головные боли, трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, нарушения зрения, нарушения координации движений и параличи, а также выраженные расстройства личности.

В некоторых случаях эти симптомы могут прогрессировать до потери сознания, судорог и комы. Все эти симптомы обусловлены недостаточным поступлением сахара в мозг, а также могут возникать при гипогликемии по другим причинам.

Гастрономы

Другие нейроэндокринные клетки поджелудочной железы или стенки двенадцатиперстной кишки вырабатывают гормон гастрин, который увеличивает выработку желудочного сока и кислоты.

Гастрин-продуцирующая опухоль (гастронома) может привести к язве желудка и двенадцатиперстной кишки и диарее из-за чрезмерной кислотности желудка. Если этих больных не лечить, возможно сильное кровотечение из язв в кишечник. Это также известно как синдром Золлингера-Эллисона.

Обнаружение гастрином часто затруднено, поскольку они могут быть очень маленькими. Гастрономы также могут быть злокачественными; некоторые к моменту обнаружения уже образовали метастазы.

Нейроэндокринные опухоли (в оригинале *Neuroendokrine Karzinome* – нейроэндокринные карциномы, но тут речь идёт явно не о них. Возможно, проблема в том, что брошюра 2017 года – прим. переводчика)

Нейроэндокринные опухоли (ранее известные как карциноиды) развиваются из нейроэндокринных клеток, обнаруживаемых на слизистой оболочке желудка и кишечника. Они предпочтительно расположены в заднем отделе тонкой кишки. Аппендикс (также известный как «слепая кишка»), желудок и толстая кишка являются другими предпочтительными местами происхождения.

Нейроэндокринные опухоли могут также развиваться в других системах органов, например в легких и тимусе.

При функционально неактивных нейроэндокринных опухолях, то есть нейроэндокринных опухолях, которые не выделяют гормоны, симптомы обычно развиваются только на поздних стадиях заболевания. Симптомы – например, боль в животе, потеря веса или желтуха – нехарактерны. Они возникают вследствие сужения тонкой кишки или смещения соседних органов опухолью, которая обычно медленно растёт.

С другой стороны, гормонально активные нейроэндокринные опухоли производят большее количество различных гормонов, таких как серотонин. Эти гормоны попадают в кровь. На первых стадиях заболевания симптомы отсутствуют, поскольку печень расщепляет повышенное количество гормонов на безвредные продукты. Однако если в печени возникают вторичные опухоли (метастазы) исходной опухоли, возникает так называемый **карциноидный синдром**. Повышенная концентрация гормонов приводит к типичным симптомам карциноидного синдрома, которые могут возникать по отдельности или вместе, например:

Приступообразное покраснение лица (приливы), которое иногда распространяется на всю верхнюю часть тела и иногда сопровождается сердцебиением и потливостью, **схваткообразными болями в животе и диареей**

Проблемы с сердцем

Затруднение дыхания

Частота возникновения этих жалоб варьируется. Диарея возникает чаще всего, т.е. у более чем 80% пациентов.

За ней следуют приливы примерно у 50%, затруднение дыхания у 20% и сильная одышка у 6%. Проблемы с сердцем («карциноидное сердце») развиваются очень медленно и в долгосрочной перспективе могут поражать до 40% пациентов с карциноидным синдромом. Исходные опухоли, ответственные за карциноидный синдром, обычно располагаются в тонкой кишке (тощей, подвздошной кишке). Здесь часто встречаются множественные опухоли.

Гормонально-неактивные опухоли поджелудочной железы

В последние годы также описаны гормонально-неактивные опухоли поджелудочной железы (до 50% случаев МЭН1). Эти опухоли заметны при регулярной визуализации поджелудочной железы, например, во время эндоскопического УЗИ брюшной полости, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Поскольку клетки этих опухолей имеют нейроэндокринное происхождение, они могут продуцировать такие вещества, как панкреатический полипептид (ПП) или хромогранин А. Однако эти вещества не вызывают никаких симптомов, которые можно было бы воспринимать как прямые признаки заболевания, а в ограниченной степени могут использоваться в качестве «опухолевых маркеров» (показатели крови, указывающие на наличие опухоли). Проблема этих гормонально-неактивных опухолей поджелудочной железы заключается в том, что они также могут быть злокачественными. Хирургическое лечение рекомендуется при размерах более 2-3 см. Одним из критериев, который может повлиять на решение об операции, является последующее наблюдение: первоначально можно наблюдать небольшие опухоли, размер которых остается постоянным на протяжении многих лет. При принятии решения о сроках операции и объеме операции необходимо тщательно взвесить различные аспекты: С одной стороны, существует общий и специфический риск операции (осложнения во время операции, образование свищей после операции) и долгосрочные последствия (например, недостаток пищеварительных ферментов и инсулина). С другой стороны, существует риск того, что опухоль перерастет в злокачественную и может вызвать вторичные опухоли.

В целом гормонально-неактивные опухоли поджелудочной железы, даже если они злокачественные, растут медленно и даже в стадии метастазирования сохраняются годами, не влияя на физическое качество жизни.

Другие опухоли

Опухоли надпочечников встречаются примерно у каждого пятого пациента с МЭН-1. В большинстве случаев эти опухоли являются нефункционирующими, т.е. не гормонпродуцирующими, но спектр включает также кортизолпродуцирующие опухоли с развитием синдрома Кушинга или опухоли, продуцирующие норадреналин и адреналин, так называемые феохромоцитомы.

Вероятность того, что опухоли надпочечников являются злокачественными, очень мала. Однако необходима точная диагностика (гормональные тесты и визуализация), чтобы индивидуально определить, какие опухоли требуют хирургического вмешательства.

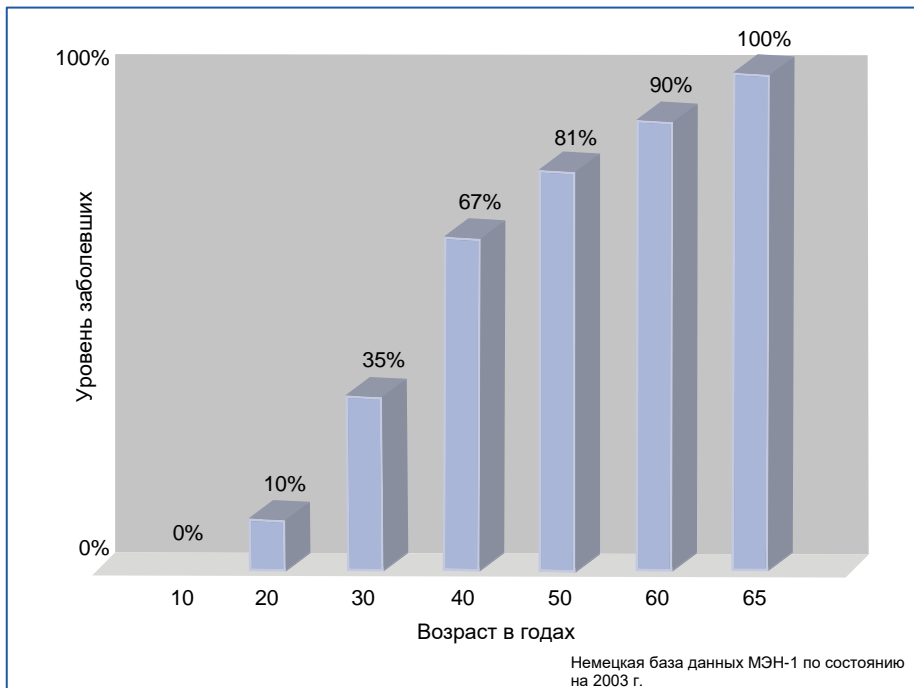
Опухоли кожи

Так называемая **липома** — это доброкачественная опухоль, которая часто встречается у людей с МЭН1. Эта опухоль жировой ткани, часто размером со сливу, развивается под кожей. Липомы обычно не вызывают никаких симптомов и при желании могут быть удалены с помощью простой косметической операции. Липомы также довольно распространены среди населения в целом. Кроме того, в рамках заболевания могут возникать и другие опухоли кожи, такие как ангиомы и фибромы.

Выше перечислены лишь наиболее распространенные признаки МЭН1, которые могут возникать в течение длительного периода времени.

Диагностика заболевания осложняется тем, что признаки заболевания обычно развиваются медленно и не одновременно.

Постепенные изменения часто не сразу замечаются теми, кого они затронули, или окружающими. Чем дольше сохраняется заболевание, тем заметнее становятся симптомы.



*Рисунок 5: МЭН1 – вероятность заболевания в зависимости от возраста
На диаграмме показано увеличение процента носителей мутаций, страдающих опухолями в разном возрасте*

Как диагностируется МЭН1?

Одновременное или раздельное возникновение опухолей хотя бы в двух из упомянутых органов (паращитовидной железе, гипофизе и поджелудочной железе) приводит к подозрению на диагноз МЭН1. Случайное обнаружение четырех увеличенных паращитовидных желез во время операции по поводу первичного гиперпаратиреоза также должно указывать на синдром МЭН. Если заболевание уже диагностировано у одного или нескольких членов семьи, признаком МЭН1 считается развитие единичной эндокринной опухоли у родственников.

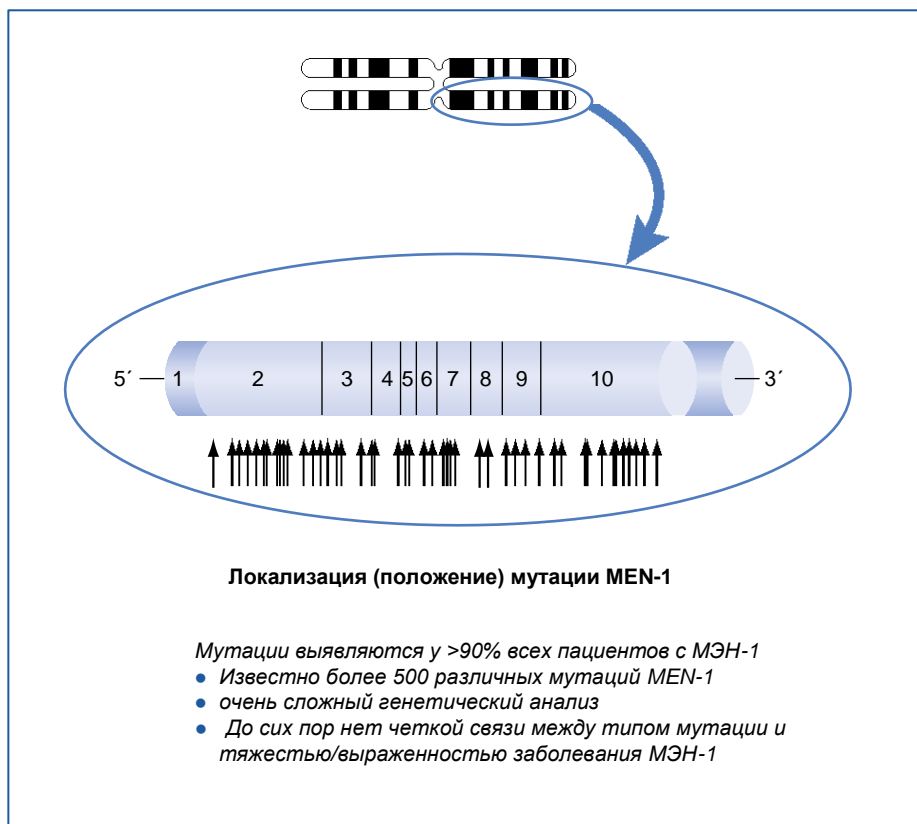


Рисунок 6: Ген MEN-1 (на хромосоме 11)

Причиной развития различных опухолей МЭН1 является изменение (мутация) гена MEN-1. Этот ген кодирует белок (менин), который отвечает за регуляцию роста клетки. Мутация гена MEN-1 приводит к нефункциональному белку, который больше не может выполнять свою задачу по замедлению роста (супрессор опухоли). Клетка растет бесконтрольно, и развивается опухоль. На сегодняшний день существует более 500 различных мутаций в гене MEN-1, которые приводят к синдрому МЭН-1.

Генетический тест, позволяющий обнаружить мутации в гене MEN-1, доступен с середины 1997 года. Этот генетический тест можно использовать для скрининга пациентов с подозрением на МЭН1. Это позволяет четко подтвердить предполагаемый диагноз у пациента. Кроме того, можно четко описать статус геноносительства или негеноносительства членов семьи и, следовательно, риск развития или неразвития заболевания МЭН-1. Перед проведением генетического теста необходима подробная медицинская консультация.

Закон о генетической диагностике вступил в силу в Германии с 1 февраля 2010 года. Целью этого закона является предотвращение дискриминации по генетическим признакам. Перед проведением генетического обследования всегда требуется письменное согласие лица, подлежащего обследованию. До подписания лицом врач, инициирующий генетическое обследование, обязан проинформировать заинтересованного пациента о характере, значении и объеме генетического обследования. Обследуемый пациент может в любой момент отозвать свое согласие и уничтожить результаты обследования. С другой стороны, консультирование также включает в себя рекомендацию передать информацию родственникам первой степени родства, то есть родителям, братьям, сестрам или детям, и получить соответствующую генетическую консультацию. Генетическое консультирование может помочь одному или нескольким членам семьи понять, как результаты могут повлиять на человека или семью. В рамках генетического консультирования можно изучить и обсудить вопросы о психосоциальной пользе и рисках результатов генетического теста. Результаты генетического тестирования могут повлиять на самовосприятие, самооценку и идентичность человека и всей семьи. В рамках генетического консультирования могут быть изучены и обсуждены такие вопросы, как то, как и кому сообщаются результаты теста, а также возможное влияние на такие важные моменты, как страхование здоровья и жизни.

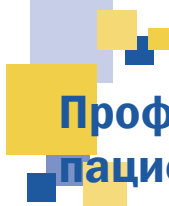
Проведение генетического теста

Для проведения генетического теста пробирка с кровью (кровь с ЭДТА) от обследуемого отправляется в специальную лабораторию (адреса доступны в немецкой базе данных МЭН-1). В зависимости от метода обследования и выбора группы обследуемых пациентов вероятность обнаружения мутации в семье МЭН-1 составляет от 70 до 100 процентов. Обнаружение мутации у больного пациента с МЭН-1 значительно упрощает дальнейшие исследования у родственников. Тогда многие родственники могут быть проверены конкретно и одновременно. Если мутация MEN-1, обнаруженная в их семье, не обнаружена, у них нет риска развития заболевания МЭН-1. Неопределенность миновала, и дальнейшие исследования МЭН-1 в будущем станут ненужными.

Генетическое тестирование, выявляющее мутацию в гене MEN-1, может указать на наличие МЭН1 у родственников до того, как орган заболевает.

С другой стороны, незатронутых членов семьи можно безопасно исключить как носителей наследственного признака.

Если в семье или в индивидуальном случае не может быть выявлена мутация (редко), это не означает на 100 процентов, что мутации MEN-1 нет. В зависимости от клинических или лабораторных данных весьма вероятно, что мутация присутствует, но не может быть обнаружена с помощью доступных в настоящее время методов. Как и раньше, до генетического тестирования, индивидуальные гормональные тесты должны проводиться у всех потенциально затронутых членов семьи с ежегодными интервалами в рамках семейного обследования.



Профилактика/последующий уход за пациентами с МЭН-1

Пациентам с МЭН-1 и людям с соответствующей генетической структурой рекомендуется регулярное обследование на предмет раннего выявления возможных заболеваний органов. Своевременно выявленные новообразования можно успешно лечить и предотвратить появление серьезных симптомов.

Программа поиска включает в себя регулярные анализы крови для выявления перепроизводства гормонов, а также визуализирующие исследования (УЗИ = сонография, КТ и МРТ, возможно, ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография).

Поскольку у больных с течением времени могут развиваться различные опухоли, последующие обследования необходимы, начиная с 10-летнего возраста, на протяжении всей жизни.

Использование и частота проведения дальнейших диагностических процедур варьируются от человека к человеку. Лечащий врач решает, какие обследования необходимо проводить и как часто, исходя из курса и имеющихся лабораторных показателей. Поскольку оценка результатов требует большого опыта ведения пациентов с МЭН-1, исследования лучше всего проводить под руководством/по согласованию с врачом-эндокринологом, имеющим опыт данной клинической картины.

Опухоли	Возраст от начала (лет)	Биохимия, ежегодно	Визуализация
паращитовидные железы	8	Сывороточный кальций, ПТГ	ПТГ, в случае рецидива: УЗИ, при необходимости скintiграмма паращитовидных желез
Поджелудочная железа	20	Гастрин	Эндосонография, МРТ
- Гастроиннома	20	Уровень глюкозы натощак, инсулин	КТ, ПЭТ-КТ каждые 1-2 года
- Инсулинома	5		
- другие	>10	СГА, ПП, глюкагон, ВИП	
Гипофиз	5	ПРЛ, IGF1	МРТ каждые 3 года
надпочечники	>10	функционально большей частью неактивны	МРТ/КТ ежегодно
Тимус, бронхиальный карциноид	15	функционально активны	КТ/МРТ каждые 2 года

МЭН = множественная эндокринная неоплазия, ПТГ = паратиреоидный гормон, СГА = α -субъединица гликопротеиновых гормонов, ПП = полипептид поджелудочной железы, ВИП = вазоактивный интестинальный пептид, ПРЛ = пролактин, IGF1 = «инсулиноподобный фактор роста 1», ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография

Таблица 1: Скрининг МЭН1 согласно [1]

Как лечат МЭН1?

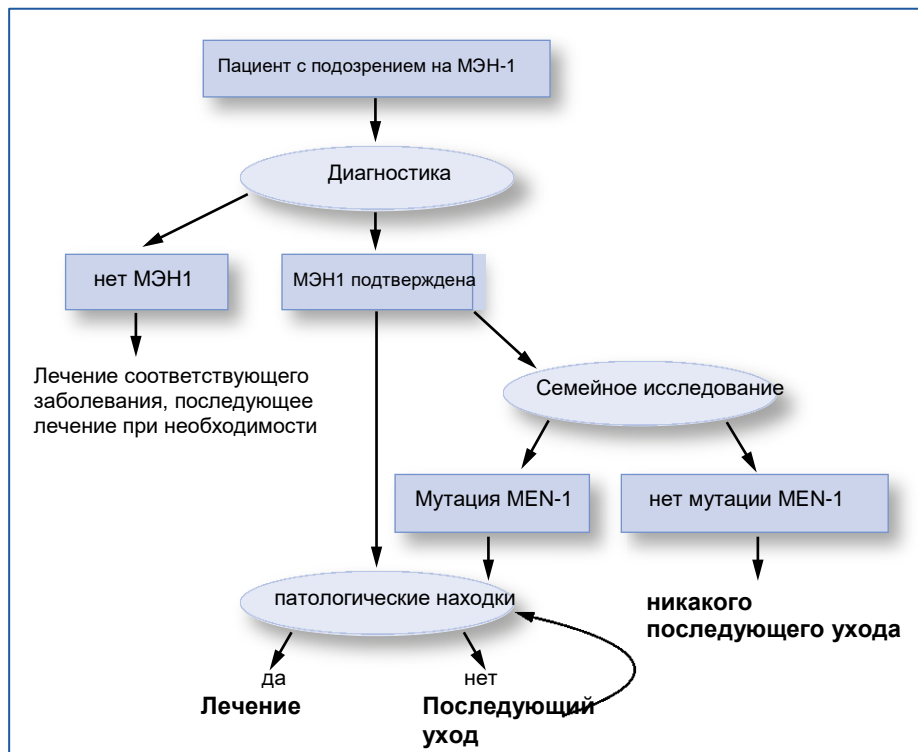


Рисунок 7: МЭН1 – Практическое управление

Эндокринная неоплазия паращитовидных желез:

Хирургическое лечение

Как правило, при МЭН-1-ассоциированном первичном гиперпаратиреозе поражаются все четыре паращитовидные железы, хотя и в разной степени (так называемая асимметричная гиперплазия). Нередко обнаруживаются сверхкомплектные паращитовидные железы, обычно в вилочковой железе в верхней передней части грудной клетки. Еще одной особенностью является то, что, несмотря на хирургическое вмешательство, до 30% случаев могут привести к рецидиву.

При наличии первичного гиперпаратиреоза (повышение в крови как кальция, так и паратгормона) часто возникает показание к операции.

Операцию следует поручить опытному хирургу-эндокринологу в центре, где ткань паращитовидной железы также может храниться замороженной по разным причинам:

Поскольку вся ткань паращитовидной железы поражена, ее необходимо удалить как можно радикальнее, но, с другой стороны, следует оставить достаточно ткани, чтобы гарантировать нормальный обмен кальция.

Если в области шеи остается слишком много пораженных тканей, в высоком проценте случаев возникает рецидив, который поддается лечению только в тяжелых условиях и чреват осложнениями.

Это необходимо учитывать во время работы. С одной стороны, хирург должен удалить достаточно ткани, чтобы вылечить заболевание, но с другой стороны, достаточно ткани должно быть оставлено на месте, чтобы пациент не страдал постоянной зависимостью от лекарств.

Результатом этого являются следующие проверенные на практике хирургические методы:

- Так называемое субтотальное удаление паращитовидной железы с сохранением остатка железистой ткани примерно нормального размера с дополнительным удалением вилочковой железы из разреза шеи (транскервикальная тимэктомия). Часть удаленной ткани паращитовидной железы следует хранить замороженной (криоконсервированной), чтобы ее можно было разморозить и при необходимости повторно подсадить в организм.
- Тотальное удаление ткани паращитовидной железы в области шеи с дополнительной транскервикальной тимэктомией и одновременной имплантацией частей ткани удаленной железы в мышцы предплечья (альтернативно в поверхностную мышцу шеи). В этом случае ткань также следует хранить замороженной, чтобы при необходимости ее можно было повторно подсадить.

Обе процедуры при использовании опытным хирургом примерно эквивалентны.

Метод трансплантации ткани паращитовидной железы в мышцы предплечья (или шеи) сохраняет выработку организмом собственного гормона паращитовидной железы. Если ткань снова увеличивается в размерах из-за перепроизводства паратиреоидного гормона (рецидив), ткань обычно можно относительно легко удалить.

Эндокринная неоплазия гипофиза:

Лекарственное лечение

При пролактинпродуцирующей аденоме:

Агонисты дофамина, например, Правидел (бромокриптин), Достинекс (каберголин) или Норпролак (хинаголид), которые замедляют выработку пролактина и могут влиять на рост опухоли.

При аденоме, продуцирующей гормон роста:

Аналоги соматостатина, например Сандостатин ЛАР® (октреотид) или Соматулин® Аутожель (ланреотид), которые ингибируют выработку гормона роста и других гормонов. Их обычно вводят в виде депо-препаратов с интервалом в месяц. Новый препарат — Сомаверт® (пегвисомант), блокирующий рецепторы гормона роста. Блокируя рецепторы, активный ингредиент предотвращает действие гормона роста. Сомаверт® применяют у пациентов, которые плохо реагируют на лечение аналогами соматостатина.

Хирургическое лечение

АКТГ-продуцирующие и гормоннеактивные опухоли гипофиза практически не реагируют на доступные в настоящее время лекарства. По этой причине хирургическое удаление проводится при медицинской необходимости. Обычно это относится к опухолям, продуцирующим АКТГ, и опухолям, которые вызывают симптомы (например, нарушение зрения) из-за своего размера. Кроме того, во многих центрах хирургическое вмешательство по-прежнему считается методом первого выбора при опухолях, продуцирующих гормон роста. В любом случае операцию необходимо проводить в специализированном гипофизарном центре.

Облучение

Облучение показано при отдельных опухолях, которые невозможно контролировать хирургическим или медикаментозным путем. Точные показания должны быть указаны для разных специальностей (например, эндокринолог, нейрохирург и лучевой терапевт).



Эндокринные ГЭП опухоли:

Хирургическое лечение

Удаление (резекция) опухоли в зависимости от типа опухоли, размера и локализации (положения)

Лекарственное лечение

Гастронома:

Например, Пантозол или Омепразол, которые снижают выработку желудочной кислоты и тем самым противодействуют развитию и дальнейшему росту язв.

Инсулинома:

Аналоги соматостатина (см. предыдущую страницу); Диазоксид может предотвратить гипогликемию.

Нейроэндокринные опухоли (карциноиды):

Если возможно, эти опухоли следует удалять хирургическим путем; Лекарственная терапия служит для облегчения симптомов и замедления роста опухоли.

Гормонально-неактивные опухоли поджелудочной железы:

Хирургическое вмешательство, если это необходимо; аналоги соматостатина, другие препараты; процедуры ядерной терапии.

Многие опухоли ГЭП можно обнаружить с помощью визуализации на основе соматостатина (например, Октреоскан, DOTA-TOC). Если наблюдается явное поглощение радиоактивного вещества, его часто можно использовать и в терапевтических целях.

Опухоли надпочечников:

Как указано выше, показания к операции должны составляться индивидуально. Операцию следует проводить в специализированном центре, либо минимально инвазивной («хирургия замочной скважины»), либо открытой (например, разрез брюшной полости), в зависимости от размера и подозрения на злокачественное новообразование.



Психический стресс, вызываемый МЭН1

Предрасположенность к развитию различных опухолей в разных органах, как при заболевании МЭН-1, представляет собой не только угрозу для различных органов и всего организма, но и тяжелую нагрузку на психику больного. Жизнь пострадавших часто определяют разнообразные страхи: страх заболеть, страх лечения медикаментами и/или хирургического вмешательства, сомнения в правильности решений, сомнения в компетентности врачей, страх перед регулярными осмотрами, несбывшиеся надежды, финансовые трудности, проблемы на работе и со страховкой.

Поэтому психологическая помощь и поддержка больных является очень важной и сложной задачей. Это особенно актуально для пациентов с МЭН-1, у которых уже наблюдались физические симптомы. В идеале в основе лежат человеческое внимание, профессиональные навыки, а также искренность. На них можно построить основу доверия, которая может стать важной психологической поддержкой в долгосрочной перспективе.

Редкость и разнообразие заболевания могут затруднить пациентам с МЭН-1 поиск врача, отвечающего их желаниям и потребностям. Личная инициатива, помощь других людей и использование современных средств связи, особенно возможностей Интернета, позволяют многим пострадавшим быстро достичь высокого уровня знаний. Это меняет отношения между врачами и пациентами, что может принести пользу. Основная проблема здесь — получить второе мнение и проконсультироваться со специалистами по очень конкретным вопросам, особенно по вариантам лечения. С другой стороны, смена лечащего врача целесообразна только в том случае, если это действительно приведет к улучшению медицинского обслуживания. Одна из целей группы поддержки МЭН-1 – помочь пациентам справиться со своими психологическими и социальными проблемами, связанными с заболеванием. Участники поддерживают и помогают друг другу многочисленными телефонными звонками, личными визитами и регулярными встречами. Взаимопомощь невозможно переоценить.

Проблемы со страхованием могут вызвать серьезные проблемы у пациентов с МЭН-1.

В Германии медицинское страхование гарантируется как обязательное страхование. Вопрос о том, могут ли частные компании медицинского страхования отказаться принимать носителей генов, предстоит детально изучить. Трудности возможны у компаний по страхованию жизни.

Закон о генетической диагностике, вступивший в силу с 1 февраля 2010 года, предусматривает, что ни один страховщик не может требовать от застрахованного проведения генетических тестов или сообщения о результатах уже проведенных генетических тестов ни до, ни после заключения договора страхования. Однако это не относится к страхованию жизни, страхованию по инвалидности и пенсионному страхованию по уходу, если согласовано пособие в размере более 300 000 евро или годовая пенсия более 30 000 евро.

Проблемы с сотрудниками могут возникнуть из-за проблем со здоровьем и увеличения количества пропусков по болезни.

Досрочный выход на пенсию или тяжелая инвалидность могут быть необходимы, если у вас есть существующие нарушения, в зависимости от ситуации.

Медицинский прогресс – самое важное для защиты носителей генов и пострадавших. Хороший уровень информации и баланс в консультациях и обсуждениях принятия решений для предстоящих вмешательств имеют первостепенное значение.

Часто задаваемые вопросы

Какой риск заболевания у моих родственников?

Тип наследования МЭН1 является аутосомно-доминантным, что означает, что один больной родитель статистически передает мутировавший ген MEN-1 половине своих детей.

Однако на практике это может означать, что все дети больного родителя могут быть здоровыми или все они могут быть больными. Незатронутые дети, то есть дети, которые не являются носителями мутировавшего гена, не могут передать его дальше.

Если заболевание МЭН-1 диагностировано впервые в семье, необходимо также обследовать всех кровных родственников: родителей, братьев и сестер и детей заболевшего.

Следующее генеалогическое древо (рис.8) показывает три поколения семьи с МЭН1. Бабушка (№ 1) заболела и передала болезнь двум из четырех своих детей.

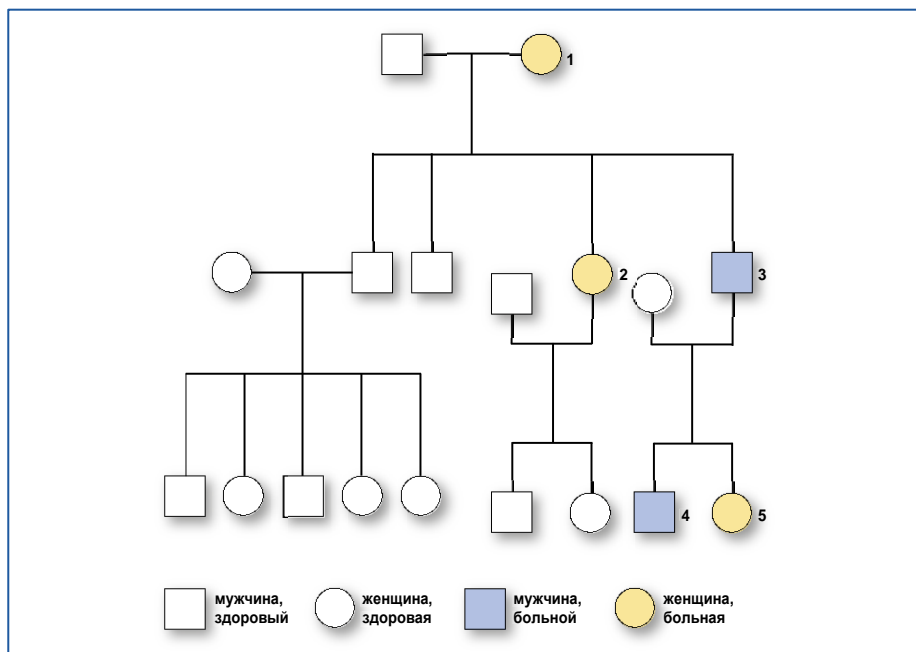


Рисунок 8: Пример семейства с МЭН-1

Здоровый сын всегда имеет здоровое потомство, в данном случае пятеро. У больной дочери (№2) двое здоровых детей, у больного сына (№3) двое больных детей (№4 и 5).

Как часто необходимы скрининговые обследования (последующие осмотры)?

У носителя гена MEN1 с большой вероятностью в течение жизни разовьется одно или несколько эндокринных новообразований. В среднем клинические проявления заболевания не наблюдаются примерно до 40 лет. Обследования на ранней стадии, т. е. регулярные ежегодные медицинские осмотры, так называемые скрининговые осмотры, должны начинаться в детском и подростковом возрасте, поскольку в редких случаях первые эндокринные опухоли появляются уже в раннем подростковом возрасте. Анализы крови и ультразвуковые исследования следует повторять ежегодно, а другие медицинские обследования (например, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию) следует повторять через более длительные промежутки времени.

Если результаты лабораторных исследований отклоняются от нормы, дальнейшую процедуру необходимо соответствующим образом скорректировать (более частые и дополнительные специальные обследования).

Должен ли человек с МЭН1 иметь детей?

Если у вас синдром МЭН-1 или результат вашего теста на мутацию гена MEN-1 положительный, вам может быть очень трудно принять решение завести ребенка. Никто не может принять это решение за вас, но важные моменты можно резюмировать следующим образом:

Риск рождения ребенка с МЭН1 у каждого мужчины и женщины с МЭН1 составляет 50:50 при каждой беременности.

В семье может существовать широкая картина развития МЭН1.

Однако тяжесть заболевания значительно различается среди членов семьи. Важно отметить, что опыт родителей с МЭН-1 не может быть использован для уверенного прогнозирования степени тяжести МЭН-1 у ребенка. МЭН1 — это заболевание, которое обычно развивается только у взрослых. Хотя лечение требует регулярного наблюдения и может повлечь за собой значительные затраты, оно не мешает вести активную, продуктивную жизнь.

Нелеченные опухоли, продуцирующие пролактин, могут подавлять фертильность у мужчин и женщин с МЭН1 и затруднять зачатие.

Нелеченный гиперпаратиреоз во время беременности может увеличить риск осложнений как для матери, так и для ребенка.

Пример: Практический подход к семье МЭН-1

Если у пациента в течение жизни развиваются две или более из вышеупомянутых эндокринных опухолей или заболевание четырех желез при первичном гиперпаратиреозе, возникает вопрос о МЭН1. Нередко таким образом обнаруживается первый пациент с МЭН-1 в семье (основной пациент). Пример должен это прояснить:

Больной (см. генеалогическое древо, рисунок 9) в возрасте 34 лет был успешно прооперирован на паращитовидных железах по поводу гиперактивности паращитовидной железы (первичный гиперпаратиреоз). До операции у него были рецидивирующие камни в почках; после операции у него не было симптомов в течение семи лет, пока камни в почках не появились снова. Повышенный уровень кальция в сыворотке и повышенный уровень паратгормона в сыворотке подтвердили предполагаемый диагноз рецидива гиперфункции паращитовидной

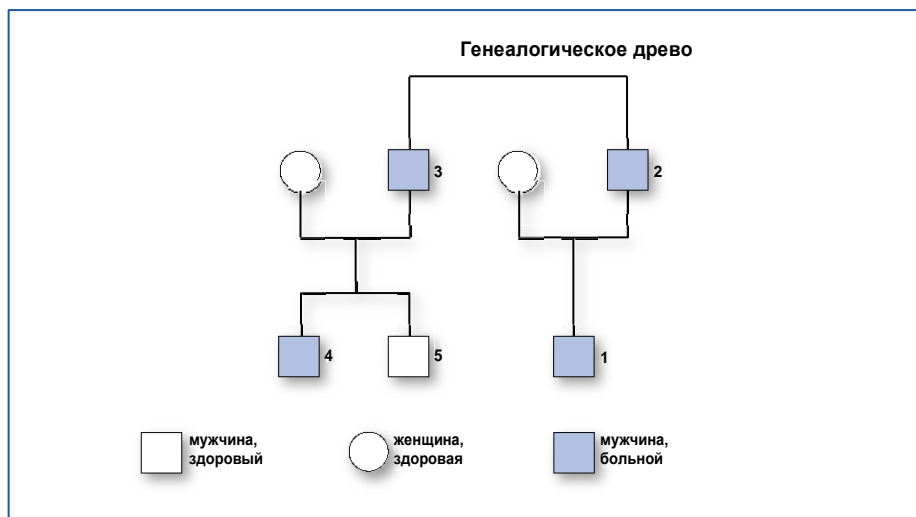


Рисунок 9: Пример семейства МЭН-1

железы. Поскольку он также неоднократно сообщал о язвах двенадцатиперстной кишки, было проведено соответствующее исследование, которое показало значительно повышенный уровень гастрина, значительно повышенное выделение желудочного сока и небольшую опухоль в стенке двенадцатиперстной кишки. Диагноз теперь был также гастриномой. Гиперактивную паращитовидную железу снова успешно прооперировали. Кальций пришел в норму. Затем опухоль в стенке кишечника удалили. Уровень гастрина также нормализовался. Сейчас у пациента нет симптомов.

Подробный опрос о заболеваниях в семье дал следующие сведения: Отец (№2) умер от желудочного кровотечения в возрасте 63 лет, дядя (№3) страдает от камней в почках.

Молекулярно-генетическое тестирование пациента выявило мутацию в гене MEN-1, ответственном за его заболевание. С помощью этого генетического теста теперь можно было обследовать всех кровных родственников пациента (детей, дядей и их детей, а также других кровных родственников). Определение уровня кальция в сыворотке крови дяди и уровня паратгормона выявило подозрение на гипертиреоз. У него также была обнаружена мутация. У одного (№ 4) из двух его детей (8 и 16 лет) также была обнаружена такая же мутация в гене MEN-1.

Однако анализ крови у пострадавшего 16-летнего подростка показал нормальный уровень кальция и паратиреоидного гормона и отсутствие отклонений в показателях других гормонов. Следует предположить, что у этого молодого человека в течение жизни также разовьются опухоли МЭН-1. Необходимы регулярные (ежегодные) осмотры. У генетически незатронутого младшего брата (№ 5) нет повышенного риска развития МЭН1 по сравнению с нормальной популяцией, и он не требует каких-либо дальнейших обследований.

Дети и МЭН 1

Следует ли мне провести генетическое тестирование моего ребенка на МЭН?

Согласно действующим рекомендациям, бессимптомные родственники первой степени родства известного носителя мутации MEN-1 (изменения MEN-1) обязательно должны быть проверены на наличие мутации. Мутационный анализ следует проводить как можно раньше, поскольку у некоторых детей опухоли могут развиваться уже в пятилетнем возрасте. В конечном итоге решение о том, когда проводить генетический тест, должно быть принято после детальной консультации. Также рекомендуется обратиться в группу поддержки.

Где можно пройти данное обследование?

Обычно его проводят в лаборатории генетического тестирования. Обычно для этого требуется сдать анализ крови. Ваш врач может посоветовать вам, как и где пройти обследование. Согласно Закону о генетической диагностике, вы заранее получите подробную генетическую консультацию от врача, знакомого с генетическими тестами. Результат подробно обсудят с вами на отдельной встрече.

Я боюсь генетического тестирования – не лучше ли не знать, что мой ребенок является носителем гена? Диагноз стал бы огромным бременем для нашей семьи, а опухоли часто появляются только во взрослом возрасте.

Ваш страх по поводу генетического тестирования понятен. Многие родители боятся, что диагноз висит над ними «как дамоклов меч» и отягощает их и ребенка на долгие годы, даже если в юном возрасте никаких проблем не возникает. Но при МЭН1 очень важно раннее генетическое тестирование: с одной стороны, опухоли могут появиться еще в детстве. Их гораздо легче лечить, если их распознать на ранней стадии. Поэтому носители мутаций должны быть включены в программу профилактики, чтобы выявить и лечить возможные повреждения здоровья/опухоли на ранней стадии. С другой стороны, для семьи, конечно, будет облегчением, если на раннем этапе будет установлено, что ребенок не является носителем гена.

Что произойдет, если мой ребенок является носителем гена?

Если ваш ребенок является носителем мутации, необходимо проходить регулярные осмотры для выявления возможных опухолей на ранней стадии. Как правило, опухоли, обнаруженные на ранней стадии и, соответственно, небольшие, лечить гораздо легче, чем опухоли на поздней стадии. Носителям мутации следует сдавать анализ крови не реже одного раза в год. Визуализирующие исследования (ядерно-магнитно-резонансная томография гипофиза, ультразвуковые исследования, при необходимости визуализационные исследования органов грудной клетки и брюшной полости) обычно проводятся каждые 1-3 года. Профилактические осмотры необходимо проводить на протяжении всей жизни, так как опухоли могут возникнуть в любом возрасте.

Где можно пройти профилактические осмотры?

Некоторые обследования, безусловно, может провести педиатр. Более сложные обследования обычно проходят в детской поликлинике. Ваш педиатр будет рад посоветовать вам, к кому обратиться.

Мой ребенок очень боится анализов крови – что делать?

Для многих детей и семей анализы крови связаны со страхом и стрессом. Перед пункцией можно нанести местную анестезирующую мазь, чтобы минимизировать боль. Анализ крови, особенно у маленьких детей, должен проводить врач-педиатр, имеющий опыт взятия крови у этой группы пациентов.

Множественная эндокринная неоплазия 2 типа

Существенные фундаментальные различия между МЭН2 и МЭН1

В отличие от синдрома МЭН-1, синдром МЭН-2 проявляется медулярным раком щитовидной железы (= С-клеточной карциномой). Это форма опухоли щитовидной железы, которая возникает из определенных специализированных клеток (С-клеток). Медулярный рак щитовидной железы может развиваться в раннем детстве. Молекулярно-генетическое исследование с определением носительства генов позволяет провести раннюю диагностику и терапию. Это означает, что пациентов с МЭН-2 также можно вылечить от медулярного рака щитовидной железы. Другие доброкачественные опухоли МЭН2, возникающие в течение жизни, такие как опухоли мозгового вещества надпочечников и опухоли паращитовидной железы, выявляются и лечатся посредством регулярных обследований.

Описание клинической картины

МЭН2 может встречаться в различных вариантах: МЭН2А является наиболее распространенной и характеризуется совместным возникновением С-клеточного рака, опухолей мозгового вещества надпочечников (феохромоцитомы) и гиперактивной паращитовидной железы (первичный гиперпаратиреоз, ПГПТ). При наследственной форме заболевания потенциально изменены все С-клетки, клетки мозгового вещества надпочечников и клетки паращитовидной железы. Это часто приводит к мультифокальному С-клеточному раку, т. е. поражающему несколько участков заболевания, двусторонним феохромоцитомам или поражению нескольких паращитовидных желез. Знание наследственного риска позволяет на ранней стадии диагностировать и вылечить медулярный рак щитовидной железы путем целенаправленного обследования, а посредством раннего хирургического вмешательства избежать кризов высокого давления с возможным летальным исходом в случае феохромоцитомы или образования камней в почках в случае гипертиреоза.

Описаны различные варианты **МЭН2А**:

1. классический с медулярным раком щитовидной железы, опухолями мозгового вещества надпочечников и гиперактивной паращитовидной железой
2. классический вариант с дополнительным появлением зудящего поражения кожи в верхней части спины (лишайный амилоидоз)

3. вариант с дополнительной болезнью Гиршпрунга в кишечнике, при котором отсутствуют нервные окончания, регулирующие подвижность толстой кишки
4. форма, при которой в семье встречается только медулярный рак щитовидной железы

К счастью, **МЭН2В** является самой редкой, но, к сожалению, характеризуется очень агрессивной С-клеточной карциномой, которая может развиваться в первый год жизни и часто быстро растет. Больные МЭН-2В имеют типичный внешний вид (марфаноидный габитус): чрезмерную длину ног и рук, повышенную растяжимость суставов и узловые изменения (ганглионевроматоз) в желудочно-кишечном тракте, а также на языке и губах (рис. 10). Эта клиническая картина развивается медленно в течение детского и подросткового возраста. Очень ранним признаком может быть снижение/отсутствие слезоотделения и сильный запор после рождения. По мере прогрессирования заболевания примерно у 50% носителей генов развиваются феохромоцитомы, парашитовидные железы не поражаются.



Рисунок 10: Невромы слизистой оболочки (доброкачественные узелки на слизистой оболочке) на языке и губах у пациента с МЭН2В

Что такое медулярный рак щитовидной железы?

Щитовидная железа содержит два различных типа клеток, продуцирующих гормоны: фолликулярные клетки щитовидной железы и С-клетки. Клетки тиреоидных фолликулов вырабатывают гормон щитовидной железы — гормон, который регулирует энергетический обмен, влияет на рост и функцию мозга. С-клетки производят кальцитонин, гормон, который играет роль в метаболизме кальция. Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), также известный как С-клеточная карцинома, часто развивается в верхних частях долей щитовидной железы, поскольку именно здесь количество С-клеток наибольшее. Медулярный рак щитовидной железы может встречаться в спорадической, ненаследственной форме (около 70-75% случаев), то есть только у одного человека в семье есть эта

опухоль. Большинство пациентов со спорадическим вариантом на момент постановки диагноза несколько старше, в среднем от 50 до 60 лет. Однако медулярный рак щитовидной железы может встречаться и в наследственной, наследственной форме примерно в 25-30% случаев, а это означает, что другие члены семьи также имеют эту опухоль или находятся в группе риска ее развития. У людей, унаследовавших медулярный рак, первоначально развивается пролиферация С-клеток, гиперплазия С-клеток (ГЦК), которая в дальнейшем может перерасти в медулярный рак щитовидной железы.

Как выявляется наследуемость МЭН2? Что такое молекулярно-генетический тест?

MEN2A вызвана изменением генетической информации (мутацией) на хромосоме 10. Этот онкоген (ген, способствующий развитию опухоли) активируется различными преимущественно точечными мутациями в области протоонкогена RET и вызывает, например, патологически усиленный рост пораженных клеток и в дальнейшем течение развитие медулярного рака щитовидной железы или опухоли мозгового вещества надпочечников. Мутацию протоонкогена RET можно обнаружить практически во всех семьях, в которых чаще встречается медулярный рак щитовидной железы. Только человек в семье, носитель этой мутации, может передать ее своему потомству.

Каждый ребенок родителя с МЭН2 имеет 50%-ный риск унаследовать измененный ген, вызывающий рак (аутосомно-доминантный вариант, см. рисунок 11). Мужчины и женщины страдают в равной степени.

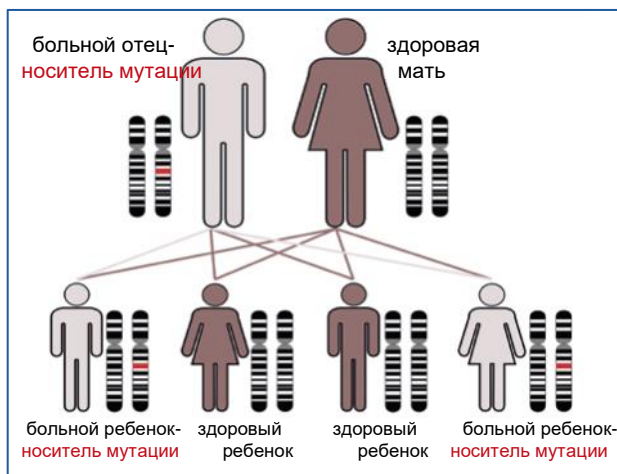


Рисунок 11:
Аутосомно-
доминантное
наследование

Люди, унаследовавшие ген, вызывающий заболевание, подвергаются риску развития одной или нескольких опухолей, связанных с заболеванием, в течение своей жизни. Этот риск варьируется в зависимости от положения мутации (затронутого кодона в гене). Наиболее распространенное положение мутаций в гене RET находится в кодоне 634. Здесь строительный блок ДНК заменяется посредством точечной мутации, тем самым изменяя соответственно продуцируемую белковую молекулу - рецептор тирозинкиназы. Одна только эта мутация постоянно активирует тирозинкиназу, что приводит к постоянному стимулу роста клеток и, в конечном итоге, к злокачественной опухоли щитовидной железы.

Как положение мутации связано с клинической картиной?

За последние два десятилетия во всем мире была собрана информация о взаимосвязи между положением мутации и клинической картиной (корреляция генотип/фенотип). В частности, основное внимание уделялось тому, как рано развивается медуллярный рак щитовидной железы у носителей гена, как быстро он растет, а также как часто и в каком возрасте возникает феохромоцитомы при каждой конкретной мутации. В результате были даны рекомендации относительно того, когда следует проводить генетический тест, в каком возрасте рекомендуется удаление щитовидной железы и в каком возрасте следует искать другие заболевания (таблица 2). Зная свой риск, носители генов имеют шанс на раннюю диагностику и излечение! Генетический тест проводится в образце крови из лейкоцитов (цельная кровь).

Уровень риска	Рекомендуемый возраст RET-анализа	Рекомендуемый возраст для первого определения кальцитонина	Рекомендуемый возраст для профилактической тиреоидэктомии
самый высокий (экзон 16, кодон 918)	как можно раньше, в первый год жизни	как можно раньше, в первый год жизни	как можно раньше, в первый год жизни
высокий (экзон 11, кодон 634)	<3-5 лет	<3-5 лет, с интервалом в пол года	<3–5 лет (или кальцитонин >20–30 пг/мл)
умеренный (экзон 10,13-15)	<3-5 лет	ежегодно с 6 лет	Кальцитонин >20-30 пг/мл

Таблица 2. Классификация рисков различных мутаций в протоонкогене RET и рекомендации по дальнейшим действиям

В принципе, учитывая частоту наследственных случаев в 25-30%, мутационный анализ протоонкогена RET должен проводиться у всех больных медулярным раком щитовидной железы однократно при постановке диагноза.

Каково значение онкомаркера кальцитонина?

Медулярный рак щитовидной железы является особой опухолью, поскольку он вырабатывает и секретирует кальцитонин, который можно обнаружить в крови. Если количество С-клеток в щитовидной железе увеличено, например, при С-клеточной гиперплазии или С-клеточной карциноме, концентрация кальцитонина в крови также увеличивается. Существует четкая связь между уровнем кальцитонина в крови и количеством С-клеток. В принципе, это можно использовать для поиска медулярного рака щитовидной железы у пациентов с узлами щитовидной железы или для выявления ранней стадии развития рака у носителей генов. До того, как стал доступен генетический тест, все члены семьи пациента с МЭН-2 регулярно проходили тестирование на кальцитонин, обычно после стимуляции пентагастрином, с интервалом в полгода, чтобы иметь возможность оценить рост С-клеток на ранней стадии. При наличии генетического теста последующее обследование на кальцитонин может быть ограничено носителями генов. Членам семьи, у которых нет мутации RET, больше не нужно проходить тестирование.

Поначалу была большая эйфория по поводу возможности использовать только генетический тест для определения терапевтических рекомендаций «оптимального» возраста для удаления щитовидной железы; показали, что существует широкий диапазон развития медулярного рака, особенно при не столь агрессивных мутациях. Это открытие привело к тому, что значение кальцитонина снова стало более важным при рекомендации «оптимального» времени для удаления щитовидной железы (до развития или на самых ранних стадиях медулярного рака щитовидной железы).

Последующий уход и контрольные осмотры

Определение значения кальцитонина также используется для проверки заживления после операции. Если уровень кальцитонина больше не является измеримо низким, можно считать, что медулярный рак излечен. Стойкое или повторяющееся повышение кальцитонина после операции указывает на

персистенцию/рецидив опухоли. В последние годы было показано, что время удвоения опухолевого маркера связано с прогрессированием заболевания. Онкомаркер (индикатор опухоли) кальцитонин очень чувствителен, уровень кальцитонина достигает 150 пг/мл, при визуализирующих исследованиях часто не обнаруживается опухолевой ткани (опухоль размером с булавку); У многих пациентов с медулярным раком щитовидной железы наблюдается очень медленный рост опухоли с удвоением опухолевых маркеров в два года или дольше.

Иногда излечения можно достичь путем повторного обширного удаления лимфатических узлов на шее. Однако уровни кальцитонина часто остаются повышенными и продолжают расти с течением времени, что является признаком сохранения опухолевой ткани. Никакого излечения невозможно добиться путем дальнейших операций. Дополнительная терапия зависит от жалоб пациента. Поскольку большинство пациентов не страдают от развития метастазов, рекомендуется выжидательная позиция с регулярными осмотрами. Если рецидив опухоли (повторное появление опухоли) развивается вблизи трахеи или пищевода с риском инвазии, можно попытаться удалить этот метастаз. Нет никаких претензий к излечению. В случае быстрого роста метастазов и быстрого повышения уровня кальцитонина (удвоение в течение 6 месяцев) вариантом может быть системная терапия.

Классическая химиотерапия не принесла большого успеха. В последнее время ингибиторы тирозинкиназы стали применять при быстро растущей стадии медулярного рака щитовидной железы. Два препарата из этой группы веществ (Капрельса® и Кометрик®) в настоящее время одобрены для лечения медулярного рака щитовидной железы с быстро растущими метастазами, вызывающими симптомы (*Брошюра датирована 2017 годом – прим. переводчика*).

Важно принимать тироксин регулярно и в правильной дозировке!

Пациенты, у которых была полностью удалена щитовидная железа, должны всю оставшуюся жизнь восстанавливать функцию щитовидной железы, принимая таблетки гормонов щитовидной железы каждый день. Это легко возможно, если регулярно принимать таблетки. L-тироксин (Т4), вырабатываемый щитовидной железой, является гормоном-предшественником; организм может использовать его для производства самого активного гормона Т3 в каждой клетке. Благодаря длительному периоду полувыведения L-тироксина, составляющему почти неделю,

легко добиться стабильного состояния. Регулярный ежедневный прием L-тироксина особенно важен для развивающихся детей, поскольку рост, физическое и умственное развитие зависят от адекватного поступления гормона щитовидной железы. L-тироксин необходимо принимать утром натощак, в идеале за 20–30 минут до завтрака (не принимайте одновременно другие лекарства). Рекомендуемая дозировка зависит от веса, и в детстве уровень ТТГ необходимо проверять не реже одного раза в 6 месяцев. Цель – привести ТТГ в нормальный диапазон.

Надпочечники

Надпочечники – это маленькие железы треугольной формы, расположенные в верхней части почек. Каждый надпочечник состоит из двух частей: коры – наружной части и мозгового вещества – внутренней части (см. рис. 12). Кора надпочечников вырабатывает гормоны кортизол и альдостерон. Кортизол защищает организм от стресса, регулирует потребление сахара и необходим для поддержания нормального кровяного давления. Альдостерон является одним из основных регуляторов натрия, калия и водного баланса. Кортизол и альдостерон необходимы для жизни. Если удалены оба надпочечника, кортизол и альдостерон необходимо заменить таблетками. Если удалить только один надпочечник, оставшийся второй надпочечник может легко вырабатывать достаточное количество кортизола и альдостерона.



Рисунок 12: Расположение надпочечников

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает гормоны адреналин и норадреналин. Эти два гормона важны для ряда функций организма, но они особенно необходимы в стрессовых ситуациях, когда они повышают кровяное давление, усиливают насосную функцию сердца и увеличивают доступность сахара в крови как источника энергии. Если мозговое вещество надпочечников удалить, эту функцию могут взять на себя другие железистые ткани организма.

Опухоли надпочечников (феохромоцитомы)

Ген, ответственный за развитие семейного медулярного рака щитовидной железы, также может вызывать увеличение или опухоли мозгового вещества надпочечников. Поражение мозгового вещества надпочечников имеет некоторые особенности: Злокачественные опухоли мозгового вещества надпочечников при множественных эндокринных неоплазиях встречаются крайне редко (менее 1%). Опухоли, которые могут развиваться в мозговом веществе надпочечников, обычно доброкачественные. Чаще всего заболевание надпочечников диагностируют после заболеваний щитовидной железы. Обычно изначально поражается только один мозговой слой надпочечника. Изменения в надпочечниках протекают аналогично уже описанным в щитовидной железе: нормальная мозговая оболочка надпочечников развивается в опухоль мозгового вещества надпочечников путем гиперплазии мозгового вещества надпочечников (генерализованное увеличение числа клеток, а также размеров мозгового вещества надпочечников без ограниченной опухоли (это называется «феохромоцитомы» из-за клеток черноватого цвета).

Феохромоцитомы – это опухоль, которая обычно не является злокачественной. У людей, унаследовавших ген медулярного рака щитовидной железы, могут развиваться изменения или опухоли в мозговом веществе обоих надпочечников. Как и в случае с С-клеточной карциномой, риск и возраст развития феохромоцитомы зависят от положения мутации в гене RET. Пациенты с мутациями в кодоне 918 (МЭН2В) и 634 (МЭН2А) имеют примерно 50% риск развития опухоли мозгового вещества надпочечников в течение жизни. Пациенты с мутациями в кодонах 10 экзона 618/620 имеют примерно 10–20 процентов; Пациенты с другими позициями мутаций имеют меньший риск.

Когда следует начинать регулярные обследования на предмет опухолей мозгового вещества надпочечников и гиперпаратиреоза?

Рекомендации руководства 2015 г. предусматривают следующее: Рекомендации по профилактическим обследованиям при феохромоцитоме и гипертиреозе:

- Пациенты с мутацией кодона 918, 634: с 11 лет
- Мутации во всех остальных кодонах: с 16 лет
- При МЭН2В последующее обследование паращитовидных желез не требуется
- Всегда искать феохромоцитому перед каждой беременностью и операцией

Не у всех пациентов с феохромоцитомой наблюдаются симптомы этих опухолей, зачастую симптомы отсутствуют, особенно если диагноз поставлен на ранней стадии в рамках регулярных последующих обследований; Если симптомы возникают, они могут выглядеть следующим образом:

- Пароксизмальное повышение кровяного давления и головные боли или даже постоянное высокое кровяное давление
- Учащенное сердцебиение, пульсация сердца
- обильное потоотделение без предшествующей нагрузки
- Появление дискомфорта после использования брюшного пресса (например, при походе в туалет)

Все эти симптомы возникают из-за высокого уровня в крови гормонов адреналина или норадреналина, которые выделяются нерегулируемым образом из опухоли надпочечника. Обнаружить такую опухоль вполне возможно путем измерения адреналина, норадреналина, метанефринов и норметанефринов в крови и моче. Для измерения этих веществ необходимы анализы крови и суточный сбор мочи (в емкость с кислотой). Если анализы крови или мочи положительны, то есть показатели повышены или подозрительны, врач порекомендует вам пройти компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию области надпочечников и/или, при необходимости, специальную сцинтиграфию (МИБГ-сцинтиграфия) надпочечников. Необходимость проведения только одного или всех обследований зависит от результатов в каждом отдельном случае. Эти исследования можно использовать для определения местоположения и размера опухоли и, прежде всего, для выяснения того, присутствуют ли опухоли только с одной или с обеих сторон. Это важно для планирования хирургического вмешательства.

Лечение феохромоцитомы заключается в хирургическом удалении опухоли предпочтительно с сохранением коры надпочечников. Решение об удалении одного или обоих надпочечников зависит от полученных результатов. Если она не превышает определенных размеров, феохромоцитому можно удалить микрохирургическим путем, т. е. с помощью так называемой петличной хирургии. Сейчас также появилась возможность оперировать кору надпочечников.

У пациентов, у которых были удалены оба надпочечника, недостающие гормоны кортизол и альдостерон необходимо восполнять приемом таблеток. Кортизол заменяют кортизоном (например, Гидрокортизон Хехст®) в 2–3 дозах, распределенных в течение дня, альдостерон заменяют введением обычно от ½ до 1 таблетки флудрокортизона в день (например, Астонин Н®). Доза подбирается индивидуально, в частности, в зависимости от артериального давления. Очень важно, чтобы пациенты без надпочечников регулярно и ежедневно принимали кортизол. Если пациент не может принимать лекарства из-за тошноты, рвоты или по другим причинам, может потребоваться внутривенное введение кортизона в повышенной дозе. Пациенты и члены семей пациентов без надпочечников должны научиться делать инъекции кортизона в том случае, если прием таблеток невозможен. Очень важно, чтобы пациенты, у которых были удалены оба надпочечника, знали, что им необходимо увеличивать дозу кортизона в стрессовых ситуациях. Примеры стрессовых ситуаций включают лихорадку, простуду, грипп, операции или анестезию. Пациентам также важно иметь при себе удостоверение личности неотложной помощи или носить браслет, который ясно показывает, что у пациента нет надпочечников и что в экстренных ситуациях ему/ей требуется заместительная терапия кортизоном. Пациенты, которые соблюдают эти простые меры предосторожности, перечисленные здесь, могут жить совершенно нормальной жизнью без потери качества жизни.

Паращитовидные железы

У человека обычно есть четыре паращитовидные железы, каждая размером с горошину. Паращитовидные железы обычно расположены у заднего края щитовидной железы и вырабатывают паратиреоидный гормон. Паратиреоидный гормон важен для поддержания нормального уровня кальция в крови. Если уровень кальция в крови падает, в кровь высвобождается паратиреоидный гормон, который вызывает выброс кальция в кровь из костей. Как только уровень кальция в крови возвращается к норме, паратиреоидный гормон больше не высвобождается до тех пор, пока уровень кальция в крови снова не упадет. Паращитовидные железы важны в семьях с МЭН2А по двум причинам:

1. Уже упоминалось, что у больных медулярным раком щитовидной железы паращитовидные железы могут быть повреждены хирургическим путем, и тогда вырабатывается слишком мало паратиреоидного гормона. Это вызывает низкий уровень кальция в крови (гипопаратиреоз).
2. У небольшого числа пациентов с МЭН2А паращитовидные железы могут стать сверхактивными и вырабатывать слишком много паратиреоидного гормона (гиперпаратиреоз). Повышение паратгормона приводит к повышению уровня кальция в крови за счет усиленного высвобождения кальция из костей. Постоянная потеря костной массы из-за избытка паратиреоидного гормона может вызвать некоторые проблемы:
 - Повышенный уровень кальция в крови может привести к увеличению выведения кальция через почки и образованию камней в почках. Эти камни, как и все камни в почках, могут вызывать колики, инфекцию или нарушение функции почек.
 - Постоянная потеря костной массы, вызванная паратгормоном, с годами приводит к «слабости костей» (остеопорозу) и увеличивает риск переломов тел позвонков, бедра или предплечья в более позднем возрасте.

Лечение гиперпаратиреоза при МЭН 2 типа заключается в хирургическом удалении паращитовидной железы, которая вырабатывает слишком много паратиреоидного гормона. У большинства пациентов с МЭН2А увеличено более одной паращитовидной железы. Решение о том, какой объем ткани паращитовидной железы следует удалить, зависит от результатов обследований перед операцией и также должно быть принято хирургом во время операции. Тяжесть гиперактивности паращитовидной железы встречается гораздо реже и мягче при заболевании МЭН 2А, в отличие от его «сестринской болезни» МЭН 1.

Планируется беременность, что следует учитывать?

Носитель гена должен знать, что во время беременности потребность в гормонах щитовидной железы возрастает и дозу L-тироксина обычно необходимо увеличить на 30-50%. Гипотиреоз во время беременности связан с увеличением частоты осложнений беременности и нарушений развития ребенка. Регулярно принимая L-тироксин в правильной дозе (цель: уровень ТТГ в пределах нормы), можно избежать гипотиреоза.

Перед любой запланированной беременностью у будущей матери следует исключить феохромоцитому.

Носители гена (отец или мать) имеют статистический риск 50% передать ген, вызывающий заболевание. Наличие генетического теста делает возможной раннюю диагностику и соответствующее лечение. Будущим родителям следует обратиться за советом к опытным эндокринологам и генетикам.

Будущее t

За последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении семейного медулярного рака щитовидной железы. Это привело к тому, что очень большая часть больных членов семьи, которые обследуются на ранних стадиях и регулярно и, следовательно, могут получить раннее лечение, могут быть излечены от медулярного рака щитовидной железы или защищены от рака. Аналогичным образом, регулярные обследования позволяют на ранней стадии лечить опухоли надпочечников и паращитовидной железы, тем самым избегая серьезных проблем, вызванных этими опухолями. Вот почему прекрасное предложение, которого хочет каждый родитель, применимо:

Благодаря генетическому тестированию и раннему хирургическому удалению щитовидной железы дети из семей МЭН-2 в будущем будут здоровее, чем дети предыдущих поколений!

Авторы:

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue

Endokrinologische &

Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis

Brückenstraße 21

69120

Heidelberg



Заключительные слова

Мы всегда доступны и благодарны за любые вопросы и предложения, которые возникают в целом или при чтении этой брошюры.

Основываясь на обширной литературе и сборе данных, доступных нам, мы будем рады попытаться ответить на конкретные вопросы по запросу.



Благодарности

Эта информация для пациентов учитывает многочисленные предложения пациентов и коллег.

Мы благодарим группу поддержки за множество советов по информации, которая нужна пациентам с заболеванием МЭН-1.

Мы также хотели бы поблагодарить всех коллег, которые внесли свой вклад в создание базы данных МЭН-1.



Авторы

Prof. Dr. med Ludwig Schaaf
Max-Planck Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
80804 München

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue und
Prof. Dr. med. Friedhelm Raue
Endokrinologische, humangenetische
Gemeinschaftspraxis
Brückenstraße 21
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
Leiter Schwerpunkt
Endokrinologie & Diabetologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik,
Abt. Endokrinologie
Loschgestraße 15
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Peter Goretzki
Chefarzt der Chirurgischen Klinik 1
Allgemeinchirurgie, Viszeralchirurgie,
Endokrine Chirurgie
Lukaskrankenhaus Neuss
Preussenstraße. 84
41464 Neuss

Prof. Dr. med. Wolfgang Höppner
Grandweg 64
22529 Hamburg

Dr. med. Hans-Peter Mühlig
Stridbeckstraße 4
81479 München

Prof. Dr. med. Josef Pichl
Ziegelsteinstraße 43
90411 Nürnberg

Dr. med. Johanna Faust
Max-Planck Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2–10
80804 München

Dr. med. Ellen Jessen
Praxis für Humangenetik
Eppendorfer Landstraße 44
20249 Hamburg

Dr. med. Katharina Warncke
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
München Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Helga Schmelzer
Im Gäßla 18
91058 Erlangen
Tel.: 09131/92 35 100
Fax: 09131/92 35 101
E-Mail: helga.schmelzer@gmx.net

Petra Brüggmann
Tel.: 05031/97 16 52
E-Mail: P.Brueggmann@web.de

Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenkrankungen e. V.
Waldstraße 53
90763 Fürth
Tel.: 0911/97 92 009-0
Fax: 0911/97 92 009-79
E-Mail: netzwerk@glandula-online.de



Дополнительная информация

Практическая эндокринология

(Urban & Schwarzenberg-Verlag, Herausgeber: Prof. Dr. B. Allolio und Prof. Dr. H. M. Schulte)
2. Auflage 2010

Руководство по терапии заболеваний гипофиза

(Uni-Med-Verlag, Herausgeber: Prof. Dr. G. K. Stalla)
2. Auflage, 2006

Избранные научные статьи:

Brandi, M. L., Gagel R. F., et al. (2001), „Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.” J Clin Endocrinol Metab 86 (12): 5658-5671.

Burgess, J. (2010). „How should the patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) be followed?” Clin Endocrinol (Oxf) 72: 13-16.

Karges W., Schaaf L., Dralle H., Boehm BO. 2000, Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Exp. Clin Endocrinol Diabetes. 108:334-340.

Lips, C., Website des National Institute of Health, Rubrik MEN 1:
www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/fmen1/fmen1.htm

Lips, C., Expert Reviews Endocrinol Metab 4,371-388,2009

Marini, F., Falchetti A., et al. (2006), „Multiple endocrine neoplasia type 1.” Orphanet J Rare Dis 1: 38.

Marx SJ. 2001, Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Metabolic Basis of Inherited Diseases, 8th , Ed. Ed. Scriver CS, et al. McGraw Hill, NY, 2001. 943-966

Rajesh V., Thakker Paul, J. Newey, Gerard V. Walls, John Bilezikian, Henning Dralle, Peter R. Ebeling, Shlomo Melmed, Akihiro Sakurai, Francesco Tonelli, Maria Luisa Brandi
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 9, 1 September 2012, Pages 2990–3011, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>

Scherübl H. et al., 2004, Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1, Aktuelle Diagnostik, Deutsche Med. Wochenschrift 2004;129:630-633 (Georg Thieme Verlag)

Schaaf, L. et al., MEN 1 in Germany Exp.Clin Endocrinol Diabetes 2007;00:1-9

Thakker, Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)

Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4).
Mol Cell Endocrinol 2014; 386: 2-15

Литература о МЭН 2

Frank-Raue K, Raue F. Hereditary Medullary Thyroid Cancer Genotype-Phenotype Correlation. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:139-56.

Wells SA, Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13.

Raue F, Dralle H, Machens A, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-Term Survivorship in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Diagnosed Before and in the New Millennium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):235-43.

Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.

Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010;9(3):449-57.

Wells SA, Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13.

Mucha L, Leidig-Bruckner G, Frank-Raue K, Bruckner T, Kroiss M, Raue F, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: RET codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(4):320-6.

Другие организации:

EMENA

www.emena.eu

Endo-ERN

www.endo-ern.eu

Orphanet

www.orpha.net

Pituitary Network Association

223 East Thousand Oaks Blvd., #320

Thousand Oaks, CA 91360, USA

Tel.: 001 - (805) 496-4932

Fax: 001 - (805) 557-1161

www.pituitary.org

Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e. V.

Vorsitzender: Michael Dixon-Beier

Kastanienstr. 28

67459 Böhl-iggelheim

Tel.: 06324-970347

E-Mail: michaeldixon@gmx.de

www.c-zell-karzinom-online.info

Абдоминальный: в брюшной полости

Аденома: доброкачественная опухоль

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин): гормон гипофиза, влияющий на надпочечники (способствует высвобождению кортизола, собственного кортизона организма, корой надпочечников)

Акромегалия: клиническая картина, вызванная перепроизводством гормона роста, что может привести к усиленному росту концов тела (акралы: увеличение кистей, стоп, носа, век и подбородка), непереносимости жары, склонности к потливости, высокое кровяное давление и проблемы с суставами

острый: возникающий внезапно, с бурным и кратковременным течением (в отличие от хронического)

Анамнез: история болезни; Вид, начало и течение заболеваний, операций, (текущие) жалобы и самочувствие, о которых спрашивают во время врачебной беседы с больным

Антагонист: Противник с противоположными эффектами

бессимптомный: без симптомов, без признаков заболевания

аутосомный: определяется хромосомой, не определяющей пол

Основания: строительные блоки ДНК. Существует четыре различных основания: аденин (А), тимин (Т), цитозин (С) и гуанин (G). А и G представляют собой так называемые пуриновые основания, которые химически состоят из молекулы с 6 и 5 кольцами. С и Т представляют собой пиримидины, что означает, что они состоят из молекулы с 6 кольцами.

доброкачественный: не раковый

Бета-клетки: инсулин-продуцирующие клетки островков Лангерганса в поджелудочной железе

Радиация: Радиация

Биопсия: взятие ткани или клеток из живого организма с помощью инструмента (например, специальной канюли или скальпеля) для микроскопического исследования (тканей); Обозначение в зависимости от типа метода отбора проб или места отбора проб

хронический: постоянный (в отличие от острого)

Компьютерная томография (КТ): компьютерная рентгенодиагностическая процедура для получения поперечных изображений (томограмм, поперечных и продольных сечений) тела человека; Компьютер рассчитывает изображения с помощью рентгеновских лучей, которые проходят через слой, подлежащий исследованию

Кортизол: жизненно важный гормон коры надпочечников, который влияет, среди прочего, на уровень сахара в крови, белковый обмен и иммунную систему и отвечает за работоспособность; Кроме того, это важный гормон стресса

Синдром Кушинга: клиническая картина, вызванная перепроизводством кортизола с типичным лицом «полной луны», увеличением веса, изменениями кожи, повышением артериального давления, мышечной слабостью и, возможно, диабетом

Диагноз: болезнь, а также: оценка состояния болезни на основании более точных наблюдений и обследований

Диагностика: собирательный термин для всех обследований, которые используются для определения заболевания

диффузный: рассеянный, без четкого разграничения

ДНК: генетический материал

Железа: одно- или многоклеточный орган, который вырабатывает специфические активные вещества (секреты) и высвобождает их наружу (например, в полость рта, желудок и кишечник) или внутрь, непосредственно в кровь или лимфатическую систему (гормональные железы)

эндогенный: в самом организме, возникающий внутри тела, исходящий изнутри

эндокринный: секретирует внутрь (в кровь), как это делают все эндокринные железы

Эндокринология: изучение функции гормональных желез, например надпочечников, щитовидной железы, гипофиза и т. д.

Эндоскоп: инструмент для исследования полых органов и полостей тела

Эндоскопия: Освещение и осмотр полостей с помощью эндоскопа с возможностью взятия образцов тканей и проведения небольших хирургических манипуляций под оптическим контролем

Эндосонография: Сочетание эндоскопии с сонографией высокого разрешения (ультразвуковое исследование)

Энуклеация: удаление (опухолевого) узла

фолликулостимулирующий гормон (ФСГ): гормон гипофиза, влияет на высвобождение половых гормонов

Гастрин: гормон, который увеличивает выработку желудочного сока и кислоты

Гастринома: гастринпродуцирующая опухоль поджелудочной железы или стенки кишечника

Ген: единица наследования; активная субъединица ДНК; Каждый из 35 000–80 000 генов организма содержит код определенного продукта, обычно белка, такого как фермент, или структурного белка (клеточной стенки и т.д.).)

Генотип: генотип организма представляет его точный генетический состав, то есть индивидуальный набор генов, которые он несет в ядре своей клетки

ГЭП опухоли: общий термин для (продуцирующих гормоны) опухолей желудочно-кишечного тракта (гастро = желудок, энтеро = кишечник, панкреас = поджелудочная железа)

Глюкагон: гормон поджелудочной железы, повышающий уровень сахара в крови (антагонист инсулина)

Глюкагонома: опухоль, продуцирующая глюкагон

Гистология: Наука и изучение тонкой структуры тканей; Микроскопическое исследование прозрачного и специально подготовленного среза ткани обычно позволяет оценить наличие доброкачественного или злокачественного разрастания ткани (опухоли), а также дает информацию о месте возникновения опухоли

Гормоны: вещества-посредники в организме, которые производятся в специализированных клетках и тканях и достигают места своего действия через кровотоки

Первичный гиперпаратиреоз, гиперактивность паращитовидной железы: повышенная выработка паратиреоидного гормона, вызванная аденомой или гиперплазией паращитовидной железы, что, помимо прочего, приводит к увеличению содержания кальция в крови

Гиперплазия: увеличение ткани или органа

Гипогликемия: низкий уровень сахара в крови

Индексный пациент: первый пациент, затронутый заболеванием в семье

Опухоль островковых клеток: новое образование инсулин-продуцирующих клеток в поджелудочной железе

Инсулин: гормон поджелудочной железы, который регулирует (снижает) уровень сахара в крови в организме

Карциноид: см. нейроэндокринная опухоль (в оригинале *Karzinom* – карцинома, но это явная ошибка – прим. переводчика)

Карциноидный синдром: жалобы, вызванные повышением концентрации различных гормонов; обычно приступообразное покраснение лица и верхней части тела (приливы), иногда с сердцебиением и потливостью, спазматическими болями в животе и диареей, проблемами с сердцем и затруднением дыхания

Магнитно-резонансная томография (МРТ): процедура визуализации, которая использует электромагнитные колебания компонентов ткани в искусственно созданном магнитном поле. Например, она отображает структуры внутри черепа с высоким разрешением и, таким образом, обеспечивает точные изображения поперечного сечения мозга. Часто она не подходит для пациентов с кардиостимуляторами, для пациентов с тревогой и для людей, у которых ожидается очень короткое время обследования.

Корреляция: связь между двумя или более элементами

латентный: тихий, скрытый

Липома: доброкачественная опухоль жировой ткани

локальный: местный

Локализация: точное расположение в организме

Лютеинизирующий гормон (ЛГ): гормон гипофиза, влияющий на выработку половых гормонов

Манифестация: проявление заболеваний

Ген MEN-1: Ген, мутация которого ответственна за заболевание МЭН1

Менин: белок, за который отвечает ген MEN-1; Образование нарушается при мутации гена MEN-1

Метастазирование: дополнительный рост, дополнительный источник заболевания, возникающий в результате переноса патогенного материала (например, опухолевых клеток) из первоначального источника заболевания. В более узком смысле это относится к метастазированию злокачественной опухоли (отдаленный метастаз: метастаз, передающийся кровеносным или лимфатическим путем и обнаруживаемый далеко от исходной опухоли). Метастазирование может происходить гематогенно, т. е. через кровотоки, или лимфогенно, т. е. через лимфатический поток.

Минимально инвазивные вмешательства/операции: Вмешательства, воздействие которых на пациента сведено к минимуму («петлевая хирургия»)

Молекулярная генетика: наука, изучающая генетику на уровне молекул

МРТ: см. магнитно-резонансная томография

множественный: несколько разных, несколько раз, в разных местах одновременно

Мутация: изменение количества, расположения или молекулярной последовательности генов

Надпочечник: Гормональная железа, расположенная над почкой и производящая, помимо прочего, адреналин и кортизол

Неоплазия: новообразование, опухоль

Новая мутация: изолированная, т.е. мутация, возникающая впервые у больного человека в семье, не имеющей семейного анамнеза заболевания

Нейрохирургия: раздел хирургии, включающий диагностику и хирургическое лечение заболеваний нервной системы; В микронейрохирургии вмешательства на головном мозге проводятся с использованием операционного микроскопа

Нейроэндокринная опухоль (прежнее название: карциноид): обычно в желудочно-кишечном тракте, реже, например, в бронхиальной системе; часто выработка серотонина и вазоактивных веществ

Окреоскан: метод визуализации эндокринных опухолей через их рецепторы соматостатина

Работоспособность: состояние, когда можно работать

Паратиреоидные: паразитовидные железы

Патология: изучение аномальных и патологических изменений в организме человека, в частности причин, а также происхождения и развития заболеваний, а также вызванных ими органических изменений и функциональных эффектов

ПЭТ: сокращение от позитронно-эмиссионной томографии; Обследование, при котором изображение тела или отдельных участков создается путем поглощения радиоактивно меченного вещества и последующего его метаболизма; Опухоли и/или метастазы обычно имеют повышенный метаболизм по сравнению со здоровой тканью и поэтому выделяются на томографическом изображении среди здоровых тканей

ПЭТ-КТ: объединение функционального ПЭТ-изображения с изображением КТ поперечного сечения

Фенотип: появление заболевания при наследственных заболеваниях, часто используется как эффект мутации: корреляция генотип-фенотип

Феохромоцитома: опухоль, обычно возникающая из мозгового вещества надпочечников с повышенной выработкой адреналина и норадреналина; Клиническая картина часто включает повышенное артериальное давление, сердцебиение, головные боли и потливость

Позитронно-эмиссионная томография: см. ПЭТ

послеоперационный: после операции (происшедшей)

Профилактика: профилактические меры

Пролактин (ПРЛ): Гормон гипофиза, косвенно влияет на высвобождение половых гормонов, фертильность и, у женщин, на выработку грудного молока

Пролактинома: пролактинпродуцирующая аденома гипофиза

радиотерапия: лечение лучевой терапией

Резекция: хирургическое удаление частей пораженного органа

Рецидив: «рецидив заболевания», в более узком смысле его повторное возникновение после периода отсутствия симптомов

Скрининговое обследование: программа систематического поиска или тест, например, анализ крови для раннего выявления перепроизводства определенных гормонов

Секреция: жидкость, выделяемая клетками, например пищеварительный секрет

Sella turcica: «турецкое седло», ямка костного основания черепа, вмещает гипофиз

Соматостатинома: опухоль, продуцирующая соматостатин

Сонография (ультразвуковое исследование): метод исследования, при котором ультразвуковые волны излучаются через кожу в организм, где они отражаются от границ тканей и органов. Отраженные волны регистрируются приемником и преобразуются в кривые или изображения с помощью компьютера. Радиационного воздействия нет.

спорадический: ненаследственный, то есть возникающий спонтанно

Лучевая терапия (радиотерапия): Применение ионизирующего излучения в лечебных целях. В принципе, здесь требуются гораздо более высокие дозы радиации, чем при получении рентгеновского изображения в диагностических целях. Различают внутреннюю лучевую терапию («облучение» радиоактивными элементами) и внешнюю лучевую терапию, при которой пациента облучают снаружи в точно определенных участках тела. Оба метода также можно использовать вместе для борьбы с опухолевыми заболеваниями. Лучевая терапия подчиняется строгим требованиям безопасности, которые помогают избежать опасности для пациента.

Субтотальная резекция: хирургическое удаление большей части органа

Симптом: Признаки болезни

Синдром: группа признаков заболевания или изменений органов, характерных для конкретной клинической картины, обычно с противоречивой или неизвестной причиной или развитием

Сцинтиграфия/сцинтиграмма: исследование и визуализация внутренних органов с использованием радиоактивно меченных веществ. В специальном устройстве с помощью светящихся точек создаются изображения обследуемых органов, которые можно вывести в виде черно-белых изображений, например, на рентгеновские пленки. Сцинтиграмму можно использовать для выявления аномальных участков и начала дальнейших исследований.

Частичная резекция: хирургическая частичная абляция или удаление частей пораженного органа

Терапия: Лечение болезни

Тиреотропин: (тиреотропный гормон, ТТГ): гормон гипофиза, влияет на высвобождение гормонов щитовидной железы

Трансплантация: Перенос клеток, тканей или органов другому человеку или другой части тела

Опухоль: неконтролируемый рост клеток, который может произойти в любой части тела

Онкомаркеры: вещества, обнаружение или, точнее, повышенная концентрация в крови, может иметь связь с наличием и/или прогрессированием злокачественных опухолей. Однако эти опухолевые маркеры не обязательно связаны с возникновением опухоли и также могут присутствовать в небольших количествах (нормальный диапазон) у здоровых людей. Опухолевые маркеры особенно подходят для наблюдения за известными опухолевыми заболеваниями. Они менее пригодны в качестве поискового метода первичной диагностики опухоли.

Ультразвуковое исследование: см. сонографию

ВИПома: опухоль, продуцирующая вазоактивный кишечный полипептид (ВИП)

Гормон роста: (ГР, гормон роста, соматотропин, СТГ): Гормон гипофиза, отвечает за линейный рост в фазе роста и влияет, среди прочего, на также углеводный и жировой обмен

Синдром Золингера-Элисона: заболевание желудочно-кишечного тракта, вызванное гастринпродуцирующими опухолями с повышенным образованием гастринина и, как следствие, усилением секреции желудочной кислоты и появлением язв, возможно с осложнениями, например кровотечениями и т. д.



Сеть заболеваний гипофиза и надпочечников



Помощь в поддержке

Сеть заболеваний гипофиза и надпочечников — это некоммерческая ассоциация пострадавших, их родственников и врачей.

Она была основана в 1994 году пациентами и эндокринологами в Эрлангене.

Помимо содействия обмену информацией между пострадавшими, сеть поставила перед собой следующие цели:

- Помощь пострадавшим в поддержке путем содействия контактам с другими пациентами
- Создание и распространение информационных материалов для пострадавших и их родственников, государственных учреждений и терапевтов
- Поддержка исследований в области заболеваний гипофиза и надпочечников
- Содействие проведению семинаров и мер по дальнейшему обучению пострадавших и врачей

В настоящее время по всей стране существует 34 региональные группы, а также три группы по конкретным заболеваниям, включая группу МЭН-1, сети и множество конкретных контактных лиц.

Поддержка, которую пациенты получают от группы поддержки, очень ценна. Поэтому обращайтесь в сеть. Там вы будете проинформированы об актуальных аспектах вашего заболевания, сможете запросить адреса специалистов, получить советы о том, как бороться с недугом в повседневной жизни и многое другое.

Какую выгоду вы получаете от членства

- **Обмен информацией с другими пациентами, врачами и экспертами**

Благодаря большому количеству региональных групп, вы обязательно найдете мероприятия рядом с вами. Вы также можете обмениваться идеями в Интернете на наших различных форумах, которые доступны только участникам.

- **Брошюры и компакт-диски**

Большой выбор брошюр и компакт-дисков о заболеваниях и вариантах лечения можно заказать бесплатно.

- **Журнал для участников GLANDULA**

Участники получают GLANDULA, наш журнал для пациентов с публикациями известных исследователей и специалистов, два раза в год бесплатно, который отправляется им домой.

- **защищенный личный кабинет в Интернете**

В нашей защищенной интернет-зоне, доступной только участникам сети, вы можете получить ценную информацию и принять участие в форумах.

- **Участники получают** льготные тарифы на сетевые мероприятия, такие как **ежегодный национальный день** гипофиза и надпочечников.

NETZWERK GLANDULA
Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Herzlich willkommen!
Beim Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Das Netzwerk wurde 1994 als gemeinnütziger Verein von Betroffenen, Angehörigen und Ärzten gegründet. Gemeinsam fördern wir den Erfahrungsaustausch unter Betroffenen und Ärzten.
Web: www.glandula.de

Unsere renommierte Mitgliederzeitschrift GLANDULA finden Sie hier:

NEUERKETTEN
Politik "Verzettelte Versorgung
ist!"
Die ACHSE (Nähere Chronischer
Seltener...
www.glandula.de

DAS NETZWERK

WISSENSWERTES

REGIONALGRUPPEN

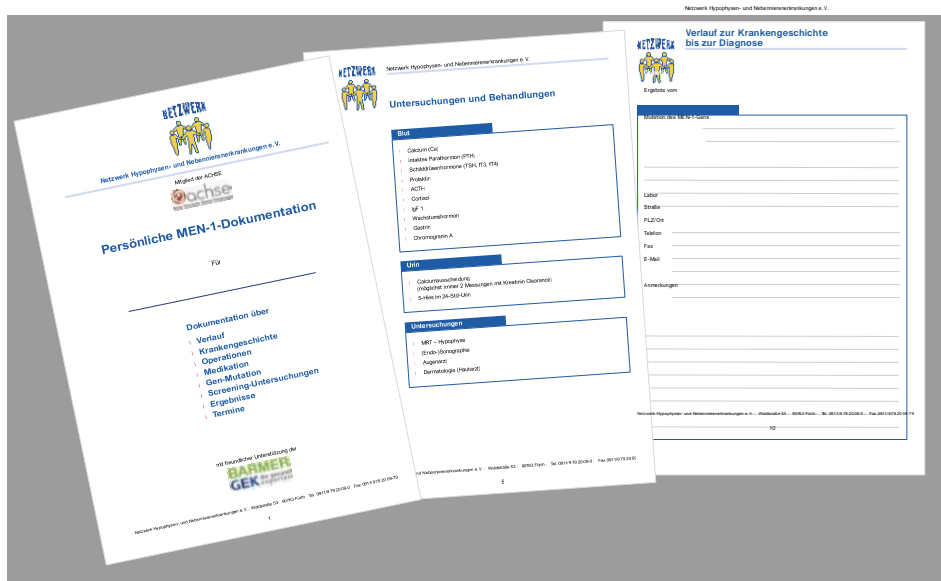
COPYRIGHT 2013 GLANDULA ONLINE
www.glandula.de

IMPRESSUM DATENSCHUTZ SEITE DRUCKEN

Документация пациента с МЭН 1

Сеть теперь также опубликовала папку пациентов с МЭН1. Здесь пострадавшие могут в четком и упорядоченном виде ввести свои данные об истории болезни, обследованиях, приеме лекарств и т. д..

Папку можно получить в офисе Сети заболеваний гипофиза и надпочечников.



Сеть заболеваний гипофиза и надпочечников e. V.

Waldstraße 53

90763 Fürth

Telefon: 0911/97 92 009-0

Email: netzwerk@glandula-online.de

Internet: www.glandula-online.de

NETZWERK



Mitglied der ACHSE



Вы можете присоединиться к группе поддержки МЭН-1 неофициально в любое время, имея уже существующее членство в сети (см. стр. 60).

NETZWERK



Сеть заболеваний гипофиза и
надпочечников e. V.

Waldstraße 53

90763 Fürth

Telefon: 0911/97 92 009-0

Email: netzwerk@glandula-online.de

Internet: www.glandula-online.de

Mitglied der ACHSE



При любезной поддержке

