

how antithrombotic therapy for AF is realised for patients who are treated at Ukrainian military hospitals. This question was the purpose of the study.

Materials and methods: male patients with AF were included in the study and allocated to 2 groups: I group – 30 patients with permanent AF (mean age 72.4±1.9 years old), II group – 30 patients with persistent/paroxysmal AF (mean age 69.1±1.9 years old).

Results: warfarin was the most common prescribed antithrombotic agent (3.26 mg/day for I group and 3.05 mg/day for II group). New oral anticoagulant rivaroxaban was prescribed only for one patient from I group. High prevalence of clopidogrel and aspirin usage was found among patients with AF as well as cases of triple/dual antithrombotic therapy due to the acute coronary syndrome or thrombotic complications.

Conclusions: The data established demonstrated need of practical doctor teaching dedicated to prophylaxis of thromboembolism in patients with AF, particularly pre-senting this information during training courses and courses before attestation.

Key words: antithrombotic therapy, stroke prophylaxis, thromboembolism, atrial fibrillation, real clinical practice

УДК 616.43/45-006.55-073.75

DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-14

Синдром множинної ендокринної неоплазії: діагностика та лікування (огляд літератури та опис клінічного випадку)

З. В. ЛЕВШОВА¹, М. С. ГРОД²

¹ – Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»

² – Українська військово-медична академія

Резюме. Синдром множинної ендокринної неоплазії (МЕН) – спадкове захворювання, яке характеризується синхронним або метахронним виникненням доброякісних (аденома, гіперплазія) або злоякісних пухлин ендокринних органів. Загрозу для здоров'я хворих на МЕН становлять три обставини: гіперпродукція гормонів певною ендокринною залозою, прогресія злоякісної пухлини з метастатичним ураженням багатьох органів і компресія суміжних органів зростаючою пухлиною (насамперед, зорового перехрестя пухлинами гіпофіза). З огляду на аутосомно-домінантний тип успадкування, родичі I ступеня споріднення становлять групу ризику. Тому необхідно періодично обстежувати як самих хворих, так і їхніх здорових родичів, які мають високий генетичний ризик розвитку пухлин. Оскільки частота спонтанного мутування гена не встановлена, можна вважати, що всі так звані спорадичні випадки є спадковими з неповним проявом. Родичі хворих

повинні практично протягом усього життя проходити скринуюче обстеження, спрямоване на виявлення певної ендокринної патології. Чим раніше поставлений діагноз і радикальніші методи лікування застосовувалися, тим кращий прогноз і вищі шанси вилікувати хворого. В статті представлено літературний аналіз сучасного уявлення про патогенез, особливості перебігу, клінічні прояви, сучасні методи діагностики та лікування синдрому множинної неоплазії. Наведено клінічний випадок цього захворювання у 60-річного пацієнта, конкретний шлях діагностичного пошуку для встановлення остаточного діагнозу, сучасний підхід до лікування таких хворих. Крім загальноприйнятих методів обстеження з метою діагностики захворювання проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку та мультиспіральну комп'ютерну томографію наднирників, що дало змогу встановити остаточний діагноз.

Ключові слова: синдром множинної ендокринної неоплазії, гіперпродукція гормонів ендокринною залозою, доброякісні та злоякісні пухлини, комп'ютерна томографія, ядерно-магнітно-резонансна томографія.

Синдром множинної ендокринної неоплазії (МЕН) – захворювання, яке успадковується за автосомно-домінантним типом, характеризується синхронним або метахронним виникненням доброякісних (аденома, гіперплазія) або злоякісних пухлин у функціонально та анатомічно різних ендокринних органах, неендокринних тканинах нервової системи або тканинах мезенхімального походження [1, 6]. Синдром МЕН поділяють на два типи: МЕН 1 та МЕН 2 залежно від того, які ендокринні залози уражені [5, 8].

Синдром МЕН I характеризується пухлинами (аденоми й аденокарциномами) парашитоподібних залоз, острівців підшлункової залози та гіпофіза. Рідше в патологічний процес залучаються щитоподібна залоза та кора надниркових залоз [5, 13]. Мінімальними діагностичними ознаками захворювання є: симптоми гіперсекреції гіпофіза, парашитоподібних, підшлункової, надниркових і шишкоподібної залоз [2].

Клінічна картина захворювання залежить від локалізації ураження, пухлин, що секретують гормони, взаємодії між ними. Як правило, уражена більше ніж одна залоза.

Пухлини парашитоподібних залоз можуть проявлятися гіперпараїдизмом (підвищений рівень кальцію й фосфору в крові та сечі, остеопороз, парези, паралічі, поліурія тощо), але часто бувають безсимптомними. Клінічні прояви гіперпаратиреозу мають місце у 90% пацієнтів із синдромом МЕН I. Найчастіший його прояв – безсимптомна гіперкальціємія. У 25% хворих спостерігають ознаки нефрокальцинозу та нефролітіазу.

На відміну від спорадичних випадків гіперпаратиреозу дифузна гіперплазія або множинні аденоми при даному синдромі зустрічаються частіше (у 88% хворих), ніж одиночні аденоми. У крові хворих підвищений рівень

кальцію та паратгормону. В 88% випадків зустрічаються множинні аденоми парацитоподібних залоз, при цьому клінічно відзначаються симптоми гіперпаратиреозу.

На другому місці за частотою стоїть ураження підшлункової залози. Може відзначатися дифузна гіперплазія клітин острівкового апарату або множинні вузлики, часто – злоякісні. У межах МЕН I виділяють синдром Золлінгера-Еллісона, що характеризується злоякісними пептичними виразками дванадцятипалої кишки та інших відділів тонкого кишечника, β -клітинною аденомою острівців Лангенганса та масивною шлунковою гіперсекрецією [6, 8].

Острівковоклітинні пухлини підшлункової залози виявляють майже у 80% хворих. Приблизно 40% цих пухлин виходять із β -клітин, які секретують інсулін, що супроводжується гіпоглікемією натщесерце. В інших 60% випадків острівковоклітинні пухлини виникають не з β -клітин. Найчастіше такі пухлини секретують гастрин; їхнім проявом є невіддатливі терапії та ускладнені пептичні виразки (синдром Золлінгера-Еллісона). Більше 50% хворих з МЕН I страждають на виразкову хворобу. Як правило, виразки множинні або мають нетипову локалізацію з вищою частотою кровотеч, перфорацій і стенозів. Гіперсекреція шлункового соку з високим базальним вмістом соляної кислоти у цих хворих іноді супроводжується інактивацією панкреатичної ліпази, що приводить до діареї та стеатореї. Серед хворих, у яких спочатку діагностують синдром Золлінгера-Еллісона, приблизно в 20–30% випадків при подальшому обстеженні виявляють ознаки МЕН I.

Не β -клітинні островкові пухлини можуть проявлятися також важким секреторним проносом, що призводить до втрати рідини й електролітів («синдромом водної діареї, гіпокаліємії та ахлоргідрії», «панкреатична холера») за рахунок секретії вазоактивного інтестинального поліпептиду, хоча в його генезі можуть брати участь й інші гормони або речовини, що підсилюють секрецію, зокрема простагландини. У багатьох хворих із острівковоклітинними пухлинами підшлункової залози підвищений рівень панкреатичного поліпептиду, визначення якого можливо буде мати діагностичне значення при синдромі МЕН I, але клінічні прояви гіперпродукції цього гормону поки ще недостатньо охарактеризовані. У деяких випадках відзначається також гіперсекреція глюкагона, ектопічна секреція адренкортикотропного гормону (АКТГ), що зумовлює синдром Кушинга, і секреція соматоліберину (із проявами акромегалії).

Підставою для постановки діагнозу інсуліносекретуючої β -клітинної пухлини підшлункової залози служить гіпоглікемія натщесерце на тлі підвищеного рівня інсуліну в плазмі. Гастринсекретуючу не- β -клітинну пухлину підшлункової залози діагностують на підставі виявлення

підвищеного базального рівня гастрину в плазмі, надлишкового виділення гастрину у відповідь на інфузію Ca^{2+} і парадоксальному підвищенню його вмісту після інфузії секретину. Попередні дані говорять про те, що найраннішими ознаками залучення підшлункової залози в патологічний процес у хворих із синдромом МЕН I можуть бути підвищений базальний рівень панкреатичного поліпептиду або гастрину, а також посилення виділення цих гормонів у відповідь на стандартний сніданок.

Пухлина інсулярного апарата з дельта-клітин дає картину синдрому Вермера-Моррісона, для якого характерні: гіперінсулінемія, гіпоглікемія, ахлоргідрія, тривалий пронос, колаптоїдний стан, стоматит, схуднення, тетанія.

Пухлини гіпофіза мають місце у 65% хворих із синдромом МЕН I. При ураженні гіпофіза спостерігають симптоми акромегалії, синдрому Іценко-Кушинга та синдрому Форбеса-Олбрайта (аменорея й галактозорея). Близько 25% пухлин гіпофіза супроводжуються акромегалією, яка клінічно не відрізняється від спорадичної форми цього захворювання.

Гіперпролактинемія спостерігається у 25% пацієнтів із пухлиною гіпофіза при МЕН I і клінічно може проявлятися синдромом Форбеса-Олбрайта. Близько 3% пухлин секретують АКТГ, спричиняючи симптоматику хвороби Кушинга. Інші пухлини здебільшого ніяких гормонів не продукують. Місцевий ріст пухлини може супроводжуватися головними болями, порушенням зору так само, як і приводити до гіпопітуїтаризму [4, 6].

Аденоми та аденоматозну гіперплазію щитоподібної залози та надниркових залоз у хворих із синдромом МЕН I виявляють не так часто. Вони рідко бувають гормональноактивними.

Гіперфункція кори надниркових залоз може бути результатом розвитку в ній множинних аденом або її дифузної гіперплазії, а також може бути вторинною, пов'язаною з аденомою гіпофіза. В обох випадках спостерігається картина, характерна для гіперфункції цих залоз [6, 8].

Аденоматоз надниркових залоз відзначається у 38% хворих і проявляється гіперальдостеронізмом, гіперкортицизмом і гіперсекрецією андрогенів.

Найрідше (18%) вражається щитоподібна залоза. Описано аденоми, псевдотиреоїдит і колоїдний зоб. Вважається, що медулярний рак щитоподібної залози не характерний для цього синдрому.

Іноді у хворих спостерігаються підшкірні та вісцеральні ліпomi, бронхіальні аденоми, множинні карциноїди бронхів, а також поліпи шлунка, ракові пухлини кишечника й вилочкової залози. В окремих випадках синдрому МЕН I мають місце карциноїдні пухлини, що походять, зокрема, з передньої кишки.

Нерідко виявляють злоякісне переродження аденом підшлункової залози та надниркових залоз.

Клінічні прояви синдрому МЕН I залежать від типу пухлин, що утворюються. Приблизно в 40% описаних випадків мають місце пухлини паразитоподібних залоз, підшлункової залози та гіпофіза. Можливо практично будь-яке сполучення пухлин і симптомокомплексів, описаних вище. З огляду на аутосомно-домінантний тип успадкування, родичі I ступеня споріднення становлять групу ризику. Їх необхідно поглиблено обстежити. У хворого з ураженої родини, у якого виявлений кожний із класичних проявів синдрому, можуть утворюватися й інші пухлини, що входять до синдрому. Тому необхідно періодично обстежувати як самих хворих, так і їхніх здорових родичів, які мають високий генетичний ризик розвитку пухлин. Оскільки частота спонтанного мутування гена не встановлена, можна вважати, що всі так звані спорадичні випадки є спадковими з неповним проявом. Родичі хворих повинні практично протягом усього життя проходити скринуюче обстеження, спрямоване на виявлення певної ендокринної патології. Це варто робити принаймні двічі на рік, з'ясовуючи, чи не з'явилися симптоми виразкової хвороби, діареї, нефролітазу, гіпоглікемії та гіпопітуїтаризму; при фізикальному дослідженні необхідно звертати увагу на можливу акромегалоїдність вигляду й підшкірні ліпоми, а лабораторні дослідження повинні включати визначення вмісту в сироватці кальцію, фосфору, гастрину та пролактину. При наявності клінічних ознак необхідно провести подальші лабораторні дослідження, комп'ютерну томографію (КТ) або ядерно-магнітно-резонансну томографію (ЯМРТ) турецького сідла й інші діагностичні процедури [3, 5].

Якщо повне обстеження неможливо, то необхідно проводити хоча б визначення рівня кальцію, фосфору, а також цукру в крові й сечі.

Оскільки пухлини підшлункової залози та надниркових залоз часто бувають злоякісними, їхнє раннє виявлення дасть змогу провести своєчасне хірургічне лікування.

Ведення хворих і членів їхніх родин повинно бути спрямоване на ранню діагностику синдрому МЕН I, профілактику розвитку неоплазій, остеопорозу та його ускладнень.

Синдром МЕН II включає медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитому та гіперпаратиреоз. Клінічна картина залежить від типу наявної пухлини [10].

Феохромоцитома (як правило, двостороння) може проявлятися головним болем, серцебиттям, діареєю, артеріальною гіпертензією, гіпергідрозом, але ураження надниркових залоз може бути й безсимптомним.

З високою частотою при синдромі МЕН II зустрічається медулярний рак щитоподібної залози, при якому підвищена продукція кальцитоніну, АКТГ. Аденоматоз щитоподібної залози проявляється множинними

вузликами, які не завжди доступні пальпації й не завжди визначаються при радіоізотопному скануванні. Гіперкальціємію визначають у 20% хворих.

При МЕН II часто спостерігають паратиреоїдну гіперплазію, що може бути безсимптомною або проявлятися симптомами гіперпаратиреозу. Гіперпаратиреоз при даному синдромі зустрічається рідше медулярного раку щитоподібної залози та феохромоцитоми.

Острівковоклітинні пухлини підшлункової залози не є складовою частиною синдрому МЕН II, але у хворих без інших проявів цього симптомокомплексу описане сполучення таких пухлин (часто гормононеактивних) із двосторонньою феохромоцитомою (нерідко сімейною). Інколи у хворих із синдромом МЕН II є клінічні прояви, типові для МЕН I, наприклад, синдром Золлінгера-Еллісона.

У 15–20% хворих відзначають лімфаденопатію шийних лімфатичних вузлів, у 10% – захриплість голосу або дисфагію.

Медулярний рак щитоподібної залози діагностують за рівнем кальцитоніну в плазмі після провокаційної проби із внутрішньовенним введенням пентагастрину або кальцію. У більшості хворих із ураженнями щитоподібної залози, які пальпуються, підвищений і базальний рівень кальцитоніну, на ранніх же стадіях патології цей рівень може залишатися нормальним, і медулярний рак проявляється лише посиленою реакцією виділення кальцитоніну у відповідь на кальцій і пентагастрин [11, 12].

Оскільки у хворих із синдромом МЕН II феохромоцитома може бути безсимптомною, іноді її дуже важко виключити. Найнадійніший спосіб діагностики – визначення рівня вільних катехоламінів у добовій сечі з використанням специфічного тесту на адреналін. На ранніх стадіях захворювання екскреція ванілілмигдалевої кислоти часто залишається нормальною. Для оцінки локалізації феохромоцитоми або виявлення двобічності ураження може використовуватися ультразвукове дослідження, КТ або ЯМРТ [13, 14].

Гіперпаратиреоз діагностують при наявності гіперкальціємії, гіперфосфатемії й підвищеного вмісту паратгормону.

Усіх членів уражених родин необхідно щорічно обстежувати, починаючи з раннього дитинства й до 35 років, оскільки відомі прояви даного синдрому навіть в перші 2 роки життя. Після 35 років обстеження можна проводити рідше. В анамнезі варто звертати увагу на симптоми, підозрілі у відношенні феохромоцитоми і ниркових колек. Контролюють рівень артеріального тиску (АТ), ретельно пальпують щитоподібну залозу й проводять лабораторні дослідження, як описано вище. Особливо важливо вчасно діагностувати медулярний рак у дітей, оскільки такі пухлини вдається видалити ще на тій стадії, коли вони не вийшли за межі щитоподібної залози [3, 5, 7].

Вибір лікування при МЕН визначається клінічними проявами захворювання, особливостями росту пухлин і можливими ускладненнями. План лікування складають з урахуванням всіх компонентів синдрому. Чим раніше поставлений діагноз і чим радикальніші методи лікування застосовувалися, тим кращий прогноз і вищі шанси вилікувати хворого.

Вибір лікування при МЕН I визначається клінічними проявами захворювання, особливостями росту пухлин. Сучасна фармакотерапія дає можливість ефективно контролювати більшість із проявів ендокринної гіперфункції у рамках МЕН I. Враховуючи, що пухлини в рамках цього синдрому, як правило, багатоголищеві, то при виявленні пухлин, залежно від локалізації, проводять резекцію пухлини. Одночасно проводять паратиреоїдектомію з аутотрансплантацією однієї із залоз. Якщо гіпергастринемія була зумовлена не гастриномою, а гіперпаратиреозом, вона зникає або істотно зменшується після паратиреоїдектомії [13, 15].

Перед проведенням хірургічного лікування медулярного раку щитовидної залози при синдромі МЕН II слід виключити у пацієнта наявність феохромоцитом. Якщо доведена патологія мозкової речовини наднирників, адреналектомію слід провести перед тиреоїдектомією для попередження гіпертензивної кризи під час операції. Зважаючи на те, що єдиний ефективний спосіб лікування медулярного раку щитовидної залози оперативний, успішний результат залежить від раннього діагнозу і проведення втручання до того, як пухлина метастазує в регіонарні лімфатичні вузли або ж дистально. Первинною операцією повинна бути тотальна тиреоїдектомія з видаленням лімфатичних вузлів шиї. Після тиреоїдектомії хворим призначають супресивну терапію тиреоїдними гормонами. Лікування рецидивів або метастатичних уражень насамперед оперативне, включаючи паліативні операції, мікродисекцію. Радіаційну терапію використовують для лікування метастазів у кістки або ж метастазів, що не можуть бути видалені оперативним шляхом. Ефективність доступних програм хіміотерапії не встановлена [9, 10].

Як приклад швидкої успішної діагностики МЕН в особи 60-річного віку наводимо клінічний випадок з нашої практики.

Пацієнт В., 1958 р. н., поступив на лікуванні та обстеження у кардіологічне відділенні Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ») МО України зі скаргами на головний біль стискаючого характеру з переважною локалізацією в потиличній ділянці, шум у вухах, підвищення рівня АТ до 220/120 мм рт. ст.

З анамнезу відомо, що пацієнт тривалий час страждає на артеріальну гіпертензію. Максимальні цифри АТ 220/120 мм рт. ст. Постійно приймає азлсартан/хлорталідон, бісопролол. АТ утримувався в межах 160–180/90–100 мм рт. ст. З приводу цукрового діабету приймає глімеїпирид.

При поступленні стан хворого задовільний.

Хворий підвищеної вгодваності. Підшкірна жирова клітковина розвинена надмірно, розподілена переважно за абдомінальним типом.

АТ 160/95 мм рт. ст., пульсу 74 за 1 хв.

Шкірні покриви фізіологічного забарвлення, слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються.

Кістково-м'язовий апарат без видимих патологічних змін

Грудна клітка гіперстенічна, обидві половини грудної клітки беруть участь в акті дихання. Над симетричними ділянками легень вислуховували везикулярне дихання.

При аускультатії тони серця приглушені, ритмічні.

Язик не обкладений, відбитків зубів немає. Живіт збільшений у розмірі за рахунок підшкірної жирової клітковини, при пальпації м'який, безболісний. Нижній край печінки на рівні реберної дуги, нижній полюс селезінки не пальпується.

Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Периферичні набряки відсутні.

Діагностичний пошук з метою з'ясування причини виникнення артеріальної гіпертензії включив низку обов'язкових і додаткових методів дослідження.

У загальному аналізі крові: гемоглобін 141 г/л, лейкоцити $8,2 \times 10^9$ /л, еритроцити $4,76 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити 257×10^9 /л.

У біохімічному аналізі крові: загальний білок 67,1 г/л, прямий білірубін 22,5 мкмоль/л, амілаза 87,1 Од/л, аланінова трансаміназа 9,4 Од/л, креатинін 92,1 мкмоль/л, загальний холестерол (ХС) 4,32 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів високої щільності 0,88 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності 2,7 ммоль/л, тригліцериди 1,58 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності 4,0 од., натрій 141,8 ммоль/л, калій 3,51 ммоль/л, хлор 105,5 ммоль/л. С-реактивний білок 12 мг/л.

Глікемічний профіль: глюкоза 09.00 – 5,2 ммоль/л; 13.00 – 4,34 ммоль/л; 17.00 – 8,07 ммоль/л; 22.00 – 4,64 ммоль/л.

Глікований гемоглобін (HbA_{1c}) 6,0%.

Результати визначення рівня гормонів у крові: тиреотропний гормон 1,788 мкОд/мл (нормальні значення показника 0,4–4,0 мкОд/мл), пролактин 6,0 нг/мл (нормальні значення показника 2,1–17,7 нг/мл), адренокортикотропний гормон 25 нг/мл (нормальні значення показника 7–69 нг/мл), соматотропний гормон 2,460 нг/мл (нормальні значення показника <1), тироксин вільний 1,45 нг/дл (нормальні значення показника 0,89–1,76 нг/дл), фолікулостимулюючий гормон 13,6 Од/л (нормальні значення показника 0,7–14,9 Од/л), лютеїнізуючий гормон 9,10 Од/л (нормальні значення показника 1,5–9,3 Од/л), дегідроепіандростерон сульфат

126,7 мкг/дл (нормальні значення показника 42–290 мкг/дл), соматомедін 261,03 нг/мл (нормальні значення показника 69–212 нг/мл), соматотропний гормон 0,521 нг/мл (нормальні значення показника <1).

Антитіла IgG до фосфоліпідів 1,5 Од/мл (нормальні значення показника <10), антитіла IgG до В₂-глікопротеїду 2,1 Од/мл (нормальні значення показника <7).

У загальному аналізі сечі: колір світло-жовтий, прозора, питома щільність 1013, реакція кисла, білок відсутній, еритроцити 0, лейкоцити до 12 в полі зору. В добовій сечі білок 0,033%, глюкоза не виявлена, ацетон негативний.

В аналізі сечі за Нечипоренком: лейкоцити 1000 в 1 мл, білок відсутній.

Результати електрокардіографічного дослідження (ЕКГ): ритм синусовий, правильний з частотою серцевих скорочень (ЧСС) 60 за 1 хв., Електрична вісь серця відхилена ліворуч. Блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Атріовентрикулярна блокада I ступеня.

Результати МРТ головного мозку – мікроаденома гіпофізу (2,2×2,5×3,0 мм). Дисциркуляторні гліозні вогнищеві зміни головного мозку. Кістозно-гліозне вогнище в лобній долі ліворуч після перенесеної лакунарної ішемії в лівій середній мозкової артерії. Помірні атрофічні зміни головного мозку. Хронічний лівобічний мастоїдит.

Результати мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) наднирників – ознаки об'ємного процесу лівого наднирника розмірами 17,8×14,8 мм (аденома?).

Результати ехокардіографії: аорта на рівні синусів 3,6–3,8 см, ліве передсердя 4,6 см, товщина міжшлуночкової перегородки 1,2 см, задньої стінки ЛШ 1,05 см, правий шлуночок 2,9 см. Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ) 178 мл, кінцево-систолічний об'єм ЛШ 78 мл, фракція викиду ЛШ 56%. Аорта та аортальний клапан з ділянками. Легенева гіпертензія I ст (середній тиск у легеневій артерії 35 мм рт. ст).

За результатами холтеровського моніторингу ЕКГ: основний ритм синусовий з середньою ЧСС 61 за хв (мінімальна 46 за 1 хв, максимальна 97 за 1 хв, середньоденна 61 за 1 хв, середньонічна 60 за 1 хв.) на фоні якого реєструються наступні порушення: поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли (126 комплексів, у т. ч. 1 парна); поодинокі блоковані передсердні екстрасистоли з паузою більше 2 с (максимальна пауза 2021 с); поодинокі політопні шлуночкові екстрасистоли (всього 32 комплекси, в т. ч. інтерпольовані, 1 групова «триплет»); постійна атріовентрикулярна блокада I ступеня (PQ до 0,30 с). За даними варіабельності серцевого ритму ознаки незначного переважання симпатичної нервової системи. Діагностично значимих змін сегменту ST не виявлено.

За даними добового моніторингу рівня АТ – ознаки помірної артеріальної гіпертензії (переважно систолічної) (АТ середньодобовий 153/84 мм рт. ст., АТ середній 106 мм рт. ст. з максимальним систолічним АТ 168 мм рт. ст. та максимальним діастолічним АТ 94 мм рт. ст.).

Результати доплерографії екстракраніальних артерій: стенозуючий атеросклероз брахіоцефальних артерій (у вічці внутрішньої сонної артерії праворуч стеноз 30–35%, на біфуркації загальної сонної артерії ліворуч стеноз 20–25%). Комплекс «інтима-медіа» 1,1 мм. Дефіцит кровотоку по вертебральних артеріях. Вертеброгенна непрямолінійність ходів.

Хворий був оглянутий ендокринологом, офтальмологом, нейрохірургом, отоларингологом, неврологом.

На підставі результатів обстеження був встановлений діагноз:

Синдром множинної ендокринної неоплазії. Мікроаденома гіпофіза. Аденома лівого наднирника. Вторинна артеріальна гіпертензія II стадія, III ступінь, ризик дуже високий.

Ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз. Минуча суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолічна аритмія. Парасистолія. Атріовентрикулярна блокада I ступеня. Серцева недостатність I стадії зі збереженою функцією ЛШ.

Церебральний атеросклероз, дисциркуляторна і дисметаболічна енцефалопатія II ст.

Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, компенсований. Універсальна діабетична мікро-, макроангіопатія, полінейропатія з переважним ураженням нижніх кінцівок.

Ожиріння II ступеня аліментарно-конституційного генезу. Хронічний тиреоїдит без порушення функції щитовидної залози.

Описаний випадок демонструє, що МЕН, попри його рідкісність, становить важливу комплексну медичну проблему, а діагностика є нелегкою завданням. На жаль, залишається недоступним в Україні генетичне тестування на предмет специфічних мутацій, які викликають МЕН синдроми, що дало б змогу виявити низку хворих у родинах пацієнтів, передбачити можливі захворювання для їх нащадків. Тому необхідне постійне насторожене ставлення лікарів щодо синдрому МЕН, вдосконалення вмінь і знань ведення хворих із цією патологією, а впровадження генетичних методів дослідження допоможе краще визначити чинники ризику і, відповідно, прогноз щодо життя хворого.

Література

1. Зайратьянц О. В., Гуревич Л. Е. Синдромы множественных эндокринных неоплазий. Патологическая анатомия : национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 874–876.

2. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли : руководство для врачей. М. : Практическая медицина, 2011. 224 с.
3. Лукьянов С. А., Сергийко С. В. Болезнь Гиппеля-Линдау тип 2С (VHL-синдром) в двух поколениях одной семьи. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Самара, 2015. С. 484–488.
4. Мамедова Е. О., Пржиялковская Е. Г., Пигарова Е. А. и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. *Проблемы эндокринологии*. 2014. № 4. С. 51–59.
5. Мамедова Е. О., Мокрышева Н. Г., Пржиялковская Е. Г. и др. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. *Терапевтический архив*. 2014. № 10. С. 87–91.
6. Орлова Е. М., Карева М. А. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий. *Проблемы эндокринологии*. 2012. № 3. С. 22–30.
7. Орлова Е. М., Карева М. А., Захарова Е. Ю. и др. Три случая Карни-комплекса у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности Карни-комплекса у детей (первое описание в России). *Проблемы эндокринологии*. 2012. № 5. С. 50–56.
8. Пинский С. Б., Белобородов В. А., Дворниченко В. В. Множественные эндокринные неоплазии. Новосибирск : НАУКА, 2012. 164 с.
9. Привалов Ю. А., Куликов Л. К., Таевская А. К. и др. Карни-комплекс, ассоциированный с эндогенным гиперкортицизмом. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Самара, 2015. С. 488–493.
10. Юкина М. Ю., Тюльпаков А. Н., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром). *Проблемы эндокринологии*. 2012. № 2. С. 34–40.
11. Boyce A., Chong W., Shawker T. et al. Characterization and management of testicular pathology in Mc Cune-Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1782–1790.
12. Kim J. Von Hippel-Linday syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010. Vol. 685. P. 228–249.
13. Lee M., Pellegata N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. *Front Horm Res.* 2013. Vol. 41. P. 63–78. DOI:10.1159/000345670.
14. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 : In. C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon, 2013. P. 386–387.
15. Lietman S., Levine M., Siegal G. Mc Cune-Albright syndrome : In. Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. IARC, Lyon, 2013. P. 382–383.

**Синдром множественной эндокринной неоплазии:
диагностика и лечение
(обзор литературы и описание клинического случая)**

З. В. ЛЕВШОВА¹, М. С. ГРОД²

¹ – Национальный военно-медицинский клинический центр
«Главный военный клинический госпиталь»

² – Украинская военно-медицинская академия

Резюме. Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – наследственное заболевание, характеризующееся одновременным или метахронным возникновением доброкачественных (аденома, гиперплазия) или злокачественных опухолей эндокринных органов. Угрозу для здоровья и жизни больных МЭН составляют три обстоятельства: гиперпродукция гормонов определенной эндокринной железой, прогрессия злокачественной опухоли с метастатическим поражением многих органов и компрессия смежных органов растущей опухолью (прежде всего – зрительного перекрестка опухолями гипофиза). Учитывая ауто-сомно-доминантный тип наследования, родственники I степени родства составляют группу риска. Поэтому необходимо периодически обследовать как самих больных, так и их здоровых родственников, имеющих высокий генетический риск развития опухолей. Поскольку частота спонтанного мутирования гена не установлена, можно считать, что все так называемые спорадические случаи являются наследственными с неполным проявлением. Родственники больных должны практически в течение всей жизни проходить скрининговых обследование, направленное на выявление определенной эндокринной патологии. Чем раньше поставлен диагноз и чем более радикальные методы лечения применялись, тем лучше прогноз и выше шансы вылечить больного. В статье представлены литературный анализ современного представления о патогенезе, особенности течения, клинические проявления, современные методы диагностики и лечения синдрома множественной неоплазии. Приведен клинический случай этого заболевания у 60-летнего пациента, конкретный путь диагностического поиска для установления окончательного диагноза, современный подход к лечению таких больных. Кроме общепринятых методов обследования с целью диагностики заболевания проведены магнитно-резонансная томография головного мозга и мульти-спиральная компьютерная томография надпочечников, что позволило установить окончательный диагноз.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии, гиперпродукция гормонов эндокринной железой, доброкачественные и злокачественные опухоли, компьютерная томография, ядерно-магнитно-резонансная томография.

**Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome:
Diagnosis and Treatment
(Literature Review and Clinical Case Descriptions)**

Z. V. LEVSHOVA¹, M. S. HROD²

¹ – National Military Medical Clinical Center
«Main Military Clinical Hospital»

² – Ukrainian Military Medical Academy

Summary. *Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) syndrome is an hereditary disease characterized by synchronous or metachronous benign (adenoma, hyperplasia) or malignant tumors of the endocrine organs. The threat to the health and life of patients with MEN syndrome is threefold: hyperproduction of hormones by certain endocrine gland, progression of malignant tumors with metastatic lesion of many organs, and compression of adjacent organs by growing tumor (first of all – visual transection of tumors of the pituitary gland). Given the autosomal dominant type of inheritance, relatives of the first degree of kinship are at risk group. Therefore, it is necessary to examine periodically both the patients themselves and their healthy relatives who have a high genetic risk of developing tumors. Since the frequency of spontaneous mutation of the gene is not established, we can assume that all so-called sporadic cases are hereditary with incomplete manifestation. Relatives of patients should undergo a scan examination practically throughout their lives, aimed at detecting certain endocrine pathology. The earlier the diagnosis was and the more radical treatment methods were used, the better the prognosis and the higher chances to cure the patient. The article presents the literary analysis of the up-to-date conception of pathogenesis, peculiarities of the course, clinical manifestations, current methods of diagnosis and treatment of multiple neoplasia syndrome. The clinical case of this disease in the 60-year-old patient is presented, the specific path of diagnostic search for the establishment of the final diagnosis, and the current approach to treatment of such patients. In addition to the generally accepted methods of examination and in order to diagnose the disease, magnetic resonance imaging of the brain and multispiral computed tomography of the adrenal glands were performed, which made it possible to establish a definitive diagnosis.*

Key words: *multiple endocrine neoplasia syndrome, hyperproduction of endocrine gland hormones, benign and malignant tumors, computed tomography, nuclear magnetic resonance imaging.*