

THE VHL HANDBOOK

ЧТО ВАМ НУЖНО ЗНАТЬ О VHL

Руководство для людей с болезнью
фон Хиппеля — Линдау, их семей
и медицинских профессионалов

Написано VHL Alliance

Издание шестое

Пересмотренное и исправленное в 2020 году

Переведено на русский язык для VHL Alliance Russia в 2021 году
в Ильинской больнице

УДК 616831.71-006-056.7-06
ББК 55.694.68
H66



THE VHL HANDBOOK Что вам нужно знать о VHL

Copyright 1993, 1997, 1999, 2005, 2012, 2015, 2020 VHL Alliance
© All rights reserved

ISBN 978-5-6045739-7-6

International edition (English) ISBN 979-86-86298-33-0

Если вас интересует перевод этой книги на другие языки, пожалуйста, обратитесь в VHL Alliance (info@vhl.org) за дополнительной информацией.

VHL Alliance

VHL Alliance (VHLA) — это некоммерческая организация, основанная в 1993 году тремя семьями с VHL для обмена опытом, обучения и поддержки друг друга, а также для того, чтобы помочь врачам понимать и лечить VHL, улучшая жизнь пациентам. Сегодня VHL Alliance — это исключительный ресурс и информационный центр для пациентов, работников здравоохранения, органов социальной службы, исследователей и медицинского сообщества.

Наша позиция

Своевременное и правильное лечение опухолей при VHL.

Наша миссия

Деятельность VHL Alliance (VHLA) посвящена исследованиям, образованию и поддержке для улучшения понимания, диагностики, лечения и качества жизни людей, живущих с VHL.

Копию этой книги, так же как информацию о ресурсах и событиях, связанных с VHL, можно найти на веб-сайте VHL Alliance vhl.org.

Ограничение ответственности (Disclaimer)

Задача этой книги не заменить, но дополнить общение между пациентом и его медицинской командой. Для окончательного решения относительно плана лечения должны быть учтены конкретные детали и общее состояние здоровья пациента. Содержание книги не должно рассматриваться как медицинская рекомендация по лечению специфических проявлений заболевания у конкретного пациента. Скорее, эта книга поощряет пациентов к наилучшему взаимодействию и конструктивному диалогу с медицинскими работниками, улучшая понимание различных обстоятельств, связанных с VHL.

1208 VFW Parkway, Suite 303, Boston, MA 02132 USA

617.277.5667 x4,

Fax: 857.816.3649

info@vhl.org

vhl.org

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта книга была создана как инструмент помощи людям с VHL, их семьям, всем, оказывающим им помощь, и другим людям, стремящимся узнать больше о VHL. Представленная здесь информация является дополнением к разговору с врачами и другими работниками здравоохранения и не может заменить работу с медицинскими профессионалами.

Одной из важнейших целей этого руководства является предоставление пациентам и их семьям большей уверенности в будущем. Сегодня ранняя диагностика и соответствующее лечение дают пациентам с синдромом von Hippel-Lindau надежду больше, чем когда-либо раньше. Исследования VHL и VHL-ассоциированных заболеваний привели к улучшению методов диагностики и лечения. Знания быстро расширяются за счет открытого обмена информацией во всем мире между семьями, медицинскими профессионалами и исследователями.

VHL Alliance благодарит следующих врачей и медицинских специалистов за их экспертное рецензирование этого руководства:

- Dr. Ashok Asthagiri, University of Virginia (CNS/ELST)
- Dr. Gennady Bratslavsky, SUNY Upstate (Kidney)
- Dr. Jad Chahoud, Moffitt Cancer Center (Kidney)
- Dr. Emily Y. Chew, National Eye Institute (Retina)
- Dr. Wendy Chung, Columbia University (Genetics)
- Ilana Chilton, MS, CGC, Columbia University (Genetics)
- Dr. Lorenzo Cohen, MD Anderson Cancer Center (Psychosocial)
- Dr. Jean-Michael Corréas, Paris-Descartes University (Kidney)
- Dr. Nicholas Cost, Children's Hospital Colorado (Pediatrics)
- Dr. Anthony Daniels, Vanderbilt University (Retina)
- Leona deVinne, CPCC, ACC, Accendo Consulting, Calgary (Psychosocial)
- Dr. Graeme Eisenhofer, Uniklinikum Dresden (Adrenal)
- Dr. Tobias Else, University of Michigan (Adrenal)
- Dr. Charis Eng, Cleveland Clinic (Genetics)
- Dr. Debra Friedman, Vanderbilt University (Pediatric)
- Dr. Alain Gaudric, University of Paris (Retina)
- Dr. Paul Gidley, MD Anderson Cancer Center (CNS/ELST)
- Dr. Sven Gläsker, Universitair Ziekenhuis, Brussels (CNS/ELST)
- Dr. Dan Gombos, MD Anderson Cancer Center (Retina)
- Dr. Michael Gorin, University of California, Los Angeles (Retina)
- Dr. Pascal Hammel, Hôpital Beaujon (Pancreas)
- Dr. Mukesh Harisinghani, Massachusetts General Hospital (Radiology)
- Dr. Thai Ho, Mayo Clinic, Scottsdale (Oncology)
- Dr. Richard Hodin, Massachusetts General Hospital (Adrenal)

Dr. Othon Iliopoulos, Massachusetts General Hospital (Oncology)
Dr. Eric Jonasch, MD Anderson Cancer Center (Oncology)
Dr. Electron Kebebew, Stanford Cancer Center (Pancreas)
Dr. Jacques Lenders, Nijmegen Medical Center (Adrenal)
Dr. Steven Libutti, Rutgers Cancer Institute (Pancreas)
Dr. W. Marston Linehan, National Cancer Institute (Kidney)
Dr. Sandy Liu, University of California, Los Angeles (Oncology)
Dr. Russell Lonser, Ohio State University (CNS/ELST)
Dr. Rimas Lukas, Northwestern Medicine (CNS/ELST)
Dr. Eamonn Maher, University of Cambridge (Genetics)
Dr. Surena Matin, MD Anderson Cancer Center (Kidney)
Dr. Ian McCutcheon, MD Anderson Cancer Center (CNS/ELST)
Dr. Brian Nahad, Massachusetts General Hospital (CNS/ELST)
Dr. Vivek Narayan, University of Pennsylvania (Oncology)
Dr. Katherine Nathanson, University of Pennsylvania (Genetics)
Dr. Karel Pacak, National Institutes of Health (Adrenal)
Dr. Ivan Pedrosa, University of Texas, Southwest (Radiology)
Dr. Giselle Perez, Massachusetts General Hospital (Psychosocial)
Dr. Nancy Perrier, MD Anderson Cancer Center (Adrenal)
Dr. Susan Peterson, MD Anderson Cancer Center (Psychosocial)
Dr. W. Kimryn Rathmell, Vanderbilt University (Oncology)
Dr. Surya Rednam, Baylor College (Pediatrics)
Dr. Stéphane Richard, Centres Expert Rare Cancers, Paris (Genetics)
Dr. Armand Rodriguez (Psychosocial)
Dr. Brian Shuch, University of California, Los Angeles (Kidney)
Dr. Phillippe Spiess, Moffitt Cancer Center (Kidney)
Dr. Ramaprasad Srinivasan, National Cancer institute (Kidney)
Dr. Amit Tiros, Sheba Medical Center (Pancreas)
Dr. Rachel van Leeuwaarde, University Medical Center, Utrecht (Pancreas)
Dr. Steven Wagstaff, MD Anderson Cancer Center (Adrenal)

Пожалуйста, имейте в виду, что VHL Handbook Kids' Edition («Руководство по VHL. Издание для детей»), специально адаптированное для детей и их семей, также доступно на разных языках в печатном и электронном виде.

Слова, которые могут быть незнакомы читателю, в этой книге при первом упоминании напечатаны шрифтом *italic*. Определения медицинских терминов, относящихся к VHL, указаны в словаре в конце руководства.

Перевод этой книги на русский язык выполнен медицинскими профессионалами, специалистами в соответствующих областях, под общей редакцией Егорова В. И.

Авторский коллектив перевода:

- Баранова Е. О., Ильинская больница (почки, органы репродукции)
- Березовский Д. М., Ильинская больница (гинекология, органы репродукции)
- Егоров В. И., Ильинская больница (поджелудочная железа, надпочечники, печень, легкие)
- Землянухина А. А., Ильинская больница (общая практика, медицинская терминология)
- Кошмелев А. А., Ильинская больница (почки, органы репродукции)
- Левин А. В., Ильинская больница (общая практика, центральная нервная система)
- Михайленко Д. С., Московский генетический научный центр (медицинская генетика)
- Полев Г. А., Ильинская больница (лор-органы)
- Топольский А. В., Ильинская больница (общая практика)
- Топольский М. В., Ильинская больница (адаптация рисунков)

Найти учреждения и медицинских профессионалов, имеющих опыт работы с больными VHL в России, а также возможность связаться с пациентами VHL, их родственниками и обсудить любые проблемы, связанные с VHL, вы можете на сайте VHL Alliance Russia | Facebook <https://www.facebook.com/groups/126604451306776/>.

VHL Alliance Russia является частью Всероссийского общества орфанных заболеваний и разделяет концепцию, цели и миссию VHL Alliance.

Чтобы не усложнять текст введением новых сокращений, в русскоязычном варианте мы сохранили аббревиатуру VHL («ви-эйч-эль») для названия болезни *Hippel-Lindau (VHL-синдрома)*.

COVID-19 | СООБЩЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТАТИВНОГО СОВЕТА VHL ALLIANCE

Пандемия COVID-19 вызвала значительную перестройку здравоохранения. Больницы по всему миру выработали такие стратегии лечения пациентов с коронавирусом, при которых оказание помощи другим пациентам осталось безопасным и на должном уровне.

При безусловном принятии того, что наблюдение является одним из важнейших инструментов при лечении VHL, в нынешней ситуации каждый человек должен взвешивать риски и необходимость контрольных радиологических исследований или временного отказа от них. Это решение вы принимаете самостоятельно, опираясь на опыт и знания членов вашей медицинской команды. Иными словами, если вы записаны на очередной визит к врачу или на лучевую диагностику в рамках наблюдения, пожалуйста, свяжитесь с членом команды специалистов по VHL и узнайте, можно ли изменить время контрольного осмотра или исследования. Если возможна и доступна телемедицина — воспользуйтесь этой великолепной возможностью для контроля за вашим состоянием. При развитии острых состояний или появлении новых симптомов, связанных с VHL, обязательно сообщайте об этом врачу, который вас курирует.

Пожалуйста, имейте в виду, что в настоящее время нет данных о том, что люди с VHL подвержены большему риску при заболевании COVID-19 по сравнению с таковым в общей популяции. Если вы обеспокоены вашими специфическими обстоятельствами, пожалуйста, свяжитесь со специалистом по лечению VHL.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| Предисловие | 5 |
| COVID-19 Сообщение клинического консультативного совета VHL Alliance | 8 |
| ЧАСТЬ 1 | |
| Что такое VHL? | 11 |
| Что такое рак? | 13 |
| Наиболее частые проявления | 14 |
| Как люди заболевают VHL? | 16 |
| Генетическое тестирование | 17 |
| Подтипы VHL | 19 |
| Раннее выявление | 20 |
| Наблюдение | 21 |
| Лечение | 26 |
| Профилактика осложнений после операции | 29 |
| ЧАСТЬ 2 | |
| Возможные проявления VHL | 31 |
| VHL в головном и спинном мозге | 31 |
| VHL в поджелудочной железе | 36 |
| Поражение почек при VHL | 43 |
| Поражение глаз при VHL | 54 |
| VHL в надпочечниках | 57 |
| Поражения репродуктивной системы при VHL | 65 |
| VHL в органах слуха | 73 |
| VHL в печени | 75 |
| VHL в легких | 76 |
| ЧАСТЬ 3 | |
| ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ ДЛЯ СЕМЕЙ С VHL | 78 |
| Курение и VHL | 79 |
| Диета | 80 |
| Физическая активность | 83 |
| Эмоциональное здоровье | 84 |
| ЧАСТЬ 4 | |
| Обсуждение VHL | 96 |
| Члены семьи и VHL | 96 |

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Быть защитником самого себя | 98 |
| Общественная и личная жизнь | 100 |

ЧАСТЬ 5

| | |
|--|------------|
| Научные исследования VHL-синдрома | 102 |
| Генетика VHL-синдрома | 103 |
| Прогресс в лечении | 105 |
| Генная терапия | 109 |
| Станьте частью команды по поиску метода лечения VHL-синдрома | 109 |

ЧАСТЬ 6

| | |
|---|------------|
| Вопросы, которые вы должны задать своему врачу | 112 |
| Основные вопросы | 112 |
| Вопросы после установления диагноза | 113 |
| Вопросы о лечении | 113 |
| Вопросы о хирургическом/оперативном лечении | 114 |
| Вопросы о клинических исследованиях | 115 |

ЧАСТЬ 7

| | |
|---|------------|
| РЕСУРСЫ VHL ALLIANCE И ПОДДЕРЖКА | 116 |
| Цель VHL Alliance | 116 |
| Миссия VHL Alliance | 116 |
| Поддержка пациентов с VHL и ресурсы | 116 |
| My VHL: изучение реальных историй пациентов | 119 |
| Связаться с нами | 120 |
| Помогите нам, помогите себе | 120 |

ЧАСТЬ 8

| | |
|---|------------|
| Словарь медицинских терминов | 121 |
|---|------------|

ЧАСТЬ 9

| | |
|------------------------------------|------------|
| Список литературы | 140 |
|------------------------------------|------------|

ЧАСТЬ 1

ЧТО ТАКОЕ VHL?

Болезнь фон Хиппеля — Линдау (синдром фон Хиппеля — Линдау, или VHL) является одним из более чем 7000 известных редких наследственных заболеваний. Оно вызвано мутацией в гене VHL, который в нормальном состоянии предотвращает рост опухолей. Мутация этого гена нарушает его правильную работу, приводя к появлению как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. Злокачественные новообразования могут расти и давать метастазы.

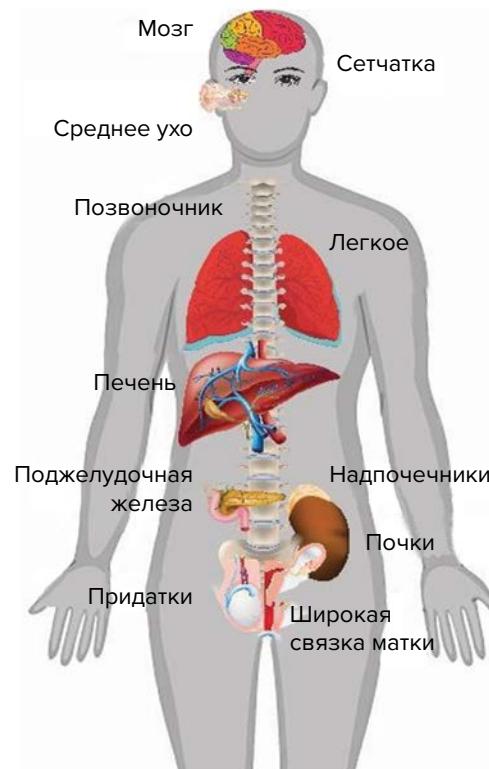


Рис. 1. Локализации проявлений VHL

Опухоли VHL могут развиваться более чем в десяти различных частях тела. Все эти опухоли связаны с аномальным ростом кровеносных сосудов. Большинство из них доброкачественные, и они не распространяются на близлежащие органы. Однако опухоли VHL в почках, надпочечниках и поджелудочной железе могут становиться злокачественными и патологический процесс может рас-

пространяться. Современное руководство по активному наблюдению при VHL (vhl.org/surveillance-guidelines) разработано для того, чтобы пациенты и врачи могли активно работать вместе для предотвращения большинства негативных последствий VHL.

Проявления VHL у каждого пациента индивидуальны и могут быть разными даже у членов одной семьи. Невозможно точно предсказать, какие проявления VHL и в каком возрасте обнаружатся, поэтому крайне важно учитывать это на протяжении всей жизни человека, проводя регулярные обследования. VHL отличается от других заболеваний по несколькими параметрам: у него нет единого первичного симптома, оно не проявляется поражением одного органа и не обнаруживается в конкретной возрастной группе. Примерно у 87% всех людей с мутацией VHL к 60 годам развивается по крайней мере одно проявление заболевания. Признаки и степень тяжести проявлений могут сильно различаться: у некоторых пациентов они могут быть относительно легкими, а у других — гораздо более серьезными. Из-за своей сложной природы VHL может не обнаруживаться в течение многих лет. Однако при тщательном наблюдении, раннем выявлении и соответствующем лечении наиболее тяжелые последствия VHL могут быть значительно ослаблены, а в некоторых случаях даже полностью предотвращены.

Открытие VHL

VHL назван так в честь двух врачей, которые первыми описали симптомы этого заболевания. Врач Юген фон Хиппель, немецкий офтальмолог, впервые описал гемангиобластомы глаза в 1893–1911 годах. Его имя первоначально использовалось только в связи с VHL в сетчатке. Доктор Арвид Линдау, шведский патолог, впервые описал гемангиобластомы мозга и позвоночника в 1926 году. Описание доктора Линдау включало системную подборку всех выявленных пациентов, в том числе пациентов фон Хиппеля, и изменения в различных органах брюшной полости. В настоящее время понятно, что оба врача описывали разные проявления одного и того же заболевания.

В то время как около 80% случаев VHL наследуется от родителей, примерно в 20% VHL является результатом случайной генетической мутации до рождения и появляется в семье впервые (*de novo*). До сих пор точно не известно, почему это происходит, что подчеркивает важность тщательной дифференциальной диагностики у всех людей, а не только в семьях, подверженных риску заболевания VHL.

ЧТО ТАКОЕ РАК?

Обычно здоровые клетки, из которых состоят ткани тела, растут, делятся и заменяются упорядоченным образом. Этот процесс поддерживает организм в здоровом состоянии. Однако иногда нормальные клетки теряют способность ограничивать и направлять свой рост. Они слишком быстро делятся и беспорядочно растут. Производится слишком много ткани, в результате чего начинают формироваться опухоли.

«Рак — это ненормальный рост клеток. Раковые клетки быстро размножаются, несмотря на ограниченное пространство или сигналы, посылаемые организмом, чтобы остановить их размножение. Они используют питательные вещества, предназначенные для других клеток. Аномальный рост ткани представляет собой скопления клеток, которые способны бесконтрольно расти и делиться; их рост не регулируется».

(Stanford Health Care:
stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/cancer.html)

Опухоли могут быть доброкачественными или злокачественными

Доброкачественные опухоли не распространяются. Опухоли головного, спинного мозга и сетчатки, связанные с VHL, являются доброкачественными. Злокачественные опухоли могут поражать близлежащие здоровые ткани и органы. Злокачественные раковые клетки могут распространяться (метастазировать) в другие части тела и образовывать новые опухоли.

Опухоли VHL в почках, поджелудочной железе и надпочечниках могут становиться злокачественными.

Главной целью является обнаружение опухоли на ранней стадии, своевременное выявление признаков ее агрессивного поведения и удаление или разрушение ее до того, как она распространится в другие ткани. Доброкачественные опухоли также должны быть вылечены или удалены, если их рост оказывает влияние на смежные области, вызывая нарушение функций органов или боль. Поскольку эти опухоли находятся внутри организма, необходимы специальные методы визуализации, чтобы выявлять их и наблюдать за ними.

Не все обнаруживаемые опухоли, связанные с VHL, требуют хирургического вмешательства. Продолжаются исследования, результаты которых позволяют определить оптимальные показания к различным видам лечения. Пациенты могут помочь исследователям узнать больше о том, как долго можно безопасно наблюдать за опухолями, поделившись собственным опытом через MyVHL по ссылке vhl.org/MyVHL.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Если вам поставили диагноз «VHL», это значит, что вы родились с ним. Однако время начала заболевания может значительно варьировать в разных семьях и у разных людей. В таблице 1 показан возраст пациентов в момент бессимптомной и симптомной стадий диагностики. Разница в возрасте между досимптомным и симптомным диагнозами является результатом наблюдения за пациентами с диагнозом VHL. Благодаря совершенствующимся методикам досимптомная стадия определяется на все более ранних этапах. Это не означает, что при обнаружении образований необходимо сразу принимать радикальные меры, но определяет необходимость наблюдения за изменениями опухоли(-ей), чтобы начать лечение в нужный момент.

| | Средний возраст бессимптомного выявления, лет | Средний возраст выявления симптомов, лет | Частота встречаемости, % |
|--|---|--|--------------------------|
| Центральная нервная система | | | |
| Гемангиобластома сетчатки | 12–25 | 0–68 | 25–60 |
| Опухоль эндодермического мешка | 24–35 | 12–46 | 10–25 |
| Гемангиобластомы мозжечка | 18–25 | 9–78 | 44–72 |
| Гемангиобластомы ствола головного мозга | 24–35 | 12–36 | 10–25 |
| Гемангиобластомы спинного мозга | 24–35 | 12–66 | 13–50 |
| Прочие локализации | | | |
| Почечноклеточный рак или киста | 25–50 | 16–67 | 25–60 |
| Феохромоцитомы* | 12–25 | 4–58 | 10–20** |
| Опухоль поджелудочной железы или киста | 24–35 | 5–70 | 25–70 |
| Цистаденомы придатка яичка | 14–40 | 17–43 | 25–60 |
| APMO*** или цистаденомы широкой связки матки | 16–46 | 16–64 | ~10 |

| | Средний возраст бессимптомного выявления, лет | Средний возраст выявления симптомов, лет | Частота встречаемости, % |
|---|---|--|--------------------------|
| * Включает 20% опухолей, которые возникают вне надпочечников, также называемых параганглиомами. | | | |
| ** Частота феохромоцитомы варьирует в зависимости от генотипа. См. Таблицу 2. | | | |
| ***APMO — adnexal papillary tumor of probable mesonephric origin (папиллярные опухоли яичников, возможно происходящие из мезонефрия). | | | |

Таблица 1. Частота и возраст начала VHL. Составлено на основе обзора статей 1974–2004 гг., включая данные VHL Alliance

Феохромоцитомы (ФХЦ) могут быть распространены в одних семьях, а почечно-клеточный рак (карцинома) — в других. Люди в одной семье могут отличаться по типу опухоли(-ей), которая(-ые) у них развиваются.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (pNET, пНЭО) могут быть более агрессивными у людей с изменением экзоны 3 гена VHL.

Другие проявления включают гемангиобластомы головного мозга, гемангиобластомы сетчатки, опухоли надпочечников, опухоли эндодермического мешка (внутреннего уха) и редко встречающиеся опухоли широкой связки матки и цистаденомы придатка яичка. Также выявляются редко встречающиеся гемангиобластомы печени, кожи и легких. Следует отметить, что гемангиобластомы отличаются от гемангиом печени или тел позвонков — последние распространены среди населения в целом и не связаны с VHL.

КАК ЛЮДИ ЗАБОЛЕВАЮТ VHL?

Аутосомно-доминантные заболевания

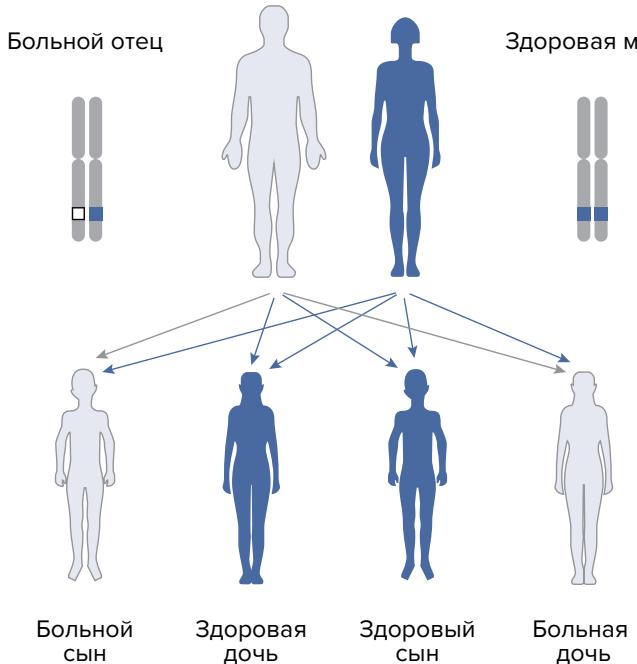


Рис. 2. Иллюстрация аутосомно-доминантного наследования VHL

Обычно в каждой клетке есть две рабочие копии каждого гена. Одна наследуется от матери, а другая от отца. VHL вызывается аутосомно-доминантной мутацией, то есть достаточно только одной измененной копии гена, чтобы вызывать заболевание. Проявления, связанные с VHL, могут довольно сильно различаться. Возникновение и тяжесть VHL не связаны с полом. Ребенок носителя гена VHL подвергается 50%-ному риску унаследовать измененную копию гена. Узнать заранее, какой ген будет передан, невозможно: это случайность. Хотя у некоторых людей с VHL мало опухолей и практически нет симптомов, VHL не пропускает поколения. Если нет мутации de novo, у каждого человека с VHL должен быть родитель с VHL (рис. 2).

Важно отметить, что генетические мутации очень распространены. У каждого человека есть генетические мутации, однако большинство из них доброкачественные и не вызывают болезней или других проблем со здоровьем.

В большинстве случаев у пациентов с VHL изменение гена имеет давнюю историю. Исходная мутация передается через несколько поколений. Заболевание было впервые зарегистрировано еще в начале 1600-х годов в семье Шварц-

вальд в Германии и Пенсильвании. В 20% случаев VHL является первичным, а не полученным от родителей. Такие случаи считаются *de novo*, или первыми в семье. Такая мутация является новой и возникает во время копирования гена на одной из ранних стадий деления клетки, вскоре после того, как сперматозоид оплодотворяет яйцеклетку. Изменение в гене VHL может передаваться потомкам его носителя и требует медицинского наблюдения за ним самим и его детьми.

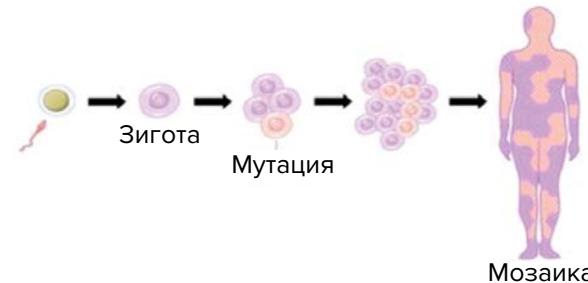


Рис. 3. Иллюстрация мозаичной мутации *de novo*: мутация возникает на поздних стадиях клеточного деления и присутствует только в некоторых клетках. У человека с мозаичным генетическим заболеванием есть две разные популяции клеток

В случаях *de novo* VHL возможен *мозаицизм*, в зависимости от того, когда именно произошла мутация. У человека с мозаичным VHL в организме есть две разные популяции клеток (рис. 3). Одна популяция клеток содержит две рабочие копии гена VHL (эти клетки нормальные), а вторая популяция клеток содержит одну рабочую и одну нерабочую копию гена VHL (эти клетки имеют мутацию). Сложно определить, какие и сколько клеток тела поражены мозаичностью, и невозможно предсказать риск развития проявления или вероятность передачи измененной копии гена будущим поколениям. Если мутация присутствует в клетках сперматозоидов (отца) или ооцита (матери), то шанс передать мутацию от родителей к детям оценивается в 50%. В этом кроется причина того, что у некоторых родителей отрицательный результат анализа крови, тогда как у детей определяется VHL (положительный результат анализа крови) и мутантный ген VHL унаследован от «мозаичных» родителей. В другом случае, если у родителей не обнаруживается мутация гена в анализе крови, то, возможно, у ребенка имеется мутация *de novo*.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Любой, у кого есть родственник первой степени (родители, дети, сестры и братья) или второй степени (тети, дяди, бабушки, дедушки и внуки) с VHL, подвержен ри-

ску заболевания. У каждого ребенка родителей с VHL существует 50%-ный риск наличия VHL. Единственный способ точно выявить измененный ген VHL — это анализ ДНК, или генетическое тестирование. В любой семье с проявлениями VHL наиболее информативно начать обследование с тестирования ДНК. Это анализ крови, который выполняется в специальной лаборатории, имеющей все необходимое для тестирования на VHL и сертифицированной в соответствии с Поправками по улучшению клинических лабораторий (CLIA или Колледж американских патологов (CAP) в Соединенных Штатах) или имеющей аналогичные сертификаты качества в других странах.

Если тестирование ДНК обнаруживает изменения в гене VHL, результат расценивается как ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ, т.е. у этого человека имеется мутация гена VHL. Если анализ ДНК обнаруживает две неизмененные копии гена VHL, тест является ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ — это означает, что у человека развитие VHL маловероятно. Хотя всегда есть определенная вероятность ошибки, отрицательный результат теста у человека с проявлениями VHL встречается очень редко. Однако это может произойти при мозаичности гена или потому, что современные методы генетического тестирования не могут обнаружить все возможные изменения гена VHL. В лабораториях, сертифицированных CLIA или CAP, вероятность ошибки составляет менее 1–2% и результат считается абсолютно достоверным. Все, кто подвержен риску VHL и не получил отрицательного результата теста ДНК, должны продолжать следовать программе наблюдения, чтобы гарантировать раннюю диагностику любых проявлений VHL.

Чтобы провести **семейный** анализ ДНК, необходимо проконсультироваться с генетиком. В первую очередь член семьи с клиническим диагнозом VHL должен сдать образец крови на анализ. Лаборатория проверит, возможно ли определить изменение у этого человека, выполнив полный скрининг гена VHL. При правильном выполнении этот тест более чем на 99% успешен в обнаружении изменений гена у пациентов с **зародышевой мутацией** в гене VHL. При выявлении мутации можно констатировать, что изменение гена VHL у этого человека будет точно таким же, как и в его семье. Имея эту информацию, другой член семьи, у которого нет клинического диагноза VHL, может сдать образец крови, и лаборатория сможет проверить ту же мутацию в ДНК этого человека.

Для людей, которые впервые в семье проходят тестирование на VHL, были усыновлены или не имеют кровных родственников, которые могли бы помочь в тестировании, получение результатов полного теста может занять больше времени, а сам тест будет стоить немного дороже. Однако, как только первый тест в семье завершен, он становится «дорожной картой» для последующих тестов у других членов семьи и выполнить их можно быстрее и дешевле. Это происходит за счет изменений одного участка ДНК, который характеризует семейную мутацию.

Те, кто прошел тестирование до 2000 года с использованием более раннего метода, называемого «анализ сцепления» (или «анализ взаимосвязей»), могут

пройти повторное тестирование с использованием секвенирования ДНК или более современных методов, которые являются значительно более надежными. Были ситуации, когда результаты анализа взаимосвязей оказывались неверными. Чтобы правильно интерпретировать результаты теста, необходимо обратиться за консультацией генетика в Центр клинической помощи VHL (vhl.org/ccc) или посетить сайт nsgc.org. Лучшее место для оценки риска VHL — это отделения генетики в крупных медицинских центрах, которые могут располагаться в отделениях педиатрии, но в них обычно принимают на исследование материал и детей, и взрослых. Также важно проконсультироваться с вашей медицинской страховой компанией относительно покрытия тестирования ДНК. Если ваша медицинская страховая компания сообщает, что не будет оплачивать тест на VHL, вы можете обратиться к своему врачу или консультанту по генетическим вопросам, чтобы обжаловать это решение. Отметим, что в последние годы тестирование ДНК стало намного доступнее.

Если беременной женщине проводится какое-либо генетическое тестирование, она может попросить, чтобы тест на VHL был включен в эти тесты, особенно в случае, если в семье есть родственник с VHL или есть данные о любых связанных с VHL опухолях у других членов семьи.

Если ваш ДНК-диагноз неясен, свяжитесь с VHL Alliance (info@vhl.org или 617.277.5667 x4) для дальнейшего обсуждения.

ПОДТИПЫ VHL

Выделяют четыре категории VHL, которые используют при прогнозировании носительного риска определенных проявлений в семье. Обратите внимание, что эти категории не являются абсолютными, поэтому важно, чтобы все пациенты с VHL проходили наблюдение по всем его возможным признакам, независимо от подтипа (таблица 2).

| Подтип VHL | Тип мутации | Высокий риск проявлений | Низкий риск проявлений |
|------------|---|--|---|
| Тип 1 | Делекции (deletions) Вставки (insertions) Усечения (truncations) Пропуски (missense) | Гемангиобластомы центральной нервной системы Гемангиобластомы сетчатки Карцинома почек | Феохромоцитома |
| Тип 1B | Смежные делекции гена, определяющего VHL | Гемангиобластомы центральной нервной системы Гемангиобластомы сетчатки | Феохромоцитома Почечноклеточная карцинома (риск возрастает при повышении С3 или f10) |

| Подтип VHL | Тип мутации | Высокий риск проявлений | Низкий риск проявлений |
|------------|--|--|--|
| Тип 2A | Миссенс; например p.Y98H, p.Y112H, p.V116F | Гемангиобластомы центральной нервной системы Гемангиобластомы сетчатки Феохромоцитома | Высокая вероятность почечноклеточного рака |
| Тип 2B | Миссенс; например p.R167Q, p.R167W | Гемангиобластомы центральной нервной системы Гемангиобластомы сетчатки Карцинома почек | |
| Тип 2C | Миссенс; например p.V84L, p.L188V | Только феохромоцитома | |

Примечание. Опухоли эндолимфатического мешка и цистаденомы придатка яичка и широкой связки не относятся к конкретным подтипу VHL.

Таблица 2. Классификация генотипа и фенотипа в семьях с VHL

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ

VHL очень разнообразен в проявлениях, и поэтому не существует определенного набора его симптомов. У каждого человека болезнь может проявиться совершенно по-разному.

Если в семейном анамнезе имеется VHL, важно сообщить об этом своему врачу или педиатру вашего ребенка и начать наблюдение до того, как появятся какие-либо симптомы. Большинство поражений VHL легче лечить, когда они небольшие. Используя информацию, представленную в Рекомендациях по активному наблюдению VHL (vhl.org/surveillance-guidelines), поговорите со своим врачом о наилучшем времени начала и графике обследований. VHL Alliance рекомендует информировать педиатра о семейном анамнезе VHL и начать обследование у офтальмолога детям из группы риска до 1 года.

Почти каждый задается вопросом: может быть, лучше не знать о диагнозе? Может быть, если не проходить тестирование, все будет в порядке? В некоторых случаях это может оказаться действительно так. Но осложнения VHL скрыты, его симптомы могут даже не проявляться до тех пор, пока проблема не развивается до критического уровня. Это напоминает отсутствие заботы о своем доме или машине. Некоторое время это сходит с рук, но в определенный момент обрушивается лавиной и обходится очень дорого. Однако, в отличие от ситуации с домом

или автомобилем, VHL невозможно обратить вспять и вернуться к исходному состоянию. Существуют точные данные, задокументированные доказательства того, что люди с VHL дольше остаются здоровыми, если четко следуют рекомендациям по обследованию.

НАБЛЮДЕНИЕ

«Моя семья убедилась, что не следует идти к врачу в одиночку. Всегда необходимо, чтобы кто-нибудь из близких людей сопровождал вас. Услышав плохие новости, мозг в определенный момент отключается и больше не воспринимает никакой информации. Если на прием к врачу приходят два человека, желательно, чтобы здоровый человек делал записи. Если вам все же приходится идти одному, запишите этот разговор. Вы будете поражены, когда послушаете запись на следующий день».

Дарлин И., Массачусетс

Даже если в семейном тестировании обнаружена какая-либо одна особенная локализация VHL, следует рассмотреть полное диагностическое исследование на предмет других локализаций в организме. Как уже было описано выше, 20% всех выявленных случаев VHL являются первичными. Еще у 10% людей с клиническим диагнозом VHL не обнаруживаются мутации или изменения ДНК. У этих людей есть VHL, но проведенное тестирование ДНК не обнаружило конкретных изменений.

В зависимости от результатов наблюдения врач опишет вам, за какими конкретными признаками заболевания VHL следует внимательно следить. Как правило, следует проверять зрение и слух, отмечать рвоту, головную боль, наличие головокружения или проблем с равновесием, прогрессирующую слабость в руках или ногах, приливы крови, учащенное сердцебиение или постоянную боль, локализованную в одном месте на протяжении более 1–2 дней.

После того как диагноз VHL установлен, важно пройти наблюдение на предмет возможных признаков заболевания во всех частях тела. Даже если ранее проявления имелись только в одном органе, существует риск поражения других. Следует обсудить с врачом план дальнейшего постоянного наблюдения.

Общие рекомендации по регулярному обследованию

Команда врачей, компетентных в отношении VHL, будет работать с вами, чтобы разработать правильную программу наблюдения для вас и вашей семьи. Активное наблюдение призвано отследить известные, ранее выявленные проблемы, чтобы убедиться, что они решены в оптимальное время, и обеспечить долгосрочное здоровье. Обследование необходимо выполнять еще до появления симpto-

мов для наиболее раннего обнаружения возможных проблем — см. Руководство по активному наблюдению VHL (и vhl.org/surveillance-guidelines).

Важно как можно раньше начинать наблюдение за детьми из группы риска. Около 50% детей с VHL наследуют этот ген от родителей. С помощью генетического тестирования можно определить, какие дети действительно имеют VHL и нуждаются в наблюдении, а какие из них не имеют мутации VHL и, следовательно, не нуждаются в постоянном наблюдении.

VHL Alliance и его консультативный клинический совет рекомендуют начинать наблюдение за детьми еще до достижения ими возраста одного года. Необходимо убедиться, что педиатр знает о ребенке с риском VHL. В молодом возрасте рекомендуется полное обследование глаз, в том числе расширенное исследование сетчатки.

Виды обследования зависят от возраста и выполняются с использованием безболезненных *неинвазивных* методов. VHL Alliance и его клинический консультативный совет рекомендуют «правило 5–11–15»:

- Ежегодное тщательное обследование глазного дна у офтальмолога, а также полное физикальное обследование, включая артериальное давление и неврологический осмотр.
- Ежегодное исследование суточной мочи или анализа крови начиная с 5 лет.
- Проверка слуха аудиологом и визуализация головного и спинного мозга каждые два года начиная с 11 лет.
- МРТ брюшной полости каждые два года начиная с 15 лет.

Рекомендации VHL по активному наблюдению

Рекомендации актуальны на момент публикации (осень 2020 года), последнее обновление смотрите на веб-сайте VHL Alliance vhl.org/surveillance-guidelines.

Изменения в график наблюдения могут вносить врачи, непосредственно знакомые с пациентами VHL и их семейным анамнезом. Если у человека выявлен VHL или появились какие-либо симптомы, план последующего наблюдения должен быть изменен с учетом конкретных результатов и состояния пациента. Может потребоваться более частое тестирование, чтобы отслеживать рост уже начавшихся поражений.

Люди, которые прошли тест ДНК и не имеют измененного гена VHL и которым не был поставлен клинический диагноз VHL, не нуждаются в постоянном наблюдении.

В правилах по наблюдению при VHL рекомендуется использовать *МРТ* вместо *компьютерной томографии*, чтобы снизить общее воздействие радиации на людей с VHL в течение всей жизни. Чтобы контролировать наиболее важные

области головного и спинного мозга, наиболее эффективным и экономичным способом является МРТ центральной нервной системы (ЦНС), включая МРТ головного мозга, а также *шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника*. Чтобы исключить гемангиобластомы, необходимо выполнять сканирование на аппарате МРТ с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Тл (Тесла) с контрастным усилением или без него и обязательно с тонкими срезами области задней черепной ямки.

| Вид обследования (скрининг опухолей) | Возраст ¹ | | | | | | При беременности |
|--|--------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|
| | До 5 лет | С 5 лет | С 11 лет | С 15 лет | С 30 лет | С 65 лет ¹ | |
| Анамнез и осмотр² | Ежегодно с 1 года | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | До зачатия ¹¹ |
| АД и пульс (феохромоцитома, параганглиома) | Ежегодно с 2 лет | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | До зачатия ¹¹ |
| Глазное дно³ (ретинальная гемангиобластома) | Каждые 6–12 месяцев начиная с 1 года | Каждые 6–12 месяцев | Каждые 6–12 месяцев | Каждые 6–12 месяцев | Ежегодно | Ежегодно | До зачатия, а затем каждые 6–12 месяцев ¹¹ |
| Метанефрины⁴ (феохромоцитома, параганглиома) | | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Ежегодно | Закончить обследование ¹ | До зачатия ¹¹ |
| МРТ ЦНС с/без контраста^{5,6,7} (гемангиобластома ЦНС) | | | Каждые 2 года ⁸ | Каждые 2 года ⁸ | Каждые 2 года ⁸ | Закончить обследование ¹ | До зачатия ¹¹ |
| Аудиограмма (опухоль эндолимфатического мешка) | | | Каждые 2 года | Каждые 2 года | Каждые 2 года | Закончить обследование ¹ | |

| Вид обследования (скрининг опухолей) | Возраст ¹ | | | | | | При беременности |
|--|----------------------|---------|----------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| | До 5 лет | С 5 лет | С 11 лет | С 15 лет | С 30 лет | С 65 лет ¹ | |
| МРТ живота с/без контраста^{5,6,7} (почечноклеточный рак, феохромоцитома / параганглиомы, нейроэндокринные опухоли / кисты pancreas) | | | | Каждые 2 года ⁹ | Каждые 2 года ⁹ | Закончить обследование ¹ | До зачатия ¹¹ |
| МРТ внутренних слуховых ходов¹⁰ (опухоль эндолимфатического мешка) | | | | Одно-кратно | | | |

Примечание. Ваш врач может предложить более частое наблюдение на основании выявленных ранее поражений. В таком случае важно, чтобы вас осмотрел специалист по VHL.

Таблица 3. Рекомендации по активному наблюдению за семьями с VHL (2020 год)

¹ После 65 лет рутинный лабораторный и рентгенологический скрининг пациентов может быть прекращен, если до тех пор не было выявлено никаких проявлений VHL. Тем не менее рутинный медицинский осмотр и регулярное офтальмологическое обследование должны быть продолжены — это относится ко всем прочим стандартным скрининговым тестам и у бессимптомных пациентов. Пациенты с наличием признаков и симптомами должны проходить соответствующее обследование и визуализацию независимо от возраста.

² Соответствующие возрасту анамнез и физикальное обследование включают следующее: неврологическое обследование, слуховые и вестибулоневральные тесты, визуальные симптомы, оценка симптомов избытка катехоламинов (головные боли, сердцебиение, потоотделение, гиперактивность, беспокойство, полиурия, боли в животе).

³ Расширенное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию, должно проводиться каждые 6–12 месяцев в зависимости от результата проведенного ранее обследования (особенно у детей) и предполагаемой необходимости последующего наблюдения. Необходимо рассматривать возможность обследования детей под наркозом, если невозможно провести подробное офтальмологическое обследование другим способом. Также целесообразно оценить возможность выполнения сверхширокополной фотографии и сверхширокопольной флюоресцентной ангиографии, но они не должны заменять осмотра офтальмолога, имеющего опыт в отношении проявлений VHL на сетчатке.

⁴ При диагностике феохромоцитомы уровень свободных метанефринов плазмы предпочтителен из-за их более высокой чувствительности по сравнению с исследованием фракционированных метанефринов в суточной моче.

⁵ Предпочтительно использовать макроциклические контрастные вещества и контрастные вещества на основе гадолиния класса II. МРТ ЦНС может быть выполнена одновременно с МРТ брюшной полости и может проводиться в рамках одного длительного наркоза, особенно у детей. Однако протоколы МРТ ЦНС и брюшной полости следует выполнять последовательно. НЕ рекомендуется оценивать изменения позвоночника с помощью протокола МРТ брюшной полости, а также НЕ рекомендуется оценивать состояние органов брюшной полости, используя результаты протокола МРТ ЦНС (см. пункты 6 и 7, чтобы узнать, как объединить эти протоколы).

⁶ При наличии противопоказаний для МРТ (металлические имплантаты, почечная недостаточность и т.д.) применяется следующий порядок приоритета визуализации: МРТ (с контрастом и без него) > МРТ (без контраста) > КТ (с контрастом) > КТ (без контраста) > УЗИ (только почки, надпочечники и поджелудочная железа) > эндоскопическое УЗИ (только поджелудочная железа). См. также пункты 5 и 7 (КТ — компьютерная томография).

⁷ Время введения контраста при совместной визуализации нескольких систем органов должно быть следующим: сначала получают неконтрастные изображения ЦНС и брюшной полости, затем вводят контраст с помощью инжектора и выполняют многофазную визуализацию с усилением контраста брюшной полости, включая поджелудочную железу и почки во время поздней артериальной фазы и отсроченной венозной фазы. Затем проводится поздняя постконтрастная визуализация ЦНС (см. также пункты 5 и 6).

⁸ Если гемангиобластомы ЦНС не выявлены, плановое наблюдение продолжают каждые 2 года. При наличии гемангиобластом(-ы) и увеличении ее (их) размеров и (или) при наличии у пациента сопутствующих симптомов сканирование следует проводить ежегодно (или чаще), в зависимости от ситуации (или направлять к нейрохирургу).

⁹ Если при первоначальном сканировании не обнаружено поражений почек, продолжают плановое наблюдение каждые 2 года. Если обнаружены небольшие опухоли почек (менее 3 см), то продолжают повторно выполнять МРТ каждые 3–6 месяцев до определения стабильности. После того как стабильность будет определена в течение трех последовательных сканирований, рассматривают возможность повторных исследований 1 раз каждые 2 года. Если почечное новообразование 3 см и более, рекомендуется консультация уролога (желательно знакомого с лечением VHL).

¹⁰ Магнитно-резонансную томографию с высоким разрешением (толщина среза 1 мм) для исследования внутреннего слухового прохода следует проводить после 15 лет (после того, как височные кости созреют) дополнительно к стандартным МРТ ЦНС, проводимым в возрасте 15–20 лет.

¹¹ Контрольное тестирование в идеале должно быть выполнено до любого запланированного зачатия, если это возможно. МРТ, выполняемые во время беременности, проводят без контрастного усиления.

Диагностическая визуализация при VHL

В дополнение к физикальному осмотру врачом оценка подозрительных областей должна включать комбинацию магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), ультразвукового сканирования и ангиографии. Цель этих исследований — получение диагностических изображений как кровеносных сосудов, так и мягких тканей организма. Это может сопровождаться введением контрастных веществ или красителей в кровоток для улучшения визуализации кровеносных сосудов на снимках. Возможно использование различных методов для определения плотности исследуемых областей.

даемых тканей, что помогает определить, является ли подозрительный участок нормальной тканью, кистой или опухолью.

MPT использует магнитные поля, а не ионизирующее излучение, поэтому не увеличивает радиационное воздействие на организм в течение жизни. Однако у MPT есть два основных относительных недостатка и противопоказания: klaустрофобия (боязнь замкнутых пространств) и несовместимые с магнитным полем имплантированные устройства (кохлеарные имплантаты, клипсы для аневризмы, кардиостимуляторы и т.д.). Некоторым пациентам, особенно со сниженной функцией почек, необходимо использовать специальные контрастные вещества (макроциклические, а не линейные). Недавние данные показали накопление гадолиния (контрастного вещества, используемого в MPT) в нервной ткани у пациентов, подвергающихся частым повторным MPT с контрастированием, однако клиническое значение этого факта в настоящее время не определено.

Компьютерная томография (КТ) ранее гораздо чаще использовалась для визуализации брюшной полости. Одна из проблем КТ в том, что она связана с ионизирующей радиацией. Использование контрастных веществ привело к снижению интенсивности излучения при сохранении качества изображения. Однако контрастные вещества на основе йода могут вызвать снижение функции почек, поэтому перед сканированием важно получить дополнительный объем жидкости. Бесконтрастное сканирование может быть выполнено на двухэнергетическом компьютерном томографе, которому требуется только одно сканирование. Новейшие аппараты КТ также не требуют использования большого количества контрастного вещества, как ранее. Из-за неизвестных, но возможных рисков длительного воздействия КТ-наблюдение не следует применять при отсутствии симптомов. КТ используется только в тех случаях, когда это действительно необходимо для ответа на конкретный диагностический вопрос. Значение компьютерной томографии в диагностике гемангиобластом небольшого размера также весьма ограничено.

Прочие рекомендации для диагностики включают ультразвуковое исследование. Ультразвук безопасен и неинвазивен, но очень зависит от специалиста, выполняющего исследование. Ультразвук можно использовать для обнаружения параганглиом (PGL) области шеи, что является редким проявлением VHL. MPT всего тела также подходит для пациентов с VHL.

ЛЕЧЕНИЕ

Ваш врач посоветует вам наиболее подходящие контрольные тесты для наблюдения и лучший курс лечения VHL. Нет универсальных лечебных рекомендаций, варианты лечения могут быть определены только путем тщательной оценки общей ситуации у каждого пациента — общего физического состояния и симптомов, результатов исследований, визуализации и пр.

Лечение, как правило, включает в себя хирургическую операцию по удалению потенциально злокачественных опухолей до того, как они станут опасными в отношении распространения в другие органы и ткани. Хирургия всегда сопряжена с определенным риском, но угроза со стороны неоперированных гемангиобластом или других опухолей еще более велика. Важно изучить все возможные преимущества и относительные риски предполагаемой операции. Современные достижения хирургии предоставляют различные альтернативы, являются менее **инвазивными**, чем ранее, но не всегда являются лучшими. Всегда нужно иметь в виду возможные непосредственные и долгосрочные риски. Ниже приведены общие рекомендации по возможным методам лечения.

Гемангиобластомы головного и спинного мозга

Симптомы, связанные с гемангиобластомами в головном и спинном мозге, зависят от расположения, размера и наличия связанных с опухолью отеков или кист. Последние часто могут вызывать больше симптомов, чем сама опухоль. Киста часто спадает во время удаления образования. Если какая-либо часть опухоли остается на месте, киста может заполняться снова. Обычно ее удаляют вместе с опухолью. Небольшие гемангиобластомы (менее 3 см³ или 1,7 см в диаметре), которые не имеют симптомов, не связаны с кистой и расположены в определенных областях, иногда разрушают с помощью стереотаксической радиохирургии (SRS). Чаще это краткосрочное решение, а долгосрочные результаты радиохирургии показывают лишь ограниченную пользу.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) (pNETs)

Тщательный анализ необходим для того, чтобы отличить серозные цистаденомы ПЖ от панкреатических НЭО (пНЭО). Кисты и серозные цистаденомы обычно не требуют лечения. Тактика при НЭО зависит от размеров опухоли, и, если она более 3 см в диаметре для тела и хвоста ПЖ или более 2 см в головке ПЖ, требуется ее удаление. Однако могут использоваться и другие параметры, кроме размеров опухоли, для решения вопроса о времени операции. Например, тип мутации VHL, расположение опухоли, скорость ее роста и другие обстоятельства, связанные не с опухолью, а с пациентом.

Карцинома почек

Благодаря улучшенным методам визуализации, опухоли почек часто обнаруживаются на очень ранних стадиях развития и малого размера. Для того чтобы почка у пациента с VHL оставалась функционирующей на протяжении всей жизни, вопрос о целесообразности и выборе операции рассматривается только в тот момент, когда размер опухоли или высокая скорость роста образования предлагают высокий метастатический потенциал (диаметр около 3 см). Это особенно

важно для пациентов с VHL, которым в течение жизни может потребоваться несколько вмешательств. В этих случаях прибегают к существующим широко используемым методам лечения образований почек. *Радиочастотная аблация (РЧА)* и *криотерапия* могут быть рассмотрены у больных с небольшими образованиями на ранних стадиях или у пациентов с повышенным риском хирургического вмешательства из-за других сопутствующих заболеваний. Эти хирургические манипуляции можно проводить чрескожно (через кожу) под контролем компьютерной томографии без серьезного объемного хирургического вмешательства. Однако только хирургическое удаление первичной опухоли, а также всех оставшихся опухолей почек, эффективно «обнуляет таймер» на пораженной почке. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы не повредить близлежащие органы и ткани (например, надпочечники прилегают к почке) и ограничить образование рубцов, которые могут осложнить последующие операции. С каждой операцией последующее вмешательство становится значительно сложнее. Роботизированная *лапароскопическая хирургия* может использоваться для минимизации послеоперационных сращений и кровопотери. Кроме того, использование материала против рубцевания (такого, как Seprafilm®) может ограничить развитие рубцовой ткани после традиционной открытой и роботической хирургии.

Гемангиобластомы сетчатки

Исследования показывают, что небольшие гемангиобластомы сетчатки обычно поддаются лечению с минимальной потерей зрения и относительно низким риском лечения. При опухолях *периферической сетчатки* небольших размеров рассматривается возможность лечения с помощью *лазерной терапии*, а больших поражений — с использованием *криотерапии* или *фотодинамической терапии*. Поскольку существует несколько вариантов лечения гемангиобластом сетчатки, необходимо взвешивать все риски и преимущества различных методик лечения. В случае если образования сетчатки не вызывают потерю зрения, их нередко можно просто наблюдать. В случае отслоения сетчатки или кровоизлияния в стекловидное тело эффективными вариантами лечения являются *витрэктомия* или *склерозирование*. *Системное лечение* препаратаами против фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) также может давать противоопухолевый эффект. В то же время VEGF-ингибиторы оказались не эффективны в отношении уменьшения размеров опухолей, но показали улучшение остроты зрения на определенное время из-за уменьшения отека зрительного нерва, вызванного гемангиобластомой.

Феохромоцитомы (ФХЦ)

При обнаружении феохромоцитомы рекомендуется хирургическая операция после адекватной медикаментозной блокады с помощью лекарств. Для удаления опухоли предпочтительнее использовать лапароскопическое частичное удале-

ние надпочечника (*парциальная адреналэктомия*). Очень важно внимательно контролировать показатели жизненно важных функций в течение как минимум недели после операции, пока организм приспосабливается к своему «новому» нормальному состоянию. Особая осторожность требуется при проведении хирургических вмешательств любого типа во время беременности и родов. Следует удалять даже те ФХЦ, которые не кажутся активными или не вызывают симптомов.

Опухоли эндолимфатического мешка (ELSTs)

Пациентам, у которых опухоль или кровоизлияние обнаруживаются на МРТ, но которые все еще слышат, необходима операция, чтобы предотвратить ухудшение состояния. Глухие пациенты с данными визуализации опухоли должны подвергнуться хирургическому вмешательству, если присутствуют другие неврологические симптомы, чтобы предотвратить ухудшение состояния. Не все ELSTs видны при визуализации, некоторые обнаруживаются только во время операции.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Для того чтобы эффект любой операции (в том числе не связанной с VHL) был полным, важно следовать всем послеоперационным инструкциям, полученным от вашего врача. Также важно знать, что чем лучше ваше состояние до операции, тем лучше ваш прогноз после нее. Исключительно важно предпринимать рекомендованные действия по предотвращению образования тромбов в глубоких венах вашего тела. Тромб в одной из этих вен, чаще в венах одной или обеих ног, называется *тромбозом глубоких вен (ТГВ, или DVT)*. Вас могли предупреждать о риске развития ТГВ во время длительных перелетов. Это связано с продолжительной неподвижностью ног, которая способствует образованию тромбов, их отделению и попаданию в другие органы. Если тромб попадает в легкие — это называется *эмболией легких* и является опасным для жизни осложнением. Есть несколько врачебных рекомендаций для уменьшения риска ТГВ. В больнице к вашим ногам могут быть присоединены механические компрессионные устройства, помогающие перекачивать кровь от ног к сердцу. В некоторых случаях могут быть прописаны средства, разжижающие кровь. Необходимо также вставать и ходить как можно раньше после операции.

В больнице и дома нужно будет носить компрессионные чулки, продолжая ходить как можно больше, и употреблять достаточное количество жидкости. Если вы заметите симптомы возможного ТГВ (дискомфорт, острая или ноющая боль, тяжесть, пульсация, зуд или тепло в ногах, изменения кожи, отеки ног(-и), стопы или лодыжек), немедленно звоните вашему врачу. Необходимо делать все возможное для того, чтобы предотвратить прогрессирование ТГВ в легочную эмболию, которая может быть фатальной.

Симптомы легочной эмболии включают внезапную одышку, боль в груди, усиливающуюся при кашле или глубоком вдохе, частый пульс, кровохарканье и головокружение. Любой симптом легочной эмболии является признаком экстренной ситуации. Важно немедленно отправиться в больницу, а не наблюдать за ситуацией, даже если вам стало лучше.

Важно знать, что ТГВ может случиться у любого человека при определенных обстоятельствах, даже у профессиональных спортсменов. У вас достаточно задач, которые нужно решать, борясь с проявлениями VHL, и ТГВ не должен вывести вас из строя.

ЧАСТЬ 2

ВОЗМОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ VHL

VHL В ГОЛОВНОМ И СПИННОМ МОЗГЕ

При VHL в головном и спинном мозге образуются богатые кровеносными сосудами опухоли, которые называются гемангиобластомами. Наиболее частыми местами расположения этих опухолей в головном мозге являются *мозжечок* и *ствол мозга*. Гемангиобластомы позвоночника чаще всего локализуются в шейном отделе позвоночника, особенно на дорсальной поверхности (обращенной к спине) спинного мозга. Они также могут поражать «конский хвост», который представляет собой совокупность нервных корешков, выходящих из нижней части спинного мозга. При выявлении гемангиобластомы ЦНС их обычно не лечат сразу, наблюдая за ними и откладывая вопрос вмешательства до тех пор, пока не начнут появляться симптомы, или же начинают лечение только в случае их быстрого роста с ожидаемой потерей функции. Если следовать Руководству по наблюдению при VHL (vhl.org/surveillance-guidelines), можно обнаружить признаки гемангиобластомы ЦНС на ранней стадии. Симптомы таких образований напрямую зависят от места расположения опухоли в головном или спинном мозге и могут включать головные боли, тошноту, онемение в руках, ногах или теле, головокружение, недержание стула или мочи, повышение рефлексов, нарушение координации движений и (или) слабость или боль в руках и ногах.

К появлению симптомов, как правило, приводит давление на прилегающую ткань мозга или близлежащие нервы, вызванное как самой гемангиобластомой, так и связанным с ней отеком или кистой. Лечение может быть отложено даже при росте опухоли, но его всегда следует начинать до того, как симптомы станут серьезными. Выбор момента для хирургического вмешательства — это тонкая грань. Недавно появившиеся симптомы практически всегда можно устранить полностью или минимизировать путем удаления опухоли, а тяжелые или давние симптомы можно полностью устраниć или уменьшить в редких случаях. Планирование и выбор момента для хирургического удаления опухолей VHL в ЦНС имеют решающее значение, потому что существует высокий риск при операциях на головном или спинном мозге вообще, а бессимптомные опухоли могут и вовсе никогда не потребовать удаления. Таким образом, важно очень внимательно оценивать как преимущества, так и риски. Принятие решения еще более усложняется тем, что у многих пациентов может быть более одной гемангиобластомы и рост этих опухолей может быть незави-

симым друг от друга. Наконец, в процессе принятия решения о лечении гемангиобластом следует учитывать статус других, не неврологических осложнений, связанных с VHL.

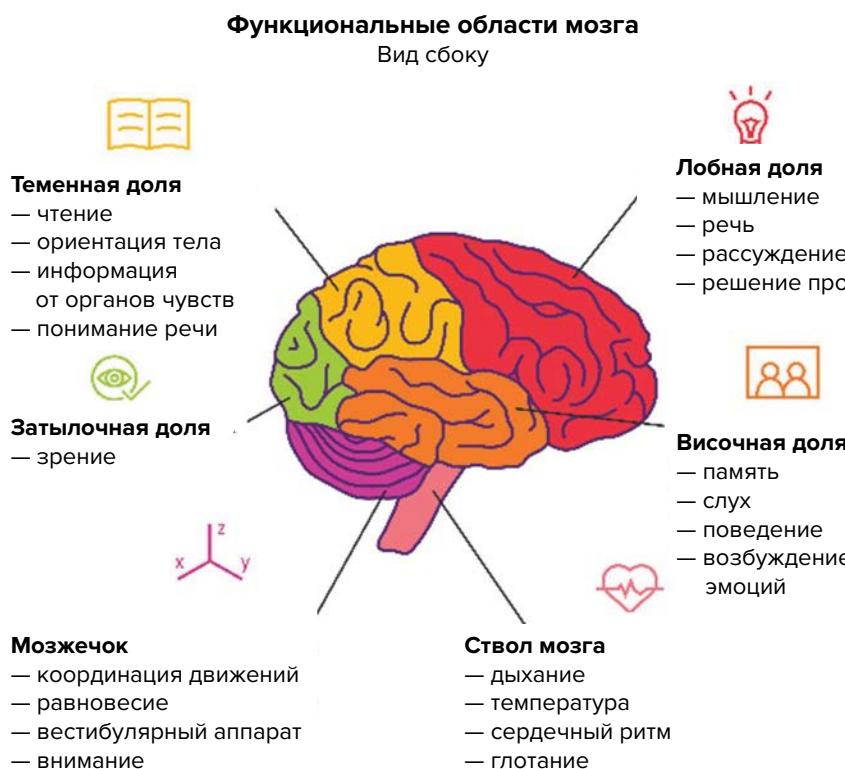


Рис. 4. Области мозга и связанные с ними функции. На изображении показаны области мозга. Функции некоторых отделов частично совпадают. Кроме того, мозг обладает пластичностью — это означает, что если одна область поражена или повреждена, то другая область может брать на себя некоторые из функций

Особенности визуализации головного и спинного мозга при VHL

Методом выбора для определения степени прогрессии гемангиобластом ЦНС и мониторинга их роста в динамике является T1-взвешенная МРТ с контрастным усилением. Получение изображений с помощью протокола 3D позволяет сравнивать их с изображениями из других центров с разным разрешением и четкостью изображения. При развитии неврологических симптомов также рекомендуется выполнять МРТ с контрастным усилением. Точная оценка степени и прогрессиро-

вания гемангиобластом с помощью МРТ без контрастного усиления может быть затруднительной или вовсе невозможной. Некоторым пациентам со сниженной функцией почек выполнение МРТ с контрастным усилением противопоказано. В таком случае рекомендуется использовать последовательности T2-взвешенной и FLAIR-МРТ для определения распространения опухоли, отека или кисты вокруг опухоли, а также для мониторинга их прогрессирования в последующем.

Варианты лечения

При рассмотрении способов лечения всегда обсуждаются три основных варианта: хирургическое вмешательство, лучевая терапия (в основном стереотаксическая радиохирургия (SRS)) и медикаментозное лечение (химиотерапия — в настоящее время такое лечение VHL является экспериментальным).

Целью всех открытых хирургических вмешательств является полное удаление гемангиобластомы. Постоянно разрабатываются новые хирургические методы и новые хирургические инструменты, нередко позволяющие выполнять минимально инвазивные операции. Независимо от используемой хирургической техники выбор момента для операции остается одним из наиболее важных решений. Не существует единственного правильного и наилучшего подхода для всех пациентов. Выбор метода и сроков лечения зависит от каждого конкретного случая, расположения и размера опухоли, рисков, связанных с каждым подходом, и общего состояния пациента. Для правильного выбора важно, чтобы все варианты были полностью понятны и проанализированы. Не стесняйтесь получать второе мнение у другого специалиста. VHL это или нет, в любом случае гемангиобластомы — редкие опухоли и немногие хирурги имеют большой опыт работы с ними. Как для вас, так и для вашего нейрохирурга будет полезно получить дополнительное мнение о том, как лучше всего решить именно вашу проблему.

Стереотаксическая радиохирургия

Стереотаксическая радиохирургия (SRS) иногда именуется тривиально по названию устройства, которым выполняется: например, гамма-нож или кибернож (Gamma Knife® или CyberKnife®). Она представляет собой неинвазивную хирургическую технику, аналогичную лазерной хирургии, которая не требует открытого вмешательства. Лечебная доза ионизирующей радиации доставляется в необходимую область посредством фокусирования нескольких пучков излучения в одной точке. Как и при всех других формах лучевой терапии, опухоль или область поражения не удаляется, но необратимо повреждается ДНК опухолевых клеток. Радиохирургия также может вызвать прямое повреждение кровеносных сосудов, особенно при сосудистых опухолях, таких как гемангиобластомы. Утолщение и закрытие кровеносных сосудов могут происходить в течение нескольких месяцев или нескольких лет, поэтому SRS может оказаться не такой эффективной,

как открытая хирургия. Кроме того, положительные эффекты SRS могут быть отсроченными, а в ближайшее время возможно развитие ранних побочных эффектов, таких как отек и набухание пораженного участка мозга вследствие утраты способности клеток регулировать обмен жидкости в ткани мозга, прилегающей к облученной опухоли.

SRS используется далеко не во всех случаях, так как ее применение может вызвать отек или рубцевание области облучения после лечения, что может затруднить выполнение необходимой в последующем открытой операции. Возможность SRS для любой гемангиобластомы головного или спинного мозга необходимо тщательно обсудить с онкологом-радиологом, нейрохирургом или нейроонкологом, знакомым с VHL.

Существует три основных типа стереотаксической радиохирургии: пучок частиц (протонное облучение — доступно только в нескольких больницах), кобальт-60 (фотонное облучение — Gamma Knife®) и линейный ускоритель (гамма-лучи, LinAc — CyberKnife®, Novalis Tx®). (Названия фирм указаны для США.)

Клинический консультативный совет VHL Alliance предлагает следующие рекомендации при рассмотрении возможности использования SRS для лечения опухолей головного и спинного мозга, связанных с VHL:

- SRS есть смысл использовать при гемангиобластомах головного мозга, если хирург, имеющий опыт лечения VHL, считает опухоль неоперабельной или если пациент в очень плохом состоянии и, вероятнее всего, не сможет перенести операцию;
- SRS не следует использовать вообще, если размер опухоли превышает 3 см³ (около 1,7 см диаметром), при наличии кисты или при наличии у пациента неврологической симптоматики;
- SRS не следует использовать вообще для спинного мозга или другой области ЦНС, кроме головного мозга, поскольку недостаточно данных об эффективности метода и возможных осложнениях при этой локализации.

Лучшим кандидатом для применения SRS является опухоль головного мозга размером менее 1,7 см, не имеющая ассоциированной кисты и не вызывающая симптомов. Пациентам с симптомами или кистами обычно требуется стандартное хирургическое удаление.

Считается, что SRS лучше всего работает в случаях, когда опухоли небольших размеров. Однако есть данные, что некоторые из таких опухолей, облученные с помощью SRS, на самом деле могли никогда не вырасти до большего размера. В большинстве случаев предпочтительнее наблюдать, проявят ли опухоль признаки увеличения без развития кисты, прежде чем начинать лечение с помощью SRS. Долгосрочная эффективность SRS остается неподтвержденной, но после лечения этим методом нередко образуются рубцы, способные

затруднить возможные последующие нейрохирургические операции, если они потребуются.

Обсуждение использования стереотаксической радиохирургии (SRS) на головном и спинном мозге

Ниже приведен список вопросов и советов, которые помогут вам при обсуждении с врачами возможности применения SRS в вашей конкретной ситуации:

- Получите мнения обо всех хирургических методах. Проконсультируйтесь с врачом по ВСЕМ вопросам традиционной микронейрохирургии и стереотаксической радиохирургии. Недостаточно поговорить только с онкологом-радиологом или со специалистом, занимающимся только SRS. Обязательно поговорите с хирургами-экспертами о каждом методе лечения и об их перспективности для вас. Целесообразно также обсудить варианты лечения с нейроонкологом, имеющим опыт работы с VHL. Наиболее часто обычная хирургия является наименее опасным методом лечения, несмотря на ряд рисков и недостатков. Важно собрать команду медицинских специалистов, которые помогут объективно оценить плюсы и минусы всех возможных методов лечения и решить, что лучше конкретно для вашего случая в данный момент.
- Уточните, насколько велика опухоль. НЕ рекомендуется лечить гемангиобластому диаметром более 1,7 см с помощью SRS, потому что более крупная опухоль с большей площадью поверхности потребует значительно большей дозы облучения для лечения. Дополнительное лучевое воздействие увеличивает риск и тяжесть послеоперационного отека мозга вокруг опухоли.
- Имеется ли киста или другой источник масс-эффекта? *Масс-эффект* — это избыточное давление в мозге, вызванное дополнительным объемом внутри черепа, возникшим за счет кисты, отека или самой опухоли. Если внутри черепа уже есть избыточное давление, SRS может вызвать дополнительный отек за счет облучения, что способно усугубить масс-эффект и неврологические симптомы.
- Где локализована опухоль? После лечения возникнет отек опухоли и окружающих ее тканей. Это означает, что облученная опухоль может сначала стать существенно больше, прежде чем уменьшится в последующем. В зависимости от наличия или отсутствия свободного пространства вокруг нее симптомы могут усугубиться. Где находится опухоль? Какие симптомы могут возникнуть при отеке? Как врач предлагает контролировать отек? Как вы будете взаимодействовать с медицинским персоналом, чтобы минимизировать отек и пройти этот период? Обратите внимание, что продолжительность отека мозга не исчисляется днями — он может длиться месяцами. Спросите своего врача, на сколько может затянуться этот период.

- Какую опасность представляет SRS для окружающих тканей? Вокруг опухоли имеется край здоровой ткани, который будет вовлечен в область облучения терапевтической дозой. Какую функцию выполняет ткань, попадающая в это поле? Какой ущерб может быть нанесен, что может случиться в связи с этим? Если опухоль расположена рядом с жидкостью, то имеется некоторая «подушка безопасности», но если опухоль находится в критическом месте, то влияние облучения на соседнюю здоровую ткань может оказаться весьма существенным и даже опасным.
- Сколько опухолей предлагается облучать? Какова суммарная доза радиации, которой вы, вероятнее всего, подвернетесь? Если необходимо лечить более одной опухоли, разумно ли лечить их все одновременно или лучше по одной? Скорость лечения может иметь решающее значение для снятия отека после лечения.
- Какой опыт имеется у этой команды в лечении гемангиобластом VHL по сравнению с другими солидными опухолями? Гемангиобластомы иначе реагируют на лучевую терапию, нежели другие солидные опухоли головного мозга. Важно, чтобы врач, имеющий опыт лечения гемангиобластом, участвовал в анализе плана лечения еще до начала терапии. Если вы не можете найти компетентного врача в своем районе, VHL Alliance может предложить несколько вариантов для получения второго мнения. Команда врачей должна приветствовать эту возможность, поскольку это необходимо как для их защиты, так и для вашей собственной.
- Какой последующий уход или лечение потребуется для вас? Нужно ли будет вставлять шунт для отвода спинномозговой жидкости (CSF)? Если да, то какое наблюдение при этом потребуется?

VHL В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Что такое поджелудочная железа и где она находится?

Поджелудочная железа (ПЖ) — это орган, расположенный между правым и левым подреберьями, ближе к спине. Длиной 15–20 см, ПЖ располагается сразу позади желудка и выше тонкой кишки (рис. 5). Желчный пузырь и печень соединены с ПЖ посредством общего желчного протока. Через ПЖ на всем ее протяжении проходит тонкая трубочка, называемая панкреатический проток. Этот проток, соединяясь с общим желчным протоком, выводит желчь и панкреатический сок в начальный отдел тонкой кишки (называемый двенадцатиперстной кишкой, или duodenum).

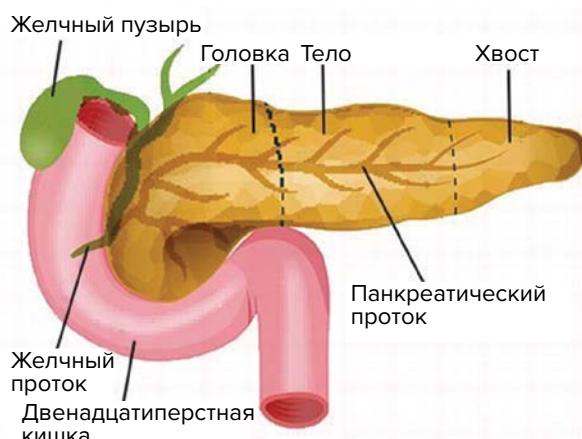


Рис. 5. Схема строения поджелудочной железы (Pancreas)

Функции поджелудочной железы

ПЖ постоянно регулирует процесс питания клеток организма. Она состоит из двух частей, отвечающих за следующие функции:

1. Продукцию ферментов и других веществ, участвующих в пищеварении, необходимых для расщепления еды на питательные вещества, которые могут всасываться через стенки тонкой кишки и доставляться к клеткам. Пищеварительные ферменты, проходя через панкреатический проток, соединяются с желчью, вырабатываемой печенью, и поступают в начальный отдел пищеварительного тракта.

В панкреатическом соке содержатся три типа пищеварительных ферментов:

- протеаза — для разрушения белков;
- амилаза — для разрушения углеводов;
- липаза — для облегчения разрушения и всасывания жиров.

2. Продукцию гормонов (инсулин и глюкагон), которые регулируют уровень сахара в крови и способность организма питать каждую клетку. Эти гормонырабатываются в островковых клетках. После еды ПЖ выбрасывает в кровь инсулин, который позволяет сахару из крови попадать в клетку, где сахар сжигается для получения энергии или хранится в виде жира. Когда сахар в крови начинает снижаться (между приемами пищи или во время сна), ПЖ вырабатывает глюкагон, что является сигналом печени для освобождения хранимого в ней сахара или для производства сахара из жира и мышечных клеток. При нормальной функции ПЖ это предотвращает слишком сильное снижение сахара.

Опухоли поджелудочной железы

У пациентов с VHL в ПЖ обычно могут быть обнаружены три типа опухолей:

- кисты (Cysts);
- серозные микро- и макрокистозные аденомы, или цистаденомы (Serous microcystic adenomas, or cystadenomas);
- опухоли из островковых клеток, или нейроэндокринные опухоли ПЖ (пНЭО) (Islet cell tumors, or pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs)).

Эти заболевания сильно отличаются от обычных опухолей ПЖ, которые могут определяться у пациентов в общей популяции, не имеющих VHL.

Кисты ПЖ обнаруживаются у 75% пациентов с VHL. Многие кисты, даже очень большие, могут существовать без симптомов и лечения не требуют. В некоторых случаях большие кисты сдавливают окружающие органы, например желудок, и вызывают серьезный дискомфорт. В этих случаях ситуацию улучшает эндоскопическое или хирургическое дренирование кист.

Опухоли ПЖ обнаруживаются у 17% пациентов с VHL. Серозные микрокистозные цистаденомы встречаются чаще всего. Они доброкачественные, проявляются скоплениями мелких цист в виде сот и на компьютерной томографии выглядят солидными (некистозными) образованиями. Эти опухоли обычно не нуждаются в удалении, если не вызывают блокады нормального тока жидкостей и ферментов и если этот блок не может быть устранен другим способом.

Опухоли ПЖ, связанные с VHL, обычно являются наименее симптоматичными по сравнению с другими проявлениями VHL. Кисты и опухоли ПЖ могут вызывать как функциональные, так и структурные проблемы, в зависимости от их размера, типа и расположения. Врачу могут понадобиться дополнительные тесты для выявления нарушений гормональной функции. Кисты и опухоли могут вызывать блокаду одного или более протоков, несущих важные жидкости от ПЖ к пищеварительному тракту, вызывая желтуху, боль, воспаление, инфекцию, диарею, запор, жирный стул, потерю веса и другие жалобы, связанные с пищеварением. Блокада выработки и доставки инсулина приводит к нарушению обмена сахара, или диабету. К счастью, существует заместительная терапия диабета с помощью таблеток или инъекций: инсулин и пищеварительные ферменты выписываются врачом для поддержания здоровья. Количество и продолжительность использования ферментов и инъекций инсулина не так просто определить, поэтому для улучшения качества жизни советы эндокринолога и гастроэнтеролога, знакомых с проблемами панкреатической недостаточности и нарушений пищеварения, могут быть очень полезны.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ (пНЭО)

Хотя они встречаются значительно реже, наиболее серьезным заболеванием ПЖ при VHL являются солидные (некистозные) опухоли, происходящие из островко-

вых клеток, — нейроэндокринные опухоли ПЖ (пНЭО). Большинство из этих опухолей не метастазирует. Те немногочисленные, которые могут распространяться, обычно метастазируют в печень, кости и другие органы. По этой причине при обнаружении пНЭО важно выполнить своевременную резекцию ПЖ. Нейроэндокринные опухоли ПЖ почти никогда не функциональны при VHL, и это означает, что они не вырабатывают гормонов, которые могут вызывать симптомы, т.е., анализы крови и мочи не помогут в определении природы этих опухолей. Предпочтительным рутинным методом наблюдения за изменениями в брюшной полости является МРТ с гадолинием в качестве контраста. Если есть противопоказания к МРТ, может быть использована компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием.

Исследователи выявили два основополагающих фактора при принятии решения о необходимости операции: размер опухоли и генетика.

- **Размер.** Это основной критерий, определяющий примерную степень риска при пНЭО. Опухоли размерами 3 см или больше должны считаться опухолями высокого риска и кандидатами для удаления. Новообразования диаметром между 1,2–1,5 см и 3 см считаются опухолями среднего риска и требуют пристального наблюдения. Опухоли меньше 1,2–1,5 см считаются опухолями малого риска. Расположение опухоли тоже должно приниматься во внимание. Например, опухоли головки ПЖ обычно удаляются при меньших размерах, что позволяет сделать резекцию ПЖ меньшего объема.
- **Генетика.** У гена VHL есть три отдельные части, называемые экзонами. Два крупных исследования показали большую частоту опасных пНЭО (которые могут метастазировать) у людей, которые имеют изменения в экзоне 3 гена VHL. Генетика пациента может быть использована для лучшего определения уровня риска у пациентов категории среднего риска, определяемого по размеру (диаметр между 1,2–1,5 и 3 см).

Важно заметить, что решение о том, как и когда оперировать пНЭО у пациента с VHL, сложное и требует обсуждения мультидисциплинарной командой, которая должна включать специалиста по лечению пНЭО при VHL.

Возможное влияние кист и опухолей поджелудочной железы на ее функцию при VHL

Даже когда кисты доброкачественные, они могут блокировать одну или больше ветвей панкреатического протока, по которым доставляются в кишку пищеварительные ферменты. В этой ситуации (как будто наступили на садовый шланг), несмотря на то что ПЖ продолжает вырабатывать ферменты, они не могут поступать туда, где нужны для помощи пищеварению. На поздних стадиях, когда ПЖ в значительной степени замещена кистами, количество клеток в островках

ПЖ уменьшается, приводя к недостаточной продукции гормонов и повышению уровня сахара в крови.

Опухоли или кисты вблизи общего желчного протока могут блокировать этот проток, а тем самым и отток желчи от желчного пузыря и печени, ухудшая функцию последней. Если у вас появились боли или пожелтение кожи и глаз (желтуха), обязательно проконсультируйтесь с врачом. Желтуха может свидетельствовать о нарушении функции печени.

Диабет — это состояние, возникающее в ситуации, когда ПЖ не может производить достаточно инсулина для того, чтобы удерживать уровень сахара в крови в нормальных пределах. У пациентов с VHL диабет редко возникает, если пациент не был оперирован на ПЖ. Этот риск возрастает у пациентов после повторных резекций ПЖ, и особенно в случаях замещения ткани ПЖ кистами. В этом случае можно использовать таблетки, которые помогают ПЖ вырабатывать больше инсулина, таблетки, которые заставляют печень производить меньше сахара или применять инъекции инсулина, чтобы заместить недостаток его выработки и (или) доставки. Эндокринолог и сертифицированный инструктор по диабету (диетолог или сестра) помогут в лечении диабета и составят персональный план питания и упражнений.

Внимание: алкоголь и дегидратация

Если у вас есть заболевание ПЖ, важно избегать чрезмерного приема алкоголя. Это связано с тем, что прием алкоголя приводит к дегидратации, которая, как показали исследования, повреждает ПЖ. Всегда пейте достаточное количество жидкости. Пациентам рекомендуется всегда иметь с собой бутылку воды или другой жидкости, чтобы избежать обезвоживания.

Делайте перерывы в приеме твердой пищи

Иногда лучше дать ПЖ покой и ограничить прием пищи. Если у вас случится обострение *панкреатита*, ваш врач может даже порекомендовать вам воздержаться от еды на 1–2 дня. Переход на диету только из чистой жидкости используется при усилении боли. Такая диета включает яблочный, клюквенный соки, сок из белого винограда, желатин и бульон. Но диета из чистой жидкости (*clear liquid diet*) питательно неполноценна и должна быть усиlena дополнительными продуктами питания, как только вы сможете это сделать и сообразно распорядку, прописанному вашим врачом.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) развивается тогда, когда ПЖ вырабатывает недостаточное количество пищеварительных ферментов или когда их доставка в кишку блокирована. Удаление части или всей ПЖ приводит к уменьшению или прекращению выработки и доставки в кишку этих ферментов. Дефицит ферментов приводит к недостаточному расщеплению питательных веществ в кишке, а неразрушенные питательные вещества не могут усваиваться клеткой. Еда проходит через кишку и выходит непереваренной и неабсорбированной. Другими словами, клетка остается голодной, несмотря на то что человек ест. Такое состояние называется *мальабсорбией* (*malabsorption*). Одним из главных признаков мальабсорбции является потеря веса. Критически важно для вашего здоровья снова сбалансировать пищеварение. И это не каприз, а ключевая задача для поддержания здоровья.

Симптомы мальабсорбции: понос, вздутие живота, запоры, боли в животе, жирный стул (масляный и пенистый на поверхностях жидкости и унитаза, с неприятным запахом) и дефицит жирорастворимых витаминов (A, D, K и E). В решении этих проблем может помочь гастроэнтеролог или диетолог, работающий с большими кистозным фиброзом, раком ПЖ или панкреатической недостаточностью.

Диета и поджелудочная железа

Полезные для сердца жиры (*heart-healthy fats*) хороши в небольших количествах. Жиры — наиболее тяжелый для переваривания тип еды, и количество жира в рационе пациента зависит от веса, роста и уровня активности. Люди с панкреатической недостаточностью обычно чувствуют себя лучше на диете с пониженным содержанием жира. Однако это подходит не всем. Вам лучше проконсультироваться с врачом или диетесстрой, прежде чем изменять свою диету или уровень потребления жира. Потенциальным решением может быть изменение дозы пищеварительных ферментов, но это нужно обсуждать с вашим врачом. Важно понимать, что недостаточное всасывание жиров не улучшает ситуацию. Жир необходим для строительства клеток тела, поэтому нужно обеспечивать его абсорбцию и не исключать употребление полностью. Однако обычно рекомендуется сокращение количества жиров в рационе.

Диетические нюансы

Куриные грудки и большинство видов рыбы содержат мало жира. Использование спрея для готовки минимизирует количество используемого масла. Обезжиренный куриный бульон можно добавлять, когда нужна жидкость или увлажнение.

Красное мясо, обработанное мясо и сыр могут содержать много жира. Покупайте только постную свинину или говядину (в сырых постных кусках мяса меньше белых жировых прослоек). Уменьшите размер порций сыра и мяса для сокращения общего количества потребляемого жира. Все молочные продукты могут

содержать не более 10 г жира на порцию. Сократите размер порций или выбирайте альтернативу в виде нежирной пищи или продуктов с 1%-ной жирностью. Избегайте еды, жареной в жире, учтите печь на огне белковую пищу. «Бакалейный» совет: покупать все обезжиренное или с уменьшенным содержанием жира, есть легкую пищу или очень небольшое количество продуктов с обычным содержанием жира.

Предостережение: много обезжиренной переработанной пищи содержит избыточное количество сахара.

Орехи и авокадо содержат очень много жира, но эти жиры полезны для сердца и не вредят питанию при умеренном употреблении. Фрукты и большинство овощей не содержат жира, а их витамины и волокна исключительно важны для вашего здоровья.

Если жиры не перевариваются, жирорастворимые витамины не могут абсорбироваться. Консультируйтесь у диетолога на предмет использования водорастворимых витаминов как дополнения к еде.

Важнейшая вещь, которую нужно знать,— это то, что абсолютно реально восстановить равновесие пищевого рациона и можно есть то, что вы хотите, и комфортно себя чувствовать. Может потребоваться некоторое время для поиска специалиста, способного вам помочь.

Поджелудочная железа и питание. Часто задаваемые вопросы

Вопрос: Что такое панкреатит? Является ли он предшественником рака?

Ответ: Панкреатит — это воспаление поджелудочной железы. ПЖ выделяет в просвет кишки ферменты (энзимы), которые помогают переваривать жиры, белки и углеводы пищи. Обычно эти ферменты не активированы до тех пор, пока не попадают в тонкую кишку. Если они активируются внутри ПЖ, то начинают «переваривать» ее, и это вызывает повреждение и воспаление ПЖ. Есть несколько различных видов панкреатита. Как при хроническом, так и при наследственном панкреатите риск рака ПЖ увеличивается.

Вопрос: О чём в первую очередь должен узнать пациент, у которого впервые диагностировали панкреатит?

Ответ: Пациент, у которого впервые диагностировали панкреатит, должен знать, что самое важное для него — такое изменение диеты, которое поможет организму лучше усваивать питательные вещества.

Вопрос: Что самое важное должен знать пациент о своей диете?

Ответ: Пациент может быть не способен хорошо переваривать пищу, особенно жир, поскольку ПЖ вырабатывает ферменты, переваривающие питательные вещества. При панкреатите этот орган вырабатывает недоста-

точное для нормального переваривания пищи количество ферментов, что может приводить к мальабсорбции, т.е. к потере веса, нарушениям пищеварения, болям в животе во время еды и появлению жирного стула.

Вопрос: Может ли соблюдение особых диетических правил облегчать симптомы?

Ответ: Придерживаясь диеты с низким содержанием жира, можно облегчить симптомы, связанные с хроническим панкреатитом, уменьшая количество ферментов, необходимых для переваривания пищи. Если после изменения диеты серьезные симптомы не проходят, пациенту нужно поговорить со своим врачом и обсудить количество панкреатических ферментов, которые он должен принимать.

Вопрос: На что особенно обращать внимание в еде? Чего избегать?

Ответ: Пациентам с панкреатитом нужно избегать продуктов с высоким содержанием жира. К ним относятся: еда, жаренная в масле, большинство десертов, продукты из цельного молока, жирное мясо, орехи/семена и авокадо. Кроме того, рекомендуется ограничить жиры (такие, как сливочное масло, соусы к салатам, сметана и майонез) и продукты с добавлением сахара (такие, как десерты и подслащенные напитки). Алкоголя также следует избегать. Можно включать в диету злаки, фрукты и овощи нежирные продукты (такие, как рыба, мясо птицы без кожи и яйца), фасоль и молочные продукты с низким содержанием жира.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ VHL

Почки — это парный орган, располагающийся в поясничной области (в забрюшинном пространстве) нашего тела. Они выполняют несколько функций, включая фильтрацию крови, образование мочи, выработку эритропоэтина (химического вещества, стимулирующего выработку эритроцитов) и витамина D. Почки составляют приблизительно 12 см в длину, или размером с кулак (рис. 6).

VHL может вызывать образование кист или опухолей в почках. В то время как любой взрослый человек в общей популяции имеет чаще приобретенную или простую кисту почки, кисты, связанные с VHL, обычно множественные и находятся в обеих почках. Наличие одной или нескольких простых кист само по себе не является проблемой. Однако при VHL каждая киста может содержать в своей структуре небольшую опухоль и вполне возможно, что в будущем эти опухоли станут почечноклеточным раком (ПКР) — одним из самых частых видов рака почки.

Существуют утвержденные рекомендации относительно оптимального подхода к лечению опухолей почек при VHL. В таких случаях человек с поражением почек обычно имеет опухоли обеих почек, которые развиваются в течение нескольких десятилетий.

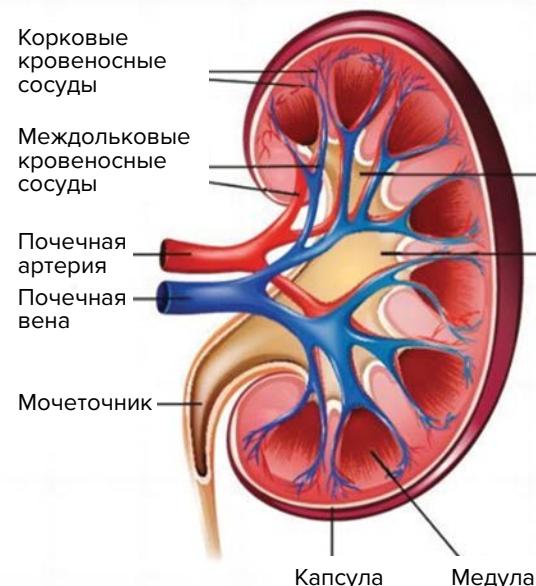


Рис. 6. Схема нормальной почки

Удаление каждой небольшой и новой опухоли при их появлении невозможно, потому что это потребует слишком много оперативных вмешательств, что может негативно сказаться на функции почки (почек) и здоровье человека в целом. Цель лечения состоит в том, чтобы поддерживать собственную функцию почек пациента на протяжении всей его жизни, одновременно сводя к минимуму общее количество операций и удаляя опухоли до того, как они успеют распространиться на другие органы. Самое сложное — это выбрать подходящий момент для операции: не слишком рано и не слишком поздно.

Разница между ПКР, связанным с VHL и не связанным с таковым

Как только возникают опухоли почек, связанные с VHL, они ведут себя как светлоклеточная почечная карцинома, которая представляет собой наиболее распространенную форму рака почки в общей популяции. Самое значительное различие заключается в том, что при VHL эти опухоли появляются раньше, то есть в более молодом возрасте, чем у обычных людей, а также в обеих почках. Если пациент с VHL следует известным рекомендациям по наблюдению (vhl.org/surveillance-guidelines), опухоль с большей вероятностью будет обнаружена раньше, чем при спорадических опухолях (не связанных с наследственными синдромами). Это дает возможность пациентам с VHL принимать решения на ранней стадии опухоли и позволяет почке хорошо функционировать максимально долго при низком риске метастатического распространения опухоли.

Симптомы

Почти все кисты и опухоли почек небольших размеров никак не проявляются, поэтому крайне важно начать наблюдение за почками задолго до появления каких-либо явных физических (клинических) симптомов или признаков их поражения. Почки могут долго функционировать при наличии опухолей без симптомов и при нормальных анализах крови и мочи. Некоторые из возможных симптомов поздней стадии ПКР — это кровь в моче, боль в пояснице, анемия (снижение уровня гемоглобина и низкое количество эритроцитов в крови), усталость и необъяснимая потеря веса.

Мониторинг

Цель мониторинга поражений в почках состоит в том, чтобы отслеживать прогрессирование изменений от безвредных (доброполезных) до момента, когда они становятся злокачественными и способными к распространению (метастазированию).

КТ (компьютерная томография) или МРТ (магнитно-резонансная томография) — визуализирующие методы исследования почек как с контрастными веществами, так и без них, как подробно описано в руководстве по наблюдению за VHL (vhl.org/surveillance-guidelines), и являются надежным способом отслеживать динамику опухолевых поражений.

Подумайте об одуванчике. Сначала появляется зеленый бутон, который потом становится желтым цветком, а затем пушистым белым. И в один прекрасный день белые саженцы уносятся ветром, чтобы осесть на земле. Если вы сорвете желтые цветы, семена не созреют и не смогут распространяться. Семена будущих одуванчиков должны созреть до того момента, когда они смогут засеять газон.



Рис. 7. Эффект одуванчика: созревшие семена одуванчика способны разлетаться и заселять новые территории. Чтобы предотвратить их распространение, не следует дожидаться, пока цветок созреет и семена разлетятся, а затем собирать их по одному. Надо удалить все семена вместе, пока цветок желтый, но не трогать его, пока он еще зеленый

Хитрость на примере с одуванчиками заключается в том, чтобы собирать их, пока они желтые. Подобный переход наблюдается и при раке. Исследователи определили ряд отдельных этапов, через которые проходят клетки, прежде чем обретают способность к распространению (метастазированию).

Было бы идеально, если бы был простой анализ крови или мочи на какой-нибудь биомаркер для оценки прогрессирования опухолей, но, к сожалению, в настоящее время такого теста не существует, несмотря на интенсивные работы по его поиску. Между тем клинические исследования показали, что размер опухоли является одним из надежных признаков ее способности к распространению.

Биопсия опухолей обычно не требуется у пациентов с VHL

Наиболее ценной информацией, которую следует использовать при оценке опухолей почек, является оценка их способности к прогрессированию. Это не та информация, которую можно точно узнать с помощью **биопсии**. Однако есть одно исключение из этого правила — выполнение биопсии перед чрескожной аблацией (неинвазивное разрушение опухоли с помощью различных физических энергий), когда биопсия является единственным методом «необходимого доказательства» для лечения рака, поскольку опухоль не удаляется, как при классических хирургических вмешательствах, и не может быть исследована патологоанатомом.

Визуализация опухолей почек при VHL

Наблюдая за почками, команда медицинских работников работает над тем, чтобы обнаружить и дать оценку свойствам кист или опухолей.

MPT является лучшим методом скрининга таких изменений в почках, так как не связана с ионизирующей радиацией. Метод обеспечивает безопасность при регулярных исследованиях и обладает высокой точностью, обнаруживая даже те опухоли, которые расположены внутри кисты. У врачей есть возможность следить за плотностью тканей опухоли, их положением, размером и скоростью роста. Гадолиниевый контраст, используемый при MPT, не вредит почкам и может быть использован у всех пациентов, кроме беременных или находящихся на диализе. Компьютерная томография имеет схожие возможности выявления поражений почек и иногда используется вместо MPT. При разумном использовании доза облучения при КТ не вызывает проблем у взрослых. Нужно помнить, что MPT нельзя использовать у пациентов с кардиостимуляторами или любыми металлическими имплантами, а также в случаях клаустрофобии, когда требуется анестезия для проведения исследования.

Люди со сниженной функцией почек нуждаются в защите от любых побочных эффектов контрастных веществ на основе йода, используемых для КТ. Основная цель состоит в том, чтобы у пациента было достаточно жидкости в организме, чтобы своевременно выделить с мочой контрастное вещество. Как правило, **йодсодержащий контраст** для КТ может быть использован при расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 40 мл/мин или выше. Радиолог может предпринять определенные меры безопасности, в зависимости от внутрибольничных протоколов.

У пациентов, которые уже находятся на диализе, как правило, безопасно использовать КТ с йодсодержащим контрастным веществом, но они должны пройти диализ в течение 24 часов после этого, чтобы свести к минимуму возможные осложнения. Альтернативой является МРТ без контраста с различными последовательностями (T1, T2 и др.), которые могут помочь частично компенсировать отсутствие контраста.

Критерии использования гадолиния в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

- Пациенты с расчетной СКФ менее 60 и более 30 мл/мин — введение 1 литра физиологического раствора за час до того, как будет произведена внутривенная инъекция контрастного вещества.
- Контрастное вещество не используется, если расчетная СКФ менее 30 мл/мин.
- Для тех, кто находится под длительным наблюдением и имеет расчетную СКФ более 60 мл/мин, используется полная доза гадолиния, для расчетной СКФ 30–60 мл/мин вводится ½ (половина) дозы контрастного вещества.
- Пациентов с почечной недостаточностью (оценочная СКФ менее 30 мл/мин) можно наблюдать без использования контрастных веществ с помощью не-контрастной МРТ.

Важно, чтобы вы понимали эти медицинские условия, о которых беспокоятся ваши врачи. Это позволит вам принять участие в определении правильных сроков и методов лечения. Не стесняйтесь получать второе мнение.

Различие между кистой и опухолью может быть спорным в зависимости от четкости изображения и опыта рентгенолога, который исследует опухоли VHL. Даже среди экспертов могут быть разногласия. Это та область, где мнение одного или нескольких врачей со значительным опытом работы с VHL может иметь огромное значение. Проведенные исследования можно отправить врачу-консультанту в любую точку, даже в другую страну. Свяжитесь с VHL Alliance для получения помощи в поиске эксперта, который может помочь вам, или посетите vhl.org/ccc, чтобы найти клинический центр VHL рядом с вами.

Лечение VHL-ассоциированных заболеваний почек

Если обнаруженная опухоль почки имеет большие размеры, меняет форму или прогрессирует в процессе наблюдения за ней, то врачи, которые вас наблюдают, могут рекомендовать хирургическое лечение.

Не все опухоли почек требуют немедленного хирургического вмешательства.

Основываясь на таких характеристиках, как плотность, размер, форма и расположение опухоли, наблюдающие вас врачи порекомендуют либо повторение

визуализирующих тестов (КТ и МРТ), либо вмешательство с хирургической резекцией (удалением) или аблацией опухоли. Кисты, как правило, не считаются абсолютным показанием для операции, даже если они имеют большие размеры. В тех редких случаях, когда опухоль развивается в стенке кисты, важно следить за размером этой солидной опухоли, а не самой кисты.

Наилучшей практикой в наблюдении за пациентами с VHL является минимизация количества операций при одновременной профилактике метастазирования, чтобы позволить почкам продолжать нормально функционировать.

Оперативное лечение рекомендуется, когда размер самой большой опухоли приближается к 3 см. Эта тактика известна как «правило трех сантиметров» (скорее, руководство, чем правило). Это связано с результатами исследований, демонстрирующих, что до момента достижения опухолью размеров 3 см вероятность метастазирования практически отсутствует.

В дополнение к этому правилу врачи будут оценивать изменение размера опухоли с течением времени, чтобы определить скорость ее роста. Более быстрый темп роста может указывать на необходимость хирургического вмешательства для удаления небольшого новообразования.

Опухоли, как правило, растут поэтапно, с периодами медленного роста, за которыми следуют периоды быстрого прогрессирования. Изучая рост опухоли в течение ряда лет, NIH (Национальный институт здоровья США) обнаружил, что средняя скорость роста составляет 3–4 мм в год и, как правило, увеличение диаметра более чем на 5 мм в год считается ускоренным.

Решение о том, когда и в каком объеме проводить операцию, должна принимать вся мультидисциплинарная команда. Эти обсуждения должны проходить в присутствии пациента и обязательно с предоставлением всей информации. Точка зрения каждого участника, расположение, количество опухолей, состояние здоровья пациента и его желание избавиться от новообразования играют определенную роль в принятии решения.

Почечно-заместительная терапия (пересадка почки)

Обычно в тех случаях, когда единственную почку необходимо удалять, пациенты с VHL являются хорошими кандидатами на трансплантацию. Поскольку новая почка имеет генетическую структуру донора с двумя здоровыми копиями гена VHL, она не подвержена риску развития VHL-ассоциированных опухолей. Иммуносупрессия при трансплантации не приводит к увеличению риска образования VHL-ассоциированных опухолей в других органах.

Большинство центров трансплантации требуют, чтобы у пациента не было проявлений внепочечного рака по крайней мере в течение 2 лет, прежде чем его клинический случай рассмотрят для проведения трансплантации, даже если донор доступен. Если вы рассматриваете возможность трансплантации, лучше

всего встретиться с командой трансплантологов и заранее обозначить свои ожидания.

Как жить нормальной жизнью с нарушенной функцией почек

Современное ведение и лечение опухолевых поражений VHL в почках позволяет большинству пациентов сохранять нормальную функцию почек на протяжении всей жизни. Команда врачей делает все возможное, чтобы сохранить функцию ваших почек. Однако, если у вас были операции или другие процедуры на почках или если само количество почечных кист и опухолей влияет на общую функцию почек, у вас может ухудшиться их функция (возникнет так называемая хроническая болезнь почек, или ХБП).

Агрессивное лечение диабета и высокого артериального давления очень важно, поскольку эти два состояния являются самыми большими угрозами для функции почек.

Уделять внимание диете и питанию важно в вопросе здоровья людей с пониженной функцией почек, но для того, чтобы вести здоровый образ жизни, требуется нечто большее, чем просто хорошее питание.

Вот данные с сайта National Kidney Foundation (kidney.org) — топ-10 советов для нормальной жизни с хронической болезнью почек (ХБП):

1. Учитесь этому и живите этим. Узнайте все, что вы можете, о ХБП, а затем ведите такой образ жизни, который будет способствовать оптимальному здоровью и хорошему самочувствию.
2. Верьте в себя. Наличие ХБП — это вызов, но вера в себя может помочь вам одержать победу. Вы можете это сделать.
3. Будьте адвокатом для самого себя. Хорошая осведомленность поможет вам требовать и получать лечение, которое отвечает вашим интересам.
4. Следите за своими тестами. Поскольку ХБП является прогрессирующим заболеванием, вы должны постоянно следить за своими симптомами и быть в курсе всех результатов анализов. Таким образом вы сможете сопоставить лечение и образ жизни с симптомами и стадией почечной недостаточности.
5. Действуйте уже сейчас, возьмите все под свой контроль. Если вы рассматриваете возможность пересадки почки, пройдите обследование и обратитесь в центр трансплантологии. Кроме того, следуйте рекомендациям своего врача на этом пути.
6. Развивайте прочные и стабильные отношения. Потратьте время, чтобы наладить связь со всеми членами вашей медицинской команды. Это поможет вам вести углубленные беседы и задавать сложные вопросы. Кроме того, обяза-

тельно развивайте свои личные отношения и создавайте прочную сеть поддержки друзей и родных.

7. Тренируйтесь и правильно питайтесь. В дополнение к медикаментозному лечению и соблюдению режима вы должны сделать ежедневные физические упражнения и здоровое питание своими приоритетами. В противном случае вы рискуете ускорить течение своего заболевания.
8. Признайте, что работа для вас полезна. Если вы работаете или занимаетесь волонтерством, осознайте, что ваша занятость позволяет чувствовать себя компетентным и продуктивным, положительно влияет на ваше общее благополучие. Конечно, вам может потребоваться сокращенный график или неполный рабочий день, но поддержание рабочего режима должно помочь вам оставаться в привычной среде и повысить качество вашей жизни.
9. Составьте план. Поскольку ХБП — это хроническая проблема, вам нужен план на будущее. Знайте свои варианты лечения и продумайте, какие из них подойдут вам лучше всего. Потратите время, чтобы определиться, какие варианты вы бы могли и хотели использовать, если ваше состояние ухудшится или симптомы изменятся.
10. Сделайте все вышеперечисленное приоритетом, чтобы наслаждаться каждым днем. Контроль над своим здоровьем позволит вам чувствовать себя лучше. Признайте, что чувство силы и хорошее самочувствие позволит вам заниматься тем, что вы любите больше всего. Поэтому каждый день обязательно находите время именно на это!

Советы по диете при сниженной функции почек или почечной недостаточности

Если у вас хроническое заболевание почек, вам нужно будет внести изменения в свой пищевой рацион, в том числе:

- ограничить жидкость в некоторых случаях;
- использовать низкобелковую диету;
- ограничить содержание в пище соли, калия, фосфора и других электролитов;
- восполнять достаточное количество калорий, если вы теряете вес.

Рекомендуемая вам диета может со временем изменяться, если ваша хроническая болезнь почек будет прогрессировать; хуже, если вам понадобится диализ.

Нефролог (специалист по консервативному лечению заболеваний почек) может оказать помощь в поддержании функции почек и назначить лекарства для лече-

ния некоторых диетологических проблем, а диетологи дадут полезные рекомендации относительно того, каких продуктов следует избегать.

Причина для специальной диеты

Цель этой диеты — поддерживать баланс электролитов, минералов и жидкости у пациентов с хроническими заболеваниями почек или находящихся на программном диализе. Пациенты, которые находятся на диализе, нуждаются в этой специальной диете, чтобы ограничить накопление вредных продуктов обмена в их организме. Эти продукты обмена также могут накапливаться между процедурами диализа.

Большинство диализных пациентов мочатся очень мало или вообще не мочатся. Ограничение жидкости между процедурами очень важно. Без возможности выводить жидкость она будет накапливаться в организме, в том числе в сердце, легких и нижних конечностях.

Рекомендации по питанию

Попросите направление к диетологу для получения информации о диете при заболеваниях почек. Некоторые диетологи специализируются на почечной диете. Они помогут составить диету с ежедневным потреблением достаточно большого количества калорий, чтобы сохранить ваше здоровье и предотвратить негативное влияние заболевания на ваш организм.

Углеводы

Если у вас избыточный вес или диабет, вам может потребоваться ограничение количества и типа потребляемых углеводов. Это самый важный шаг, который вы можете и должны сделать для своего здоровья. Поговорите со своим врачом, медсестрой и диетологом.

Углеводы являются хорошим источником энергии для вашего организма. Если ваш лечащий врач рекомендовал вам низкобелковую диету, вы можете заменить калории фруктами, хлебом, крупами и овощами. Эти продукты — источники энергии, а также клетчатки, минералов и витаминов.

Жиры

Жиры могут быть хорошим источником калорий. Обязательно используйте мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры, чтобы защитить ваши артерии. Поговорите со своим врачом, медсестрой или диетологом о жирах и холестерине, которые могут увеличить риск возникновения проблем с сердцем.

Белок

Диеты с низким содержанием белка могут быть полезны перед началом диализа. Ваш врач или диетолог может порекомендовать умеренную белковую диету (1 г белка на килограмм массы тела в день).

Как только вы начнете диализ, вам нужно будет есть больше белка. На самом деле, можно рекомендовать высокобелковую диету с мясом рыбы, птицы, свинины или яйцами во время каждого приема пищи.

Люди, находящиеся на диализе, должны есть 240–300 г высокобелковой пищи каждый день.

Ваш врач, диетолог или медсестра могут предложить добавить в ваш рацион яичные белки, порошок яичного белка или протеиновый порошок.

Кальций и фосфор

Полезный совет: используйте немолочные сливки и рекомендуемые заменители (миндальное, рисовое и соевое молоко) вместо коровьего молока, чтобы снизить количество фосфора в вашем рационе.

Даже на ранних стадиях хронической болезни почек уровень фосфора в крови может быть слишком высоким. Это может вызвать хронический зуд и привести к снижению уровня кальция в крови, что, в свою очередь, приводит к вымыванию кальция из ваших костей и делает их слабыми и склонными к переломам.

Вам нужно будет ограничить количество молочных продуктов (молоко, йогурт, сыр), которые вы едите, потому что они содержат большое количество фосфора.

Некоторые молочные продукты или их заменители содержат меньше фосфора, в том числе маргарин, сливочное масло, сливочный сыр, жирные сливки, сыры рикотта и бри, шербет и другие.

Фрукты и овощи содержат лишь небольшое количество фосфора, но могут содержать большое количество калия (см. ниже).

Возможно, вам придется принимать добавки кальция и витамина D для предотвращения развития остеопороза и контроля баланса кальция и фосфора в вашем организме. Если изменений в диете для снижения уровня фосфора недостаточно, ваш врач может порекомендовать связывающие фосфор вещества.

Жидкости

На ранних стадиях хронической болезни почек вам не нужно ограничивать количество выпиваемой жидкости. По мере прогрессирования заболевания почек или при необходимости диализа возникает необходимость контролировать потребление жидкости. Она может накапливаться в организме в промежутках между сеансами диализа. Слишком большое количество жидкости может спровоцировать неотложную ситуацию, требующую немедленной медицинской помощи.

Ваш врач или медсестра по диализу сообщат вам, сколько вы должны пить каждый день. Не ешьте слишком много продуктов, содержащих большое количе-

ство воды, таких как супы, желатиновые десерты, мороженое, виноград, дыни, салат, помидоры и сельдерей.

Советы по предотвращению жажды:

- избегайте соленой пищи;
- заморозьте сок в лотке для кубиков льда и ешьте его, как эскимо (необходимо вести подсчет кубиков льда в своем ежедневном питьевом рационе);
- оставайтесь в тени или в прохладном месте в жаркие дни;
- используйте маленькие чашки или стаканы и переверните свою чашку вверх дном после того, как вы ее опустошите.

Соль (натрий)

Полезный совет: соль не единственный способ сделать вашу еду вкусной.

Снижение содержания натрия в вашем рационе помогает вам контролировать повышение артериального давления, избавляет вас от жажды и не позволяет организму удерживать лишнюю жидкость. Вероятно, вам придется придерживаться диеты с низким содержанием соли.

Ищите эти слова на этикетках продуктов питания:

- низкий уровень натрия;
- без добавления соли;
- sodium-free;
- сниженное содержание натрия;
- несоленый.

Проверьте все этикетки, чтобы узнать, сколько соли или натрия содержится в продуктах, и найдите те, в которых содержится менее 100 мг соли на порцию. Избегайте продуктов, в которых соль указана в начале списка ингредиентов.

Попробуйте свежие или сушеные травы и специи вместо поваренной соли, чтобы усилить вкус пищи. Кроме того, попробуйте добавить немного острого соуса или выжать лимонный сок для аромата.

Не используйте соль при приготовлении пищи и уберите солонку со стола. Не используйте заменители соли, потому что они содержат калий. Людям с хроническими заболеваниями почек также необходимо ограничить потребление калия.

Калий

Нормальный уровень калия в крови помогает поддерживать стабильное сердцебиение (ритм сердечных сокращений). Однако слишком много калия может накапливаться при плохой работе почек. Могут возникнуть опасные нарушения сердечного ритма (аритмия), которые чреваты летальным исходом.

Калий содержится во многих продуктах, включая фрукты и овощи.

При употреблении фруктов:

- выбирайте персики, виноград, груши, вишни, яблоки, ягоды, ананасы, сливы и мандарины;
- ограничите или исключите апельсины и апельсиновый сок, нектарины, киви, изюм или другие сухофрукты, бананы, мускусную дыню, мускатную дыню, чернослив и нектарины.

При употреблении овощей:

- выберите брокколи, капусту, морковь, цветную капусту, огурец, баклажан, зеленую фасоль, салат, лук, перец, кress-салат, кабачки и желтые кабачки;
- ограничите или избегайте употребления спаржи, авокадо, картофеля, помидоров или томатного соуса, кабачков, тыквы и вареного шпината.

Железо

У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью часто встречается анемия, и они обычно нуждаются в добавках железа или диете, содержащей продукты с высоким уровнем железа (печень, говядина, свинина, курица, фасоль, обогащенные железом злаки). Поговорите со своим врачом, медсестрой или диетологом о том, не снижен ли у вас уровень железа и нужно ли вам добавлять его в свой рацион.

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ VHL

Сетчатка

Сетчатка — это светочувствительная ткань глаза, выстилающая внутренний слой глазного яблока, похожая на пленку в камере. Хрусталик глаза проецирует изображение на сетчатку, где оно преобразуется в химические сигналы клетками, известными как палочки и колбочки. Эти сигналы передаются в мозг через зрительный нерв, где они преобразуются в узнаваемый образ. Диск зрительного нерва — это место в задней части сетчатки, где она переходит в зрительный нерв. Макула — это небольшая овальной формы пигментированная область центра сетчатки, отвечающая за высокую остроту зрения, используемую для чтения, цветового восприятия и центрального зрения в ярких условиях. В биологическом

развитии человека сетчатка формируется как часть мозга, поэтому она считается частью центральной нервной системы (ЦНС).

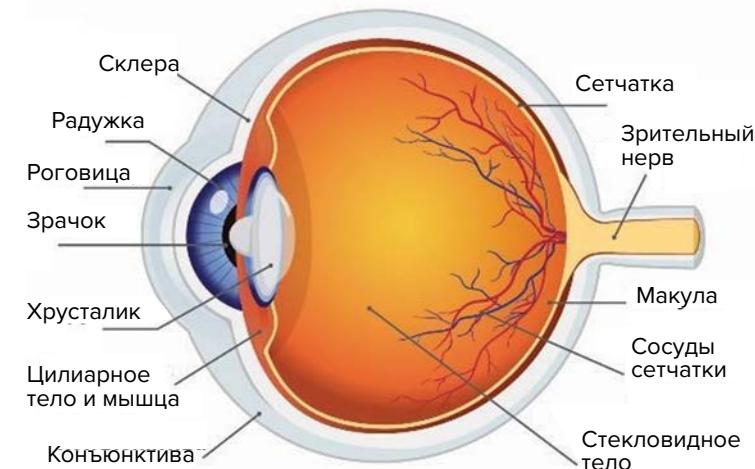


Рис. 8. Схема глаза

Гемангиобластомы сетчатки

Гемангиобластомы сетчатки — это опухоли в сетчатке, вызванные неконтролируемым ростом истонченных и неправильно сформированных кровеносных сосудов. Они являются одним из наиболее распространенных проявлений VHL, затрагивая около 60% таких пациентов, и часто являются одним из самых ранних проявлений.

Симптомы

Просачивание или кровотечение из гемангиобластомы могут привести к отслоике сетчатки и потере зрения, поэтому раннее лечение и тщательное наблюдение очень важны. Сетчатку необходимо регулярно осматривать, так как нелеченые или частично леченые гемангиобластомы, которые неактивно кровоточат или продуцируют жидкость, могут стимулировать рост *фиброзной ткани* в глазу, что также может угрожать зрению.

Наблюдение

Не все офтальмологи знакомы с VHL, поэтому лучше иметь дело со специалистом, который знаком с этим заболеванием и достаточно квалифицирован для проведения тщательного расширенного (Dilated) обследования сетчатки с помощью непрямого офтальмоскопа. Рекомендации по активному наблюдению пациентов

с VHL (vhl.org/surveillance-guidelines) требуют расширенного обследования сетчатки офтальмологом, специалистом по сетчатке или офтальмоонкологом, знакомым с VHL, каждые 6–12 месяцев начиная с 1-го года жизни. Начиная с 30 лет эти расширенные обследования сетчатки можно проводить 1 раз в год. Во время осмотра врач будет использовать увеличительные линзы, чтобы просмотреть сетчатку во всех квадрантах. У маленьких детей, которые не способны выдержать обследование, можно использовать наркоз. Фотография на фундус-камере и **флуоресцентная ангиография** также могут стать ценными диагностическими инструментами, но они не должны заменять расширенного обследования сетчатки специалистом, имеющим опыт в проявлении VHL на сетчатке. Выявление и лечение поражений сетчатки на ранних стадиях чрезвычайно важно. Новые гемангиобластомы могут возникать на протяжении всей жизни, поэтому регулярное наблюдение для выявления и лечения ранних стадий заболевания крайне важно.

Лечение

К счастью, гемангиобластомы сетчатки можно эффективно лечить, если делать это правильно и своевременно. При необходимости в лечении могут быть задействованы специалист по сетчатке или офтальмоонколог. Целью лечения является уничтожение гемангиобластомы, пока она еще настолько мала, что не влияет на зрение пациента. Несмотря на то что для лечения гемангиобластом сетчатки используется несколько методов, наиболее распространенными являются лазерная терапия (световая энергия) и криотерапия (замораживание). Выбор метода зависит от размера, локализации и проявления поражения. Как правило, мелкие очаги можно лечить более успешно и с меньшим количеством осложнений, чем крупные. Лазерная терапия наиболее эффективна при небольших опухолях, расположенных на периферии, в то время как образования среднего размера или локализующиеся ближе к центру лучше реагируют на криотерапию. Нет единого мнения о том, как лечить большие поражения. Хотя известно, что фотодинамическая терапия, представляющая тип «холодного лазера» и связанная с внутривенным введением фотосенсибилизатора, может быть эффективна. Витреоретинальная хирургия может быть необходима, если в результате роста гемангиобластомы или сморщивания фиброзной ткани возникла отслойка сетчатки. Поражения на зрительном нерве или вблизи него очень трудно успешно лечить, не повреждая сам зрительный нерв. На самом деле, если они не влияют на зрение, их следует просто наблюдать. Среди врачей нет единого мнения о наилучшем подходе к лечению, если опухоль начинает продуцировать жидкость и влиять на зрение. К счастью, эти очаги, как правило, растут медленно и их часто можно наблюдать годами. Свяжитесь с VHLA для получения последних рекомендаций. Национальный институт глаза (nei.nih.gov) и Национальная медицинская библиотека (nlm.nih.gov) также являются отличными ресурсами для новых стандартов и методов лечения.

VHL В НАДПОЧЕЧНИКАХ

Надпочечники — это парные железы, расположенные над почками, размерами примерно $3 \times 2 \times 2$ см каждый (рис. 9). Они вырабатывают следующие гормоны, которые участвуют в регуляции критических для организма функций:

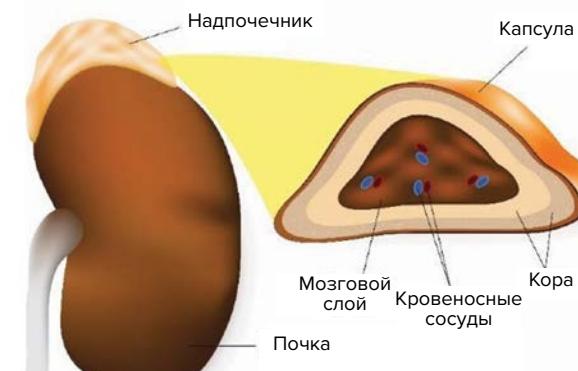


Рис. 9. Схематическое изображение надпочечников и их среза: рисунок показывает относительное расположение этих органов

- **Катехоламины.** Это преимущественно адреналин, но также некоторое количество норадреналина. Адреналин отвечает за ответ типа «бей или беги» при стрессе (также известен как эпинефрин — основной катехоламин, производимый надпочечниками).
- **Глюкокортикоиды.** Самый важный глюкокортикоид — это кортизол. Он способствует регулированию сахара в крови, кровяного давления, обмену жиров и белков и деятельности иммунной системы. Кортизол известен как гормон стресса.
- **Минералокортикоиды.** Самый важный минералокортикоид — это альдостерон. Он работает преимущественно в почках, поддерживая солевой и водный баланс в организме. Это важно для поддержания артериального давления и нормального функционирования сердечно-сосудистой системы.
- **Андрогены надпочечников.** Это предшественники половых гормонов (т.е. тестостерона и эстрогенов).

Феохромоцитомы (ФХЦ) и параганглиомы (Pheochromocytomas and Paragangliomas, PPGLs)

VHL связан с обычно доброкачественным типом опухоли, возникающей в надпочечниках, называемой феохромоцитомой (pheochromocytoma). Такого рода опухоли чаще возникают в одних семьях и реже — в других. У пациентов с VHL

они редко бывают злокачественными (менее 7% случаев). В случае раннего выявления эти опухоли редко вызывают проблемы, но они потенциально летальны, если их не лечить. Это становится реальной проблемой при повышении уровня стресса (операции, происшествия, роды и пр.).

ФХЦ, которые развиваются за пределами надпочечников, называются параганглиомами (paras) и очень редки даже у пациентов с VHL. Параганглиомы могут образовываться в любом месте *симпатической нервной системы*, включая пространство вдоль линии, соединяющей пах и мочку уха с каждой стороны. Для их обнаружения могут потребоваться разнообразные исследования.

Доказано, что опухоли надпочечников у пациентов с VHL встречаются в четыре раза чаще, чем предполагалось ранее. Даже семьи, в которых раньше не было ФХЦ, важно обследовать на их наличие. Во Франции в одной большой семье, в которой не было проявлений ФХЦ в трех поколениях, сейчас они есть в двух ветвях этого семейства.

Симптомы

Основным клиническим симптомом ФХЦ является высокое артериальное давление (АД), особенно внезапно поднимающееся (пиковое) АД, повышающее нагрузку на сердце и сосуды, потенциально опасную в отношении развития инфаркта миокарда или мозга. Однако у некоторых пациентов давление может быть нормальным, несмотря на наличие опухоли. У больных может быть головная боль, нерегулярное или учащенное сердцебиение или то, что ощущается как паническая атака, страх, тревога или гнев. Может быть обильное потоотделение, озноб, приступы жара или холода, боль в животе или необъяснимая потеря веса. Всем пациентам с VHL рекомендован регулярный скрининг для исключения ФХЦ.

Исследования на феохромоцитому

Исключительно важно тестирование на ФХЦ до операций по любому поводу, равно как и перед родами. Оба эти стрессовые события при недиагностированной опухоли чрезвычайно опасны. Если врачи знают о наличии ФХЦ, они могут предпринять профилактические действия, обеспечивающие безопасность пациента и нерожденного ребенка.

Традиционных анализов крови или мочи, измеряющих только катехоламины, недостаточно для того, чтобы обнаружить большинство феохромоцитом. Для того чтобы их диагностировать, делается первичный биохимический анализ для определения уровня метанефрина в крови или моче. Наиболее чувствительным является исследование уровня свободного метанефрина в плазме крови. Этот тест заключается в исследовании уровня метанефрина (метаболита адреналина) и норметанефрина (метаболита норадреналина) в пробе крови. Более широко распространено фракционированное 24-часовое исследование мочи на свобод-

ные метанефрины, которое заключается в сборе мочи, выделенной за 24 часа, и исследовании ее на метанефрин и норметанефрин.

Определение норметанефрина более важно, т.к. ФХЦ при VHL обычно не производят адреналин или его метаболит (производное) метанефрин в значимых количествах. Исследование на концентрации *метокситирамина* (methoxytyramine), метаболита дофамина, может быть полезно для оценки наличия и количества метастазов, хотя только 17% ФХЦ производят дофамин при VHL. Если требуется дополнительная информация или если результаты анализов крови и мочи отрицательны при наличии симптомов ФХЦ, могут быть использованы методы лучевой диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ и пр.).

Стандарты исследования на феохромоцитому и параганглиому (PPGLs)

Ниже представлены клинические рекомендации, одобренные Эндокринным обществом (Endocrine Society) для исследований на наличие феохромоцитом и параганглиом (PPGLs):

- **Наблюдения за PPGLs должны всегда включать измерение метанефрина плазмы (полученного из анализа крови) или фракционированного метанефрина мочи (полученного из анализа мочи).**
- **Для получения анализа крови** рекомендуется, чтобы пациент лежал на спине минимум 20–30 минут от момента между введением иглы и моментом взятия крови. Исследования показали, что забор крови в сидячем положении чаще дает ложноположительные результаты. Причиной этого является то, что вертикальная позиция стимулирует освобождение катехоламинов периферическими нервами и надпочечниками. Положение сидя приводит к повышению уровня метанефринов в крови по сравнению с положением лежа на спине.
- **Для анализа пробы крови** верхнее значение референсного интервала (результат теста, показатель выше которого означает наличие ФХЦ) должно определяться при тестировании лежа, но не сидя, для минимизации возможности получения ложногативных результатов (т.е. возможности пропустить существующие PPGLs).

Анализы выполняются методом *жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической или электрохимической регистрацией* (*liquid chromatography with mass spectrometric, or electrochemical detection (LC-MS/MS)*) и использованием норм положения лежа для анализа плазмы. Все положительные тесты должны быть отслежены, что включает проведение повторных биохимических исследований (например, клонидинового (*clonidine*) теста, или КТ, или МРТ (если КТ недостаточно информативно)).

При VHL необходимо только определить повышение уровня норметанефрина. В плазме взрослых пациентов с VHL подозрения должно вызывать повышение

ние его уровня выше 112 пикограмм/мл (0,61 наномоль/л — верхний предел, установленный Национальным институтом здоровья США (NIH)). Любое превышение уровня в 400 pg/mL (2,2 nmol/L) в образце плазмы у лежащего и расслабленного пациента (вне стресса), не принимающего антидепрессантов, означает практически 100%-ную вероятность присутствия ФХЦ, что нужно документировать методами визуализации (КТ, МРТ). Между этими уровнями вероятность наличия опухоли возрастает при увеличении показателей первичного теста и исследований в процессе наблюдения, например при использовании методов визуализации или клонидинового теста.

Если эти биохимические тесты указывают на наличие опухоли, но ее не удается обнаружить на КТ и (или) МРТ, может быть использована сцинтиграфия с *MIBG* (метайодобензилгуанидином) или ПЭТ/КТ. Эти исследования помогут обнаружить ФХЦ даже за пределами надпочечников.

Согласно данным исследований Национального института здоровья США, различные исследования в разной степени успешны в обнаружении феохромоцитом или параганглиом:

- 18F-FDA PET обнаруживает PPGLs в 75–92% случаев;
- 18F-FDOPA PET — в 67–93%;
- 123I-MIBG — в 67–86%;
- 18F-FDG PET — в 83–93% (в надпочечниках — 67%);
- сцинтиграфия с октреотидом выявляет меньше 50% таких опухолей. Имейте в виду, что сканирование с октреотидом скоро будет заменено ПЭТ/КТ с галлием (68Ga-DOTA TATE).

Выбор метода исследования часто делается на основании доступности определенной технологии в конкретном центре. Однако важно знать, что, если использованный в данном центре тест не обнаружил ФХЦ, существует шанс того, что опухоль все же есть, но не была обнаружена этим методом. В этом случае нужно запрашивать второе мнение у экспертов по VHL или феохромоцитому.

Подготовка к исследованиям на феохромоцитому

Точность выявления активности ФХЦ с помощью анализов мочи и крови в значительной степени зависит от вашего сотрудничества при подготовке к анализу. Исследования наиболее надежны, когда двум вопросам уделено особое внимание: диете до анализов и хранению анализа мочи от начала сбора до окончания ее изучения в лаборатории.

Для надежного измерения свободного метанефрина плазмы и мочи специальная диета не требуется. Исследование плазмы или мочи на 3-метокситирамин (3-methoxytyramine) требует диеты с низким содержанием катехоламинов для

предотвращения ложнопозитивных результатов. Катехоламины могут содержаться во фруктах (в бананах, например), фруктовых напитках и орехах.

В то время как убедительных данных о том, что регулярное употребление табака или алкоголя может влиять на результаты тестов, нет, нужно избегать употребления кофеина, т.к. в некоторых случаях это приводит к ложноположительным результатам. Некоторые лекарства способны также влиять на результаты исследований, в частности применение антидепрессантов может приводить к ложноположительным результатам. Обязательно сообщите врачу или медсестре о лекарствах, которые вы принимаете. Если это возможно, тестирование на ФХЦ лучше проводить до начала приема каких-либо медикаментов.

Специальные инструкции могут слегка различаться в разных центрах в зависимости от принятых методов исследования. Внимательно следуйте этим инструкциям во избежание получения ложных результатов.

Подготовка к анализам крови

Процедура обычно занимает 45 минут. Важно, чтобы вы находились в состоянии покоя за 20–30 минут до забора крови. Это позволит обеспечить точность результата. Возьмите что-нибудь с собой, чтобы занять себя и расслабиться, когда вас попросят полежать на столе в течение 20 минут после введения иглы до начала забора крови.

| | Верхний предел | |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Норметанефрин | Метанефрин |
| Мальчики (возраст 5–18 лет) | 97 pg/mL (0,53 nmol/L) | 102 pg/mL (0,52 nmol/L) |
| Девочки (возраст 5–18 лет) | 77 pg/mL (0,42 nmol/L) | 68 pg/mL (0,37 nmol/L) |

Таблица 4. Опубликованные верхние пределы референсных интервалов концентрации метанефринов плазмы у детей (из образцов, полученных в лежачем положении с введенной в вену иглой). Референсные интервалы для каждой лаборатории могут различаться из-за отличий в обработке образцов

Если возникает проблема влияния на результат принимаемых лекарств, важно, чтобы лаборатория использовала методику LC-MS/MS при анализе образцов для того, чтобы достичь максимальной чувствительности и избирательности при выявлении фракционированных метанефринов, особенно норметанефрина.

Подготовка к 24-часовому исследованию мочи Pro Tip: не начинайте собирать мочу в пятницу или субботу. Образец должен быть доставлен в лабораторию в рабочий день, в таком случае он будет исследован соответствующим образом.

- Начинайте собирать мочу утром. Освободите мочевой пузырь: не надо сохранять эту порцию мочи.
- Напишите дату и время на емкости. (Если в емкость добавлен консервант, будьте осторожны, чтобы он не попал на кожу. Если это произошло, немедленно промойте это место водой.)
- Сохраните мочу, выделенную за последние 24 часа, в выданной вам емкости, включая последнюю порцию, выделенную точно через 24 часа после начала сбора анализа.
- Все время храните мочу в холодильнике. Можно хранить емкость с мочой в холодильнике в бумажном пакете. Если вам нужно выйти, вы можете нести емкость в сумке или рюкзаке, она при этом должна быть обложена пластиковыми охлаждающими элементами или льдом.
- Напишите на емкости дату и время окончания сбора мочи.
- Доставьте собранную мочу и сопроводительные документы в лабораторию как можно быстрее. (Лаборатории обычно открываются рано утром или оборудованы местом, где вы можете оставить свой анализ рано утром.)

Лечение

Если требуется хирургическое лечение, то предпочтительным методом является кортекс-сохраняющая резекция надпочечника (удаление части надпочечника с сохранением его коры). Исследования показали, что сохранение даже небольшого участка коры надпочечника при необходимости операции на обоих надпочечниках позволяет лучше переносить послеоперационный период и избежать заместительной терапии стероидами. С другой стороны, нужно отдавать отчет в том, что остающаяся ткань надпочечника может привести к возникновению рецидива ФХЦ. Для лечения последнего у пациентов с VHL редко требуется удаление всего надпочечника.

В настоящее время для лечения ФХЦ используется лапароскопическая хирургия (хирургия «через замочную скважину»). При такой технике меньше риск инфицирования и быстрее восстановление после операции. Ряд хирургов использует технику одновременного удаления опухолей, расположенных в каждом из надпочечников. Вы должны обсудить лапароскопическую или роботическую хирургию с вашим врачом.

До операции медицинская команда пропишет вам блокаторы (альфа-блокаторы, в некоторых случаях с последующими бета-блокаторами), или лекарства, ингибирующие образование катехоламинов. Эти лекарства смягчают эффекты от химических продуктов опухоли и позволяют провести операцию спокойно, без развития ФХЦ-кризиса. Несмотря на то что блокаторы вызывают чувство устало-

сти, они критически важны и назначаются за две или более недель до планируемой операции.

Другим важным соображением является необходимость убедиться перед операцией в том, что анестезиолог, работающий с вашим хирургом, имеет опыт проведения анестезий пациентам с ФХЦ. Анестезиолог отвечает за поддержание нормального артериального давления во время операции. Ваш хирург должен ознакомить вас с составом операционной бригады на вашей операции.

Стратегия диеты и образа жизни при болезни надпочечников

Придерживайтесь здоровой диеты. Хронический стресс связан с повышенным уровнем кортизола — гормона стресса, который помогает регулировать уровень сахара в крови, артериального давления, метаболизм (обмен веществ) жира и белков и функционирование иммунной системы. Высокий уровень кортизола может стимулировать переедание и вести к набору веса. Сбалансированная и питательная диета снабжает организм всеми эссенциальными (незаменимыми) питательными веществами и может быть полезной для контроля за массой тела, снижения уровня стресса и улучшения функционирования.

Клинические исследования результатов ограничения калоража в течение одного месяца у женщин в возрасте 20–36 лет с ожирением, но здоровых во всех остальных отношениях, показали, что, кроме средней потери веса примерно в 5 кг (13 pounds), произошло значительное снижение артериального давления, пульса и уровня кортизола в крови, улучшение координации типа «глаза — руки» при отсутствии признаков физиологического или психологического стресса. Подберите вместе с диетологом наиболее подходящую для вас диету.

Ешьте соль и сохраняйте воду в организме. Люди, у которых удалены оба надпочечника в связи с феохромоцитомами, или пациенты с надпочечниковой недостаточностью вследствие болезни Аддисона (*Addison's Disease*) обычно нуждаются в большем содержании соли в рационе. Это связано с недостаточным содержанием альдостерона — гормона, регулирующего уровень калия и натрия в крови. Альдостерон вырабатывается в надпочечниках и без них, в организме его очень мало или нет совсем. Если уровень альдостерона становится слишком низким, организм теряет много натрия.

Люди, не вырабатывающие или вырабатывающие малое количество альдостерона, обычно называются «теряющие соль», т.к. они не могут поддерживать уровень соли (натрия) в крови. Они должны принимать препараты, замещающие альдостерон. Но даже с приемом препаратов достаточно сложно поддерживать оптимальный уровень альдостерона. Когда «теряющие соль» испытывают физическую нагрузку или долгое время пребывают под воздействием высокой температуры, существует большая вероятность потери чрезмерного количества соли с потом и мочой и высокий риск дегидратации. Иначе говоря, «теряющие соль» должны обязательно выпивать достаточное количество несладкой жидкости.

сти и употреблять достаточное количество соли во избежание этой опасной ситуации. Хороший выбор — это вода (всегда лучший вариант напитка), сeltersкая или газированная вода, чай любого типа, фруктовый сок, молоко, бульон и пр.

Избегайте простых углеводов. Кортизол выделяется надпочечниками, если снижается уровень сахара в крови. Такое возможно, когда пропущен прием пищи или питание происходит с нерегулярными интервалами.

Употребление простых или очищенных углеводов (таких, как сахар, зерновые, сиропы или белая мука) может также снижать сахар в крови, т.к. эти углеводы перевариваются и абсорбируются организмом очень быстро. Вместо постепенного повышения быстрая абсорбция простых углеводов приводит к пиковому взлету уровня сахара в крови с последующим быстрым падением. Эти быстрые подъемы и падения уровня сахара в крови ведут к повышению уровня кортизола, запускающего механизмы стрессового ответа.

Прием пищи через регулярные интервалы и употребление еды, отличной от простых углеводов, может предотвратить повышение уровня кортизола. Правильная диета важна не только для контроля сахара в крови, она сокращает пиковые подъемы уровня гормона стресса, а также уменьшает количество факторов риска заболеваний.

Ограничьте стимуляторы. Употребление стимуляторов, таких как кофе, энергетические или безалкогольные напитки, связано с ощущением стресса. Кофеин приводит к повышению выработки гормона кортизола и усилинию стрессового ответа. Таким образом, люди, подверженные хроническому стрессу, или пациенты с нарушением функции надпочечников должны употреблять кофеин умеренно или не употреблять совсем. Курение может также усиливать стресс: известно, что всасывание никотина приводит к повышению уровня кортизола.

Оставайтесь позитивными, используйте самопомощь. Известно, что низкая самооценка и одиночество повышают уровень кортизола, в то время как позитивное видение жизни и хорошая система социальной поддержки связаны с низким уровнем гормона стресса.

Сон. Известна связь между сном и уровнем кортизола: достаточный глубокий сон может несколько снижать уровень кортизола, а прерванный или недостаточный сон приводит к умеренному повышению уровня гормона стресса. По этой причине депривация (лишение) сна может быть важным фактором, ведущим к развитию стресс-зависимых заболеваний.

Лекарства. Обратите внимание на то, что, если у вас полностью удалены оба надпочечника, очень важно получать прописанную вам ежедневную дозу гидрокортизона и флудрокортизона и находиться под наблюдением эндокринолога. Эти лекарства замещают гормоны, вырабатываемые надпочечниками, поддерживают баланс жидкостей в организме, функцию почек, артериальное давление и сердечно-сосудистую систему.

ПОРАЖЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ VHL

Поражение репродуктивной системы при синдроме VHL характеризуется образованием цистаденом. Это доброкачественные опухоли, состоящие из одной или нескольких кист и имеющие большую плотность, чем простая киста. Папиллярные цистаденомы придатка яичка встречаются приблизительно у половины мужчин с VHL. У женщин с VHL возможно развитие цистаденомы широкой связки матки, которая также является доброкачественным поражением, но в некоторых случаях может вызывать боль или дискомфорт.

Проявления цистаденом при надпочечнике у мужчин

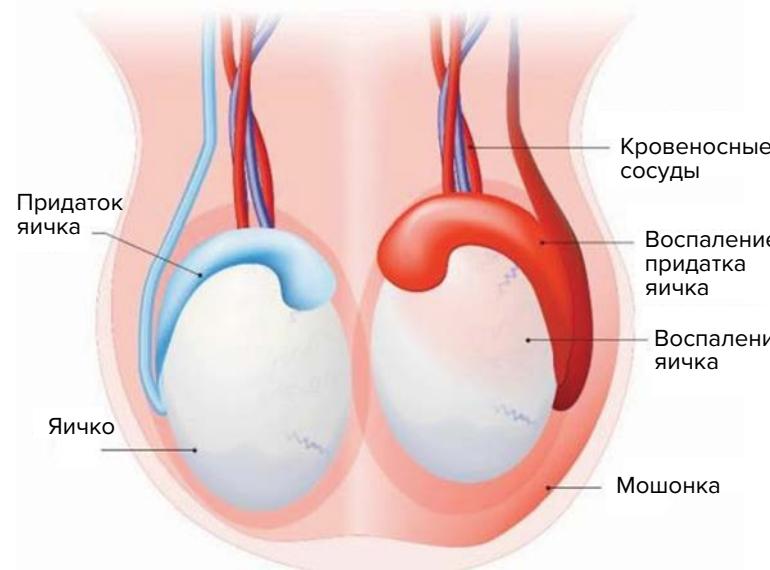


Рис. 10. Схема строения яичек, показывающая расположение придатка яичка

Придаток яичка (эпидидимис, лат. epididymis) — это парный орган, представляющий из себя спиралевидный узкий канал, который располагается сзади и сверху от яичка. Придаток переходит в семявыносящий проток, по которому сперматозиды продвигаются от яичка к предстательной железе. Придаток яичка по длине равен яичку, имеет уплощенную форму в виде буквы С.

Эпидидимис — это сложная трубчатая система, которая собирает и хранит сперму. Из придатка яичка сперматозиды проходят через семявыносящие протоки к простате, где смешиваются с семенной жидкостью, образованной семенными пузырьками. Затем сперма выводится через уретру во время эякуляции (семязвержения).

Папиллярная цистаденома придатка яичка

По статистике, у 25% мужчин (в общей популяции) может развиваться одна или несколько кист придатка яичка. Простые кисты придатка яичка чаще всего не вызывают беспокойства и являются случайной находкой при осмотре.

VHL ассоциируется с образованием определенного типа кист, известных как папиллярные цистаденомы. Папиллярные цистаденомы придатка яичка — редкое явление в общей популяции мужчин. При VHL цистаденома придатка яичка является доброкачественным процессом, может варьировать по размерам от 1 до 5 см, по расположению — в одном или обоих яичках, чаще образуя двусторонние кисты.

Симптомы

Пациенты описывают цистаденомы придатка яичка как:

- уплотнение в верхней части яичка;
- небольшую твердую шишку на придатке яичка;
- рисоподобное образование между кожей мошонки и придатком яичка;
- «камешек» в мошонке.

Обычно кисты безболезненны и не увеличиваются в размерах в течение жизни. При появлении болезненности кисты незамедлительно обратитесь к врачу, так как в редких случаях кисты могут воспаляться и осложняться самопроизвольным разрывом. Эти осложнения обычно наблюдаются у подростков, но случаются и в более зрелом возрасте.

Сексуальная функция и фертильность

Папиллярные цистаденомы придатка яичка не влияют на половую функцию. В большинстве случаев единственная проблема, связанная с цистаденомами и сексуальной функцией,— это знание о наличии кисты.

В зависимости от положения цистаденомы она может нарушать проходимость семявыносящих путей на разных уровнях, что приводит к обструктивным болезням яичка и, соответственно, к бесплодию.

Пациентам с папиллярными цистаденомами придатка яичка, желающим сохранить репродуктивную функцию, рекомендуют криоконсервирование спермы.

Наблюдение

Лучший способ отслеживать папиллярные цистаденомы придатка яичка у пациентов с синдромом VHL — это ежемесячное самообследование и самоконтроль яичек (testicular self-exam, TSE), что помогает выявлять изменения в яичках, обнаруживать уплотнения, шишки.

1. Начните самообследование сразу после горячего душа, когда кожа мошонки размягчена и расслаблена.
2. Ознакомьтесь с размером, формой и весом своих яичек.
3. Обеими руками осторожно перекатывайте каждое яичко между пальцев.
4. Определите придаток яичка, который находится сверху и сзади каждого яичка. Именно в придатке яичка могут возникать цистаденомы. Обратите внимание на их размер и форму. Запомните их размеры, чтобы в будущем проводить сравнение.
5. Обращайте внимание на неровности под кожей мошонки, новообразования по бокам яичка. Новообразования могут напоминать по форме зерна риса или иметь форму горошины.
6. Сообщите своему врачу о любой находке и изменениях.

Лечение

Цистаденомы придатка яичка можно удалять хирургическим путем. Показанием к хирургическому удалению цистаденомы является дискомфорт.

Важно отметить, что хирургическое вмешательство при цистаденоме придатка яичка не приводит к бесплодию. Однако при определенном расположении цистаденомы возможно удаление семявыносящего протока, при этом противоположная сторона будет выполнять свою функцию в прежнем режиме.

Цистаденомы придатка яичка и рак яичка

VHL не увеличивает риск рака яичек. Обнаруженные образования в виде шишки или припухлости на придатке яичка не обязательно являются раком яичка, но требуют обязательного осмотра и наблюдения врачом.

VHL в женской репродуктивной системе

Широкая маточная связка

Широкая маточная связка представляет собой вдвое сложенный лист ткани, который продолжается от брюшины и прикрепляется к матке, маточным трубам и яичникам (рис. 11). Она соединяет матку со стенками и дном малого таза. Клетки в этой области имеют сходную эмбриональную природу с придатками яичка у лиц мужского пола.



Рис. 11. Схема широкой связки матки. Широкая связка матки — это довольно большой участок ткани, который берет начало от дна матки, маточных труб и яичников, продолжаясь и переходя в брюшину малого таза

Папиллярная цистаденома широкой маточной связки

Те опухоли, которые ассоциированы с VHL и появляются на широкой маточной связке, называются папиллярными цистаденомами придатков вероятного мезонефрального происхождения (APMO — Adnexal Papillary Cystadenoma of Probable Mesonephric Origin), также известными как опухоли широкой маточной связки.

Кисты этой области довольно широко распространены в общей популяции, в то время как папиллярные цистаденомы встречаются редко. Если обнаружена киста или опухоль, локализованная на широкой маточной связке или маточной трубе, то всегда должна предполагаться VHL-ассоциированная цистаденома.

Это важно для врача при дифференциальной диагностике и профилактике гипердиагностики и необоснованного лечения доброкачественных новообразований, которые иногда расцениваются как рак яичников.

Лечение

Хотя клинические проявления для данного заболевания редки, цистаденомы широкой маточной связки могут быть хирургически удалены, если приводят к дискомфорту пациентки или повышают риски бесплодия.

Примечание. Вышеизложенная информация относится к лицам с репродуктивной системой, заложенной при рождении, и не связана с гендерной идентичностью. Трансгендераы с VHL должны наблюдаваться в соответствии с теми органами репродуктивной системы, с которыми были рождены.

Чтобы узнать больше о VHL в репродуктивной системе, особенно у трансгендеров и транссексуалов, каждый пациент с VHL может делиться своим опытом на портале MyVHL Patient Natural History Study с адресом vhl.org/MyVHL.

Планирование семьи

Семейное планирование является очень важной и личной темой для обсуждения у людей с VHL и их родителей, поскольку 50% детей унаследуют данное заболевание. Некоторые воспринимают данную информацию спокойно, другие же испытывают тревогу и страх при мысли о рисках наследования данной мутации. Разные люди по-разному реагируют и ведут себя в данной ситуации, и здесь нет правильного алгоритма действий в восприятии того, что дети могут унаследовать VHL.

Существуют различные варианты семейного планирования в семьях с VHL у обоих или одного из партнеров при рассмотрении вопроса о рождении детей. Некоторые из этих опций дают возможность появления ребенка без данного заболевания, в других случаях просто предоставляется подробная информация о беременности. Эти возможности являются исключительно свободным выбором, а не требованием для каждой отдельно взятой пары. Очевидно, что выбор партнера и решение о совместной жизни принимаются без какого-либо генетического или пренатального тестирования. Важно еще раз отметить, что вы сами выбираете, пользоваться или нет возможностями молекулярной генетики, и эти методы применимы только в случае, если вы сами их предпочнете.

Генетическое консультирование поможет вам ознакомиться со всеми доступными вариантами, чтобы принять подходящее решение для вас и вашей семьи. Генетик — это часть врачебной команды, он предоставляет информацию и поддерживает лиц и семьи с носительством генетических мутаций либо тех, кто находится в группе риска по их выявлению. Его задачей является не только дать полную информацию о генетических рисках, тестах и диагнозах, но также предоставить поддерживающее консультирование и рекомендации из других источников информации. Генетики служат главным источником информации о генетических аномалиях для других работников здравоохранения, пациентов и широкой общественности. Например, в США, для того чтобы найти генетика в вашем регионе, достаточно перейти по ссылке vhl.org/ccc (VHL Clinical Care Center), посетить сайт Национального общества генетиков (The National Society Genetic Counselors (nsgc.org)) или озвучить это в вашей медицинской организации.

Контроль рождаемости и VHL

Пока нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что противозачаточные гормональные препараты оказывают какое-либо влияние на VHL или рост опухоли, но тем не менее многие врачи не рекомендуют гормональную контрацепцию пациенткам с VHL, предлагая негормональные способы предохранения от нежелательной беременности либо использование средств с низким уровнем прогестерона. Основанием для этого служит тот факт, что гемангиобластомы, ас-

социированные с VHL, могут быть чувствительны к прогестерону, содержащемуся в оральных контрацептивах. Прогестинсодержащие внутриматочные спирали с низким содержанием прогестина также могут быть применимы в целях контрацепции. Проконсультируйтесь с доктором о том, какой из способов предохранения будет оптимальен для вас.

Предимплантационная генетическая диагностика

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД или ЭКО-ПГД) была разработана в Великобритании в 80-х годах прошлого столетия как альтернатива пренатальной диагностике. ПГД позволяет будущим родителям провести селекцию эмбриона без VHL-мутации. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) проводится в лаборатории. Через несколько дней после оплодотворения яйцеклетки от развивающегося эмбриона отщипывается одна клетка для проведения теста. Образец из одной клетки отправляется в генетическую лабораторию на анализ. Обычно тестируют материал, полученный от 4–8 развивающихся эмбрионов. Результаты определяют, какой из эмбрионов содержит мутацию VHL, а какой — нет. Какое-то количество эмбрионов, не унаследовавших мутацию, может быть перенесено в матку, и беременность протекает дальше. Эмбрионы без мутации, которые не были имплантированы, могут быть заморожены для использования в будущем. В настоящее время проводится генетическое тестирование эмбрионов, но не яйцеклеток или сперматозоидов.

Данные мероприятия необходимо предварительно планировать. Еще до начала процедуры ЭКО тест-система должна быть заранее подготовлена для анализа VHL-статуса эмбрионального материала. Для этого требуется отправка ДНК-материала в лабораторию. Если родитель с VHL ранее не проходил генетическое тестирование, то необходимы образцы от него, а иногда и от других родственников для определения типа их конкретной мутации VHL. Как только мутация VHL определена, процесс ЭКО может быть запущен. Сейчас возможно достичь генетического тестирования большинства, но не всех типов мутаций VHL. Каждый эмбрион до имплантации должен быть исследован на предмет той VHL-мутации, которая представлена у родителей.

ЭКО-ПГД может быть дорогостоящей процедурой, поэтому уточните в своей страховой компании, покрывает ли страховая сумма обследование на VHL. Важно уточнить, покрывает ли страховка оба вида помощи: репродуктивные технологии, связанные с получением эмбрионов для тестирования, и стоимость генетического анализа. Следует отметить, что для успешного завершения процесса может понадобиться несколько циклов ЭКО.

Несколько исследований в процессе получения опыта в ЭКО-ПГД показали, что это довольно сложный процесс, полный неопределенностей, и в какие-то моменты могут возникнуть трудности в принятии окончательного решения. И большое значение имеет соответствующее генетическое консультирование пар, проходящих ПГД.

Много пар с VHL прибегают к ЭКО. Если вы хотите узнать больше об этом методе, то, пожалуйста, обращайтесь в VHL Alliance или в специализированные клиники репродукции, занимающиеся экстракорпоральным оплодотворением с предимплантационной генетической диагностикой. Пожалуйста, делийтесь с нами своим опытом в ПГД на портале MyVHL Patient Natural History Study (vhl.org/MyVHL).

Беременность и VHL

До сих пор нет четкого ответа, влияет ли беременность на рост опухолей при VHL. Для людей с VHL немаловажно обсудить возможную беременность со своим лечащим доктором, в том числе то, что может произойти, если опухоль обнаружится во время беременности. Так как во время беременности не рекомендуются методы лучевой диагностики из соображений страха будущей матери или причинения вреда ребенку, лучше всего провести обследование заранее. Также важно обсудить возможные факторы риска до принятия решения о беременности.

Если пациентка с VHL уже беременна, то ей необходимо информировать своего акушера-гинеколога, чтобы он мог связаться с другими членами группы докторов, занимающихся лечением и наблюдением пациента с VHL. Следите за симптомами и обо всем сообщайте врачу. Беременность сопровождается множественными изменениями в организме, которые являются нормой при физиологической беременности, но могут вызвать особую озабоченность у женщин с VHL.

- **Рвота и головная боль:** потребуют более тщательного наблюдения, чем у большинства беременных женщин, поскольку данные симптомы могут быть связаны с наличием опухоли спинного или головного мозга. Не игнорируйте их, особенно если они длительно сохраняются или прогрессируют. Хотя утренняя тошнота, как и периодическая рвота, допустимы при беременности, всегда консультируйтесь с врачом о том, есть ли повод для беспокойства.
- **Удвоение объема циркулирующей крови:** если имеется гемангиобластома сетчатки, головного или спинного мозга, очевидно, что увеличение объема циркулирующей крови во время беременности может быть причиной увеличения опухоли в этот период. Некоторые беременные с VHL отмечают ухудшение симптомов в течение беременности с последующим их исчезновением после родов.
- **Возможность запуска прогрессирования уже существующей феохромоцитомы (ФХЦ).** Важно пройти тестирование на феохромоцитому до планирования беременности или же как можно скорее после ее наступления. Это особенно принципиально для процесса родов, так как активная феохромо-

цитома может угрожать жизни как матери, так и ребенка. Вы должны быть уверены в том, что вы проверились и перепроверились на предмет феохромоцитомы во время беременности. Симптомы феохромоцитомы могут быть неправильно интерпретированы во время беременности, и высокое артериальное давление может быть расценено как преэклампсия или иная патология, связанная с беременностью. Недиагностированная феохромоцитома повышает риски материнской смертности, которая связана со сложностями при контроле артериального давления. К примеру, подъем артериального давления может быть причиной преждевременной отслойки плаценты, которая угрожает жизни матери и плода. Феохромоцитома также может быть безопасно удалена на определенных сроках беременности, но предпочтительно прибегнуть к удалению опухоли до наступления беременности.

- Дополнительная нагрузка на позвоночник за счет массы плода:** зависит от того, какие кисты или опухоли уже имеются в позвоночном столбе, и эта дополнительная нагрузка может быть причиной ухудшения симптомов.
- Увеличение нагрузки на почки:** вы должны убедиться, что почки функционируют нормально.

Поскольку некоторые симптомы, связанные с беременностью, могут маскировать симптомы и признаки опухолей, важно знать, что происходит, до того, как эти изменения начнутся. Рекомендации, относящиеся к наблюдению беременности, включают:

- Медицинский осмотр, сбор анамнеза, а также контроль артериального давления и частоты пульса до зачатия.
- MPT брюшной полости, головного мозга и позвоночника с контрастом и без него до зачатия. Если беременность уже наступила, то MPT следует проводить БЕЗ контраста.
- Анализ на наличие феохромоцитомы до зачатия путем определения свободного метанефрина в плазме крови или в моче (суточная порция).
- Прохождение расширенного исследования сетчатки на наличие гемангиобластомы до зачатия и каждые 6–12 месяцев в дальнейшем.

Аnestезия во время родов. Теоретически есть риск разрыва спинальной гемангиобластомы при проведении анестезии, однако очень малое количество VHL-опухолей локализуется в поясничном отделе позвоночника. Поэтому, если гемангиобластома не расположена в поясничной области, риски при эпидуральной анестезии довольно низкие. Необходимо провести дополнительные методы исследования перед проведением анестезии. Некоторые анестезиологи предпочитают отказаться от эпидуральной анестезии у пациентов со спиналь-

ной гемангиобластомой. Общая анестезия считается безопасной в экстренных случаях.

Приблизительно через 2–3 месяца после рождения ребенка вам необходимо будет пройти очередное тщательное обследование для оценки любых изменений в состоянии вашего здоровья. Новые симптомы или осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) могут проявиться после родов, и поэтому пациенты с VHL должны быть внимательно осмотрены, особенно при появлении новых симптомов.

Чтобы лучше понять влияние контрацепции, беременности, родов и заместительной гормональной терапии на VHL, предлагаем вам поделиться своим опытом, приняв участие в исследовании MyVHL Patient Natural History Study, перейдя по ссылке vhl.org/MyVHL.

VHL В ОРГАНАХ СЛУХА

Эндолимфатический проток

Эндолимфатический проток проходит от внутреннего уха до задней поверхности пирамиды височной кости в основании черепа и заканчивается под твердой мозговой оболочкой в виде плоского расширения, называемого эндолимфатическим мешком (рис. 12). Эта крошечная структура заполнена эндолимфатической жидкостью и имеет тонкую систему регулирования давления, которая отвечает за баланс и равновесие. Новообразования, которые формируются в эндолимфатическом мешке за внутренним ухом, называются опухолями эндолимфатического мешка (Endolymphatic Sac Tumors, ELSTs) и встречаются примерно у 15% людей с VHL. Часто его неправильно диагностируют как болезнь Меньера — еще одно заболевание, которое возникает в результате патологии в этой области.

Наблюдение

Правила наблюдения за VHL (VHL Surveillance Guidelines (vhl.org/surveillance-guidelines)) содержат рекомендацию, согласно которой все пациенты с VHL должны каждые два года начиная с 11 лет проходить аудиограмму у аудиолога, чтобы зафиксировать состояние слуха и удостовериться, что оно не меняется. Кроме того, каждый человек с VHL после 15 лет (возраст окончательного формирования височных костей) должен пройти базовую MPT с высоким разрешением и толщиной среза внутреннего слухового прохода 1 мм. Этим исследованием следует дополнить MPT головного мозга и позвоночника у пациентов в возрасте 15–20 лет. Если вы чувствуете изменения слуха или есть другие проблемы с внутренним ухом, вам следует обратиться к отоневрологу. Пациенты, у которых никогда не было признаков или симптомов ELST, могут прекратить регулярные обследования после 65 лет.



Рис. 12. Схема внутреннего уха, показывающая эндолимфатический мешок (ELS). Иллюстрация любезно предоставлена StayWell «Анатомия внутреннего уха»

буется бригада, состоящая из нейрохирурга и отоневролога, который выполняет большое количество операций на внутреннем ухе. Иногда возникают ситуации, когда может пострадать слух, даже если опухоль не видна на МРТ. Опухоли размером всего 2 мм, обнаруженные во время операции, могут влиять на слух.

VHL В ПЕЧЕНИ

Печень — орган, расположенный в верхнем отделе живота. Она производит гормоны и вещества, участвующие в пищеварении, обмене веществ, детоксикации, хранении гликогена и разрушении эритроцитов крови. Желчь, производимая печенью, накапливается в желчном пузыре, который прикреплен к ее нижней поверхности (рис. 13).

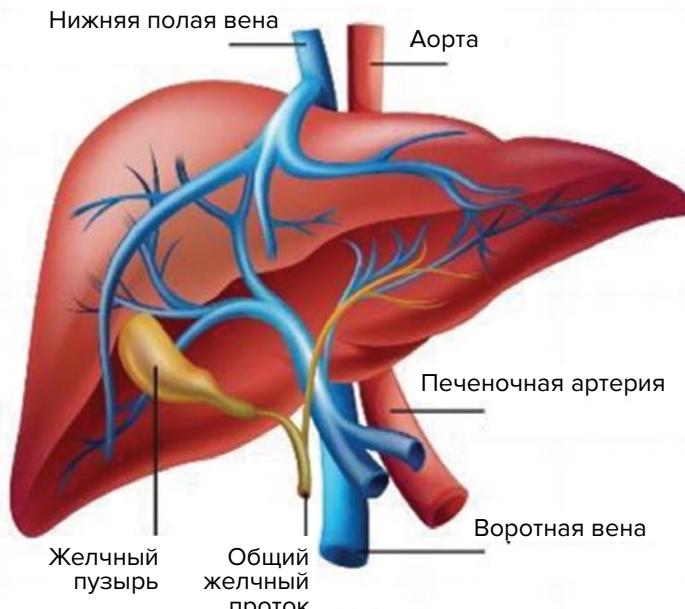


Рис. 13. Схематическое изображение печени

Симптомы

Люди с ELSTs жалуются на ухудшение слуха, начиная с незначительных изменений слуховых ощущений и заканчивая глубокой потерей слуха. Последнее может происходить внезапно или постепенно в течение нескольких месяцев. При потере слуха необходимо предпринять незамедлительные меры, если есть хоть какая-то надежда на его сохранение. После полной потери восстановить слух очень сложно. Другие симптомы могут включать звон в ушах, головокружение, ощущение наполненности в ушах или слабость мышц лица. Отмечен случай, когда хронические ушные инфекции были первым признаком ELST у 6-летнего ребенка с VHL.

Лечение

Когда ELST проявляется на МРТ, следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства, чтобы предотвратить прогрессирование заболевания и потерю слуха. Хирургическая операция остановит дальнейшие повреждения и иногда может быть проведена без нарушения слуха или равновесия. Для проведения такого деликатного микрохирургического вмешательства обычно тре-

Поражения печени, связанные с VHL

Исследования показали, что примерно у 17% пациентов с VHL будут множественные кисты в печени, называемые простыми кистами печени. Эти относительно простые образования бессимптомны и никогда не озлокачествляются. Выявляются при МРТ, КТ или УЗИ.

Примерно у 2–7% общей популяции есть простые печеночные кисты, но множественные кисты печени развиваются при определенных заболеваниях, вклю-

чая VHL, поликистоз печени и поликистоз почек. Гемангиобластомы печени очень редки, но могут возникать у пациентов с VHL.

Другие доброкачественные бессимптомные заболевания печени, не связанные с VHL, включают аденоны (3%) и гемангиомы (7%) печени. Имейте в виду, что гемангиомы печени часто наблюдаются в общей популяции и могут быть у пациентов с VHL, и эти образования не имеют отношения к истинным гемангиобластомам печени.

Участвуйте в сообществе пациентов с VHL и помогите узнать больше о печеночных заболеваниях при VHL, участвуя в MyVHL, vhl.org/MyVHL.

VHL В ЛЕГКИХ

Легкие находятся в грудной клетке и являются основными органами дыхательной системы, позволяющей людям дышать (рис. 14). Дыхание — это процесс, благодаря которому в организм поступает насыщенный кислородом воздух и выводится углекислый газ.

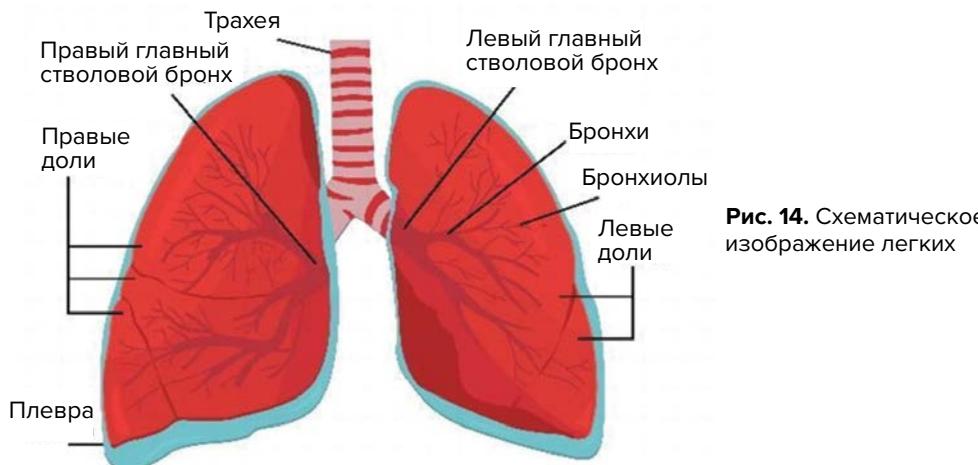


Рис. 14. Схематическое изображение легких

добропачественными, в т.ч. без признаков метастазов из других органов. Гемангиобластома легкого — возможное, но редкое проявление VHL.

К настоящему времени количество пациентов VHL с такими кистами неизвестно, было описано только несколько случаев в медицинской литературе. Пожалуйста, сообщайте об этих и других проявлениях VHL через MyVHL — vhl.org/MyVHL.

Проявления VHL в легких

При VHL в легких могут образовываться доброкачественные кисты. Когда они были впервые описаны, то в Национальном институте здоровья (National Institute of Health, NIH) были выполнены биопсии этих образований. Все кисты оказались

ЧАСТЬ 3

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ ДЛЯ СЕМЕЙ С VHL

Существует много факторов, способных повлиять на здоровье. Это важно как для пациента, так и для членов семьи. Среди таких факторов есть те, на которые мы не можем влиять,— например, возраст, генетические особенности и т.д., но есть три фактора образа жизни, которые мы можем контролировать, а именно:

1. Как много вы двигаетесь.
2. Что вы едите.
3. Как вы заботитесь о своем эмоциональном состоянии.

То, как мы ведем себя ежедневно, влияет на здоровье и самочувствие. Повышение физической активности, здоровое питание и улучшение эмоционального состояния — вот основные инвестиции в жизнь. Стремитесь к наилучшему здоровью во всех областях жизни, делая разумный и здоровый выбор. Заботьтесь о своей жизни. Нет ничего важнее заботы о себе. Каждый день находите время для физической активности, хобби и увлечений, общения с друзьями и членами семьи.

- Стремитесь к балансу между личной жизнью и работой.
- Уделите время важным отношениям в жизни.
- Просите помощи у других, если она вам необходима.
- Найдите пути снижения стрессовой нагрузки — например, через повышение физической активности и овладение техниками релаксации.
- Будьте открыты к новым вещам — например, к новым хобби и разным видам активности.
- Будьте открыты в разговорах с вашим доктором, который при необходимости может дать совет или обеспечить вас дополнительными источниками информации. Таким доктором может быть семейный врач.

Надо понимать, что изменение образа жизни — это «рабочий процесс», а изменения требуют времени. Ставьте себе небольшие и легко достижимые цели и будьте ответственны и настойчивы в их достижении.

VHL повышает риск развития онкологических заболеваний, в частности рака почки (почечноклеточной карциномы, ПКК). У человека с VHL изначально повыш

шен риск по сравнению с общей популяцией в связи с врожденными генетическими изменениями. Также было доказано, что высокие пациенты (на 10 см выше среднего роста) имеют повышенный риск развития рака почки. Факторы окружающей среды и образ жизни также вносят свой вклад в увеличение риска. Курение, артериальная гипертония и ожирение (определяется по ширине талии или индексу «талия — бедро») являются основными факторами окружающей среды и образа жизни, повышающими риск ПКК, в то время как диета, богатая овощами, с малым содержанием красного мяса снижает этот риск. Шаги в сторону здорового образа жизни и осознанный отказ от известных вредных факторов способны снизить риск онкологического заболевания до минимума.

Факторы, увеличивающие риск рака почки

Ожирение

АГ

Высокий рост

Пациент с VHL

Факторы, уменьшающие риск рака почки

Здоровое питание

Отказ от курения

Здоровый образ жизни

Рис. 15. Факторы, снижающие и повышающие риск ПКК. Схема от VHL Alliance ©2015

Поговорите с врачом перед значимыми изменениями образа жизни или о возможных проблемах, связанных с физическими возможностями. Очень важно вести здоровый образ жизни, но «быть здоровым» имеет разный смысл для разных людей. Некоторые диеты могут не подходить людям с VHL, в частности при заболеваниях надпочечников, поджелудочной железы и нарушении функции почек. Пациентам с ограниченными физическими возможностями нужен индивидуальный план нагрузок.

КУРЕНИЕ И VHL

Один из самых больших известных факторов риска развития многих заболеваний — курение. Курильщики также имеют повышенный риск развития ряда по-

слеоперационных осложнений. Курение опасно не только для самого курящего, но и для окружающих. Согласно данным ВОЗ, курение ежегодно убивает 6 миллионов людей, из них одна десятая часть умирает от пассивного курения. Для всей семьи важно добиться исключения воздействия сигаретного дыма, в котором среди более 4000 химических соединений как минимум 50 являются канцерогенными. Курение ускоряет развитие рака, в частности рака почки. Исследования опухолей почек в общей популяции показывают, что среди курильщиков, особенно мужчин, ПКК встречаются чаще и прогрессируют быстрее. Через 10 лет после отказа от курения риск развития ПКК снижается.

Вейпинг и электронные сигареты не могут считаться безопасной альтернативой курению и не могут быть рекомендованы как путь отказа от курения. Исследования обнаружили широкий спектр уровня никотина и других химикатов в этих устройствах, которые могут быть опасны при использовании.

Курящие люди часто объясняют свою привычку необходимостью снять стресс. Курящие пациенты с VHL и члены их семей должны постараться освоить другие способы борьбы со стрессом. Группы поддержки, телефонные разговоры с друзьями, обмен сообщениями — хорошие варианты на пути отказа от курения.

Низкокалорийные перекусы могут помочь избавиться от привычных движений (рука — рот), связанных с курением. Ключевой момент — избавиться от табачного дыма в доме и в жизни каждого члена семьи.

ДИЕТА

Примечание: ниже обсуждаются лишь общие положения, которые могут быть неприменимы для некоторых пациентов с VHL с нарушениями функции почек, надпочечников и поджелудочной железы. Пожалуйста, ознакомьтесь со специфическими рекомендациями после каждого раздела и работайте с вашей медицинской командой.

Общее питание

Роль диеты (здорового питания) в снижении риска онкологических заболеваний исследуется и обсуждается около ста лет. Американское противораковое общество (American Cancer Society) опубликовало руководство с рекомендациями по здоровому образу жизни, снижающему риск развития онкологических заболеваний. Ожирение, определяемое по индексу массы тела (ИМТ), повышает риск развития почечноклеточной карциномы (ПКК). Было показано, что употребление антиоксидантов (витамины С, Е, каротиноиды), витамина Д и умеренных доз алкоголя в сочетании с увеличением физической активности или упражнений защищают от развития ПКК. Большое количество употребляемых овощей и фруктов снижает риски возникновения ПКК и рака поджелудочной железы. Если медицинская команда не рекомендует вам биодобавки к еде, лучше их не использовать,

а полагаться на естественные продукты для достижения оптимального баланса витаминов и минералов. Здоровая еда — это не строгая философия питания, навязывающая нереалистично обедненную диету или лишающая человека его любимой еды. Скорее, это подход к улучшению самочувствия, энергичности, повышению работоспособности и настроения, т.е. поддержанию здоровья на максимально возможном высоком уровне. Это вполне достижимо при изучении некоторых основ питания и правильного их использования. Попробуйте немного расширить свой рацион за счет полезных продуктов и научитесь планировать вкусное и полезное меню. Для решения этой задачи отнеситесь к планированию здорового питания как к ряду небольших, но легко выполнимых шагов, а не как к глобальному и резкому изменению образа жизни. Если совершать изменения ответственно и постепенно, то весьма вероятно, что здоровое питание станет частью вашей жизни быстрее, чем вы думаете.

Люди часто рассуждают о здоровом питании с позиции «всё или ничего», но основой здорового питания является умеренность. Цель здорового питания — разработка сбалансированной диеты, которой можно придерживаться всю жизнь, а не неделями, или месяцами, или до достижения рекомендованной массы тела. Попробуйте подумать об умеренных ограничениях с позиции сбалансированного питания, т.к. для поддержания здоровья каждый человек нуждается в разумном потреблении белков, жиров, углеводов, клетчатки, витаминов и минералов.

Здоровое питание — это больше чем еда на вашей тарелке, это то, что человек думает о еде. Привычки здорового питания можно выработать, и важно не торопиться и думать о еде как о питании, а не о чем-то, что можно быстренько проглотить между встречами или по дороге за детьми. Еда не должна быть наградой ни для себя, ни для других.

Тарелка здорового питания Гарвардской школы общественного здоровья (The Healthy Eating Plate from the Harvard School of Public Health) объединяет в себе новые знания о питании, здоровье и профилактике рака. То, что вы едите, влияет на то, как вы себя чувствуете.

Базирование диеты на растительной пище (овощах, фруктах, цельнозерновых и бобовых, например фасоли) и выбор питательных продуктов и напитков — один из лучших способов оставаться здоровым.



Рис. 16. Тарелка здоровой еды. Источник: Willett et al., Harvard School of Public Health, 2011

Сахар и рак: есть ли связь?

Прямой связи нет. Сахар не вызывает появление рака и не ускоряет его распространение. Однако диета, приводящая к быстрым изменениям уровня сахара в крови, связана как с повышенным риском рака (колоректальный рак и рак эндометрия), так и с худшими исходами. Влияние питания на уровень сахара в крови измеряется *гликемической нагрузкой*. Гликемическая нагрузка зависит от размера порции еды: например, такой продукт, как апельсин, может содержать сахар (измеряемый как гликемический индекс), но количество сахара, поступающее в организм после съедания одного апельсина, не потребует от вашего организма выделения большого количества инсулина, чтобы справиться с этим. Продукты с более низкой гликемической нагрузкой обеспечивают более стабильное высвобождение энергии и могут избавить вас от чувства голода вскоре после еды. Эти продукты также не вызывают скачков уровня инсулина в крови, что может быть фактором риска развития диабета II типа.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Будьте физически активными по крайней мере 30 минут каждый день

Исследования показали, что регулярная физическая активность снижает риск возникновения рака и улучшает исходы у больных раком. Физическая активность также снижает вызываемые раком утомляемость, тревогу, улучшает самооценку, физическое функционирование и различные аспекты качества жизни, включая снятие стресса. Упражнения также могут улучшить мышечную силу и состав (отношение жир — мышцы) тела, снижая при этом риск сердечных заболеваний и диабета.

Нет никаких доказательств того, что пациенты с VHL должны каким-либо образом ограничивать свою физическую активность, за исключением коротких периодов после лечения или хирургического вмешательства. Обсудите с врачом ваш допуск к физическим нагрузкам. Умеренные упражнения полезны для всех, но не стоит перебарщивать.

Физические упражнения важны для всех в любом возрасте. Важно с детства приучить себя к регулярным физическим нагрузкам. Центры по контролю и профилактике заболеваний (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют физическую активность в течение одного часа или более в день для детей и подростков. Эта нагрузка должна включать в себя аэробную активность (ходьба, бег или плавание), укрепление мышц (гимнастика или более простые упражнения (calisthenics)) и укрепление костей (подъем тяжестей). Многие дети и подростки регулярно делают упражнения, но значительная их часть избегает физической активности. Нужно приложить усилия, чтобы вовлечь их в спортивные и развлекательные мероприятия для достижения этих целей.

Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует заниматься аэробикой не менее 30 минут 5 дней в неделю, а также выполнять упражнения умеренной или высокой интенсивности для укрепления мышц не менее 2 дней в неделю.

Рекомендуемое общее время можно разделить на 2 или 3 подхода по 10 или 15 минут с перерывом для коротких прогулок в качестве аэробных упражнений.

Исследование, опубликованное в журнале *Medicine & Science in Sports & Exercise*, показало, что люди в возрасте 60 лет и старше должны тренироваться больше, чем люди до 60 лет, для сохранения мышечной массы. Однако тренировки могут оказаться трудными для людей этой возрастной группы (возраст включенных в исследование составил 60–75 лет), в частности из-за большей подверженности суставов к повреждению в старшем возрасте. Менее интенсивные упражнения и такие, для которых не требуется тренажерный зал или специальное оборудование, могут помочь в решении этой проблемы и предоставить возможности для выполнения физической нагрузки, доступной и выполнимой для всех.

Регулярная физическая активность может помочь вам сохранять остроту мышления, навыки обучения и суждения, несмотря на возраст. Она также способствует снижению риска депрессии и улучшению сна. Исследования показали, что занятия аэробикой или сочетание аэробных упражнений и упражнений на укрепление мышц 3–5 раз в неделю в течение 30–60 минут могут принести пользу психическому здоровью. Некоторые научные данные также показали, что даже более низкий уровень физической активности может быть полезен.

Недавние исследования показывают, что, помимо регулярных упражнений, важно избегать длительного сидения. Это означает, что по возможности важно стоять или двигаться, а не сидеть. Упражнения можно выполнять за просмотром телевизора, работая за компьютером стоя или проводить встречи во время прогулки. Каждые полчаса рекомендуется вставать и двигаться по 1–3 минуты.

ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Стресс может подстерегать в жизни повсюду

Стресс может быть связан с напряжением, возникшим в автомобильной пробке, или вызван конфронтацией с партнером. Стресс может быть спровоцирован беспокойством о деньгах или внезапной угрозой здоровью. Это неизбежно для любого человека, но особенно актуально для того, кого прямо или косвенно касается длительное заболевание, такое как VHL. Чувство тревоги или беспокойства может возникнуть в ответ на переживаемый нами стресс. Тревога или беспокойство могут быть вызваны такими событиями, как диагноз, решение о том, когда оперировать, и мыслями о будущем здоровье. Scanxiety — «скан-стресс» — стресс и тревога, испытываемые людьми, больными раком, в ожидании результатов очередного радиологического исследования (КТ, МРТ, ПЭТ/КТ и др.) и при подготовке к этим исследованиям. Это может оказывать серьезное физическое и эмоциональное воздействие.

В человеческий мозг встроена система сигнализации для вашей защиты. Когда мозг встречается с угрозой, он информирует организм о необходимости выброса гормонов, которые с избытком обеспечивают его способность к реакции. Это было названо ответом «бей или беги», то есть физическая реакция запускается мозгом в ответ на действие стрессора. Как только угроза или источник стресса исчезает, тело должно вернуться к нормальному расслабленному состоянию.

К сожалению, непрекращающийся стресс современной жизни (особенно при длительном заболевании) означает, что эта система сигнализации отключается редко. Управление стрессом предоставляет ряд инструментов для ее перезагрузки.

Стресс — это фактор жизни. Но только вы определяете, как он влияет на вашу жизнь. Вы можете противодействовать разрушительному воздействию стресса, задействовав большие возможности своего организма к самовосстановлению. Программа оздоровительного коучинга VHLA (The VHL Alliance's Wellness

Coaching program) может помочь вам разработать действенные методы борьбы со стрессом (vhl.org/wellness-coaching).

Стресс

Что такое стресс?

Понятие «стресс» отражает то, что люди чувствуют, когда находятся под психологическим, физическим или эмоциональным давлением. Стресс — это то, что воспринимается людьми как требования для преодоления угрожающих обстоятельств (стрессоров), тогда как дистресс (тревога, депрессия, беспокойство) является эмоциональным ответом на эти стрессоры. Хотя испытывать время от времени определенный психологический стресс — это нормально, при высоком его уровне или частых повторениях в течение длительного времени могут развиваться проблемы со здоровьем (психическим и (или) физическим).

Организм реагирует на физическое, моральное или эмоциональное давление одинаково — высвобождая гормоны стресса (такие, как адреналин и норадреналин, вырабатываемые надпочечниками), которые повышают кровяное давление, учащают сердечный ритм и повышают уровень сахара в крови. Эти изменения помогают человеку действовать с большей силой и скоростью в ответ на ощущаемую угрозу. Кортизол — это гормон, который помогает регулировать воспалительную реакцию в организме. Кортизол вырабатывается надпочечниками в ответ на стресс. В нормальных условиях уровень кортизола должен быть высоким утром и снижаться в течение дня. Но исследования показали, что у людей, страдающих хроническим стрессом или депрессивными симптомами, уровень кортизола может оставаться стабильным в течение дня и меньше, чем обычно, снижаться вечером. Для людей, которые живут без надпочечников или функции надпочечников, добавление замещающих стероидов обязательно.

Каждый испытывает стресс

Хотя некоторые события могут быть более стрессовыми, чем другие, средний человек сталкивается со стрессом ежедневно. Стресс, вызванный типичной повседневной деятельностью и ответственностью, часто усугубляется стрессорами хронических генетических заболеваний, таких как VHL.

Жизнь с VHL или наличие VHL у близких вам людей может быть серьезным источником стресса. VHL — это вызов в течение всей жизни, который требует больших затрат не только от пациента, но и от каждого члена семьи. Хотя симптомы и проблемы, связанные с VHL, могут влиять на повседневную жизнь человека не ежедневно, время от времени они будут проявляться и требовать внимания. Чувство потери контроля и непредсказуемости может стать причиной серьезного стресса, который, в свою очередь, усугубляет проблемы со здоровьем, связанные с VHL. Управление стрессом для людей с VHL или для тех, кто о них заботится, является важной частью самопомощи.

Присоединяйтесь к дискуссии, чтобы обсудить ваши переживания с другими людьми в той же ситуации и получить полезные идеи. Группы поддержки пациентов доступны в интернете — например, группа VHL Alliance в Facebook (facebook.com/groups/VHLawareness). VHL Alliance также предлагает многочисленные звонки в службу поддержки для обсуждения различных проблем, в том числе:

Телефонный звонок для пациента/опекуна VHL — vhl.org/ptcgcall

Телефонный звонок для родителей VHL — vhl.org/parentscall

Звонок VHL для больного со слабым/плохим зрением — vhl.org/lownvisioncall

Чтобы узнать больше о предложениях поддержки, посетите веб-сайт vhl.org/support или свяжитесь с VHLA (617.277.5667 x4).

Лоренцо Коэном (Dr. Lorenzo Cohen), профессором и директором программы интегративной медицины онкологического центра MD Anderson Техасского университета обнаружила, что симптомы депрессии у группы пациентов с поздними стадиями ПКК были связаны с повышенным риском смерти. Вероятным механизмом, обнаруженным в исследовании, был более высокий, чем обычно, уровень кортизола у пациентов с хроническим стрессом и депрессивными симптомами, что также связано с повышенным риском смерти. Команда также обнаружила повышенную экспрессию воспалительных генов у наиболее депрессивных пациентов.

VHL и семейный стресс

Очень важно поговорить со своей семьей о том, что вы чувствуете. Эти обсуждения не обременительны для других, это, скорее, повод, чтобы помочь другим понять, оказать помощь и принять участие. В целом для всех может быть меньше стресса, если все будут заниматься проблемой VHL вместе. Не нужно стесняться попросить помощи или совета. VHL — это не наказание, это заболевание. Это не вина человека и не то, что можно контролировать.

В исследовании 2010 года, проведенном в Нидерландах, оценивалась распространенность дистресса среди членов семей VHL и были выявлены факты, которые в значительной степени связаны с таким дистрессом. Примерно 40% членов семей VHL сообщили о клинически значимых уровнях дистресса. О таком же уровне дистресса сообщили 50% носителей мутаций и, что интересно, 36% «неносителей». Потеря родственника первой степени из-за VHL в подростковом возрасте была значительным фактором повышенного уровня дистресса. По этой причине авторы рекомендовали уделять особое внимание лицам, потревожившим близких родственников из-за VHL в подростковом возрасте.

Напряжение во взаимоотношениях

Жизнь с VHL может быть очень стрессовым опытом. Болезнь, ее последствия и лечение сопряжены с вполне реальными психологическими и физическими вызовами. Люди, страдающие VHL, могут чувствовать напряжение по-разному. Это нормально — проходить стадии отрицания, гнева, вины и других болезненных эмоций. Это нормально — чувствовать себя нуждающимся в помощи в большей степени и сердиться, когда ваша семья не понимает ваших потребностей автоматически.

Здоровые члены семьи могут чувствовать напряжение, гнев и вину. Здоровые дети могут злиться из-за того, что пострадавшему ребенку уделяется все внимание, или могут чувствовать себя виноватыми из-за того, что у них нет VHL. Больные или нет, дети часто питают невысказанные опасения за себя или за членов своей семьи, которые могут проявляться в плохом поведении или плохой успеваемости. В школах часто есть социальные работники или психологи, которые могут оказать помощь детям. В некоторых районах действуют группы под-

Как стресс влияет на здоровье?

Исследования показали, что люди, которые испытывают интенсивный и продолжительный стресс, могут иметь проблемы с пищеварением и с мочеиспусканием, бесплодие и ослабленную иммунную систему. Люди, которые испытывают хронический стресс, также более склонны к вирусным инфекциям, таким как грипп или простуда, и чаще страдают головными болями, бессонницей, депрессией и тревогой. Стресс делает организм невосприимчивым к кортизолу, и гормон теряет свою эффективность в регулировании воспаления. Воспаление — это хорошо, когда оно запускается как часть усилий организма по борьбе с инфекцией, но хроническое воспаление может способствовать развитию и прогрессированию многих болезней, включая депрессию, болезни сердца, диабет и рак.

Нарастание стресса часто может поддерживать или вызывать беспокойство и депрессию. Использование методов управления стрессом может облегчить тревогу и симптомы депрессии, но важно проконсультироваться с лицензированным социальным работником или медицинским работником, включая вашего врача общей практики. Они могут порекомендовать комбинацию лекарств и психотерапии, а также программу типа «Разум и тело» (программы для восстановления после физических нагрузок, напряженной эмоциональной и трудовой деятельности) или другие подходы к управлению стрессом.

Есть ли связь между раком и эмоциональным стрессом, таким как тревога и депрессия?

Хотя исследования, связывающие стресс и факторы риска рака, противоречивы, известно, что стресс влияет на биологические процессы, имеющие решающее значение для контроля роста рака. Группа исследователей во главе с доктором

держки детей, в чьих семьях кто-то страдает онкологическими или хроническими заболеваниями. Детское издание руководства по VHL (The VHL Handbook Kid's Edition, vhl.org/product/vhl-handbook-kids-edition/) можно использовать для того, чтобы объяснить всем детям вашей семьи, что такое VHL.

Потребности помогающего и стресс

Хроническое заболевание, такое как VHL, может сделать напряженными даже самые здоровые отношения. Супруги или партнеры часто самые главные люди, поддерживающие и помогающие пациентам и людям из группы повышенного риска, а социальная поддержка, как известно, служит буфером для дистресса.

Если супруги страдают или есть напряжение между ними, они могут быть неспособны оказать достаточную поддержку тому из них, кто входит в группу высокого риска, и наоборот. По этой причине важно учитывать эмоциональное и психологическое благополучие обоих.

В голландском исследовании 2011 года супругам людей с диагнозом VHL было предложено заполнить анкету, в которой оценивались дистресс, беспокойство и качество жизни, связанное со здоровьем. Из 50 респондентов 25% проявили признаки клинически значимого дистресса и нуждались в эмоциональной поддержке или консультировании. Большинство (76%) партнеров в исследовании считали, что такая поддержка должна быть доступна им и регулярно предлагаться как людям с VHL, так и их партнерам.

В целом эмоциональная поддержка направлена на пациентов, а дистресс (страдания), переживаемый партнером, может оставаться незамеченным и нелеченным. Важно ценить и осознавать потребности партнера, позволяя ему обращаться за необходимой поддержкой.

Дополнительные исследования иллюстрируют личностные вызовы, с которыми сталкиваются помогающие. Результаты общенационального опроса, проведенного AARP в 2013 году, показали, что из 1 036 взрослых помогающих, ответивших на опрос, треть сообщила, что испытывает грусть или депрессию, а 44% заявили, что игнорируют или подавляют свои эмоции. Кроме того, 38% респондентов заявили, что стали меньше спать с тех пор, как стали помогающими, 24% ели больше, 33% сообщили, что избегают принятия решений, а треть респондентов из числа помогающих сообщили, что избегают общения, людей или социальных ситуаций.

Заботиться о других нелегко, и нередко случается выгорание. Помогающий может часто бороться со стрессом, истощением, гневом, чувством вины, горя и другими тяжелыми эмоциями. Чувство стресса и опустошенности — обычное дело.

Исследования показывают, что лица, на которых лежит ответственность за заботу о родственниках в течение длительного времени, чаще болеют, отличаются сниженным иммунным ответом, более медленным выздоровлением и даже

повышенной смертностью. Чтобы помогать, нужно уметь снимать стресс, нужно иметь поддержку и время для себя и своей семьи.

Важно делиться своими чувствами с другими, кто может помочь, или говорить с консультантом или социальным работником. VHLA предоставляет отличные ресурсы поддержки для помогающих, в том числе:

- Группа связи с помогающими людьми с VHL в Facebook (VHL Caregiver Connect Facebook group, facebook.com/groups/vhlcaregivers);
- VHL: группа в Facebook «От родителей к родителям» (VHL: Parents to Parents Facebook group, facebook.com/groups/VHLparents2parents);
- Звонок родителей пациентов с VHL (Parents of VHLers, vhl.org/parentscall);
- Телефонный звонок пациента/помогающего VHL (VHL Patient/Caregiver Call, vhl.org/ptcgcall);
- Оздоровительно-тренировочная программа VHLA (VHLA Wellness Coaching Program, vhl.org/wellness-coaching).

Многие люди, которые когда-то были помогающими, говорят, что слишком много делали сами. Некоторые из них хотели попросить помощи раньше. Будьте честны в том, что и как много вы можете сделать. Подумайте о задачах, которые можно поручить другим, и отложите задачи, которые в данный момент не важны.

- **Защищайте собственное здоровье.** Повышайте сопротивляемость, правильно питайтесь, уделяйте достаточно времени отдыху и делайте упражнения, занимайтесь теми видами деятельности, которые приносят удовольствие.
- **Ухаживайте за собой.** Найдите время для себя и своих нужд. Рассмотрим аналогию с самолетом: наденьте кислородную маску, прежде чем помогать другим. Прежде чем эффективно заботиться о других, важно позаботиться о себе. Это не эгоизм, а жизненная необходимость.
- **Боритесь со стрессом помогающего.** Техники релаксации и методы самовоспитания позволяют человеку почувствовать себя спокойнее, счастливее и лучше помогать другим.
- **Находите время для взаимоотношений.** Почти все помогающие и их партнеры испытывают больше стресса в своих отношениях, чем обычно. В паре может сохраняться близость, несмотря на медицинские проблемы. Сохранять близость — значит делиться чувствами и пониманием.
- **Принимайте помощь.** Если никто не предлагает помочь, попросите о ней. Если кто-то предлагает помочь, примите ее. Объясните членам семьи, что нужно делать и какая помощь будет наилучшей. Иногда бывает трудно по-

просить или принять такие предложения помочи, но это важно сделать. Во многих отношениях, принимая этот невероятно личный подарок, человек действительно помогает помогающему.

- **Найдите поддержку.** Присоединитесь к группе поддержки, чтобы обсудить сложные моменты с другими людьми в вашей ситуации и получить полезные идеи. Некоторые группы поддержки помогающих доступны в интернете. Свяжитесь с VHLA, чтобы узнать больше о дискуссионных группах, включая VHL Partners program и телефонные дискуссионные группы (Telephone Discussion Groups, 617.277.5667 x4 или info@vhl.org).

Профилактика стресса и управление им

Рассматривая причины стресса, помните, что мозг имеет встроенную систему сигнализации для защиты. Когда мозг встречается с угрозой, он оповещает организм о необходимости выброса гормонов, которые обеспечивают его способность к реакции. Это было названо ответом «бей или беги».

Как только угроза исчезнет, тело должно вернуться в нормальное расслабленное состояние. К сожалению, непрерывный стресс современной жизни означает, что система сигнализации тела отключается редко. Вот почему так важно управлять стрессом: он предоставляет ряд инструментов для перезагрузки вашей системы сигнализации. Без управления стрессом организм слишком часто находится в состоянии непрерывной повышенной готовности.

Есть здоровые и нездоровые способы реагирования на стресс. Здоровые способы подразумевают упражнения, различные техники релаксации, такие как медитация, йога и т.д., пребывание на свежем воздухе, общение с друзьями или игры с домашними животными. Нездоровое поведение может включать передание или недоедание, слишком много сна, чрезмерное употребление алкоголя, курение, вспышки эмоционального или физического насилия по отношению к окружающим, прием запрещенных препаратов или самолечение с помощью безрецептурных лекарств, а также отказ от друзей или партнеров. Понимание того, как человек может справиться со стрессом, помогает сделать здоровый выбор.

Эмоциональная и социальная поддержка может помочь пациентам научиться преодолевать психологический стресс. Такая поддержка может снизить у пациентов уровень депрессии, беспокойства и симптомов, связанных с болезнью и лечением. Подходы к управлению стрессом могут включать в себя следующее:

- обучение релаксации или управлению стрессом;
- такие методы, как медитация, молитва, йога, цигун, тай-чи;
- консультации или речевая терапия;

- социальная поддержка в группе;
- лекарства от депрессии или тревоги;
- физические упражнения;
- изучение различных техник, которые вызывают расслабление, таких как фокусировка на дыхании и управление образами;
- использование когнитивной реструктуризации — метода, который помогает переосмыслить негативные мысли для эффективного преодоления трудной ситуации;
- воспитание себя, выделение времени для отдыха, общения с другими людьми и для занятий, которые добавляют радости в вашу жизнь.

Депрессия

Депрессия — это состояние, при котором человек чувствует себя обескураженным, опечаленным, безнадежным, немотивированным или незаинтересованным в жизни вообще. Когда эти чувства делятся недолго — это может быть хандрой. Когда же они продолжаются более двух недель и мешают повседневной деятельности, такой как забота о семье, времяпрепровождение с друзьями, работа или учеба, это, скорее всего, депрессия.

Депрессия — наиболее распространенное расстройство настроения. По оценкам Центров США по контролю и профилактике заболеваний (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC), примерно каждый 10-й взрослый сообщает о том или ином уровне депрессии. К счастью, депрессия излечима. Сочетание психотерапии и приема антидепрессантов может в этом помочь.

Депрессия может проявляться следующими признаками и симптомами:

- тоскливо или плохое настроение большую часть дня и почти каждый день;
- заметное снижение интереса или удовольствия от всех или почти всех занятий большую часть дня и почти каждый день;
- значительная потеря или прибавка в весе при несоблюдении диеты или ухудшение/усиление аппетита почти каждый день;
- бессонница или большое количество времени, затрачиваемого на сон;
- усталость или потеря энергии почти каждый день;
- чувство никчемности или чрезмерной или неуместной вины почти каждый день;

- снижение способности думать или концентрироваться;
- повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти) или о самоубийстве без определенного плана, или попытка самоубийства, или конкретный план суицида.

Депрессия и хроническое заболевание

Депрессия — одно из наиболее частых осложнений хронического заболевания. Даже человек, который успешно справляется со своим хроническим заболеванием, может быть подвержен риску депрессии.

Rare Disease Impact Report опубликовало исследование, в котором 75% пациентов с редкими заболеваниями сообщают, что их болезнь стала причиной развития депрессии. Интересно то, что 72% помогающих пациентам с редкими заболеваниями также сообщали о чувстве депрессии.

Столкновение с хроническим заболеванием естественным образом приводит к чувству неуверенности, горя, досады, гнева или страха. Когда эти чувства делятся продолжительное время, снижают качество жизни, нарушают повседневную активность, причиной может быть депрессия. Хроническое заболевание и депрессия иногда связаны друг с другом и могут рассматриваться как улица с двусторонним движением: диагноз хронического заболевания может вызывать депрессию, а усиление депрессивных чувств может усугубить болезнь. Риск депрессии увеличивается пропорционально тяжести заболевания и причиняемых им проблем.

Когда симптомы депрессии присутствуют наряду с симптомами хронического заболевания, необходимо лечить и то и другое, а не только симптомы хронической болезни. Лечение аналогично таковому для других людей с депрессией.

Тревога

Большинство людей временами испытывают депрессию или тревогу. Потеря любимого человека, увольнение, развод, пожизненные проблемы со здоровьем и другие сложные ситуации могут привести к тому, что человек чувствует тоску, одиночество, испуг, нервозность или тревогу. Эти чувства — нормальная реакция на факторы жизненного стресса. Однако некоторые люди испытывают эти чувства ежедневно или почти ежедневно без явной причины, и это сильно затрудняет нормальную повседневную активность. У этих людей может быть тревожное расстройство, депрессия или и то и другое.

Депрессия и тревожные расстройства бывают разными, но люди с депрессией часто испытывают симптомы, похожие на симптомы тревожного расстройства, такие как нервозность, раздражительность и проблемы со сном и концентрацией. У каждого расстройства есть свои причины и свои эмоциональные и поведенческие симптомы.

Нередко люди, страдающие тревожным расстройством, также страдают от депрессии, или наоборот. У почти половины людей с диагнозом «депрессия»

также выявляется тревожное расстройство. Хорошая новость заключается в том, что эти расстройства поддаются лечению как по отдельности, так и вместе.

MyVHL: исследование историй пациентов (Patient Natural History Study, vhl.org/MyVHL) выявило, что около 23% пациентов с VHL страдают чувством тревоги (от умеренной до тяжелой), а 16% имеют легкую тревожность. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР, PTSD) также является распространенной проблемой среди людей с VHL.

Люди с генерализованным тревожным расстройством (ГТР, GAD) испытывают чрезмерное беспокойство и напряжение, часто ожидая худшего, даже если нет очевидных причин для беспокойства. Они ожидают катастрофы и чрезмерно озабочены деньгами, здоровьем, семьей, работой или другими вещами. Люди с ГТР не могут избавиться от своих опасений, даже если они обычно понимают, что их тревога не соответствует ситуации. Они не расслабляются, могут вздрагивать и (или) испытывать трудности с концентрацией. Часто у них возникают проблемы с засыпанием или сном.

ГТР диагностируется, когда человек чрезмерно беспокоится о различных повседневных проблемах в течение как минимум 6 месяцев. ГТР поражает 6,8 миллиона взрослых, или 3,1% населения США каждый год. Расстройство развивается постепенно и может начаться в любом возрасте, хотя наибольший риск приходится на период между детским и средним возрастом.

Физические симптомы, которые часто сопровождают тревогу, таковы:

- головные боли;
- мышечное напряжение;
- мышечные боли;
- затрудненное глотание;
- дрожание;
- подергивание;
- раздражительность;
- потливость;
- тошнота;
- головокружение;
- необходимость часто ходить в туалет;
- ощущение одышки;
- приливы жара.

Лечение депрессии и тревоги

Все специалисты VHL Clinical Care Center (CCC), независимо от специальности, должны оценивать эмоциональное здоровье и благополучие пациента на каждом приеме.

Как принять решение о том, обращаться за профессиональной помощью или нет?

Любой, кто чувствует, что у него есть проблемы с управлением стрессом, связанным с жизнью вообще и (или) с VHL в частности, должен подумать о получении психосоциальной поддержки. Это дает людям возможность встретиться с кем-то, кто может оценить значимость их озабоченности, а также снабдить инструментами для управления своими стрессорами и реакцией на них.

Бывают случаи, когда человек, страдающий депрессией, поправляется сам, но как решить, обращаться за профессиональной помощью или нет? Ниже приведены некоторые вопросы, на которые есть смысл ответить для себя:

1. Достаточно ли интенсивен уровень дистресса, чтобы с ним что-то делать?
2. Считает ли человек, что больше не может решать проблемы самостоятельно? Чувствует ли он потребность в дополнительной поддержке?
3. Является ли уровень стресса таким, что он отрицательно влияет на взаимоотношения, обычную деятельность или работу?
4. Есть ли мысль о самоубийстве?

Человеку, ответившему утвердительно на один или несколько из этих вопросов, может быть полезна консультация специалиста. Индивидуальное консультирование, включающее психотерапию, полезно для всех, кто прямо или косвенно живет с хроническим заболеванием.

Кто лечит депрессию и тревогу?

Клинические социальные работники, психологи и психиатры являются основными звенями в лечении депрессии и тревоги. Все они используют свой подход, поэтому важно, чтобы каждый человек нашел то, что лучше всего работает именно для него и соответствует его потребностям. Кроме того, есть широкий круг других специалистов, которые также могут помочь, в том числе лечащий врач или терапевт, священники и школьные консультанты.

Варианты лечения

Существует широкий спектр вариантов лечения депрессии и тревоги, но в целом их можно разделить на три категории: только прием антидепрессантов (также ис-

пользуемых при тревоге), только консультирование или комбинация приема антидепрессантов и консультирования.

Лекарства: существует много доступных антидепрессантов, но их можно разделить на две основные категории: *трициклические антидепрессанты (ТЦА)* и *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* часто используются для лечения тревоги. Лекарства этих категорий по-разному воздействуют на мозг и имеют разные побочные эффекты. К сожалению, нет определенного способа узнать заранее, какие лекарства будут наиболее эффективными. Человеку, возможно, придется попробовать несколько разных лекарств, прежде чем найдется наиболее эффективное. Это не значит, что прописывание лекарств — это наукообразные догадки. Важно, чтобы врач и пациент работали в тесном сотрудничестве для определения подходящего режима.

Консультирование или терапия: существует много различных подходов к консультированию и терапии, поэтому важно определить, что именно вы ищете. Две основные категории консультирования — это *когнитивно-поведенческая терапия (cognitive-behavioral therapy)* и *терапия, ориентированная на понимание (insight-oriented therapy)*. Когнитивно-поведенческая терапия больше ориентирована на настоящее, рассматривает текущее поведение и мыслительные процессы, а также на то, как изменить поведение и мышление, которые могут способствовать возникновению депрессивных или тревожных чувств. *Инсайт-ориентированная терапия* — это длительный процесс. Он направлен на то, чтобы помочь пациенту лучше понять свои бессознательные мотивы и глубже проникнуть в корень проблемы.

ЧАСТЬ 4

ОБСУЖДЕНИЕ VHL

ЧЛЕНЫ СЕМЬИ И VHL

Генетические расстройства могут существенно повлиять на семью. Поскольку ДНК передается по наследству, генетическое заболевание может повлиять на здоровье многих членов семьи. Генетический диагноз для одного члена семьи может означать, что другие кровные родственники также находятся в группе риска, даже если в настоящее время у них нет симптомов или явных проблем со здоровьем. Генетические расстройства влекут за собой эмоциональные проблемы и трудности при планировании семьи. В семье могут быть переживания относительно риска проявления заболевания у будущих детей и беспокойство по поводу решения провести ребенку генетический тест на VHL.

Учитывая, что генетическая информация влияет на членов семьи, важно учитывать то влияние, которое генетический диагноз может оказывать на каждого ее члена. Члены семьи, у которых нет мутации VHL, т.е. здоровые, часто чувствуют себя виноватыми из-за того, что близким приходится иметь дело с проявлениями VHL, а им нет. Здоровые братья и сестры детей с VHL могут чувствовать себя брошенными, потому что их родителям нужно уделять больше времени и внимания больным детям.

Подходящее время для этого разговора очень личное и может сильно различаться. Сообщая информацию о VHL взрослым членам семьи, вы можете сообщить им имя и контактную информацию своего генетического консультанта. Это даст им осведомленную третью сторону для связи и для вопросов, которые они, возможно, не захотят вам задавать. Это также может быть особенно полезно при передаче информации о VHL подросткам.

Коммуникации

Исследования показывают, что дети и подростки хотят, чтобы их родители открыто и честно обсуждали генетические проблемы. Разговор о VHL означает, что дети могут задавать вопросы, а родители отвечают на них информативно и точно. Открытость также дает детям возможность использовать своих родителей в качестве образцов для подражания, помогая им самостоятельно справляться с VHL.

Хотя раскрытие генетической ситуации может сплотить семью и укрепить семейные узы, родителям может быть трудно говорить с детьми о VHL. Они могут чувствовать себя виноватыми, бояться или просто не знать, как донести информацию правильно.

Разговор с детьми о VHL

Независимо от того, есть ли VHL у ребенка или у его брата, сестры и (или) родителя, разговор с детьми о VHL может быть трудным и эмоциональным. Существует много причин, по которым родители не хотят рассказывать детям о VHL. Многие считают, что им необходимо защитить своего ребенка от информации такого рода. Родители также могут чувствовать себя виноватыми или неспособными контролировать ситуацию. Всегда есть вещи, которые находятся вне нашего контроля,— например, передает ли родитель мутацию гена VHL своему ребенку,— но это помогает сосредоточиться на вещах, которые можно контролировать. Работайте над тем, чтобы участвовать в отношениях, используя навыки владения собой и заботы о других. Обучите детей ценным навыкам и урокам, как справляться с VHL, подавая хороший пример. Дети склонны моделировать поведение важных взрослых в своей жизни.

Хотя человек может чувствовать себя виноватым из-за того, что какое-то время уделяет себе, почти невозможно эффективно заботиться о других, если не заботиться о себе. Сосредоточение внимания на своих потребностях и здоровье не только поможет ему стать хорошим родителем, но и научит детей важности заботы о себе.

У кого-то могут быть благие намерения, оправдывающие нежелание рассказать своему ребенку о VHL, но важно понимать, что сохранение секретов может принести больше вреда, чем пользы: дать повод для развития чувства изоляции, предательства и в конечном итоге помешать семейным отношениям, вместо того чтобы защитить их. Дети начинают понимать окружающий мир в очень раннем возрасте. Важно быть с ними честными. Им нужно знать правду о своем здоровье или здоровье близкого человека, в противном случае они будут думать о худшем.

Готовы поговорить со своим ребенком?

Нет правильного или неправильного ответа на вопрос, как и когда заводить этот разговор. Родители лучше всех знают своего ребенка. От них зависит, когда именно этот конкретный ребенок должен узнать о VHL.

Если пациенту совсем недавно был поставлен диагноз VHL, он может быть не готов к разговору. Подождите, пока пройдет начальный период шока. Необходимо время, чтобы сначала свыкнуться с этими новостями, прежде чем можно будет провести полезный или значимый разговор.

Как понять, что вы готовы к разговору с ребенком? Если вы способны оценить и выразить словами пользу этого рассказа ребенку, значит, вы готовы к нему.

Может ли ребенок иметь эмоциональное пространство? Ребенка нужно слушать. Нельзя просто поговорить с ним и попытаться решить проблему словами и заверениями. Это должен быть двусторонний разговор.

БЫТЬ ЗАЩИТНИКОМ САМОГО СЕБЯ

Эффективный защитник самого себя — это тот, кто умеет с уважением давать другим людям понять, что он думает, чувствует и в чем нуждается. Иногда защита себя означает помочь другим людям в понимании того, что важно для вас, а иногда — обращение за помощью, когда она вам действительно нужна. Быть защитником для самого себя означает понимать собственные желания и потребности. Не всегда все получается, но навыки и уверенность для того, чтобы сообщать о любых потребностях, являются важным первым шагом на пути к достижению цели.

Советы по разговору с врачом

Держите ситуацию под контролем. Пациенты могут захотеть поговорить со своими родителями о независимом контакте с доктором во время визитов к нему. Пациент может сообщить своим родителям, что они могут быть в большей степени вовлечены в процесс посещений врача: например, адресовать ему вопросы и помогать принимать решения, связанные со здоровьем. Пациентам следует обращаться за помощью, если они в ней нуждаются. Каждый пациент может принимать независимые решения, взаимодействуя с врачом один на один.

Как быть адвокатом здоровья

Говорите о потребностях и чувствах.

Задавайте вопросы и продолжайте задавать их, пока информация не станет ясной.

При необходимости обращайтесь за помощью.

Станьте экспертом. Изучение VHL — лучший способ стать адвокатом самого себя.

Старайтесь делать выбор в пользу здорового образа жизни.

Предусмотрите резервную помощь и информацию. Хотя для пациента важно быть вовлеченным в процесс лечения и наблюдения, это не означает, что он должен делать все в одиночку. Подумайте о том, как пациент может взять на себя инициативу, вовлекая в этот процесс своих родителей и помогающих родственников и (или) друзей. Может быть полезно иметь вторую пару ушей на встречах, чтобы запоминать разговор и объяснять вещи, которые вы, возможно, не до конца поняли.

Ведите медицинский дневник. Чтобы предоставить врачам полную и подробную информацию, пациенту следует вести медицинский дневник. Следите

за любыми медицинскими симптомами, вопросами, которые следует задать врачу при следующем приеме, а также за графиком всех предстоящих приемов и наблюдений. Спросите врачей, какая информация им нужна, чтобы медицинский дневник был актуальным и полезным инструментом для контроля за здоровьем.

Медицинский дневник также может помочь пациенту запомнить то, что ему говорят медработники. Большинство людей могут запомнить только две или три вещи, которые им говорят, если не записывают информацию. Пациенту следует взять с собой медицинский дневник и зафиксировать все моменты, которые необходимо запомнить.

Всё, что происходит,— для пациента. Помните, что нужды больного приоритетны. Всегда говорите врачам, что вас беспокоит и на что вы хотите обратить внимание. Иногда медицинские работники сосредоточены на том, что они считают важным, даже если пациент не согласен с этим. Нужно, чтобы врач знал о том, что вас действительно волнует. Важно помочь перенаправить внимание врачей, чтобы они увидели общую картину жизни больного и то, что ему нужно.

| Общение с медицинскими профессионалами. Подход РССРД | |
|--|---|
| Рассказать | Расскажите, как вы себя чувствуете и что вы сделали, чтобы оставаться здоровым. Будьте честным. Если вы не сделали того, что должны были делать, или СДЕЛАЛИ то, что НЕ должны были делать, сообщите об этом своему врачу. Также сообщите своему врачу о том, как VHL влияет на вашу жизнь и что вас беспокоит — сейчас и в будущем. |
| Слушать | Слушайте и учитесь. Внимательно слушайте своих врачей и узнавайте от них все, что можно, о VHL и о том, что вы можете сделать, чтобы быть здоровым. |
| Спрашивать | Задавайте своим врачам вопросы о вашем здоровье. Если вы не понимаете, что вам говорят, сообщите им и попросите объяснить это по-другому. Вы также можете попросить брошюру или печатную копию информации. VHLA (vhl.org) — хороший ресурс для получения любой информации, по которой вы бы хотели узнать разъяснения. |
| Решать | При каждом посещении врача у вас должно формироваться решение о том, как действовать дальше. Вы должны принимать активное участие в принятии решений. Начиная с 18 лет вы должны выражать формальное согласие с планом лечения. |
| Делать | Внесите свой вклад в следование этому плану. |

Таблица 5. Подход РССРД (GLADD: Give, Listen, Ask, Decide, Do)

ОБЩЕСТВЕННАЯ И ЛИЧНАЯ ЖИЗНЬ

Наличие надежного круга общения и поддержки может положительно сказаться на эмоциональном самоощущении. Было бы полезно поговорить с друзьями и сверстниками в школе о своем заболевании. Делясь информацией о VHL и отвечая на их вопросы, можно помочь окружающим понять, с чем они имеют дело и почему у вас могут быть определенные ограничения. Это также может объяснить, почему пациент должен посещать так много врачей. Чем больше сверстники знают о VHL, тем больше вероятность, что они будут сочувствовать заболевшему. Это может помочь пациенту почувствовать себя более комфортно в обществе. Заболевшие также могут найти поддержку через группы защиты интересов, такие как VHLA. Другие люди с таким же диагнозом могут дать ценную информацию о том, как ониправляются с проблемами, связанными с наличием или лечением VHL. Независимо от того, решаете ли вы поделиться своей историей и опытом или просто слушаете, что говорят другие, приветствуется всё.

Как говорить о VHL

Решение поделиться диагнозом с разными людьми в своей жизни — личное решение. Каждый решает, хочет ли он вообще говорить о VHL. Не говорить об этом также нормально. Некоторые люди не знают, что сказать своим сверстникам, и нервничают по поводу того, как это может повлиять на их отношения с окружающими. Те, кто разговаривает с друзьями, часто чувствуют, что это было полезно и что есть люди, которые понимают ситуацию и могут тебя поддержать. Человек сам решает, как делиться информацией с другими. Некоторые люди предпочитают быть честными и прямолинейными, а другие предпочитают шутить и быть смешными. Независимо от подхода вот несколько советов, которые помогут объяснить суть VHL и начать разговор с друзьями:

Будьте проще. Говорите своими словами и старайтесь, чтобы фразы были простыми, по крайней мере вначале. Нет необходимости объяснять все сразу: люди скажут, если захотят более конкретных деталей.

Члены семьи могут помочь. Возможно, кому-то будет полезно поговорить с родителями или другим членом семьи, у которого тоже есть VHL, если он тоже беспокоится о том, чтобы рассказать людям о диагнозе. Можно попрактиковаться в разговоре с ними, чтобы привыкнуть к тому, что вы планируете сказать. Вы также можете попросить у них совета, поскольку кто-то, вероятно, уже разговаривал о VHLA со своими друзьями.

Не волнуйтесь. Рассказать о болезни может оказаться непросто. Можно испугаться и подумать, что такая новость может повлиять на отношение к больному, но это вряд ли так. Друзья и одноклассники, возможно, уже догадались, что с человеком что-то происходит.

Позвольте друзьям помочь вам. Друзьям может быть трудно представить себе, что им делать или говорить после того, как они узнают о VHL. Вероятно, они захотят помочь, но могут не знать, как это сделать. Если вы сообщите им, что помогает больше всего, это станет облегчением для всех. Это может быть помочь в выполнении школьных заданий, пропущенных по медицинским причинам, пребывание или просто присутствие рядом, если заболевший захочет поговорить.

Делайте то, что комфортно. Может быть, пациент захочет рассказать своим близким друзьям о VHLA, как только до них дойдет какая-то информация об этом. Но возможно, что он захочет какое-то время подождать. Возможно, что пациент вообще ничего не захочет говорить. Это его дело. Может быть очень полезным заручиться поддержкой друзей, которые знают, что происходит в жизни пациента, но именно пациент решает, кому, когда и что рассказывать и вообще рассказывать ли что-то.

ЧАСТЬ 5

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ VHL-СИНДРОМА

VHL Alliance постоянно стремится всячески поощрять и поддерживать научные исследования VHL. Если раньше патология, связанная с геном VHL, считалась редким казуистичным случаем в медицинской практике, то ныне VHL — один из основных охарактеризованных генов-супрессоров опухолевого роста у человека, статус которого принимают во внимание при планировании лечения пациентов с рядом онкозаболеваний. Этот ген-супрессор контролирует важный метаболический путь в клетке и вовлечен в развитие различных спорадических опухолей. В частности, инактивацию гена VHL наблюдают в 90% светлоклеточных почечноклеточных карцином (светлоклеточный рак почки (СРП), ccRCC — clear cell renal cell carcinoma). Рак почки — одно из онкозаболеваний с наиболее быстрым темпом роста частоты встречаемости в мире, и 75% рака почки — это СРП. Что касается непосредственно VHL-синдрома, то только в Соединенных Штатах Америки его частота составляет 1 на 36 тысяч новорожденных и около 60 тысяч людей ежегодно будут заболевать раком почки.

Также VHL — одна из четырех основных генетических причин развития феохромоцитомы (ФХЦ, pheochromocytoma), которая обуславливает 25–30% ФХЦ. Исследование VHL и других генетических причин ФХЦ позволило ученым глубже понять последовательность событий на молекулярно-генетическом уровне и сигнальные пути, которые приводят к развитию ФХЦ, наметить пути профилактики этих опухолей.

Для понимания особенностей развития и разработки методов лечения VHL имеют значение два типа исследований: фундаментальные — как мутация в гене VHL приводит к развитию опухоли в определенном органе, и клинические — какие препараты, хирургическая тактика и коррекция образа жизни могут предотвратить, замедлить опухолевый рост или даже привести к регрессии опухоли.

Важно проводить оба указанных выше типа исследований. Поддержка фундаментальных исследований VHL-синдрома может быть направлена сюда: vhl.org/donate — ваше участие необходимо и в клинических исследованиях. На сайте VHL Alliance размещена информация обо всех проходящих в данный момент соответствующих клинических исследованиях: vhl.org/clinical-trials.

Раздел сайта MyVHL: истории пациентов об их жизни с VHL в онлайн-регистре, доступном каждому человеку с диагнозом «VHL-синдром» или имеющему симптомы этого заболевания. Делая свой взнос в сообщество VHL Alliance,

вы продвигаете научные исследования и помогаете больше узнать о VHL, усовершенствовать методы лечения и найти новые лекарства от этого заболевания. Узнайте больше о MyVHL на vhl.org/MyVHL.

ГЕНЕТИКА VHL-СИНДРОМА

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота (*DNA — deoxyribonucleic acid*) — это биохимическая основа жизни и передачи наследственной информации. Все наши индивидуальные особенности закодированы в ДНК. Сама ДНК входит в состав микроскопических структур, называемых хромосомами. У человека 46 хромосом: 23 из них — от матери и 23 — от отца. Среди них различают 22 аутосомы, пронумерованные от 1 до 22, каждая из которых имеет пару, полученную от другого родителя (у человека в каждой клетке две копии хромосомы 1, две копии хромосомы 2 и т.д.), тогда как 23-я пара представлена половыми хромосомами: XX — у женщин и XY — у мужчин. В каждой хромосоме находятся гены, в которых содержится информация о синтезе белков. Каждый ген в аутосоме представлен в двух копиях — по одной от каждого родителя.

Гены кодируют информацию о первичной структуре белков. Первый этап реализации этой информации называется транскрипцией, в ходе которой информация с ДНК того или иного гена переносится на рибонуклеиновую кислоту (*РНК, ribonucleic acid, RNA*). Следующим этапом идет трансляция, которая происходит на особых клеточных структурах (рибосомах) и переводит информацию с РНК в последовательность аминокислот (т.е. в структуру образующегося белка) согласно правилам генетического кода. В случае гена VHL его продукт — белок VHL, или просто рVHL.

Ген VHL

В 1993 году международная команда ученых определила, что ген VHL локализован на коротком плече третьей хромосомы в районе 3р25-р26 (рис. 17).

Гомологичные ему гены VHL присутствуют в геномах совершенно разных организмов, даже у плодовой мушки дрозофилы (*Drosophila*), что указывает на его большое значение для функционирования клеток животных различных видов. Несмотря на небольшой размер гена VHL, в нем идентифицированы более 15 тысяч различных мутаций, которые приводят к потере функции или отсутствию его белкового продукта длиной 213 аминокислотных остатков.

Ген VHL есть у каждого человека. В норме он функционирует как ген-супрессор опухолевого роста, предотвращая развитие новообразований. Для развития опухоли необходимо, чтобы обе копии гена VHL были инактивированы. Если у человека отсутствует герминальная (наследственная) мутация в гене VHL, то для развития опухоли в обоих копиях гена должны произойти изменения, которые нарушают его функцию или сделают невозможным синтез рVHL.

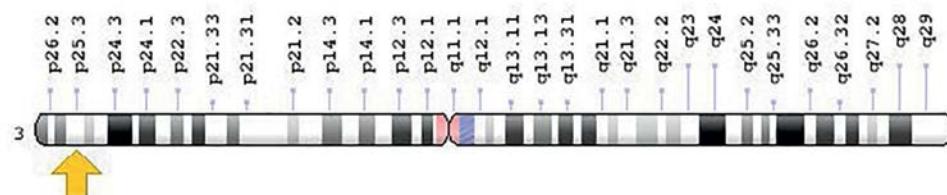


Рис. 17. Локализация гена VHL: ген VHL в терминальной части короткого плеча хромосомы 3, в области 3p25-p26. Иллюстрация адаптирована из ghr.nlm.nih.gov/gene/VHL#location.VHL (von Hippel-Lindau) gene = ген VHL (фон Хиппеля — Линдау)

В среднем в популяции для этого требуется время, так как в одной клетке должны произойти множественные повреждения генов для перерождения ее в опухолевую клетку. Это объясняет, почему опухоли у людей в основном развиваются в одном органе в пожилом возрасте. Средний возраст развития рака почки в популяции — 62 года.

В том случае, если у человека полученная по наследству одна копия гена уже дефектна, например у пациентов с VHL-синдромом, для развития опухоли достаточно инактивировать одну оставшуюся копию гена. Это событие более вероятно, чем два независимо возникших повреждения в одном гене, поэтому при наследственном онкологическом заболевании опухоли будут с большей вероятностью развиваться в молодом возрасте и в большем количестве органов, чем в среднем у людей в популяции.

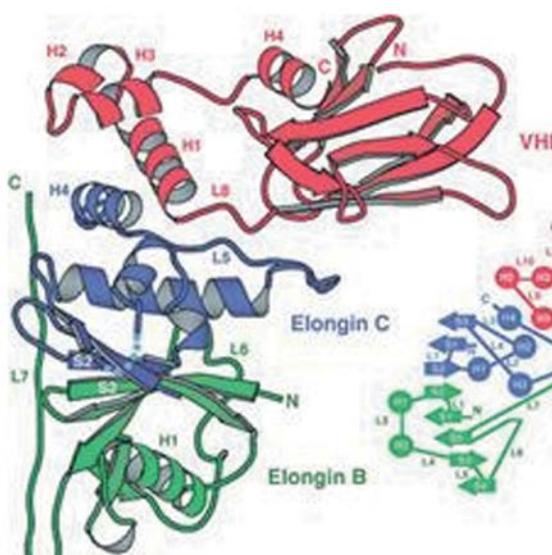


Рис. 18. Комплекс VBC, состоящий из pVHL и элонгина C/B, которые в нормальных условиях связываются с HIF-2α. Информация адаптирована из Stebbins CE, Kaelin WG и Pavletich NP, Science 16 апреля 1999 года, том 284, выпуск 5413, стр. 455–461

Повреждения (или мутации) гена VHL обнаруживаются у подавляющего большинства пациентов с VHL-синдромом. Внутри одной семьи с этим синдромом мутация будет одной и той же. Напротив, конкретные мутации могут различаться в разных семьях с VHL-синдромом. Многие мутации уже описаны в медицинской литературе. Ученые проводят исследования, какие мутации ответственны за различные клинические проявления VHL-синдрома.

ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ

Вместе с фундаментальными исследованиями стала приходить надежда на разработку способов лечения VHL-синдрома или, по крайней мере, на более эффективные протоколы клинического наблюдения. Отметим, что значительное увеличение выживаемости больных, например, раком предстательной железы или раком молочной железы было достигнуто без полного излечения от основного заболевания. Аналогичные впечатляющие успехи были сделаны в отношении диагностики и лечения VHL-синдрома.

Ученые работают над поиском препарата, который замедлит или остановит опухолевый рост. Если размеры опухолей при VHL-синдроме удается сохранять небольшими или даже еще уменьшить, то это позволит минимизировать необходимость хирургического вмешательства. Вместе с тем лучшая защита — это раннее выявление и обоснованное лечение. Знания и партнерские взаимоотношения внутри консилиума врачей и специалистов, занимающихся лечением VHL-синдрома, обеспечивают лучший прогноз для пациента.

Белок VHL и индуцируемый гипоксией фактор (HIF)

Постепенно ученые все больше узнавали о функции белка VHL (pVHL) в клетке. Они изучают мишени для лекарств или те ниши, в которых их применение может существенно улучшить прогноз заболевания. Роль pVHL в клетке заключается в связывании элонгинов C/B и формировании VBC-комплекса (рис. 18). Этот комплекс взаимодействует с другими белками в клетке и способствует их деградации, включая индуцируемый гипоксией фактор 2 альфа (HIF2α — hypoxia-inducible factor 2-alpha). HIF2α — одна из частей (субъединица) большого белкового комплекса, названного HIF, который играет ключевую роль в способности организма адаптироваться к изменениям концентрации кислорода. HIF контролирует работу ряда генов, вовлеченных в различные процессы, включая клеточное деление, рост новых кровеносных сосудов (*ангиогенез*) и образование красных кровяных клеток. Этот фактор — главный регулятор эритропоэтина (EPO), ответственного за продукцию красных клеток крови в печени и почках. Функция HIF особенно важна при снижении уровня кислорода по сравнению с нормальными значениями (гипоксии). Известно много субъединиц этого фактора, включая HIF-1α и HIF-2α.



Рис. 19. Взаимодействие белка фон Хиппеля — Линдау (VHL) и субъединиц индуцируемого гипоксий фактора (HIF). Серые прямоугольники относятся к функции белка VHL (pVHL); белый квадрат относится к эффектам HIF. Автор рисунка — Alexa L. Werner, SPT. Текст на рисунке отражает мнение автора и может не соответствовать официальной позиции Министерства военно-морского флота, Министерства обороны или Правительства США. Информация адаптирована из Metelo et al., NIH, Ratcliffe, and UT Southwestern

По-видимому, HIF-1 α и HIF-2 α играют несколько различающиеся роли в адаптации организма к гипоксии. Например, HIF-1 α , предположительно, больше вовлечен в те метаболические пути, которые увеличивают способность организма преобразовывать энергию из запасенных форм в энергию, используемую клеткой для выполнения текущих задач. Он также действует как онкосупрессор при почечноклеточном раке. С другой стороны, HIF-2 α , по-видимому, играет большую роль в формировании новых кровеносных сосудов (ангиогенезе), которые могут стимулировать опухолевый рост, и действует как онкоген при VHL-ассоциированной почечноклеточной карциноме (рис. 19).

При потере или нарушении функции pVHL, например при VHL-синдроме, VBC-комплекс не способен связать HIF, что защищает последний от деградации. Избыточное накопление HIF имитирует в клетке состояние псевдогипоксии. Это, в свою очередь, может индуцировать ангиогенез (образование сосудов), сти-

мулирующий рост опухоли. Если этот процесс можно будет остановить, то опухоль либо погибнет, либо, по крайней мере, перестанет расти и распространяться по организму (метастазировать).

Научные исследования привели к открытию лекарств

Понимание механизма, лежащего в основе развития VHL-синдрома, необходимо для разработки новых терапевтических возможностей его лечения (рис. 20). Конечно, генная терапия была бы наиболее радикальным методом лечения VHL-синдрома, но нам пока еще далеко до ее применения в лечении такого системного заболевания, как VHL-синдром.

Ингибиторы ангиогенеза

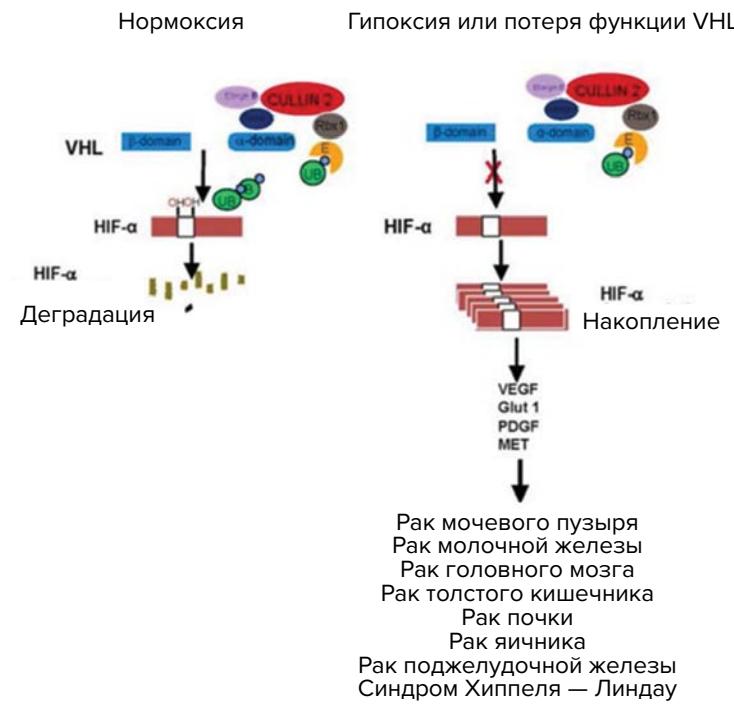


Рис. 20. Сравнение клеточных функций при нормоксии и гипоксии. Гипоксия благоприятствует опухолевому росту

На момент публикации текущего издания «Справочника по VHL-синдрому» (VHL Handbook) на рынке представлен ряд препаратов, одобренных для лечения распространенного (метастатического) рака почки, в значительной мере созданных с учетом знаний о гене VHL и его белковом продукте pVHL. Однако ни один из этих препаратов не был специально одобрен для лечения VHL-синдрома.

Антиангиогенные препараты работают на подавление патологического ангиогенеза, тем самым блокируя избыточный рост новых кровеносных сосудов. К ним относят акситиниб («Инлита») — Axitinib (Inlyta), бевацизумаб («Авастин») — Bevacizumab (Avastin), кабозантиниб («Кабометикс») — Cabozantinib (Cometriq), эверолимус («Афинитор») — Everolimus (Afinitor), пазопаниб («Вотриент») — Pazopanib (Votrient), сунитиниб («Сутент») — Sunitinib (Sutent), сорафениб («Нексавар») — Sorafenib (Nexavar) и темсиrolimus («Торизел») — Temsirolimus (Torisel).

Были проведены немногочисленные клинические испытания для проверки способности каждого из них сдерживать проявления VHL-синдрома. Например, был выявлен значительный ответ (33%) на сунитиниб для почечноклеточного рака при отсутствии такового для глиобластом. С другой стороны, пазопаниб продемонстрировал частоту общего ответа 42% (для рака почки — 50%) с похожими цифрами для опухолей поджелудочной железы. Небольшой ответ наблюдали при гемангиобластомах и патологических изменениях сетчатки.

Ингибиторы HIF-2α

Один многообещающий класс препаратов, который сегодня тестируется у пациентов с VHL-синдромом, ингибирует HIF-2α. Первым в этом ряду был препарат PT-2977, разработанный компанией Peloton Therapeutics, который затем выкупила компания Merck (MK-6482). Действие ингибиторов HIF-2α заключается в блокировании сигнального пути, который ошибочно активируется в клетке в условиях гипоксии, т.е. недостатка кислорода. Обычно организм пытается создать новые кровеносные сосуды в области гипоксии, чтобы доставлять туда обогащенную кислородом кровь и устраниить это патологическое состояние, что является вполне естественным процессом, известным как ангиогенез. У пациента с VHL-синдромом именно эти новые сосуды стимулируют рост опухолей. Блокируя указанный выше сигнальный путь у больного VHL-синдромом, можно предотвратить патологический ангиогенез.

На момент публикации этого руководства по VHL продолжались клинические испытания второй фазы. Согласно дизайну исследования, критериями включения пациента в протокол испытаний были подтвержденный VHL-синдром с идентифицированной герминалной мутацией, наличие как минимум одной почечноклеточной карциномы, отсутствие предшествующей системной терапии заболевания и отсутствие отдаленных метастазов. Первые результаты показывают уменьшение размеров опухолей почек у 87% пациентов, причем у 28% пациентов объем опухолей уменьшился не менее чем на 30%. Применение препарата также привело к уменьшению размеров гемангиобластом в головном мозге и позвоночнике. Было обнаружено, что в целом препарат характеризуется хорошей переносимостью; основным побочным эффектом была анемия, что логично следует из механизма действия MK-6482. Потенциально опасные для жизни побочные эффекты пока не зарегистрированы.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Прикладные научные исследования в области применения генотерапевтических технологий пока находятся на начальных стадиях развития. Тем не менее есть предположение, что в будущем эти технологии можно будет использовать для лечения системных генетических заболеваний, таких как VHL-синдром, однако для достижения этой цели придется еще потратить годы на исследования и разработки.

Новости о текущем состоянии исследований VHL-синдрома и клинических испытаниях размещены на сайте VHL Alliance vhl.org/clinical-trials.

СТАНЬТЕ ЧАСТЬЮ КОМАНДЫ ПО ПОИСКУ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ VHL-СИНДРОМА

Исследование VHL-синдрома нуждается в вашей поддержке

Помогите ученым разгадать тайны VHL-синдрома, предоставляя данные о своей жизни с VHL-синдромом, которые будут сопоставлены с личными историями других пациентов. Ваши информация и личное участие необходимы, чтобы помочь ученым и врачам улучшить качество жизни больных VHL-синдромом и в конечном итоге победить это заболевание.

МойVHL (MyVHL): исследование индивидуальных историй жизни пациентов

MyVHL предоставляет пациентам и ученым более полную информацию о VHL-синдроме — например, о том, как образ жизни, принимаемые лекарства и другие факторы влияют на течение заболевания и качество жизни. Эти сведения помогают пациентам лучше понять свое состояние, а исследователям — сообразить, на чем предпочтительнее сфокусировать свой профессиональный интерес. Поскольку VHL-синдром — редкое заболевание, то мало известно и о факторах, влияющих на его проявления. Данные, которые люди предоставляют в MyVHL, помогают ученым открывать и характеризовать факторы, повышающие риск заболевания, или, напротив, замедлять и подавлять рост опухолей и способствовать повышению эффективности лечения.

Посредством MyVHL пациенты могут помочь ученым разгадать тайны VHL-синдрома и узнать больше о том, чем похожа и чем отличается их собственная история болезни от аналогичных историй других пациентов с VHL-синдромом. Информация о персональных особенностях пациентов необходима, чтобы помочь исследователям улучшить качество жизни больных VHL-синдромом и как максимум — добиться их излечения.

Успех MyVHL — это прорыв в лечении и в конечном счете победа над VHL-синдромом, он требует скоординированного сотрудничества между учеными, врачами и пациентами с VHL-синдромом. Пожалуйста, если это возможно, найдите время принять участие в исследовании. Вся информация, предоставленная вами в этом проекте, будет конфиденциальной и надежно защищенной.

Как работает MyVHL?

MyVHL — это реестр пациентов, банк данных или исследование историй болезни, состоящий из опросников, которые предоставляют исследователем самые актуальные обезличенные данные пациентов. В эти опросы включены следующие пункты:

- об образе жизни, включая данные о питании, физической активности, психо-логическом статусе и состоянии полости рта;
- о проявлениях VHL-синдрома, в том числе размерах и локализациях опухолей;
- о принимаемых препаратах.

Все введенные данные будут аутентифицированы, прежде чем смогут быть использованы исследователями. В связи с этим участников попросят предоставить их медицинские документы, включая сканированные копии и выписки. Они могут быть загружены на сайт, отправлены по электронной почте или предоставлены непосредственно в VHL Alliance в соответствии с требованиями к заполнению медицинских документов (vhl.org/RecordsReleaseForm).

MyVHL — это долговременный исследовательский проект, что означает сбор данных в течение длительного времени. Участие на первом этапе займет некоторое время, но вам не следует беспокоиться, так как последующее обновление информации будет производиться значительно быстрее!

Прилагаются все возможные усилия для защиты персональных данных участников проекта. Система безопасности MyVHL прошла строгий контроль и была одобрена институтской надзорной комиссией — Institutional Review Board (IRB). Конфиденциальность участников программы — высший приоритет VHL Alliance. **Только обезличенные данные (информация, по которой никто не сможет определить конкретного участника) будут переданы исследователям, и никто не получит всей совокупности данных.** У исследователей не будет прямого доступа к базе данных, и комитет будет отвечать за рассмотрение кандидатур всех исследователей и их запросов.

Какие данные будут передаваться специалистам, исследующим VHL-синдром?

Исследователям будут переданы только обезличенные данные, то есть НИКАКИЕ идентифицирующие пункты предоставлены не будут. Исследователи должны будут отправить форму запроса данных, которая подлежит рассмотрению Ученым советом VHL Alliance. Будут предоставлены ТОЛЬКО те данные, которые необхо-

димы для проведения определенного исследования. У исследователей НЕТ доступа ко всей базе данных.

Актуальные клинические исследования при VHL

Проходящие в настоящее время клинические испытания у пациентов с диагнозом VHL перечислены на сайте VHL Alliance по адресу vhl.org/clinical-trials. В этот список включены все испытания как в США, так и во всем мире, о которых был уведомлен VHL Alliance. В нем представлены клинические исследования с использованием экспериментальных препаратов, методов инструментальной диагностики и хирургических способов лечения заболевания. Отображены клинические испытания, которые имеют отношение к любым патологическим проявлениям, связанным с VHL. Общие сведения и контактные данные ответственных исследователей имеются для всех перечисленных в списке клинических испытаний. Клинические исследования, финансируемые Правительством США, перечислены также на сайте clinicaltrials.gov.

VHL Alliance призывает всех, кто считает, что может участвовать в одном или более клинических испытаниях, связываться напрямую с ответственными исследователями этих испытаний. Каждый участник клинического исследования — важное звено в изучении VHL.

ЧАСТЬ 6

ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ ВЫ ДОЛЖНЫ ЗАДАТЬ СВОЕМУ ВРАЧУ

При раннем выявлении и соответствующем лечении прогноз и результат лечения VHL лучше, чем при многих других опухолевых заболеваниях.

Но, как и любой другой диагноз при серьезном заболевании, VHL может пугать человека. Это естественно — беспокоиться по поводу медицинского обследования, лечения, страховки и оплаты лечения.

У пациентов возникает много важных вопросов о VHL. Их лечащий врач или медицинская команда — лучший источник информации в начале поиска ответов на вопросы. Большинство людей хотят точно знать, какие поражения органов у них есть, как их лечить и насколько вероятен успех лечения. Разумно получить второе или даже третье мнение.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ

Ниже приведены некоторые общие вопросы, которые пациенты могут захотеть задать своим врачам:

- Следует ли мне изменить обычный образ жизни?
- Как часто нужно проходить обследование?
- Каких еще специалистов в области здравоохранения необходимо привлечь к моему обследованию, чтобы проверить все возможные особенности течения VHL?
- Кто будет являться основным специалистом, ответственным за мои медицинские интересы и координацию общения между врачами различных специальностей?
- Что подразумевается под размером кисты или опухоли в сантиметрах (например, 2 см)?
- В какой момент мне нужно начать беспокоиться об этой кисте или опухоли?
- На какие симптомы следует обращать внимание?
- Есть ли какие-либо критические симптомы, о которых мне следует знать?
- Каковы риски или побочные эффекты существующих методов лечения?

- Можно ли рассмотреть возможность менее инвазивного лечения?
- Есть ли научный исследовательский проект, в котором я могу участвовать?
- Подходит ли мне это клиническое испытание?
- Насколько вы опытны в работе с VHL?
- Где я могу проконсультироваться со специалистами, имеющими опыт работы с VHL?
- Что я могу сделать, чтобы помочь врачам узнать больше о VHL?
- Если бы я был членом Вашей семьи, о чем бы вы хотели, чтобы я Вас спросил?

ВОПРОСЫ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА:

- Что такое VHL?
- Как этот диагноз повлияет на мою семью?
- Унаследовал ли я это от родителей?
- Нужно ли проходить обследование кому-либо из членов моей семьи?
- Как это может повлиять на моих детей или будущих детей?
- Каковы варианты планирования семьи для меня и с кем мне следует проконсультироваться по этому поводу, кому сообщить?
- Могу ли я что-нибудь сделать, чтобы предотвратить проявление VHL?
- У каких врачей мне следует наблюдаваться и где их найти?
- Какой врач должен представлять мои медицинские интересы?
- Где я могу найти ресурсы поддержки?
- Предлагаете ли вы какие-либо услуги финансовой помощи?
- Как это повлияет на мою возможность получить страховку по состоянию здоровья или жизни? Смогу ли я получить какую-либо финансовую помощь?

ВОПРОСЫ О ЛЕЧЕНИИ:

- Какие существуют варианты лечения VHL? И какие из них подходят мне?
- Если бы я был Вашим родственником, что бы вы мне посоветовали?

- Как долго длится лечение?
- Покроет ли моя страховка всю стоимость или часть стоимости лечения?
- Каковы будут мои личные расходы?
- Есть ли программа финансовой помощи?
- Какое лечение наиболее распространено при моем заболевании или состоянии?
- Существуют ли какие-либо одобренные методы лечения, которые я не пробовал, и если да, то почему?
- Есть ли универсальная форма лечения, которая подходит для меня, и насколько она эффективна?
- Каких побочных эффектов можно ожидать?
- Какие существуют риски и преимущества, связанные с лечением?
- Есть ли альтернативы лечению?
- Что было бы, если бы я не лечился?
- Что произойдет, если я отложу лечение?
- Чего мне следует избегать во время лечения?
- Что мне делать, если я обнаружу у себя побочные эффекты?
- Как я узнаю, подействует ли лекарство?
- Что мне делать, если я пропустил прием лекарства?
- Затронет ли болезнь мою способность работать или образ жизни?
- Если я приму это лечение, как, по Вашему мнению, оно повлияет на мою повседневную жизнь в краткосрочной и долгосрочной перспективе?
- Есть ли программа финансовой помощи?
- Можно ли сделать операцию лапароскопически?
- Возможна ли роботизированная хирургия?
- Есть ли альтернативы хирургическому вмешательству?
- Каковы преимущества и риски операции?
- Что, если мне не сделают эту операцию?
- Где я могу получить второе мнение?
- Какая анестезия мне понадобится?
- Как долго я буду восстанавливаться?
- Какова Ваша квалификация?
- Какой у Вас есть опыт проведения этого оперативного вмешательства?
- Как долго я пробуду в больнице?

ВОПРОСЫ О ХИРУРГИЧЕСКОМ/ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ:

- Зачем мне нужна операция?
- Какую хирургическую процедуру вы порекомендуете?
- Есть ли несколько способов выполнения этой операции?
- Покроет ли моя страховка всю стоимость или часть стоимости операции?
- Каковы будут мои личные расходы?

ВОПРОСЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ:

- Если я соглашусь на этот метод лечения, лишит ли это меня права на какие-либо другие процедуры/программы?
- Смогу ли я по-прежнему посещать своего нынешнего врача, если буду получать это лечение? Если я не смогу обратиться к моему врачу, будет ли представлена моему врачу информация о лечении, которое я прохожу?
- Нужно ли мне куда-либо ехать, чтобы пройти лечение, и если да, то куда, как часто и как долго нужно ездить? Возможна ли какая-то финансовая поддержка, чтобы помочь мне заплатить за это путешествие?
- Придется ли мне платить за лечение или оно будет покрываться другими источниками, такими как государственная система здравоохранения, страховой полис ДМС или научно-исследовательская компания?
- Что будет, если мне придется брать финансовые расходы на себя?
- Если у меня появятся побочные эффекты и я буду госпитализирован, кто оплатит это лечение?

ЧАСТЬ 7

РЕСУРСЫ VHL ALLIANCE И ПОДДЕРЖКА

VHL Alliance (VHLA) — это некоммерческая организация, основанная в 1993 году тремя семьями с VHL для того, чтобы делиться опытом, учиться друг у друга, поддерживать друг друга, а также помочь врачам понять, как лечить VHL и как улучшить жизнь пациентов.

Сегодня VHL Alliance — это выдающийся ресурс и информационный центр для пациентов, имеющий в своем составе помогающих лиц, научную исследовательскую команду и медицинских специалистов.

ЦЕЛЬ VHL ALLIANCE

Лечение рака через VHL.

МИССИЯ VHL ALLIANCE

VHL Alliance занимается научными исследованиями, обучением и поддержкой пациентов для улучшения осведомленности, диагностики, лечения и качества жизни лиц с диагнозом VHL.

ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ С VHL И РЕСУРСЫ

Иногда может быть полезно поговорить с кем-то, кто находится в таком же положении.

VHL Alliance предлагает множество способов общения с другими участниками сообщества VHL.

Ежегодное собрание VHL Alliance, которое проводится каждую осень,— это лучший способ для пациентов с VHL познакомиться друг с другом. Помимо встреч с другими людьми, во время данного собрания целый день отводится лекциям медицинских экспертов в области VHL и участию в сессиях.

Для получения дополнительной информации посетите vhl.org/familyweekend.

Джули Флинн Хоуп проводит ретрит для молодых взрослых с VHL ежегодно, в июне. Место проведения — Бостон, Массачусетс. Этот ретрит открыт для всех людей с VHL в возрасте от 18 до 32 лет. Это возможность для молодых людей с VHL пообщаться, узнать больше о VHL и получить информацию, связанную с VHL Alliance.

Для получения дополнительной информации посетите vhl.org/yar.

Программа оздоровительного коучинга VHL Alliance — это научно обоснованная программа обучения, которая предоставляет пациентам, помогающим лицам и медицинским профессионалам практические методы для улучшения результатов лечения и общего благополучия пациентов и тех, кто с ними связан.

Для получения дополнительной информации посетите vhl.org/wellness-coaching.

Бесплатная горячая линия VHL Alliance (800767 4845 x1) работает с 8:00 до 22:00 по восточноевропейскому времени 7 дней в неделю. На горячей линии работают волонтеры с многолетним опытом работы с VHL.

Ежеквартальный информационный бюллетень VHL Alliance — это информационный бюллетень, предназначенный для обучения и расширения возможностей пациентов и всех тех, кто связан с VHL. Это важная часть усилий VHL Alliance по обучению и поддержке. А также это лучший способ оставаться в курсе последних новостей в сообществе VHL. Подпишитесь, чтобы получать ежеквартальную новостную рассылку, а также читайте предыдущие выпуски на vhl.org/newsletter.

Дискуссионные обсуждения VHL Alliance — это регулярные звонки поддержки, продолжающиеся в течение часа, во время которых проводится модерируемое обсуждение. Чтобы просмотреть списки звонков, посетите vhl.org/calls.

- Звонок пациенту / помогающему лицу: если у вас или вашего близкого человека VHL, пожалуйста, подумайте о том, чтобы присоединиться к нам для звонка пациенту/помогающему. Узнать больше об этом можно на vhl.org/ptcgcall.
- Звонок VHL для слабовидящих: если в результате VHL вы потеряли зрение, пожалуйста, подумайте о том, чтобы присоединиться к нам для участия в нашем звонке для слабовидящих с VHL. Подробнее об этом организованном звонке на vhl.org/lownovisioncall.
- Звонок родителям ребенка с VHL: если у вас есть ребенок с VHL, присоединяйтесь к нам для звонка родителям ребенка с VHL. Узнайте больше об этом, зайдя по адресу vhl.org/parentscall.

«Лучше вместе» — программа равноправного наставничества VHL Alliance. К участию в ней приглашаются пациенты с VHL и лица, осуществляющие за ними уход. Это отличный способ поделиться своим опытом и поучиться у других людей в сообществе VHL. Пожалуйста, напишите в VHL Alliance (info@vhl.org), если вы заинтересованы в участии или хотели бы узнать больше о программе.

Поскольку сообщество VHL разбросано по всему миру, пары сверстников и наставников будут, скорее всего, использовать междугороднюю связь (электронная почта, телефон, видео) вместо личных встреч. Помогающие будут объединены с помогающими, а пациенты — в пары с пациентами. Несовершеннолетним необходимо разрешение от родителей/опекунов для участия.

Группы поддержки VHL Alliance Online

- Частная группа VHL в Facebook: facebook.com/groups/VHLawareness
- Вдохновлять: Inspire.com/groups/vhl-alliance
- Публичная страница VHL Alliance: facebook.com/VHLAlliance
- Группа связи с попечителями VHL: facebook.com/groups/vhlcaregivers
- Группа VHL для слабовидящих: facebook.com/groups/vhlvision
- Группа молодых людей VHL: facebook.com/groups/VHLYoungAdults
- VHL от родителей: facebook.com/groups/VHLparents2parents
- Группа связи VHL de novo: facebook.com/groups/VHLDeNovo

Послы

Послы VHL существуют на всей территории США как посредники, предоставляющие информацию для помогающих и пациентов VHL от VHL Alliance.

Амбассадор (посол) играет решающую роль в работе VHL Alliance, направленную на поддержку лиц, которые так или иначе затронуты проблемой VHL, через образование, поддержку и исследования.

Послы VHL Alliance представляют организацию, ее миссию, видение и политику. Роль посла делится на четыре основных направления:

- информационно-пропагандистская деятельность;
- взаимодействие;
- сбор средств;
- центр клинической помощи людям с VHL.

Обратите внимание: все послы — это волонтеры, которые иногда могут быть временно недоступны. Дополнительную информацию можно найти по адресу: vhl.org/ambassadors.

Международные филиалы

Международные филиалы расположены во многих странах мира. Как и послы, они могут помочь с информацией, касающейся помощи пациентам с VHL в данной конкретной стране. Узнайте больше на vhl.org/international.

Центры клинической помощи VHL Alliance

Признанные VHL Alliance Центры клинической помощи (VHL CCC) стремятся обеспечить качественную, целостную и скоординированную разностороннюю помощь пациентам с VHL. В каждом VHL CCC работает команда, которая трудится вместе над расширением возможностей для пациентов с VHL находить и получать необходимую им заботу.

Цели инициативы Центра клинической помощи:

- Улучшить диагностику и лечение VHL.
- Обеспечить координацию оказания помощи по медицинским специальностям.
- Предоставить информационные ресурсы для пациентов и врачей, которые не знакомы с VHL.
- Обеспечить канал для передачи информации об успехах в эти экспертные центры.
- Предоставить модель организации, которую можно воспроизвести в другом месте. Если вы хотите узнать больше о Центрах клинической помощи VHL или найти ближайший к вам, посетите vhl.org/ccc.

MY VHL: ИЗУЧЕНИЕ РЕАЛЬНЫХ ИСТОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

Пожалуйста, поделитесь тем, что вы узнали, и станьте частью поддержки для пациентов с VHL. Лучший способ борьбы с VHL — это рассказать о вашем случае через MyVHL.

MyVHL — это онлайн-реестр пациентов, который помогает исследователям выявлять закономерности у пациентов VHL. Узнайте больше о синдроме фон Хиппеля — Линда и помогите исследователям разгадать загадки болезни. MyVHL доступен на английском и испанском языках.

Цель ресурса MyVHL — достичь прорыва в лечении и в конечном итоге вылечить. Достичь сотрудничества между исследователями, врачами и пациентами с VHL.

Пожалуйста, найдите время, чтобы принять участие. Вся информация, представленная в этом исследовании, останется конфиденциальной.

Узнайте больше и оплатите вперед на vhl.org/MyVHL.

Свяжитесь с офисом VHLA по адресу info@vhl.org или по телефону 617.277.5667 x4 или посетите vhl.org/support, чтобы узнать об этой и других программах.

СВЯЗАТЬСЯ С НАМИ

Как только вы узнаете, как VHL влияет на вас, вам понадобится новейшая информация о том, как осуществляется наблюдение и лечение.

Если вам нужна помощь в понимании того, что вам рассказал врач, а также психосоциальная поддержка (индивидуальная или групповая), помощь в поиске источников информации, второе мнение или вы просто хотите пообщаться с другими людьми, живущими с VHL, пожалуйста, свяжитесь с VHL Alliance (info@vhl.org), представителем VHL Alliance в вашей стране или обратитесь в Центр клинической помощи VHL (vhl.org/ccc).

Телефон: 617.277.5667 x4

Факс: 857.816.3649

Почта: VHL Alliance, 1208 VFW Parkway, Suite 303, Boston, MA 02132

ПОМОГИТЕ НАМ, ПОМОГИТЕ СЕБЕ

Как VHL Alliance может помочь вам? В каких областях мы можем помочь? Какие программы или информация вам нужны? Напишите нам на vhl.org/HelpUsHelpYou.

Специалисты в области здравоохранения могут связаться с нами, чтобы запросить информацию о клинических случаях. VHL Alliance также создал списки информации, чтобы упростить процесс получения информации из нескольких источников.

Вклад в VHL Alliance имеет важное значение для достижения нашей общей цели — найти лекарство!

Вы можете сделать пожертвование на vhl.org/donate.

ЧАСТЬ 8

СЛОВАРЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ

АДРЕНАЛИН (эпинефрин) (ADRENALINE (epinephrine)) — гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников в ответ на стимуляцию центральной нервной системой при стрессе, например гневе или страхе. Он увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление, сердечный выброс и ускоряет углеводный обмен.

АДРЕНАЛЕКТОМИЯ (ADRENALECTOMY) — хирургическое удаление надпочечника. Может быть частичной или полной.

АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ, ВРАЧ-АКУШЕР (OBSTETRICIAN) — врач, специализирующийся на беременности, родах и ведении послеродового периода.

АЛЬДОСТЕРОН (ALDOSTERONE) — гормон, который стимулирует всасывание соли в почках, оказывая влияние на солевой и водный баланс в организме.

АЛЛЕЛЬ (ALLELLE) — одна из двух копий каждого гена у человека. У людей с VHL одна копия гена VHL изменена, а вторая имеет нормальную последовательность.

АМИЛАЗА (AMYLASE) — фермент, участвующий в расщеплении глюкозы и других углеводов.

АНЕСТЕЗИОЛОГ (ANESTHESIOLOGIST) — врач, специализирующийся на использовании лекарств для безопасного поддержания жизненно важных функций организма пациента во время операции.

АНГИОГЕНЕЗ (ANGIOGENESIS) — физиологический процесс, связанный с образованием новых кровеносных сосудов из существующих. Это происходит в ответ на гипоксию (дефицит кислорода) как способ увеличить поступление насыщенной кислородом крови к тем участкам тела, которые в ней нуждаются.

АНГИОГРАММА (АНГИОГРАФИЯ) (ANGIOGRAM (ANGIOPHOTOGRAPHY)) — получение изображения кровеносных сосудов в определенной части тела. Обычно выполняется путем введения специального контрастного вещества в кровеносные сосуды с последующим выполнением рентгенографии, КТ или МРТ. См. также **ФЛЮОРЭСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ**.

АНГИОМА (ANGIOMA) — доброкачественная опухоль, состоящая из кровеносных или лимфатических сосудов: гемангиома (из кровеносных сосудов) или лимфангиома (из лимфатических сосудов). Ангиомы отличаются от гемангиобластом. Ангиомы встречаются в общей популяции людей и не считаются VHL-специфическими поражениями. В прошлом гемангиобластомы сетчатки относили к ангиомам, что приводило к путанице. Подавляющее большинство поражений сетчатки при VHL являются гемангиобластомами, а не ангиомами.

АНТИАНГИОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ANTI-ANGIOGENIC DRUGS) — класс препаратов, предотвращающих образование и рост кровеносных сосудов.

АНТИОКСИДАНТ (ANTIOXIDANT) — продукт питания или химическое вещество, замедляющее процессы окисления в клетках. Окисление является одним из источников повреждения и гибели клеток.

АСИМПТОМАТИЧЕСКИЙ (ASYMPTOMATIC) — бессимптомный, протекающий без боли или других ощущаемых/видимых симптомов.

АУДИОЛОГИЯ (AUDIOLOGY) — наука, занимающаяся изучением слуха. Часто относится к диагностике слуха (аудиограмме), которая определяет снижение или потерю слуха.

АУДИОГРАММА, АУДИОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (AUDIOGRAM (AUDIOMETRIC EXAM)) — исследование, в ходе которого измеряется и оценивается слух.

АУТОСОМОНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПРИЗНАК (AUTOSOMAL DOMINANT) — признак, который проявляется у живого организма в случае наличия дефекта только в одной из двух хромосом, не относящихся к половым. Признак является доминантным, поскольку достаточно изменений только в одной из двух копий, чтобы он проявился.

АУТОСОМА (AUTOSOME) — хромосома, не определяющая пол. У человека 22 пары аутосом.

БЕЛОК VHL (VHL PROTEIN, pVHL) — белок-супрессор опухоли, продуцируемый нормальным функционирующим геном VHL.

БИОМАРКЕР (BIOMARKER) — некоторые химические индикаторы в крови или моче, с помощью которых мы можем определить наличие и прогрессирование заболевания.

БИОПСИЯ (BIOPSY) — процесс извлечения образца ткани из живого тела для анализа с целью определения болезни.

БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА (ADDISON'S DISEASE) — заболевание, которое возникает, когда надпочечники вырабатывают слишком мало кортизола, а также часто и недостаточный уровень альдостерона.

БОЛЕЗНЬ МЕНЬЕРА (MENIÈRE'S DISEASE) — заболевание внутреннего уха, характеризующееся эпизодами головокружения, звона в ушах (tinnitus), потерей слуха и чувством расприания в ухе. Пациентам с опухолями эндолимфатического мешка (ELSTs) при VHL часто ошибочно диагностируют болезнь Меньера.

БОЛЬНИЧНАЯ ШКАЛА/ОПРОСНИК ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) QUESTIONNAIRE) — инструмент, который используется врачами для определения уровня тревожности и депрессии у пациента.

ВЕРТИГО (VERTIGO) — ощущение головокружения или потери равновесия, вызывающее неспособность ходить по прямой линии и постоянные столкновения с предметами.

ВНУТРЕННИЙ ОРГАН (VISCERA) — любой из ряда органов брюшной полости и забрюшинного пространства, включая почки, печень, поджелудочную железу и надпочечники.

ВНУТРЕННИЙ СЛУХОВОЙ КАНАЛ, ВНУТРЕННИЙ СЛУХОВОЙ ХОД (INTERNAL AUDITORY CANAL (INTERNAL AUDITORY MEATUS)) — канал в пределах каменистой части височной кости черепа между задней черепной ямкой и внутренним ухом.

ГАДОЛИНИЙ (GADOLINIUM) — контрастное вещество, вводимое в кровоток пациента при МРТ-исследовании, чтобы выделить кровеносные сосуды и обеспечить лучшее контрастирование органов. При таком исследовании рентгенолог может более четко увидеть любые аномальные структуры.

ГАММА-НОЖ (GAMMA KNIFE) — инструмент радиохирургии — специализированное оборудование для облучения, которое фокусирует примерно 200 тонких лучей, направленных на опухоль или другую цель с разных сторон.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГ (GASTROENTEROLOGIST) — врач, специализирующийся на диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы, печени и желчных путей.

ГЕМАНГИОМА (HEMANGIOMA) — опухоль, образующаяся вследствие аномального роста сосудов. Существует два типа данных опухолей: гемангиобластомы (доброкачественные) и гемангиoperицитомы (могут стать злокачественными).

ГЕМАНГИОБЛАСТОМА (HEMANGIOBLASTOMA) — доброкачественная опухоль, образующаяся вследствие аномального роста кровеносных сосудов. При VHL могут обнаруживаться различные гемангиобластомы, в частности в глазах, головном или спинном мозге.

ГЕН (GENE) — часть хромосомы, на которой при помощи определенной последовательности ДНК, аллели, закодирована определенная информация об организме человека. Изменения последовательности в аллели (разных формах одного гена в двух хромосомах) могут передаваться следующему поколению.

ГЕН-СУПРЕССОР ОПУХОЛИ (TUMOR SUPPRESSOR GENE) — ген, вырабатывающий белок, который предотвращает один из этапов образования опухолей. Ген VHL — это ген-супрессор опухолей.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЕ ТРЕВОЖНОЕ РАССТРОЙСТВО (ГТР) (GENERALIZED ANXIETY DISORDER (GAD)) — расстройство настроения, характеризующееся выраженным беспокойством, хронической тревожностью и напряжением.

ГЕНЕТИК (GENETICIST) — ученый, специализирующийся на изучении генов и их влиянии на наше здоровье, в том числе при лечении генетических нарушений.

ГЕНОТИП (GENOTYPE) — конкретная пара аллелей (копий гена), которыми индивидуум обладает в данном локусе (две копии каждого гена). Генотип описывает конфигурацию измененной пары генов. Также это понятие может относиться ко всем парам генов индивидуума.

ГИДРОКОРТИЗОН (HYDROCORTISONE) — глюокортикоидный препарат, содержащий гормон кортизол, работающий как противовоспалительное и подавляющее иммунитет средство. В контексте VHL его обычно назначают для лечения недостаточности коры надпочечников или во время операции для предотвращения адреналового криза.

ГИПОКСИЯ (HYPOXIA) — состояние, при котором клетки тела испытывают дефицит кислорода.

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ИНДЕКС (GLYCEMIC INDEX) — величина, отражающая способность продуктов, содержащих углеводы, повышать уровень сахара в крови. Определяется по шкале от 1 до 100 по сравнению с влиянием чистого сахара (взятого за 100).

ГЛИКЕМИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА (GLYCEMIC LOAD) — расчет ожидаемого воздействия пищи на уровень сахара в крови. При расчете количество углеводов в пище в граммах умножается на гликемический индекс и делится на 100.

ГЛЮКАГОН (GLUCAGON) — гормон, вырабатываемый альфа-клетками поджелудочной железы и повышающий сахар в крови (его действие противоположно инсулину).

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (GLUCOCORTICOIDS) — гормоны, вырабатываемые надпочечниками в ответ на стресс. Эти стероидные гормоны вызывают высвобождение в кровь запасов глюкозы из печени, а также вызывают преобразование белков и жиров, циркулирующих в крови, в глюкозу. Глюокортикоиды — это кортизол и альдостерон.

ГРАММ (GRAM) — единица веса. Одна унция = 28,35 г.

-ГРАММ (-GRAM) — морфема, указывающая на создание послания или изображения. Например, «ангиограмма» — это изображение кровеносных сосудов (angio — «сосуд»).

ГРУДНОЙ ОТДЕЛ ПОЗВОНОЧНИКА (THORACIC SPINE) — отдел позвоночника между шейным и поясничным отделами, позвонки которого связаны с ребрами. В грудном отделе позвоночника 12 позвонков, обозначенные от T1 до T12. Нервы от T1 до T5 воздействуют на мышцы верхней части груди, средней части спины и мышцы живота. Нервы от T6 до T12 воздействуют на мышцы живота и спины.

DE NOVO — нечто впервые возникшее. Также используется в значении «первый случай в семье».

ДЕЗОКСИРИБОНАКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (ДНК) (DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)) — четыре вида органических кислот, которые образуют хромосомы и гены в ней. Как кодирующая последовательность, ДНК определяет функцию гена — например, синтез белка и последовательности аминокислот, составляющих белок.

ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА (DUODENUM) — отдел тонкой кишки, который начинается сразу после желудка.

ДИЕТОЛОГ, ВРАЧ-ДИЕТОЛОГ (DIETITIAN) — специалист по питанию человека, регулированию рациона.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (DIFFERENTIAL DIAGNOSIS). Многие опухоли, связанные с VHL, возникают в общей популяции людей или при других заболеваниях. Проводя дифференциальную диагностику, врач выясняет,носит опухоль случайный характер или является частью VHL либо другого заболевания. Чтобы ответить на этот вопрос, может потребоваться ряд исследований, которые могут включать исследование ДНК.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ (BENIGN TUMOR) — опухоль, аномальный рост которой не распространяется на другие части тела. Доброкачественность не означает безвредность. Это означает только то, что она не распространяется по организму.

ДОФАМИН (DOPAMINE) — гормон, который действует как нейротрансмиттер (передатчик нервного импульса) и играет роль в поведении, мотивированном вознаграждением.

ЖЕЛТУХА (JAUNDICE) — заболевание, при котором кожа и глаза приобретают желтый цвет. Развивается вследствие повышения уровня билирубина в крови.

ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ (ЖХ-МС/МС) (LIQUID CHROMATOGRAPHY (LC-MS/MS)) — разделение ионов или молекул в специальном растворителе с последующей их идентификацией по получающимся в результате разделения цветным полосам.

ЗАДНЯЯ ЧЕРЕПНАЯ ЯМКА (POSTERIOR FOSSA) — небольшое пространство вблизи основания черепа, в котором расположены ствол мозга и мозжечок.

ЗАРОДЫШЕВАЯ (ГЕРМИНАЛЬНАЯ) МУТАЦИЯ (GERMLINE MUTATION) — любое генетическое изменение, которое происходит в каждой клетке тела, включая сперматозоиды и яйцеклетки (которые в дальнейшем могут дать потомство).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ (MALIGNANT) — характеристика раковой опухоли, клетки которой, размножаясь, могут распространяться (метастазировать) через кровь или лимфатическую систему и вызвать новые раковые образования в других частях тела.

ИММУНОСУПРЕССИЯ (IMMUNOSUPPRESSION) — снижение способности иммунной системы организма работать правильно. Иммуносупрессия может быть вызвана в том числе определенными методами лечения, а также другими факторами.

ИНВАЗИВНЫЙ (INVASIVE) — характеристика медицинских процедур, которые требуют проникновения или «вторжения» в ваше тело.

ИНСАЙТ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ИНСАЙТ-ТЕРАПИЯ (INSIGHT-ORIENTED THERAPY) — метод психотерапии, при котором фокус делается на бессознательных процессах, проявляющихся в настоящем поведении человека. Целью является информирование пациента, понимание прошлых процессов и их влияния на настоящее.

ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЙ СОВЕТ / КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ (INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB)) — независимый комитет по этике, одобре-

ние которого требуется для контроля всех клинических исследований, проводящихся на людях.

ИНСУЛИН (INSULIN) — гормон, вырабатываемый бета-клетками поджелудочной железы, который позволяет организму усваивать сахар и таким образом снижает уровень сахара в крови.

ИНДЕКС «ТАЛИЯ – БЕДРО» (WAIST-HIP RATIO) — соотношение, измеряемое для того, чтобы определить наличие излишков абдоминального жира (жира на животе) у человека. Считается, что данный вид жира связан с наибольшим риском для здоровья. Рассчитывается путем деления окружности талии на окружность бедра. В норме у мужчин должен быть коэффициент 1,0 или меньше, а у женщин – 0,85 или меньше.

ИССЛЕДОВАНИЕ С РАСШИРЕННЫМ ЗРАЧКОМ (DILATED RETINAL EXAM (DILATION)) — разновидность офтальмологического осмотра, при котором врач использует глазные капли, расширяющие зрачок, чтобы увидеть и оценить состояние сетчатки глаза.

ЙОДСОДЕРЖАЩИЙ КОНТРАСТ (IODINE CONTRAST) — контрастное вещество, которое содержит йод. Используется для методов визуализации на основе рентгеновских лучей (компьютерная томография).

КАМЕНІСТАЯ ЧАСТЬ ВИСОЧНОЙ КОСТИ (PETROUS TEMPORAL BONE) — очень плотная часть височной кости, которая защищает внутреннее ухо от повреждений.

КАПИЛЛЯР (CAPILLARY) — самые маленькие кровеносные сосуды, несущие питание к тканям и клеткам организма.

КАРОТИНОИДЫ (CAROTENOIDS) — группа красно-желтых жирорастворимых антиоксидантов, которая включает бета-каротин. Все они являются пищевым источником витамина А.

КАТЕХОЛАМИНЫ (CATECHOLAMINES) — гормоны, образующиеся в результате преобразования адреналина. Обнаруживаются в моче или крови, где их измерение используется как анализ на феохромоцитому. Самое важное при VHL — это измерение фракционированных метанефринов (конечных продуктов распада катехоламинов), особенно норметанефрина.

КИБЕРНОЖ (CYBERKNIFE) — роботизированная радиохирургическая система, используемая для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей и других заболеваний.

КИЛОГРАММ (KILOGRAM) — единица веса, равная 1000 г, или 2,2 фунта.

КИСТЫ (CYSTS) — мешочки, заполненные жидкостью, которые время от времени могут возникать в органах и тканях. Иногда рост кист могут провоцировать внешние раздражающие факторы.

КЛОНИДИНОВЫЙ ТЕСТ (CLONIDINE TEST) — тест для определения дефицита гормона роста.

КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (КПТ) (COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY (CBT)) — вид психосоциальной терапии, направленный на улучшение психического здоровья. КПТ фокусируется на изменении когнитивных (восприятия/понимания) искажений поведения, улучшении эмоционального восприятия проблем, а также разработке личных стратегий выживания, нацеленных на решение текущих проблем.

КОД МКБ-10 (ICD-10 CODE) — код заболевания в международной классификации болезней, 10-я редакция. Код по МКБ-10 для VHL — Q85.8. Коды можно найти на icd10data.com.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ (КТ) (COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) SCAN) — диагностическая процедура с использованием комбинации рентгеновского излучения и компьютера, иногда с введением контрастного красителя. При данном исследовании делается серия рентгеновских снимков исследуемых тканей. Затем используется компьютер для расчета размера и плотности любых тканей и опухолей, видимых на серии рентгеновских снимков.

КОНСУЛЬТАНТ ПО ГЕНЕТИЧЕСКИМ ВОПРОСАМ (GENETIC COUNSELOR) — медицинский работник (не врач), специализирующийся на работе с пациентами и семьями с генетическими/наследственными заболеваниями, такими как VHL.

КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО (CONTRAST AGENT) — химическое вещество, вводимое путем внутривенной инъекции или перорально (через рот), которое используется для усиления видимости различных тканей и структур на медицинском изображении (например, рентгене, компьютерной томографии или МРТ).

КОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА (CEREBRUM) — верхняя или основная часть мозга, отвечающая за произвольное мышление, речь и начало произвольного движения.

КОРТИЗОЛ (CORTISOL) — глюкокортикоидный гормон, вырабатываемый надпочечниками. Кортизол участвует в реакции организма на стресс и изменения окружающей среды. Он мобилизует питательные вещества и изменяет ответ на воспаление.

КРИОТЕРАПИЯ (КРИОХИРУРГИЯ) (CRYOTHERAPY (CRYOSURGERY)) — метод остановки роста тканей путем их замораживания. Используется при поражениях VHL на сетчатке, а также как часть лапароскопического хирургического вмешательства при поражениях почек, поджелудочной железы и надпочечников при VHL.

КРОВОТЕЧЕНИЕ (HEMORRHAGE) — выделение крови через поврежденную стенку кровеносного сосуда. Может происходить внутри тела (внутреннее кровотечение) или наружу (наружное кровотечение).

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ/ХИРУРГИЯ (LASER THERAPY (LASER SURGERY)) — хирургический метод лечения с использованием тонко сфокусированного лазера. Позволяет сделать микроскопическое прижигание или остановить кровотечение путем прижигания мелких кровеносных сосудов. Используется для лечения поражений в сетчатке при VHL.

ЛАПАРОСКОПИЯ (LAPAROSCOPY) — техника выполнения хирургической операции через небольшие разрезы на коже при помощи специальных хирургических инструментов.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ (LYMPHATIC) — небольшие сосуды, похожие на кровеносные, по которым в организме происходит отток лимфы из тканей и органов в венозную систему. Являются частью лимфатической системы.

ЛИПАЗА (LIPASE) — фермент поджелудочной железы, участвующий в расщеплении жиров для их усвоения.

ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ (ПРОДОЛЖЕННОЕ, ПРОЛОНГИРОВАННОЕ) ИССЛЕДОВАНИЕ (LONGITUDINAL STUDY) — обследование или опрос, в котором одни и те же параметры наблюдаются неоднократно в течение длительного периода времени.

ЛОКАЛИЗОВАТЬ (LOCALIZE) — найти точное расположение. Врачи используют этот термин для обозначения точного места расположения опухоли или другого процесса, выявляемого при обследовании. Например, при феохромоцитоме опухоль может возникнуть где угодно от паха до мочки уха по обе стороны тела. Поэтому найти феохромоцитому не всегда легко.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ) (MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)) — метод визуализации, при котором магнитная энергия используется для исследования тканей вашего тела, а полученные данные обрабатываются компьютером для создания изображения. При МРТ не используются радиоактивные вещества. Полученные изображения выглядят очень похожими на рентгеновские снимки, но включают изображения мягких тканей (например, кровеносных сосудов), а также твердые ткани (например, кости).

МАКРОЦИКЛИЧЕСКОЕ КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО (MACROCYCLIC CONTRAST AGENT) — чрезвычайно стабильный тип контрастного вещества, который снижает риск выброса ионов в кровоток. Это особенно важно у пациентов со сниженной функцией почек. Гадобутрол — один из примеров таких веществ.

МАЛЬАБСОРБЦИЯ (MALABSORPTION) — неспособность организма усваивать определенные питательные вещества (углеводы, жиры, белки или витамины) из пищи.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ, МАСС-СПЕКТРОСКОПИЯ (MASS SPECTROMETRY (MASS SPECTROSCOPY)) — химический анализ ионов газа, позволяющий измерить и идентифицировать химические компоненты вещества.

МАСС-ЭФФЕКТ (MASS EFFECT) — результат повышенного давления в черепе, обычно из-за опухоли большого объема внутри черепа.

МЕЗОНЕФРАЛЬНЫЙ ПРОТОК (MESONEPHRIC) — возникает из эмбриональных структур, из которых развивается почка (из зачатка почки); имеет системы протоков и объединен с мужской репродуктивной системой.

МЕТАЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИНОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ (MIBG)/MIBG-СЦИНТИГРАФИЯ (METAIODOBENZYLGUANIDINE (MIBG) SCAN) — диагностическая проце-

дура с использованием радиоактивного изотопа, который поглощается тканью феохромоцитомы. МИБГ вводится пациенту перед сканированием, в результате чего феохромоцитома четко выделяется на диагностических снимках.

МЕТАНЕФРИНЫ (METANEPHRINES) — группа продуктов метаболизма (распада) адреналина, обнаруживаемых в моче или крови. Это исследование используется в качестве теста на феохромоцитому. Фракционированный анализ метанефрина разделяет группу метанефринов на составные части (метанефрин и норметанефрин) и измеряет их отдельно.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ, МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ (METASTASIZE (METASTATIC TUMOR)) — процесс, при котором опухоль распространяется из одной части тела в другую. Когда раковые клетки метастазируют и образуют вторичные опухоли, клетки в метастатической опухоли такие же, как и в исходной опухоли.

МЕТОД МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ АМПЛИФИКАЦИИ ЛИГИРОВАННЫХ ЗОНДОВ (MLPA) (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION (MLPA)) — современная эффективная и точная процедура анализа ДНК.

МЕТОКСИТИRAMИН (METHOXYTYRAMINE) — при измерении в плазме этот метаболит дофамина может быть использован как биомаркер метастатических феохромоцитом.

МИКРОКИСТОЗНАЯ АДЕНОМА (MICROCYSTIC ADENOMA) — доброкачественная кистозная опухоль поджелудочной железы.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ (MINERALOCORTICOID) — гормоны, которые вырабатываются в почках, толстой кишке и слюнной железе с целью поддержания баланса минеральных веществ (в первую очередь натрия и калия), а также для поддержания водного баланса внутри и вокруг клеток. Альдостерон — это минералокортикоид, производимый надпочечниками.

МОЗЖЕЧОК (CEREBELLUM) — часть основания мозга, которая отвечает за координацию произвольных движений, удержание позы и равновесия.

МОЗАИЧНЫЙ VHL, МОЗАИЦИЗМ (MOSAIC VHL (MOSAICISM)) — ситуация, при которой у человека с VHL есть две разных популяции клеток, составляющих его тело. Одна популяция состоит из двух работающих копий гена VHL (эти клетки нормальные), а вторая популяция содержит одну рабочую и одну нерабочую копию гена VHL (эти клетки имеют мутацию). Трудно узнать, какие именно и сколько клеток тела мозаичной особи имеют мутацию гена VHL. Только пациенты, заболевшие de novo (первые в семье), могут быть мозаичными.

МОНИТОРИНГ (MONITORING) — оценка в динамике известных проблем со здоровьем с целью убедиться, что пациенты проходят лечение своевременно, чтобы обеспечить долгосрочное здоровье населения.

МУТАЦИЯ (MUTATION) — изменение последовательности ДНК в гене.

НАБЛЮДЕНИЕ (SURVEILLANCE) — исследование до появления симптомов с целью как можно более раннего обнаружения любых проблем.

НАДПОЧЕЧНИКИ (ADRENAL GLANDS) — пара эндокринных желез, расположенных в верхней части каждой почки, которые производят гормоны, помогающие организму контролировать уровень сахара в крови, сжигать белок и жир, регулировать артериальное давление, а также реагировать на стрессовые факторы, такие как серьезное заболевание или травма. Наиболее важными гормонами надпочечников являются кортизол и альдостерон. Надпочечники также производят адреналин (эпинефрин).

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (HEREDITARY) — характеристика особенностей, передающихся от родителей к детям посредством генетических факторов и не связанных с факторами окружающей среды.

НАТУРОПАТ (NATUROPATH) — врач первичного звена, уделяющий особое внимание профилактике и лечению с использованием методов и веществ, способствующих самоизлечению.

НЕВРОЛОГ (NEUROLOGIST) — врач, специализирующийся на нехирургическом лечении заболеваний нервной системы, головного мозга, спинного мозга и периферических нервов.

НЕЙРОВЕСТИБУЛЯРНЫЙ (VESTIBULONEURAL) — относящийся к способности сохранять равновесие и двигаться в зависимости от положения головы по отношению к туловищу.

НЕЙРОАКСИС (NEUROAXIS) — ось центральной нервной системы, сформированная в процессе развития эмбриона. Она состоит из спинного мозга и всех непарных отделов головного мозга.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ (NEUROENDOCRINE) — система взаимосвязи между нервной и эндокринной системами, которая секретирует (производит) гормоны. Нейроэндокринная система включает определенные клетки, которые выделяют гормоны (нейрогормоны) в кровь в ответ на раздражение нервной системы. В VHL это обнаруживается в феохромоцитомах и нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

НЕЙРОХИРУРГ (NEUROSURGEON) — врач, специализирующийся на хирургическом лечении заболеваний нервной системы, головного мозга, спинного мозга и периферических нервов.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (pНЭО) (PANCREATIC NET (pNET)) — солидная (некистозная) опухоль островковых клеток поджелудочной железы, которая может секretировать гормоны, когда она активна. Аббревиатура pNET также используется для обозначения таких опухолей, когда они не связаны с VHL.

НЕИНВАЗИВНЫЙ (NON-INVASIVE) — характеристика любого лечения или процедуры, не повреждающего кожу и не требующего физического проникновения в тело.

НЕОПЛАЗИЯ (NEOPLASIA) — опухоль, выросшая в данном месте, но не перенесенная из другого места.

НЕФРЕКТОМИЯ (NEPHRECTOMY) — удаление всей почки.

НЕФРОЛОГ (NEPHROLOGIST) — врач, специализирующийся на заболеваниях почек и их лечении.

НОРАДРЕНАЛИН (или НОРЭПИНЕФРИН) (NORADRENALINE (NOREPINEPHRINE)) — метаболит адреналина. Возникает в процессе переработки адреналина организмом.

НОРМЕТАНЕФРИН (NORMETANEPHRINE) — метаболит метанефрина, образующийся, когда метанефрин расщепляется организмом.

ОБЕЗЛИЧЕННЫЙ (DE-IDENTIFIED) — удаление личной информации о человеке из данных исследования, которая может быть использована для идентификации.

ОНКОЛОГ (ONCOLOGIST) — врач, специализирующийся на лечении различных форм рака.

ОПТИЧЕСКИЙ НЕРВ, ЧЕРЕПНОЙ НЕРВ II; CN II (OPTIC NERVE (CRANIAL NERVE II; CN II)) — зрительный нерв, передающий информацию от сетчатки глаза к головному мозгу.

ОПТОМЕТРИСТ (OPTOMETRIST) — оптометрист, или врач оптометрии (OD) — медицинский специалист, который диагностирует и лечит проблемы зрения.

ОПУХОЛЬ (TUMOR) — аномальный рост ткани из клеток, способных бесконтрольно расти и делиться. Опухоль может быть доброкачественной или злокачественной.

ОСТРОВКОВЫЕ КЛЕТКИ (ISLET CELLS) — клетки поджелудочной железы, которые вырабатывают гормоны. Из этих клеток поджелудочной железы развиваются нейроэндокринные опухоли (pNETs).

ОТЕК (EDEMA) — отек ткани из-за увеличения количества жидкости либо увеличения жидкой части в крови или в лимфатическом русле.

ОТОНЕВРОЛОГ (NEUROTOLOGIST) — врач, специализирующийся на структуре и функциях внутреннего уха, его нейронных связях с мозгом, а также на лечении заболеваний этих структур. Отоневролог — это хирург-отоларинголог, который прошел дополнительное обучение в этой области и, как правило, работает вместе с командой специалистов, включая других отоларингологов, неврологов и нейрохирургов.

ОФТАЛЬМОЛОГ (OPHTHALMOLOGIST) — врач, специализирующийся на лечении заболеваний и хирургии глаза.

ОФТАЛЬМОСКОП (OPHTHALMOSCOPE) — инструмент, используемый для исследования сетчатки и других структур внутри глаза.

ПАНКРЕАТИТ (PANCREATITIS) — воспаление поджелудочной железы.

ПАПИЛЛЯРНЫЙ (PAPILLARY) — имеющий выступы ткани, похожие на пальцы или сосочки.

ПАПИЛЛЯРНАЯ ЦИСТАДЕНОМА ЯЧНИКОВ (ADNEXAL PAPILLARY CYSTADENOMA) — разновидность кистозных опухолей яичников, внутри которой находится множество сосочеков и складок.

ПАРАГАНГЛИОМА (PARAGANGLIOMA (PARA OR PGL)) — феохромоцитома вне надпочечников, которую также называют внеадреналовой феохромоцитомой

(дополнительное значение — «за пределами»). Параганглиома — это термин, который чаще всего применяется к феохромоцитоме головы и шеи.

ПАРЕНХИМОСОХРАНЯЮЩАЯ ПОЧЕЧНАЯ ХИРУРГИЯ (KIDNEY-SPARING SURGERY) — операции, при которых удаляются опухоли почки таким образом, чтобы оставалось нетронутым максимальное количество функциональной ткани почек в случаях, когда это возможно и целесообразно. Это лучшая хирургическая стратегия при опухолях почек, связанных с VHL.

ПАТОЛОГ (ПАТОМОРФОЛОГ) (PATHOLOGIST) — врач, который выявляет заболевания и состояния посредством исследования образцов клеток и тканей.

ПЕРИОПУХОЛЕВЫЙ (PERITUMORAL) — расположенный вокруг опухоли. Перитуморальные кисты — кисты, растущие вокруг опухоли.

ПЕРИФЕРИЯ (PERIPHERY) — в глазу это области сетчатки, наиболее удаленные от зрительного нерва. Они и образуют периферию сетчатки. Часто это место самого раннего возникновения гемангиобластомы.

ПЕЧЕНЬ (LIVER) — внутренний орган больших размеров, расположенный в правом верхнем углу брюшной полости. Одной из важных функций печени является выработка желчи и участие в процессе переваривания пищи с целью использования питательных веществ с максимальной пользой для организма.

ПЛОТНОСТЬ (DENSITY) — свойство ткани, обозначающее мягкость или твердость. Например, мышца менее плотная, чем кость; киста, заполненная жидкостью, менее плотная, чем твердая опухоль.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА (PANCREAS) — железа, расположенная позади желудка, которая выделяет пищеварительные ферменты в кишечник, а также выделяет гормон инсулин в кровь, регулируя уровень сахара в крови.

ПОВРЕЖДЕНИЕ (LESION) — любое локализованное аномальное структурное изменение — такое, как, например, гемангиобластома.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ (ПЭТ) (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET) SCAN) — специализированный метод исследования, техника визуализации с использованием короткоживущих радиоактивных веществ с целью получения информации о химическом составе организма. Этот метод позволяет создавать трехмерные цветные изображения, показывающие уровень активности определенных тканей, позволяя выявлять опухоли за счет их большей активности обмена веществ. В данном методе используются радиоактивные вещества, например F-FDA, F-FDOPA и F-FDG, DOTA TATE, DOTA NOC и др.

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК (POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE) — заболевание, при котором в почках образуются скопления доброкачественных кист. Это может привести к повышению артериального давления. Может возникать вследствие генетических мутаций.

ПОЛИКИСТОЗ ПЕЧЕНИ (POLYCYSTIC LIVER DISEASE) — патология, которая может проявляться при поликистозе почек или быть более редкой генетической мутацией, вызывающей кисты только в печени.

ПОЛОВЫЕ ХРОМОСОМЫ (SEX CHROMOSOMES) — пара хромосом, определяющая пол. У мужчин есть одна X-хромосома и одна Y-хромосома, в то время как у женщин две X-хромосомы. Эти хромосомы также кодируют другие характеристики, и их мутации являются источником заболеваний, наследуемых по половому признаку, таких как гемофилия.

ПОМОГАЮЩИЙ (CAREGIVER, американизм) — любое лицо, осуществляющее уход (особенно на дому) за любым другим человеком, который слишком мал, или слишком стар, или слишком болен; это может быть как член семьи, так и лицо, назначенное для осуществления такого ухода за плату, в т.ч. врач, терапевт, медсестра (лицо, предоставляющее услуги по диагностике, лечению и предупреждению болезней) или сиделка (лицо, ухаживающее за хронически больным).

ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК (ПКР) (RENAL CELL CARCINOMA (RCC)) — наиболее распространенный тип рака почки у взрослых людей; он исходит из клеток внутренней оболочки почечных канальцев. Светлоклеточная почечноклеточная карцинома (ccRCC) — это тип ПКР, связанный с VHL.

ПОЧКИ (KIDNEYS) — парный орган, расположенный в задней части брюшной полости, который фильтрует отходы из крови и выводит их из организма в виде мочи.

ПОЯСНИЧНЫЙ ОТДЕЛ ПОЗВОНОЧНИКА (LUMBAR SPINE) — отдел позвоночника, состоящий из пяти позвонков в нижней части спины. У большинства людей 5 поясничных позвонков (L1–L5), хотя нередко бывает 6. Нумерация позвонков идет сверху вниз.

ПРАВИЛО ТРЕХ САНТИМЕТРОВ (3 CM RULE) — наилучшая практика в лечении опухолей почек, связанных с VHL. Данное правило гласит, что оперативное лечение по поводу опухолей почек у пациентов с VHL рекомендуется только в тех случаях, когда самая крупная опухоль больше 3 см. У этого правила есть научное обоснование. Исследованиями доказано, что до тех пор, пока опухоль не достигнет размера 3 см, вероятность ее метастазирования близка к нулю. Нужно иметь в виду, что это рекомендация, а не жесткое правило.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА (PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS (PGD or PIGD)) — генетическое исследование эмбрионов из пробирки, при котором осуществляется отбор здоровых эмбрионов перед имплантацией для гарантии того, что рожденный ребенок не будет болен наследственным заболеванием.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА (PRENATAL DIAGNOSIS) — обследование ребенка до рождения, которое включает генетическое тестирование эмбриона до имплантации (PGD/PGD).

ПРЕСИМПТОМАТИЧЕСКИЕ (PRESYMPOMATIC) — относящиеся к событиям или диагностическим находкам до появления симптомов.

ПРИДАТОК ЯИЧКА (EPIDIDYMIS) — железа, которая находится позади яичка, в мошонке, на пути к семявыносящему протоку (сосуду, несущему сперму от яич-

ка к предстательной железе). Данная железа играет роль в созревании, подвижности и хранении сперматозоидов.

ПРОТЕАЗА (PROTEASE) — фермент, участвующий в расщеплении белковой пищи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ (CONTRAINDICATION) — обстоятельства, при которых лечение/процедура не рекомендуется в текущей ситуации, так как может нанести вред.

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ (РЧА) (RADIO FREQUENCY ABLATION (RFA)) — хирургическая процедура (может быть лапароскопической), при которой тепловой зонд вводится в опухоль и нагревает ее с целью прекратить рост.

РАДИОЛОГ (RADIOLOGIST) — врач, специализирующийся на диагностических методах исследования внутренних органов без операции. Радиологические методы включают рентген, МРТ, компьютерную томографию (КТ), УЗИ, ангиографию, сцинтиграфию и позитронно-эмиссионную томографию.

РАК (CANCER) — обобщающий термин, обозначающий более 100 заболеваний, при которых возникает рост и быстрое размножение аномальных клеток. Рак — это аномальный рост клеток. Раковые клетки быстро воспроизводятся, несмотря на ограничение пространства, питательных веществ, общих для всех клеток, а также несмотря на сигналы организма, ограничивающие рост клеток. В связи с тем что VHL может быть причиной злокачественных образований внутренних органов, он считается одним из факторов риска семейного рака, который передается генетически.

РЕЗЕКЦИЯ (RESECTION) — термин, используемый для описания удаления опухоли из органа, такого как почка, с сохранением его части. По-другому — удаление части органа.

РЕНТГЕНОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (X-RAY) — метод диагностической визуализации, при котором используется рентгеновское излучение, проходящее через тело. Оно используется для получения изображений плотных тканей (например, костей и солидных опухолей) на снимках.

РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (РНК) (RIBONUCLEIC ACID (RNA)) — нукleinовая кислота, которая играет роль в экспрессии генов и синтезе белка.

РОБОТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ (ROBOTIC SURGERY) — роботизированная хирургия, которая обычно позволяет врачу выполнить операцию через небольшие разрезы. Хирург контролирует процедуру, наблюдая через эндоскоп (крошечная камера в трубке), а роботизированные руки, управляемые хирургом, помогают ему провести операцию в ограниченном пространстве, используя специальные инструменты.

СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЧКИ (CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA (ccRCC)) — наиболее распространенный тип почечноклеточного рака. Светлоклеточная карцинома (иногда называемая обычным почечноклеточным раком) характеризуется появлением характерных светлых клеток в гистологических препаратах. Большинство случаев ccRCC спорадические.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRIs)) — класс лекарственных средств, которые используются для лечения тревоги и депрессии путем блокирования реабсорбции серотонина в головном мозге. Это воздействие увеличивает количество серотонина, что позволяет улучшить настроение.

СЕМЕЙНЫЙ (FAMILIAL) — встречаемый в семьях, независимо от того, передается генетически или нет.

СЕМЯВЫНОСЯЩИЙ ПРОТОК (VAS DEFERENS) — канал, по которому сперма перемещается от яичка к уретре.

СЕРОЗНЫЕ МИКРОКИСТОЗНЫЕ АДЕНОМЫ (SEROUS MICROCYSTIC ADENOMAS) — гроздеподобные скопления кист, которые могут возникать в поджелудочной железе. Кисты, выстиланые однослойным эпителием, содержат скопления серозной жидкости. Кисты могут различаться по размеру — от нескольких миллиметров до 10 см и более (более 4 дюймов).

СЕРОТОНИН (SEROTONIN) — важный химический и нейротрансмиттер (сигнальный агент) в теле человека. Считается, что он помогает регулировать настроение и социальное поведение, а также аппетит, пищеварение, сон, память, половое влечение и другие функции. Возможно, есть связь между уровнем серотонина и депрессией.

СЕТЧАТКА (RETINA) — нервная ткань, выстилающая заднюю часть глаза. По своей функции она похожа на пленку в фотоаппарате, которая фиксирует изображение, на которое вы смотрите, и передает его в мозг через зрительный нерв. Эта область питается сетью очень тонких кровеносных сосудов.

СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА (SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM) — часть нервной системы, передающая сигналы от центральной нервной системы к органам. Надпочечник — это главная железа в этой цепи после малых ганглиев (структур, состоящих из скоплений нервных клеток, которые проходят от паха до мочки уха с обеих сторон тела). Феохромоцитома может скрываться в любом месте этой системы.

СИМПТОМ (SYMPTOM) — ощущение или другая субъективная жалоба, указывающая на наличие некоего отклонения в здоровье или заболевание.

СИМПТОМНЫЙ (SYMPTOMATIC) — течение заболевания, когда у пациента наблюдаются симптомы.

СИНДРОМ (SYNDROME) — набор признаков и симптомов, вызванных единой причиной (болезнь, инфекция или медицинское вмешательство).

СИРИНГОМИЕЛИТ (SYRINX) — заболевание, при котором внутри позвоночника образуются мешковидные образования (SYRINX), похожие на кисты, но имеющие форму удлиненной трубки, лежащей вдоль или внутри спинного мозга.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ (SYSTEMIC THERAPY) — лечение, которое воздействует на все тело, а не только на отдельный орган. Например, таблетированное лекарство может быть рассмотрено как системная терапия, а операция — нет.

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (СКФ) (GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR)) — показатель функции почек, оценивающий их способность фильтровать кровь. Данный показатель рассчитывается на основе креатинина (продукта распада, образующегося в мышцах). Этот показатель обязательно нужно контролировать при хронической болезни почек (ХБП).

СПЕЦИАЛИСТ ПО СЕТЧАТКЕ (RETINAL SPECIALIST) — офтальмолог, специализирующийся на лечении заболевания сетчатки глаза.

СПОРАДИЧЕСКИЙ (SPORADIC) — встречающийся случайным образом в общей популяции, вне зависимости от наследственности.

СТВОЛ ГОЛОВНОГО МОЗГА (BRAINSTEM) — задняя часть головного мозга, переходящая в спинной мозг. Ствол включает средний мозг, мост и продолговатый мозг. Ствол мозга играет решающую роль в регуляции сердечной и дыхательной функции, деятельности центральной нервной системы и цикла сна.

СТЕКЛОВИДНОЕ ТЕЛО (VITREORETINAL FLUID) — гелеобразная жидкость, заполняющая большую часть внутренней части глаза. Она прикреплена к сетчатке и может тянуть за нее, вызывая отслоение сетчатки. Это может привести к потере зрения.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ (STEREOTACTIC RADIOSURGERY (SRS)) — оперативное вмешательство с использованием сфокусированного излучения для разрушения ткани, например опухоли. Ткань при таком методе лечения не удаляется, как при стандартной операции, но со временем умирает.

СТРАХ СКАНИРОВАНИЯ (SCANXIETY) — тревога, которую испытывают люди, ожидая следующего сканирования или результатов сканирования.

СЦИНТИГРАФИЯ С ОКТРЕОТИДОМ (OCTREOTIDE SCAN) — сканирование тела с использованием радиоактивного октреотида. Препарат вводится в кровоток и прикрепляется к опухолевым клеткам, имеющим рецепторы к соматостатину (одному из нейромедиаторов). Для определения места прикрепления радиоактивного препарата и создания изображений используется специальное устройство. Иногда ее еще называют сцинтиграфией рецепторов соматостатина (SRS).

ТВЕРДАЯ МОЗГОВАЯ ОБОЛОЧКА (DURA MATER, DURA) — толстая и прочная мембрана из плотной соединительной ткани, которая окружает головной и спинной мозг.

ТЕСТ С КЛОНИДИНОМ (CLONIDINE TEST) — тест на дефицит гормона роста. Клонидин используется как провоцирующий фактор.

ТИННИТУС (TINNITUS) — звон в одном или обоих ушах. Может проявляться не звоном, а гулом или шипением.

ТРАНСКРИПЦИЯ (TRANSCRIPTION) — процесс, с помощью которого информация ДНК копируется в РНК; каждый участок скопированной ДНК кодирует по крайней мере один ген.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT) — лекарства, которые лечат депрессию путем блокирования реабсорбции серотони-

на и норадреналина в головном мозге. Данная группа препаратов затрагивает также иные нейротрансмиттеры головного мозга, что может вызвать нежелательные побочные эффекты.

ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН (ТГВ) (DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT)) — образование тромба (сгустка крови) в одной из вен, расположенных глубоко внутри тела, чаще всего в венах ног. Тромб может оторваться и попасть с током крови в легкие или мозг, вызвав угрожающее жизни состояние.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА) (PULMONARY EMBOLISM) — внезапная закупорка легочной артерии, обычно вызванная сгустком крови (тромбом), который переместился из другой области организма (чаще всего из вены на ноге или таза).

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ULTRASOUND) — диагностический метод, позволяющий получить изображения внутренних органов и систем. Он работает на основании эффекта гидролокации, отражая звуковые волны от объекта и с помощью компьютера интерпретируя возвращаемый звук.

УРОЛОГ (UROLOGIST) — врач, специализирующийся на хирургическом и операционном лечении органов мочевыделительной системы, включая почки, мочевой пузырь и наружные половые органы — половой член и мошонку.

ФАКТОР, ИНДУЦИРУЕМЫЙ ГИПОКСИЕЙ (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR, HIV) — группа транскрипционных факторов, при помощи которых клетки организма реагируют на снижение уровня доступного кислорода (гипоксию). Это часть клеточного механизма определения уровня кислорода.

ФАЛЛОПИЕВА ТРУБА (FALLOPIAN TUBE) — маточная труба — канал, по которому яйцеклетка проходит от яичника к матке.

ФЕНОТИП (PHENOTYPE) — клиническое проявление специфического генотипа, например конкретный набор симптомов VHL у данного человека.

ФЕОХРОМОЦИТОМА (ФХЦ) (PHEOCHROMOCYTOMA (pheo)) — опухоль надпочечника, при которой повышается выделение надпочечниками адреналина, вследствие чего могут повреждаться кровеносные сосуды и сердце.

ФИБРОЗНАЯ ТКАНЬ (FIBROUS TISSUE) — в сетчатке глаза это рубцовая ткань, которая при VHL образует тяжи в тканях глаза, идущие через стекловидное тело (прозрачный гель внутри глаза) к верхнему слою сетчатки, натягивая ее и вызывая отслоение. Если сетчатку быстро не вернуть на место, зрение будет потеряно.

ФЛУДРОКОРТИЗОН (FLUDROCORTISONE) — синтетический стероид, используемый в качестве замены альдостерона, при его дефиците в организме (например, при болезни Аддисона).

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ (АНГИОГРАММА) (FLUORESCIN ANGIOGRAM (ANGIOGRAPHY)) — ангиография сосудов, в том числе сетчатки глаз, названная так в связи с типом используемого контрастного вещества. Это исследование, при котором создается изображение кровеносных сосудов сетчатки,

иногда в режиме реального видео, чтобы офтальмолог мог увидеть состояние кровеносных сосудов и движение крови по ним.

ХРОМОСОМЫ (CHROMOSOME) — наборы линейной ДНК, в которой расположены гены, несущие всю информацию о строении данного вида организма. У человека 23 пары хромосом. В каждой паре хромосом содержится копия каждого гена, унаследованная в количестве одной — от матери и одной — от отца.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП) (CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)) — состояние, при котором почки человека повреждены и не могут эффективно фильтровать кровь. Это может привести к накоплению шлаков в организме и привести к серьезным проблемам со здоровьем.

ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНАЯ, или СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ (ЦСЖ) (CEREBROSPINAL FLUID (CSF)) — прозрачная, бесцветная жидкость, находящаяся в головном мозге и вокруг спинного мозга. В организме ежедневно вырабатывается около 500 мл спинномозговой жидкости, однако в норме одновременно находится только около 125 мл. ЦСЖ действует как подушка, обеспечивая защиту мозга внутри черепа, а также способствует саморегуляции мозгового кровотока.

ЦИСТАДЕНОМА (CYSTADENOMA) — доброкачественная кистозная опухоль из железистой ткани, которая содержит секрет (жидкость) внутри кисты.

ШЕЙНЫЙ ОТДЕЛ ПОЗВОНОЧНИКА (CERVICAL SPINE) — самая верхняя часть позвоночника, образующая шею. Шейный отдел включает семь позвонков. Может означать шейный отдел спинного мозга.

ШИРОКАЯ СВЯЗКА (BROAD LIGAMENT) — широкая связка представляет собой сложенные листы брюшины, которые идут к матке, маточным трубам и яичникам.

ЭКЗОН (EXON) — часть гена, кодирующая аминокислоты.

-ЭКТОМИЯ (-ECTOMY) — морфема, обозначающая удаление. Например, «адреналэктомия» означает удаление надпочечника.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНIE (ЭКО) (IN VITRO FERTILIZATION, IVF) — процесс оплодотворения путем извлечения яйцеклеток, получения образца спермы с последующим объединением яйцеклетки и сперматозоида в лабораторной посуде. Получившийся в результате оплодотворения эмбрион затем переносится в матку.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ELECTROCHEMICAL DETECTION) — исследование, в котором для обнаружения ряда биологических и других соединений используется электрический ток.

ЭНДОКРИНОЛОГ (ENDOCRINOLOGIST) — врач, специализирующийся на лечении эндокринной системы. Эндокринная система включает в себя ряд желез внутренней секреции, которые вырабатывают гормоны. В том числе к ней относятся надпочечники, поджелудочная железа и ряд других органов и желез.

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКИЙ МЕШОК (ENDOLYMPHATIC SAC) — одна из структур внутреннего уха. Представляет собой окончание эндолимфатического протока,

похожее на мешок в виде луковицы, который соединяется с полукружными каналами внутреннего уха.

ЭНУКЛЕАЦИЯ (ENUCLEATION) — один из способов удаления опухоли, в том числе почки или поджелудочной железы, при котором опухоль удаляется с небольшим захватом здоровой ткани, чтобы гарантировать, что вся опухолевая ткань будет удалена. Иногда так называют лампэктомию (частичное удаление) или удаление (вылущивание) только самой опухоли (без окружающих тканей). В офтальмологии энуклеация — это удаление глаза. Такая операция иногда рекомендуется, если отслоилась сетчатка, глаз перестал normally кровоснабжаться и состояние его может ухудшаться, вызывая дискомфорт и неизбежную потерю зрения.

ЭПИНЕФРИН — см. АДРЕНАЛИН (EPINEPHRINE — see ADRENALINE).

ЧАСТЬ 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abadie C., et al. The role of pregnancy on hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: a retrospective French study, 9th International Symposium on VHL, Rio de Janeiro (Brazil). 2010 Oct 21–24.
2. Alcohol and Cancer Risk, Fact Sheets: Diet and Nutrition. National Cancer Institute, September 13, 2018.
3. American Cancer Society website. Testicular self-exam. exam. cancer.org/cancer/testicularcancer/moreinformation/doihavetesticularcancer/do-i-have-testicular-cancer-self-exam.
4. Ammerman, J. M., et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment, *J Neurosurg*, 2006 Aug; 105(2): 248–55.
5. Anxiety, Anxiety and Depression Association of America, ADAA, adaa.org/understanding-anxiety/generalized-anxiety-disorder-gad.
6. Aronow, M. E., et.al. Von Hippel-Lindau Disease: Update on Pathogenesis and Systemic Aspects, *Retina*, 2019 Dec; 39(12): 2243–2253.
7. Asher, K. P., et al. Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy for pheochromocytomas: the National Cancer Institute technique, *Eur Urol*, 2011 Jul; 60(1): 118–24.
8. Asthagiri, A. R., et al. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, *Neuro Oncol*. 2010 Jan; 12(1): 80–6. Epub 2009 Dec 23.
9. Aydin, H., et al. Clear cell papillary cystadenoma of the epididymis and mesosalpinx: immunohistochemical differentiation from metastatic clear cell renal cell carcinoma, *Am J Surg Pathol*, 2005 Apr; 29(4): 520–3.
10. Benson, H., et al. Stress Management: Approaches for Preventing and Reducing Stress, Rep. Harvard Health Publications, 2013, health.harvard.edu/special_health_reports/stress-management-approaches-for-preventing-and-reducing-stress.
11. Binderup, M. L. M., et. al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (VHL) in Denmark, *Eur J Hum Genet*, 2017 Mar; 25(3): 301–307.
12. Binderup, M. L. M., et. al. New von Hippel-Lindau manifestations develop at the same or decreased rates in pregnancy, *Neurology*, 2015, 85 (17) 1500–1503.
13. Bjørge, T., et al. Relation of height and body mass index to renal cell carcinoma in two million Norwegian men and women, *Am J Epidemiol*, 2004 Dec 15; 160(12): 168–76.
14. Blansfield, J. A., et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNets), *Surgery*, 2007 Dec; 142(6): 814–8; discussion 818.e1–2.
15. Bourdeau, T., et al. Coping with a Diagnosis of Chronic Illness, American Psychological Association. APA, Aug. 2013, apa.org/helpcenter/chronic-illness.aspx.
16. Burnette, M. S., et. al. Brain Tumor, Pheochromocytoma, and Pregnancy: A Case Report of a Cesarean Delivery in a Patient with Von Hippel-Lindau Disease, *A A Pract*. 2019 Oct 15; 13(8): 289–291.
17. Butman, J. A., et al. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease, *JAMA*, 2008 Sep 17; 300(11): 1334–42.
18. Campbell, T., et al. The China Study, Ben Bella Books, 2005.
19. Caring for the Caregiver, National Cancer Institute. National Cancer Institute at the National Institute of Health, 29 June 2007, 28 Apr. 2014, cancer.gov/cancertopics/coping/caring-for-the-caregiver.
20. Chen, F., Slife, L., Kishida, T., Mulvihill, J., Tisherman, S. E., Zbar, B. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease: identification of a mutation associated with VHL type 2A. *Journal of medical genetics*. 1996; 33(8): 716–717.
21. Cho, E., et al. Epidemiology of Renal Cell Cancer, *Hematol Oncol Clin N Am*, 2011 (25): 651–665.
22. Choo, D. I., et al. Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease, *J Neurosurg*, 2004; 100: 480–487.
23. Choyke, P. Imaging in VHL: What You Need to Know! Presentation at VHLA annual meeting, October 2014.
24. Coping with Chronic Illnesses and Depression, WebMD Medical Reference, Ed. Joseph Goldberg. WebMD, LLC., 8 Feb. 2014, webmd.com/depression/guide/chronic-illnesses-depression?page=2.
25. Corcos, O., et al. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological and genetic features, *Pancreas*, 2008, 37: 85–93.
26. Dayal M., et al. Preimplantation Genetic Diagnosis, Medscape, November 4, 2013 emedici, ne.medscape.com/article/273415-overview.
27. Depression, Anxiety and Depression Association of America, ADAA, adaa.org/understanding-anxiety/depression.
28. Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News, U.S. National Institutes of Health, various publications are available from 1–800–4CANCER.
29. Do root vegetables like sweet potatoes count as vegetables or starches, and is it true that all of the nutrition is in the skins? boston.com, May 2, 2011.
30. Dollfus, H., et al. Ocular manifestations in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study, *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2002, 43: 3067–74.
31. Duffey, B. G., et al. The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease, *J Urol*, 172: 63–65, 2004.
32. Dyck, et al. The anticancer effects of Vitamin D and Omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: One plus one may equal more than two, *Med Hypotheses*, 2011 May 30.
33. Eisenhofer, G. and Peitzsch M. Laboratory Evaluation of Pheochromocytoma and Paraganglioma, *Clinical Chemistry*, 2014, 60 (12) 1486–1499.

34. Eisenhofer, G., et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma, *Clin Chem*, 2011 Mar; 57(3): 411–20.
35. Eisenhofer, G. et al. Reference intervals for plasma free metanephines with an age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of phaeochromocytoma, *Annals of Clinical Biochemistry*, 2019, 50(1), pp. 62–69.
36. Enayati, A. Fighting Loneliness and Disease with Meditation, CNN Health. Cable News Network, 25 Aug. 2012, 28 Apr. 2014. cnn.com/2012/08/25/health/meditation-loneliness-inflammation-enayati/index.html.
37. Espat, A. Does Cancer Love Sugar? MD Anderson Cancer Center. The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Nov. 2012, mdanderson.org/publications/focused-on-health/issues/2012-november/cancersugar.html.
38. Feinstein, S. Will you be able to help your college-age child in a medical emergency? *Consumer Reports*, July 22, 2015.
39. Find a CF Care Center, Cystic Fibrosis Foundation, cff.org/ccc.
40. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective, 1997, 2007, dietandcancerreport.org.
41. Frantzen, C., et. al. Pregnancy-related hemangioblastoma progression and complications in von Hippel-Lindau disease, *Neurology*. 2012 Aug 21; 79(8): 793–6.
42. Frew, I. K., et al. Multitasking by pVHL in tumour suppression, *Curr Opin Cell Biol*, 2007 Dec; 19(6): 685–90.
43. Gaudric, A., et al. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, *Ophthalmology*, 2011, 118: 142–9.
44. Genetic Home Reference, VHL Gene, Accessed 15 May 2020, ghr.nlm.nih.gov/gene/VHL.
45. Germain, A., et al. Surgical management of adrenal tumors, *J Visc Surg*, 2011 Sep; 148(4): e250–61.
46. Gibson, R., et al. Envisioning My Future: A Young Person’s Guide to Health Care Transition, Children’s Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2005.
47. Giles, R. University of the Netherlands, Utrecht; correspondence with the VHL Alliance May 2015.
48. Gnagnarella, P., et al. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis, *Am J Clin Nutr*, 2008 Jun; 87(6): 1793–801.
49. Goldfarb, D. A., et al. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation*, 1997 Dec 27; 64(12): 1726–9.
50. Gorin, M. B., et al. Von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiated argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. *Seminars in Ophthalmology*, 1992 Sep 7(3): 182–91.

51. Grouzmann, E., et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephines in plasma and fractionated metanephines in urine of patients with pheochromo-cytoma, *Eur J Endocrinol*, 2010 May; 162(5): 951–60.
52. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma, *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6) 1916–1917.
53. Gupta, G. N., et al. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy for tumors greater than 4 cm and high nephrometry score: feasibility, renal function, and oncological outcomes with minimum 1 year follow-up, *Urol Oncol*, 2013 Jan; 31(1): 51–6.
54. Haase, V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia inducible factors, *Blood Rev*, 2013 Jan; 27(1): 41–53.
55. Hammel, P., et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: prevalence, course and impact in the management of patients, *Gastroenterology*, 2000, 119: 1087–1095.
56. Harvard Healthy Eating Plate and discussion, adapted from Willett, Eat, Drink, and Be Healthy, Harvard School of Public Health, 2001, 2008, 2011.
57. Health Guides: Health Is a State of Mind and Body, Health Education. FamilyDoctor, Dec. 2010, familydoctor.org/familydoctor/en/prevention-wellness/staying-healthy/healthy-living/health-guides-health-is-a-state-of-mind-and-body.printerview.html.
58. Hes, F., Zewald, R., Peeters, T., et al. Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Hum Genet*. 2000; 106(4): 425–431.
59. Ho, T. H., Jonasch, E. Genetic kidney cancer syndromes, *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Sep; 12(9): 1347–55.
60. Hoeffel, C. Radiofrequency ablation of renal tumors, *European Radiology*, 2010, 20(8): 1812–21.
61. Hu, J., et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada, *Cancer Causes Control*, 2003 Oct 14(8): 705–14.
62. Ivan, M., et. al. HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing, *Science*, 2001 Apr 20; 292(5516): 464–8.
63. Janovski, N. A., et al. Serous Papillary Cystadenoma arising in Paramesonephric rest of the mesosalpinx, *Obstet Gynecol*, 1963 Nov; 22: 684–7.
64. Joly, D., et al. Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Urol*, 2011, 185: 2056–60.
65. Jonasch, E., et. al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct; 19(10): 1351–1359. 6.
66. Jonasch, E., et. al. Phase II study of the oral HIF-2a inhibitor MK-6482 for Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma. Presented at ASCO, May 2020.
67. Jonasch, E., et. al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau Disease, *Ann Oncol*, 2011 Dec; 22(12): 2661–6.
68. Kaelin, W.G. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer, *Clin Cancer Res*, 2004 Sep 15; 10(18 Pt 2): 6290S-5S.

69. Kaelin, W.G. Treatment of kidney cancer: insights provided by the VHL tumor-suppressor protein. *Cancer*, 2009 May 15; 115(10 Suppl): 2262–72.
70. Kaelin, W.G. Von Hippel-Lindau disease, *Annu Rev Pathol*, 2007; 2: 145–73.
71. Kaelin, W.G. Nobel Lecture. *NobelPrize.org*. Nobel Media AB2019. Mon. 9 Dec 2019. nobelprize.org/prizes/medicine/2019/kaelin/lecture.
72. Kantorovich, V., et al. Pheochromocytoma: an endocrine stress mimicking disorder, *Ann NY Acad Sci*, 2008 Dec; 1148: 462–8.
73. Kidney Disease Nutrition and Diet, The National Kidney Foundation: A to Z Health Guide, The National Kidney Foundation, kidney.org/atoz/search?search=nutrition.
74. Kim, H. J., et al. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg*, 2005 Mar; 102(3): 503–12.
75. Kim, M., et al. Hemorrhage in the endolymphatic sac: a cause of hearing fluctuation in enlarged vestibular aqueduct, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011 Dec; 75(12): 1538–44.
76. Kim, W. Y., Kaelin, W.G. Role of VHL gene mutation in human cancer, *J Clin Oncol*, 2004 Dec 15; 22(24): 4991–5004.
77. Klein, J., et al. Multifocal microcysts and papillary cystadenoma of the lung in von Hippel Lindau Disease, *Am J Surg Pathol*, 2007 Aug 31 (8): 1292–6.
78. Krauss, T. et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors, *Endocr Relat Cancer*. 2018 Sep; 25(9): 783–793.
79. Kyriakos P., et al. A first-in-human phase 1 dose escalation trial of the oral HIF-2α inhibitor PT2977 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018 36: 1.
80. Lammens, C. M., et al. Distress in partners of individuals diagnosed with or at high risk of developing tumors due to rare hereditary cancer syndromes, *Psycho-Oncology*, 2011, 20, no. 6: 631–638.
81. Lammens, C. M., et al. Psychosocial impact of von Hippel-Lindau disease: levels and sources of distress, *Clinical Genetics* 2010, 77, no. 5, 483–491.
82. Laser Surgery in Ophthalmology and Cryotherapy, American Academy of Ophthalmology.
83. Latif, F., et. al. Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene, *Science*, 1993260: 1317–1320.
84. Lenders, J. Endocrine disorders in pregnancy: Phaeochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection, *Eur J Endocrinol*, 2012 Feb; 166(2): 143–50.
85. Li, L., et. al. New insights into the biology of renal cell carcinoma, *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011 Aug; 25(4): 667–86.
86. Lin, H. Diet — Chronic Kidney Disease, *MedlinePlus Medical Encyclopedia*, U.S. National Library of Medicine, 21 Sept. 2011, medlineplus.gov/ency/article/002442.htm.
87. Lindau, R. S., et al. von Hippel-Lindau disease, *Lancet*. 2004, 363: 1231–4.
88. Linehan, W. M., et. al., Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer, *Annu Rev Med*, 2010; 61: 329–443.

89. Linehan, W. M., et. al., The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease, *Nat Rev Urol*, 2010 May; 7(5): 277–85.
90. Lipton, B. Why You Should Start Your Day with Lemon Water, *Health Magazine*, Feb 24, 2015.
91. Lipworth, L., et al. The epidemiology of renal cell carcinoma, *JUrol*, 2006, 176: 2353–2358.
92. Living with Kidney Disease, National Kidney Center, National Kidney Center.org, Inc., simplyrest.com/chronic-kidney-disease-and-sleep.
93. Lonser, R. R., et al. Surgical Management of CNS tumors in VHL. Series of articles concerning the specific sites of VHL tumors of the CNS, *J Neurosurgery*, 2003–2008.
94. Lonser, R. R., et al. The vestibular aqueduct: site of origin of endolymphatic sac tumors, *J Neurosurgery*, April 2008, Vol. 108, no. 4: 751–756.
95. Lonser, R. R., et al. Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease, *NE J Med*, 2004, 350: 2481–2486.
96. Lonser, R. R., et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14; 361(9374): 2059–67. 118
97. Lustig R.H., et al. Public health: the toxic truth about sugar, *Nature*, 2012; 282: 27–29.
98. Maher, E. R., et al. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011 Jun; 19(6): 617–23.
99. Maher, E. R., Webster A.R., Richards F.M., et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *Journal of medical genetics*. 1996; 33(4): 328–332.
100. Mantovani, A., et al. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008; 454(7203): 436–444.
101. Matin, S. F., et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease, *BJU International*, October 2008, Vol 102, issue 8: 940–45.
102. Megerian, C. A., et al. Evaluation and management of endolymphatic sac and duct tumors, *Otolaryngol Clin North Am*, 2007 Jun; 40(3): 463–78, viii. Review.
103. Mehta, G. U., et. al., Progression of epididymal maldevelopment into hamartoma-like neoplasia in VHL disease, *Neoplasia*, 2008 Oct; 10(10): 1146–53.
104. Mehta, G. U., et. al. Von Hippel-Lindau disease: epididymal cystadenoma targeted by metastatic events, *Urology*, 2007 Jun; 69(6): 1209.e9–12.
105. Mental Health Facts in America, 14 May 2020, nami.org/nami/media/nami-media-infographics/generalmhfacts.pdf.
106. Metelo, A. M. et. al. Pharmacological HIF2a Inhibition Improves VHL Disease — Associated Phenotypes in Zebrafish Model, *J Clin Invest*, 2015 May; 125(5): 1987–97.
107. Moyer, M.W. It's Time to End the War on Salt, *Scientific American*, July 8, 2011.
108. Neumann, H. P. H., et. al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing, Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy, *JAMA Netw Open*, 2019. Aug 2; 2(8).

109. NIH Research Matters: E-cigarette vapor linked to cancer in mice, November 2019, nih.gov/news-events/nih-research-matters/e-cigarette-vapor-linked-cancer-mice.
110. Nordstrong-O'Brien, M., et. al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*, 2010, May; 31(50): 521–37.
111. Nutrition and Chronic Kidney Disease, National Kidney Foundation, Council on Renal Nutrition, National Kidney Foundation, New York: National Kidney Foundation, 2006, kidney.org/atoz/atozTopic_Brochures.
112. Nuts and Your Heart: Eating Nuts for Heart Health, Mayo Clinic, MayoClinic.org, mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease/in-depth/nuts/art-20046635?pg=1.
113. Nuts for the Heart, The Nutrition Source, Harvard School of Public Health, hsp.harvard.edu/nutritionsource/nuts-for-the-heart.
114. Odrzywolski, K. J., et al. Papillary cystadenoma of the epididymis, *Arch Pathol Lab Med*, 2010 Apr; 134(4): 630–3.
115. Pacak, K., et al. Pheochromocytoma, in Jameson, JL et al. (eds) *Textbook of Endocrinology*. 6th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia, 2010.
116. Paul, M., et al. Healthy Eating, HelpGuide.org, HelpGuide, May 2020, helpguide.org/home-pages/healthy-eating.htm.
117. Peterson, S. Communicating with Your Children regarding Risk for Adult Onset Disorders, 32nd Annual Education Conference California, Anaheim, 11 Oct. 2013. Lecture.
118. Peyre, M., et al. Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease, *Neurosurgery*, 2010, 67: 577–87.
119. Poulsen, M. L., et al. Von Hippel-Lindau disease: Surveillance strategy for endolumphatic sac tumors, *Genet Med*, 2011 Dec; 13(12): 1032–41.
120. Psychological Stress and Cancer, Fact Sheets: Risk Factors and Possible Causes, National Cancer Institute, 10 Dec. 2012, cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/stress-fact-sheet.
121. Rare Disease Impact Report by Shire, 2013, globalgenes.org/wp-content/uploads/2013/04/ShireReport-1.pdf.
122. Reiss, J. Now that you're in High School, Children's Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2008.
123. Reiss, J. When You're 18, You Are In Charge of Your Health, Children's Medical Services. Health Care Transition Initiative of the Institute for Child Health Policy, University of Florida, 2009.
124. Richard, S., et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2004 Apr 10; 363(9416): 1231–4.
125. Richard, S. Presentation at the 4th International Symposium on Pheochromo-cytoma, Paris 2011.
126. Rini, BI., et al. Renal cell carcinoma, *The Lancet*, 2009; 373: 1119–32.
127. Roberson, K. Being a healthy adult: How to advocate for your health and health care section 5re. New Brunswick, NJ: The Elizabeth M Boggs Center on Developmental Disabilities, 2010.
128. Rodriguez Gomez, M. *Neurocutaneous Diseases: A Practical Approach*, Butterworth-Heinemann 1987, p. 60.
129. Rowland, E., et al. Communicating inherited genetic risk between parent and child: a meta-thematic synthesis, *International Journal of Nursing Studies*, 2013; 50(6): 870–880.
130. Salt and your health, Part I: the sodium connection, Harvard Men's Health Watch, October 2010.
131. Seeger, A., et al. Comparison between a linear versus a macrocyclic contrast agent for whole body MR angiography in a clinical routine setting, *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10(1): 63.
132. Shen, C et. al., Genetic and Functional Studies Implicate HIF 1a as a 14q Kidney Cancer Suppressor Gene, *Cancer Discov*, 2011 Aug; 1(3): 222–235.
133. Shen, et. al., Allelic Deletion of VHL Gene Detected in Papillary Tumors of the Broad Ligament, Epididymis, and Retroperitoneum in Von Hippel-Lindau Disease Patients, *Int J Surg Pathol*, 2000 Jul; 8(3): 207–212.
134. Shuch, B., et al. Repeat partial nephrectomy: surgical, functional, and oncological outcomes, *Curr Opin Urol*, 2011, Sep; 21(5): 368–75.
135. Simone, C. B. 2nd., et al. Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas, *Neuro Oncol*, 2011 Sep; 13(9): 1030–6.
136. Stebbins, C., et. al. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB Complex: Implications for VHL Tumor Suppressor Function, *Science* 16 Apr 1999: Vol. 284, Issue 5413, pp. 455–461.
137. Steinbach, F., et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study, *JUrol*, 1995 153: 1812–1816.
138. Stress Management, Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 8 Apr. 2014, mayoclinic.org/healthy-living/stress-management/basics/stress-basics/hlv-20049495.
139. Stroke Warning Signs, Together to End Stroke, Strokeorg, strokeassociation.org/STROKEORG/WarningSigns/Learn-More-Stroke-Warning-Signs-and-Symptoms_UCM_451207_Article.jsp.
140. Students Living with a Genetic Condition: A Guide for Parents, Genetic Alliance, 2013, http://www.geneticalliance.org/sites/default/files/publicationsarchive/attending_with_genetic.pdf.
141. Support for Caregivers, For Caregivers, Family, and Friends. National Cancer Institute, 1 Aug. 2013, cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/caregivers/patient.
142. Talks, K. L., et. al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages, *Am J Pathol*, 2000 Aug; 157(2): 411–21.
143. The problem with potatoes, The Nutrition Source, Harvard School of Public Health, January 24, 2014.

144. Tirosh, A., et. al. Association of VHL Genotype With Pancreatic Neuroendocrine Tumor Phenotype in Patients With von Hippel-Lindau Disease, *JAMA Oncol*, 2018 Jan 1; 4(1): 124–126.
145. Tobacco, World Health Organization (WHO). WHO International, July 2013, who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en.
146. Transition for Children, Genes in Life. *Genesinlife.org*, 2014, <http://genesinlife.org/after-diagnosis/plan-future/transition-children>.
147. Transition Health Care Checklist: Preparing for Life as an Adult, Wisconsin Community of Practice on Transition, Madison, WI: Waisman Center, University of Wisconsin-Madison, 2009.
148. Tsuchiya, M. I., et. al. Renal cell carcinoma — and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones, *Oncol Rep*, 2005 Jun; 13(6): 1033–41.
149. Weise, M., et al. Utility of plasma free metanephrenes for detecting childhood pheochromocytoma, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 May; 87(5): 1955–60.
150. Where to Get Help When You Decide To Quit Smoking, National Cancer Institute. National Cancer Institute at the National Institute of Health, 28 Oct. 2010. 27 Apr. 2014, cancer.gov/cancertopics/tobacco/smoking.
151. Wind, J. J., et al. Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS lesions, *Expert Rev Neurother*, 2011 Oct; 11(10): 1433–41.
152. Wong, W. T., et al. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments, *Curr Opin Ophthalmol*, 2008 May; 19(3): 213–7, Review.
153. Wu, S., et al. Vitamin D, Vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection, *Discov Med*, 2011 Apr; 11(59): 325–35.
154. Ye, B., et al. Effect of pregnancy on hemangioblastoma development and progression in von Hippel-Lindau disease, *J Neurosurg*, 2012 Nov; 117(5): 818–24.
155. Yousef, H. B., et al. Laparoscopic vs open adrenalectomy: experience at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh, *Ann Saudi Med*, 2003 Jan-Mar; 23(1–2): 36–8.
156. Zanotelli, D. B., et. al. Bilateral Papillary Cystadenoma of the Mesosalpinx: A Rare Manifestation of Von Hippel-Lindau Disease, *Arch Gynecol Obstet*, 2010 Sep; 282(3): 343–6.

ISBN 978-5-6045739-7-6



A standard linear barcode representing the ISBN number 978-5-6045739-7-6. The barcode is composed of vertical black bars of varying widths on a white background.

9 785604 573976