



*Российская Академия Наук*

Отделение медицинских наук

**Н.Г. Мокрышева**

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ  
ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА:  
СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ  
И ВЕДЕНИЯ**

Москва  
2019

УДК 579.25  
ББК 52  
М74

*Мокрышева Наталья Георгиевна – врач-эндокринолог, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор РАН, и.о. Директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, основатель и научный консультант отделения патологии околощитовидных желез, руководитель работ по созданию Российского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом*

**Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения / Н.Г. Мокрышева. – М.: РАН. 2019. – 56 с.**

ISBN 978-5-907036-72-7

ISBN 978-5-907036-72-7

© Мокрышева Н.Г., 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа .....	7
Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа .....	23
Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа .....	29
Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти .....	34
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1-, 2- и 3-го типов .....	38
Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз .....	40
Неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз .....	43
Аутосомно-доминантный мягкий гиперпаратиреоз .....	44
Заключение .....	44
Список сокращений .....	45
Список использованной литературы .....	46

## ВВЕДЕНИЕ

Эндокринология относится к основополагающим направлениям клинической и фундаментальной медицины. Уникальной особенностью живых организмов является способность сохранять постоянство гомеостаза посредством различных механизмов саморегуляции, в координации которых одно из ключевых мест принадлежит гормонам. Гормоны как биологически активные сигнальные вещества органической природы выполняют множество биохимических и физиологических регуляторных функций, в том числе задействованы в процессах эмбриогенеза и фетального программирования, туморогенеза. Успехи молекулярной генетики привели к новому прорыву в медицинской науке в целом и, безусловно, в эндокринологии. Активное внедрение в клиническую практику современных достижений молекулярной биологии и генетики значительно расширило представления об этиологии и патогенезе различных эндокринопатий, и как следствие, в возможностях их профилактики, своевременной диагностики и лечения.

Организация медико-генетического консультирования семьям с наследственными и врожденными эндокринопатиями остается крайне актуальной проблемой современного здравоохранения. Медико-генетическое консультирование представляет собой сложный, многоэтапный процесс, в ходе которого решаются диагностические и прогностические задачи, а также проблемы профилактики, лечения и реабилитации всех членов семьи, имеющих генетически детерминированные эндокринопатии. Наиболее важным этапом медико-генетического консультирования считается своевременная и корректная постановка диагноза, что в ряде случаев сопряжено со сложностями дифференциальной диагностики вследствие разнообразия клинической картины. Все в купе диктует необходимость использования трудоемких и специфических методов исследования с применением мультидисциплинарного подхода.

В широком смысле, мутация приводит к нарушению синтеза определенного полипептида (структурного белка или фермента). В зависимости от того, какова роль этого полипептида в жизнедеятельности организма, возникают нарушения (изменения фенотипа) локального или системного порядка. Генетическое программирование в эндокринной системе имеет крайне важное значение для реализации разнообразных функций. Гены кодируют белковые гормоны, рецепторы, ферменты биосинтеза гормонов, молекулы внутриклеточного сигналинга, транспортные белки, ионные каналы, факторы транскрипции и другие биологически активные вещества. Наследственные заболевания могут быть обусловлены герминальными или мутациями, вновь возникшими в клетках зародышевой линии, в зиготе или на очень ранних этапах развития. В настоящее время описано более чем 7000 наследственных заболеваний, многие из которых ассоциируются с де-

фектом какого-то определенного гена или нескольких. Наиболее значимые успехи достигнуты в диагностике и лечении моногенных эндокринопатий.

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, характеризующееся формированием очага автономной гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТГ). ПГПТ занимает третье место по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и патологии щитовидной железы, общая распространенность в популяции достигает 0,86–1%, чаще болеют лица старше 55 лет. В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим, тем не менее, данная патология может встречаться во всех возрастных группах, в том числе у детей, подростков и молодых взрослых. Ранний дебют ПГПТ считается подозрительным в отношении наследственных эндокринопатий, которые составляют до 5–10% случаев заболевания. Наследственные формы ПГПТ проявляются либо как изолированное заболевание, либо в сочетании с другими клиническими проявлениями и могут входить в состав следующих синдромов: множественные эндокринные неоплазии (МЭН1, МЭН2а, МЭН4), синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НРТ-ЖТ), синдром семейного изолированного гиперпаратиреоза (ФНР). Семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (ФНН) следует рассматривать как состояние, с которым необходимо проводить дифференциальную диагностику ПГПТ.

Каждый наследственный синдром, в рамках которого может возникать ПГПТ, имеет свои характерные клинические особенности. Дифференциальная диагностика, а также ответ на вопрос, является ли ПГПТ компонентом наследственного синдрома или спорадическим заболеванием у пациента молодого возраста, часто представляет большие трудности. Для наследственных форм ПГПТ более характерно множественное поражение околощитовидных желез (ОЩЖ), однако патологический процесс развивается последовательно, поэтому на момент манифестации заболевания часто визуализируется только одно образование ОЩЖ.

Установление или исключение наследственной природы опухолей ОЩЖ важно для пациента и его родственников первой линии родства. В случае подтверждения наследственной природы существует высокая вероятность рецидива ПГПТ после хирургического лечения, присоединения других эндокринных и неэндокринных опухолей, поэтому крайне важным является регулярный пожизненный скрининг с целью своевременной диагностики и лечения других компонентов синдромов. Учитывая, что ПГПТ является одним из наиболее ранних и частых проявлений описанных синдромов, активное выявление молодых лиц с данной патологией, а также комплексное клиничко-функциональное и молекулярно-генетическое обследование ядерной («нуклеарной») семьи, а в некоторых случаях – и дальних родственников, позволит увеличить процент выявления клинически не выраженного носительства патогенных мутаций и своевременно информировать этих пациентов о риске передачи мутации или болезни детям.

## Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения

В международных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ПГПТ предложены различные алгоритмы дифференциальной диагностики генетически детерминированных форм заболевания. Модифицированный вариант алгоритма из *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop* представлен на рис. 1.

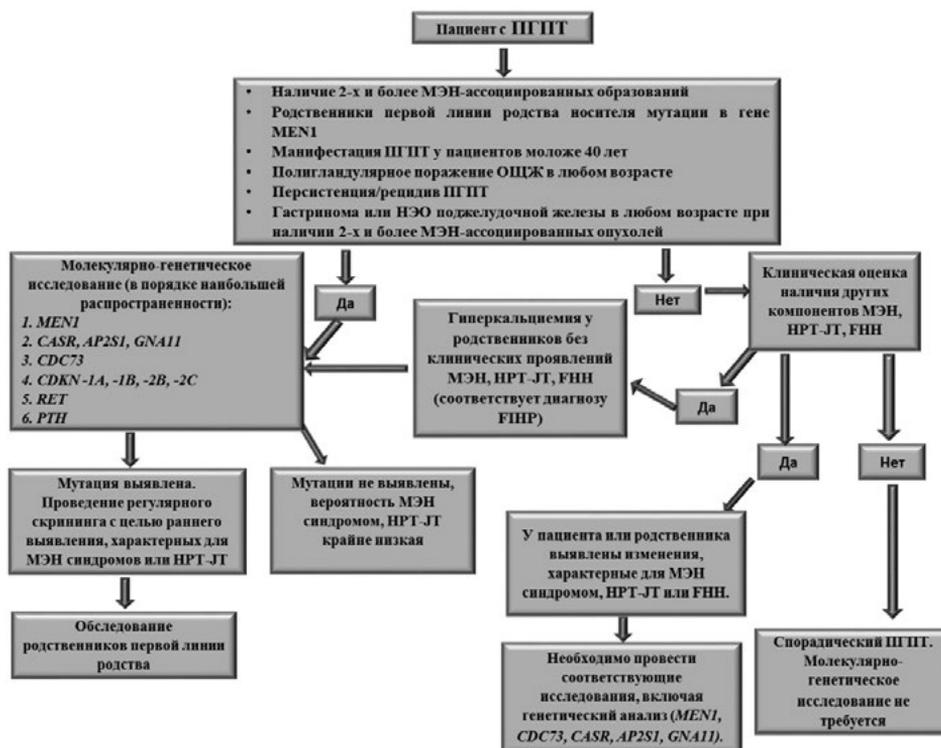


Рис. 1. Клинический подход к проведению молекулярно-генетического исследования у пациента с ПГПТ (адаптировано из Eastell R. et al., 2014)

Таким образом, необходимо проводить рутинное генетическое исследование всем пациентам с ранним дебютом ПГПТ. В настоящий момент российскими и зарубежными исследователями выявлено около 13 основных мутаций, приводящим к развитию генетически детерминированного ПГПТ, в том числе в составе многокомпонентных синдромов. Проводятся дальнейшие поисковые работы, основой целью которых является выявление новых генетических маркеров при различных наследственных синдромах у пациентов с ПГПТ. В будущем это позволит создать высокочувствительные и специфичные диагностические ДНК-панели для проведения молекулярно-генетических исследований у данной когорты больных.

## СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

История синдрома МЭН1 начинается с 1903 года – с описания клинического случая пациента с акромегалией и ПППТ вследствие трех гиперплазированных ОЩЖ (Erdheim). В период между 1912 и 1953 годами в литературе было зафиксировано не менее 20 случаев, при которых отмечались различные комбинации гиперплазии ОЩЖ, аденомы гипофиза и образований поджелудочной железы (ПЖ). Идея о генетической природе данного сочетания опухолей была озвучена Werner в 1954 г., который впервые описал ядерную семью с множественными опухолями эндокринных желез. Ученый предположил наследственную «передачу» синдрома посредством одного доминантного гена (с высокой пенетрантностью), отвечающего за всю патологическую картину. Впоследствии сменилось множество названий данного заболевания – синдром Вернера, множественный эндокринный аденоматоз, множественная эндокринная аденопатия, полигландулярный аденоматоз. Однако на сегодняшний день наиболее распространенным и общеупотребительным термином стала множественная эндокринная неоплазия 1 типа.

В 1988 году Larsson и соавт. локализовали хромосомный сайт генетического дефекта *MEN1* и продемонстрировали патологические изменения в центромерной области длинного плеча хромосомы 11 (11q13). Несколько позже в 1997 году Chandrasekharappa и соавт. идентифицировали ген *MEN1* и его белковый продукт, названный менином, который не имел явного сходства с каким-либо известным белком.

Менин – повсеместно экспрессируемый, преимущественно ядерный белок с молекулярной массой 67 кДа, без собственной ферментативной активности. Несмотря на то, что в контексте МЭН1-ассоциированных образований менин выступает в качестве опухолевого супрессора, было показано, что он может действовать как проонкогенный кофактор при лейкемии смешанного происхождения. В кристаллической структуре менина имеется глубокий карман, используемый в качестве сайта связывания для взаимодействия белков. Результаты исследований белок-белковых взаимодействий показали участие менина в эпигенетической регуляции и транскрипции генов через взаимодействие с протеинами в хроматин-ассоциированных белковых комплексах и транскрипционных факторах, влияющих на экспрессию целевых генов (например, контролирующих пролиферацию клеток). Кроме того, менин взаимодействует с белками, участвующими в адгезии, делении и подвижности клеток, внутриклеточном сигналинге, структуре цитоскелета, репарации ДНК в ответ на повреждение. Ряд фундаментальных работ, проведенных на *Drosophila melanogaster*, доказали участие менина в поддержании стабильности генома.

Исследования биологической функции менина посредством анализа белок-белковых взаимодействий значительно расширили наши знания о

его потенциальном участии в различных клеточных путях. Работы в основном проводились с использованием клеточных линий (HEK293, HeLa, HepG2, K562 и фибробластов эмбрионов мыши (MEFs)), не связанными с МЭН1-ассоциированными типами эндокринных клеток. Последующая функциональная характеристика некоторых взаимодействий менина была выполнена в эндокринных/эндокринно-родственных клеточных линиях ( $\beta$ lox5, BON1, INS-1, MIN6, NIH-H720, NIH-727 и QGP1).

Супрессивный эффект менина достигается за счет его взаимодействия с различными доменами: гистон-модифицирующими ферментами (MLL, EZH2 и HDAC), факторами транскрипции (JunD, NF- $\kappa$ B, PPAR $\gamma$  и VDR) и другими белковыми комплексами. В кооперации с белковым комплексом MLL (Mixed Lineage Leukemia) менин регулирует экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ – p18INK4C и p27Kip1, блокирующих формирование функционально-активных циклиновых комплексов Cyclin D-CDK4/6 и Cyclin E-CDK2 соответственно. Антипролиферативный эффект менина опосредуется подавлением транскрипционной активности ядерного фактора  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) и транскрипционного фактора JunD (при участии комплекса mSin-HDAC). Оба вышеперечисленных фактора задействованы в регуляции путей сигнальной трансдукции апоптоза, которые нарушаются в процессе онкогенеза. Кроме того, менин опосредовано ингибирует экспрессию каталитического компонента теломеразы человека - обратной транскриптазы теломеразы (hTERT), играющей ключевую роль в поддержании длины теломер. Гиперэкспрессия hTERT непосредственно связана с нерегулируемым клеточным ростом и выявляется при многих онкологических заболеваниях. В рамках синдрома МЭН1, пораженные клетки обладают ослабленным потенциалом к репарации ДНК, что приводит к накоплению точечных мутаций и последующей хромосомной нестабильности. Роль менина в репарации ДНК сводится к его возможностям функционального взаимодействия с белком FANCD2 и репликативным белком A2 типа (RPA2). В ряде исследований у пациентов с НЭО ЖКТ при МЭН1 выявляется гиперэкспрессия генов сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR. Он является одним из наиболее важных путей сигнальной трансдукции, ассоциированных с онкогенезом. Белок mTOR относится к группе серин-треониновых протеинкиназ, при активации которых происходит фосфорилирование белка 4EBP1, теряющего свою репрессорную связь по отношению к фактору инициации трансляции эукариот 4E (eIF4E). Свободный eIF4E запускает процессы трансляции мРНК и синтеза белков на рибосомах, необходимых для пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла.

*MEN1* действует как классический ген-супрессор опухолей, так как для МЭН1-ассоциированных опухолей характерна потеря гетерозиготности (LOH) в 11q13 – двуаллельная потеря/инактивация гена. Подобным образом, в генно-инженерных мышинных моделях направленная герминальная делеция обеих копий гена *MEN1* вызывает гибель в эмбриональном пери-

оде, в то время как делеция одной копии гена *MEN1* не препятствует рождению живых особей, у которых в дальнейшем развиваются эндокринные опухоли, схожие с таковыми у пациентов с МЭН1 с LOH в локусе *MEN1*. В настоящее время описано около 1500 герминальных мутаций в гене *MEN1* (23% – нонсенс-мутации, 9% – сплайсинговые мутации, 41% – мутации со сдвигом рамки считывания (делеции или инсерции), 6% – делеции или инсерции внутри рамки считывания, 20% – миссенс-мутации, 1% – частичные или полные делеции гена). При этом не выявлено корреляций между генотипом и фенотипом заболевания.

Интересно, что соматические мутации *MEN1* также выявляются в 30–40% спорадических опухолей МЭН1-ассоциированных типов клеток – аденомах ОЩЖ, гастриномах, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ) и НЭО легких. Среди спорадических НЭО ПЖ мутации *MEN1* обнаруживаются как в гормонально-неактивных, так и гормонально-активных образованиях (хотя несколько реже). Кроме того, мутации *MEN1* выявляются при спорадических опухолях аденогипофиза. Поскольку менин участвует в эпигенетической регуляции, функциональная потеря менина в различных МЭН1-ассоциированных эндокринных типах клеток может привести к эпигенетическим изменениям, которые предположительно способствуют туморогенезу. Более того, результаты геномного и экзомного секвенирования спорадических гормонально-активных и неактивных НЭО ПЖ, аденом ОЩЖ и НЭО легких выявили дополнительные соматические мутации в других генах, ассоциированных с механизмами эпигенетического контроля, что говорит о возможном вовлечении эпигенетических изменений в процесс опухолеобразования для этих типов эндокринных клеток.

МЭН1 характеризуется высокой пенетрантностью. Первые клинические симптомы у 50% пациентов появляются к 20 годам, а в возрасте старше 40 лет отмечаются более чем в 95% случаев. Возраст дебюта заболевания колеблется от 4 до 80 лет, но пик манифестации приходится на период между 20 и 40 годами. Примерно в половине случаев МЭН1 может манифестировать в детском и подростковом возрасте, что требует обязательного генетического скрининга детей в семьях с выявленными мутациями *MEN1*.

Для синдрома МЭН1 характерна вариабельность сочетания клинических проявлений. В литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и неэндокринных заболеваний в рамках данного синдрома. Чаще синхронно или последовательно развиваются опухоли околощитовидных желез (в 95% случаев), островкового аппарата поджелудочной железы (30–80%), аденогипофиза (15–55%), относящихся к классической триаде МЭН1. Помимо развития классических компонентов синдрома возможно возникновение других доброкачественных и злокачественных новообразований, включая опухоли коры надпочечника, НЭО тимуса, легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Реже развиваются ангиофибромы лица, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и др. Относительно недавно к про-

явлениям синдрома был причислен рак молочной железы. По сравнению с общей популяцией молодые женщины с потерей LOH в локусе MEN1 характеризуются 2–3-кратным повышением риска развития рака молочной железы в более раннем возрасте. Большинство новообразований в рамках синдрома являются доброкачественными, при этом клиническая картина заболевания, как правило, обусловлена гормональной гиперсекрецией или проявлением масс-эффекта. Тем не менее сохраняется высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с синдромом МЭН1 составляет около 55 лет, что значительно ниже по сравнению с общепопуляционными значениями. Наиболее часто причиной смерти становятся НЭО ЖКТ, тимуса и бронхолегочной системы.

В соответствии с международными клиническими рекомендациями от 2012 г. клинический диагноз синдрома МЭН1 основывается на сочетании как минимум двух из трех основных МЭН1-ассоциированных эндокринных опухолей. Эксперты выделяют также генетические (подтвержденная мутация гена MEN1) и семейные (пациент с МЭН1-ассоциированным образованием при наличии родственника первой линии родства с верифицированным МЭН1) критерии постановки диагноза МЭН1. При этом выявление мутации считается наиболее достоверным критерием. Выделяется отдельная категория пациентов, у которых наличие МЭН1 синдрома вероятно: к ним относятся пациенты с множественным поражением одного органа-мишени и/или наличием иных МЭН1 ассоциированных поражений в возрасте до 30 лет, гастрином или НЭО ПЖ в любом возрасте при наличии 2-х и более МЭН-ассоциированных опухолей, не относящихся к классической триаде синдрома.

Распространенность синдрома МЭН1 составляет 2–3 случая на 100 000 человек, с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Среди аденом гипофиза преобладают пролактиномы, которые диагностируются в 60% случаев. Реже встречаются соматотропиномы и опухоли со смешанной секрецией – соматопролактиномы (10–40%). Гормонально-неактивные аденомы гипофиза и кортикотропиномы составляют не более 5% наблюдений. Описаны единичные случаи развития тиреотропином при МЭН1. Аденомы гипофиза в рамках синдрома в отличие от спорадической формы заболевания характеризуются большими размерами образования (макроаденомы определяются в 75–85%) и чаще склонны к инвазивному росту.

К наиболее частым гормонально-активным образованиям островкового аппарата ПЖ относят гастриномы и инсулиномы (до 60% случаев), реже определяются глюкагономы, соматостатиномы, НЭО из PP-клеток. Гормонально-неактивные НЭО ПЖ являются наиболее распространенным энтеропанкреатическим опухолями и имеют худший прогноз по сравнению с гормонально-активными образованиями. Данные опухоли обычно диагностируются в возрасте 40 лет. Для них характерен мультицентрический рост (одновременное появление сразу нескольких опухолей). Помимо ПЖ они могут располагаться и в подслизистой оболочке – множественные мелкие гастриномы двенадцатиперстной кишки.

ПГПТ – эндокринопатия, с которой чаще всего дебютирует МЭН1. ПГПТ в рамках синдрома развивается на 20–30 лет раньше, чем спорадический (то есть, на 2–4 декадах жизни, в среднем в возрасте 20–25 лет), хотя описаны и более ранние (до 6 лет) и значительно более поздние (в 81 год) манифестации. Частота одинакова у мужчин и женщин. В 30% случаев генетически подтвержденного МЭН1 отсутствует семейный анамнез, поэтому у пациентов с ПГПТ частота наследственного синдрома (1–18%) может быть недооценена в связи с отсутствием других проявлений. Поражение ОЩЖ чаще бывает множественным и, как правило, не является одномоментным (гиперплазия, аденомы). В связи с этим при МЭН1 наблюдается высокая частота послеоперационных рецидивов ПГПТ (до 50% в течение 8–12 лет после вмешательства). В 20% случаев возникает поражение дополнительных и эктопированных ОЩЖ с возможной локализацией в тимусе, щитовидной железе, переднем средостении и иногда в перикарде. Карцинома ОЩЖ у пациентов с синдромом МЭН1 диагностируется крайне редко, на сегодняшний день в литературе описано всего 13 случаев. Заболевание может длительно протекать бессимптомно с последующим присоединением неспецифических жалоб, таких как астения, полиурия, полидипсия, реже анорексия и психоэмоциональная лабильность. Костные и почечные проявления ПГПТ могут присоединиться спустя много лет после дебюта заболевания. Таким образом, клиническая картина представлена как мягкой (асимптомная гиперкальциемия), так и манифестной формой ПГПТ (нефролитиаз, остеопороз, язвенное поражение слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта). Обычно гиперкальциемия выражена умеренно, гиперкальциемические кризы встречаются крайне редко.

Дооперационная топическая диагностика (УЗИ, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, КТ шеи с внутривенным контрастированием) имеет ограничения в связи с потенциальным вовлечением в патологический процесс всех ОЩЖ. Чувствительность радионуклидных методик может варьировать в широком диапазоне от 54 до 96%. Оценка диагностической эффективности сцинтиграфии ОЩЖ, по данным литературы, осложняется различиями в методах проведения исследования, опыте специалистов и стандартах интерпретации полученных данных в медицинских центрах. Множественное поражение ассоциировано со значимым снижением чувствительности: до 33% при наличии двух аденом ОЩЖ и до 44% в случае гиперплазии 4-х ОЩЖ. Отсутствие визуализации аденом ОЩЖ при проведении сцинтиграфии при ПГПТ ассоциировано с повышенным риском полигландулярного поражения. В настоящее время предпочтение отдается гибридным методам –  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ, для которой характерна большая чувствительность и специфичность в отношении множественного поражения ОЩЖ. Объединенная чувствительность и положительная прогностическая значимость для сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI с ОФЭКТ составляют 79% (49–91%) и 91% (84–96%) соответственно.

Показания к хирургическому лечению ПГПТ при МЭН1 не отличаются от таковых при спорадической форме заболевания, однако, единого мнения о сроках и объеме вмешательства в данной когорте больных на сегодняшний день не достигнуто. К основным целям лечения можно отнести: достижение и поддержание стойкой нормокальциемии, снижение риска хронического послеоперационного гипопаратиреоза. В связи с полигландулярным поражением ОЩЖ при МЭН1 синдроме, основным методом лечения ПГПТ остается двусторонняя ревизия шеи с субтотальным ( $\geq 3,5$  желез) или тотальным удалением ОЩЖ с аутотрансплантацией участка наименее измененной в плечелучевую мышцу, характеризующиеся наименьшим риском рецидива заболевания. Частота развития хронического гипопаратиреоза, в том числе тяжелого течения, значимо выше в группе тотальной резекции четырех ОЩЖ, чем в группе субтотальной паратиреоидэктомии (ПТЭ). При выборе метода лечения необходимо учитывать такие факторы, как опыт хирурга, возможность долгосрочного мониторинга уровня кальция и предпочтение пациента. Не достигнуто единого консенсуса в отношении сроков проведения хирургического лечения. Ранняя ПТЭ может значимо снизить частоту и тяжесть долгосрочных осложнений гиперпаратиреоза, но ассоциирована с более ранним рецидивом ПГПТ и развитием хронического гипопаратиреоза. Пациентам с бессимптомной формой заболевания может быть рекомендовано динамическое наблюдение с регулярной оценкой показателей фосфорно-кальциевого обмена и проведение ПТЭ в случае прогрессирования заболевания.

Обсуждается возможность одномоментной трансцервикальной тимэктомии, так как в 15% случаев существует вероятность обнаружения в тимусе эктопированной ОЩЖ и имеется риск развития НЭО тимуса (особенно у лиц мужского пола). Некоторыми авторами (Balsalobre Salmeron и соавт.) была продемонстрирована значимо более высокая частота послеоперационных рецидивов без тимэктомии: в группе больных, которым не было проведено удаление тимуса, рецидив заболевания развился у 13 из 18 пациентов, в то время как у людей, перенесших тимэктомию, рецидив развился в 5 из 50 случаев ( $p = 0,0001$ ). В то же время, другие авторы (Powell и соавт.) придерживаются другого мнения. По их данным тимэктомия эффективна лишь в том случае, если изначально в ходе операции были обнаружены менее четырех ОЩЖ – тогда вероятность эктопии в тимус выше и таким образом тимэктомия оправдана. В случае же обнаружения всех четырех ОЩЖ в ортотопическом положении тимэктомия не влияла на частоту рецидивов.

Распространенность синдрома МЭН1 среди пациентов с ПГПТ по данным пилотного эпидемиологического исследования Ростомян (2011) составила 6,6%, и была значимо выше в группе с рецидивом заболевания (21,6%). Генетическое подтверждение синдрома было получено в 64% наблюдений, при этом фенотип-генотипических корреляций не определялось (по локализации и типу мутации). Преобладали миссенс-мутации (40%), однако тип мутации (с прекращением синтеза белка менина или менее грубыми

изменениями его структуры) не оказывали влияния на выраженность клинических проявлений заболевания. Основными клиническими проявлениями синдрома, помимо первичной патологии ОЩЖ, были аденомы гипофиза (75,8%), в то время как НЭО ЖКТ отмечались только в 53%. Наряду с основными компонентами МЭН1 примерно в половине случаев диагностировались опухоли надпочечников (51,6%). Клиническое течение ПГПТ и степень нарушений фосфорно-кальциевого обмена при МЭН1 типа не зависели от того, являлся ли ПГПТ первым компонентом синдрома или был выявлен при скрининге среди пациентов с опухолями других эндокринных желез. У пациентов с МЭН1 по сравнению со спорадической формой ПГПТ отмечались значимо меньший возраст дебюта заболевания и меньший уровень ПТГ, чаще отмечалось множественное поражение ОЩЖ и мягкое течение ПГПТ, особенно в возрасте до 30 лет. Возраст дебюта ПГПТ до 40 лет в сочетании с умеренным повышением уровня ПТГ (не более 2,5 раз выше верхней границы референсных значений) свидетельствовал о высокой вероятности наличия генетически детерминированной формы ПГПТ в рамках МЭН1 (в 12,5 раз) вне зависимости от пола и клинических признаков (специфичность 97%, прогностическая ценность – 66,7%).

Принимая во внимание высокую распространенность ПГПТ, отсутствие широкомасштабных эпидемиологических исследований на территории РФ, в 2016 году на базе отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была проведена модернизация имеющейся базы данных с формированием Всероссийского регистра пациентов с ПГПТ. Согласно дизайну проекта, проводится Российское, многоцентровое, не интервенционное, наблюдательное исследование с использованием специального программного обеспечения. Критерием включения является наличие ПГПТ. Критерии исключения – пациенты с наследственной гипокальциурической гиперкальциемией, а также другие причины гиперкальциемии. На сегодняшний день в регистр внесены данные более чем 2600 больных со спорадическими и наследственными формами ПГПТ.

По результатам анализа регистра на 2019 год подозрение на наличие наследственной формы ПГПТ зафиксировано у 328 пациентов (12,6% от общего числа пациентов). Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной группе составила 52,5 лет (min 12, max 83). К основным факторам, подозрительным в отношении генетической природы заболевания, отнесены наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных опухолей (34,8%), рецидив ПГПТ после первичного хирургического лечения (12,7%), множественное поражение ОЩЖ (8,8%),отягощенный семейный анамнез ПГПТ (8,2%). В настоящий момент в регистре зафиксированы данные о 119 пациентах с МЭН1 и МЭН-2а синдромами, соответствующие клиническим и генетическим критериям постановки диагноза. Генетическое исследование проведено у 87/328 пациентов (26,5%), относящихся к группе высокого риска. При этом, мутации в гене MEN1 верифицированы у 58 пациентов (66,7% от

## Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения

числа пациентов с проведенным генетическим анализом, 2,23% среди всех пациентов в регистре), в гене RET – у 2 (2,29% и 0,07% соответственно), в гене CDC73 – у 6 (6,8% и 0,23% соответственно), что подтверждает МЭН1 синдром как наиболее частую наследственную причину ПГПТ (рис.2).



**Рис. 2.** Результаты генетического тестирования у пациентов с подозрением на наследственную природу ПГПТ по данным регистра ПГПТ

По результатам зарубежных работ, ПГПТ в рамках синдром МЭН1 не имеет гендерных различий. Манифестация наблюдается раньше, чем при спорадическом ПГПТ. Однако, в связи с частым отсутствием регулярного медицинского обследования и преобладанием мягких форм заболевания, возраст выявления наследственных форм ПГПТ по данным регистра смещен на 10–15 лет, и лишь в 55% случаев манифестация приходилась на возраст моложе 40 лет (таб. 1). По нашим данным у пациентов с подтвержденной наследственной формой наличие 2-х и более МЭН-ассоциированных образований определялось в 42% наблюдений, при этом наиболее часто ПГПТ сочетался с аденомами гипофиза (67%), образованиями надпочечников в 40%, НЭО ПЖ – в 38%, что в целом согласуется с результатами зарубежных исследований. НЭО других отделов ЖКТ отмечались в небольшом проценте наблюдений – 3%, что может быть обусловлено как с гиподиагностикой на момент первичного обследования больных, так и отсутствием должного динамического наблюдения пациентов (присоединение других компонентов синдрома может быть отсрочено во времени). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости введения исследования уровня кальция в алгоритм обследования пациентов с данными патологиями.

Манифестная форма ПГПТ при синдроме МЭН1 чаще на момент выявления характеризуется сочетанием костных и висцеральных нарушений (66%). При этом в большинстве случаев выраженность сочетанных клинических проявлений легкая или умеренная. Мягкая форма ПГПТ при синдроме МЭН1 составляет 52%, что ниже по сравнению с данными зарубежными исследова-

ниями. Возрастные особенности группы с мягким течением ПГПТ в рамках синдрома МЭН1 заключаются в ее большей частоте среди лиц более молодого возраста, что характерно как для мужчин, так и для женщин.

При сопоставлении групп с наследственной и спорадической формами ПГПТ получены ожидаемые достоверные различия по возрасту манифестации заболевания ( $p < 0,0001$ ). Группы не различались по уровню ПТГ, однако для пациентов с МЭН1 были характерны более высокие показатели кальциемии (2,86 vs 2,7 ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), что косвенно указывает на позднюю диагностику заболевания в связи с отсутствием активного скрининга кальция.

Особую роль в клинической практике играет проведение дифференциального диагноза между спорадической и наследственной формами ПГПТ, так как полученный результат определяет объем хирургического вмешательства, тактику дальнейшего наблюдения и лечения, необходимость обследования родственников пациента первой линии родства. Хирургическое лечение, как единственный радикальный, эффективный метод лечения ПГПТ, по данным регистра, проведено в 64,5% случаев. Частота рецидивов после ПТЭ, зафиксированных в регистре, составляет 6%, включая пациентов с наследственными формами и раком ОЦЖ. Окончательную верификацию удаленного образования можно установить только при проведении морфологического исследования послеоперационного материала. В 12% случаев в регистре гистология не известна, что несет за собой трудности в оценке дальнейшего ведения пациентов.

**Табл. 1.** Основные характеристики пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН1

Показатели	Результаты
Возраст на момент постановки ПГПТ <40 лет	Me 38 лет [23; 53] <b>32 (55,2%)</b>
Пол м/ж	1/3
<b>Сочетание 2-х и более МЭН-асс.опухолей</b>	<b>42% (24/58)</b>
<b>Изолированный ПГПТ</b>	<b>5% (3/58)</b>
<b>Множественное поражение ОЦЖ</b>	<b>31% (18/58)</b>
ПТГ пг/мл	Me 173 [113; 286]
Са общ. (ммоль/л)	Me 2,86 [2,7; 3,0]
Са ион. (ммоль/л)	Me 1,33 [1,26; 1,46]
Фосфор (ммоль/л)	Me 0,9 [ 0,75; 1,0]
Мягкое течение	52% (30/58)
Снижение МПК до уровня остеопороза	38% (22/58)
Низкотравматичные переломы	8,6% (5/58)
Нефролитиаз/нефрокальциноз	36% (21/58)
Снижение СКФ <60	6,9% (4/58)

В исследовании французской популяции, посвященном изучению особенностей течения синдрома МЭН1 у пациентов в возрасте до 21 года ( $n = 160$ ), ПГПТ был первым проявлением у 90 пациентов (56%) и чаще выявлялся при поведении случайного биохимического скрининга (71/90, 79%). По полученным данным ПГПТ в целом был диагностирован у 76,25%, из них у 90% – в возрасте после 10 лет. 17% пациентов имели клинические проявления заболевания (нефролитиаз в 86%, утомляемость – 33%, боли в костях – 1%), при этом по результатам авторов самый ранний возраст клинической манифестации приходится на 8 лет (с развитием нефролитиаза). У 3 пациентов ПГПТ возник в возрасте до 6 лет и характеризовался бессимптомным течением.

Eller-Vainicher и соавт. в своей работе от 2009 года выделили ряд клинических и биохимических признаков ПГПТ, подозрительных в отношении наличия синдрома МЭН1. При сравнении 469 пациентов со спорадическим ПГПТ и 64 пациентов с ПГПТ в рамках МЭН1 было показано, что у пациентов с наследственной формой заболевания были более низкие показатели уровня фосфора и ПТГ, а также более низкие показатели Z-критерия в позвоночнике и проксимальном отделе бедра. При отдельном исследовании пробандов МЭН1 коррелировал с показателями уровня ПТГ в пределах референсных значений и более молодым возрастом. Сочетание нормальных показателей ПТГ с возрастом менее 50 лет имело сильную ассоциацию с наличием синдрома МЭН1. Специалисты пришли к выводу, что пациенты с ПГПТ в рамках МЭН1 имеют более тяжелое поражение костей, несмотря на более мягкие биохимические показатели в сравнении с пациентами со спорадическим ПГПТ.

В работе Lougenço и соавт. (2010) обследовано 36 пациентов с ПГПТ из 8 неродственных семей с МЭН1, которые были разделены на группы в соответствии с возрастом (моложе и старше 50 лет – 21 и 15 человек соответственно). Было показано, что поражения костей и почек (нефролитиаз) при МЭН1-ассоциированном ПГПТ возникают чаще и раньше, а также являются более выраженными по сравнению со спорадическим ПГПТ. Снижение МПК выявлено в 77,8% случаев несмотря на умеренное повышение уровней ПТГ и кальция. В подгруппе молодых пациентов (<50 лет) чаще встречалась деминерализация в дистальной трети лучевой кости, в группе лиц старше 50 лет была выше частота общего снижения плотности костей во всех зонах. Нефролитиаз развивался в 75% наблюдений, как правило, в возрасте до 30 лет, в группе пациентов старшего возраста был ассоциирован с сопутствующей почечной недостаточностью (33%). В целом на момент диагностики ПГПТ 75% пациентов имели манифестную форму заболевания (нефролитиаз). 8 из 9 «асимптомных» больных были моложе 30 лет, и все 9 были статистически значимо моложе «симптомных» пациентов. Авторы предполагают, что асимптомная фаза при МЭН1-ассоциированном ПГПТ длится относительно недолго, поскольку 60% пациентов моложе 30 лет уже

имели симптоматику (нефролитиаз). Механизмы, лежащие в основе большей предрасположенности к нефролитиазу при МЭН1-ассоциированном ПГПТ по сравнению со sporadическим ПГПТ, остаются неясными.

В работе Skandarajah и соавт. (2010) изучалась необходимость проведения рутинного секвенирования MEN1 у пациентов моложе 40 лет с клинически sporadическим ПГПТ. Из 1253 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу ПГПТ в течение 11-летнего периода, 87 (6,2%) были моложе 40 лет. Герминальная мутация ответственного гена была известна на дооперационном этапе у 12 пациентов, еще 21 больному провели молекулярно-генетическое исследование после хирургического лечения. Только у одного из них (4,7%) была выявлена герминальная мутация в *MEN1* (экзон 3, с.680\_681delGCinsC), течение заболевания характеризовалось наличием нефролитиаза, а во время операции обнаружена двойная аденома ОЩЖ. Через 9 лет наблюдения у данного пациента были выявлены образования надпочечников и поджелудочной железы. Авторы пришли к выводу, что проводить молекулярно-генетическое исследование *MEN1* всем пациентам с ПГПТ моложе 40 лет нецелесообразно, предложен следующий алгоритм для установления потенциальных носителей мутаций: 1) на дооперационном этапе – тщательный сбор анамнеза для выявления наличия других эндокринных опухолей у пациента и членов семьи; измерять уровень кальцитонина у всех пациентов для исключения потенциальных МЭН2А носителей; проводить сцинтиграфию и УЗИ ОЩЖ, при выявлении мультигландулярного поражения, отрицательном результате или при расхождении результатов необходимо проведение двусторонней ревизии ОЩЖ; 2) интраоперационно – если при минимально инвазивном подходе уровень интактного ПТГ не снижается менее 50% через 15 минут, необходимо провести ревизию всех четырех ОЩЖ; при выявлении гиперплазии всех желез, особенно асимметричных в размере, заподозрить МЭН1; 3) на послеоперационном этапе – генетическое исследование показано всем пациентам с мультигландулярным поражением; пациентам, отказавшимся от проведения генетического исследования, или при отрицательном исследовании, но подозрении на семейный анамнез или клиническую картину, для выявления других ассоциированных эндокринопатий должно проводиться лабораторное исследование, как у носителей мутаций в *MEN1*; длительное наблюдение за всеми пациентами с ПГПТ.

Thakker (2016) предлагает проведение молекулярно-генетического исследования в следующих случаях: 1) ПГПТ, возникший в возрасте до 45 лет; 2) мультигландулярное поражение; 3) рак ОЩЖ или атипичная аденома ОЩЖ (например, с фиброзными тяжами или кистозной структурой); 4) у родственника первой линии родства носителя известной мутации; 5) у пациента с двумя и более МЭН1-ассоциированными опухолями.

Вопрос о сроках проведения молекулярно-генетического исследования *MEN1* у молодых пациентов с ПГПТ, остается открытым. Lassen и соавт.

(2014) утверждают, что вероятность найти специфическую генетическую причину ПГПТ выше при наименьшем возрасте дебюта заболевания, однако рекомендаций о генетическом скрининге в возрасте до 30, 35 или 40 лет не сформулировано.

Известно, что пенетрантность ПГПТ при МЭН1 высокая и с возрастом достигает 90–100%. Schaaf и соавт. (2007) при обследовании пациентов с МЭН1 ( $n = 306$ ) обнаружили, что возраст-зависимая пенетрантность ПГПТ в рамках МЭН1 составляет 10, 35, 67, 81 и 100% в возрасте 20, 30, 40, 50 и 65 лет соответственно. Исследовательская группа из Германии в 2000 г. рекомендовала исследование МЭН1 у пациентов с любой эндокринной опухолью, характерной для МЭН1, и наличием одного из следующих признаков: возраст до 40 лет, или отягощенный семейный анамнез, или мультифокальная опухоль. В работе Roijers и соавт. было продемонстрировано, что риск синдрома МЭН1 в общей популяции составляет 60% при наличии одного из трех МЭН1-ассоциированных компонентов и возрасте до 35 лет, и предлагают в этом случае проводить молекулярно-генетическое исследование. При этом Cardinal и соавт. предложили проводить молекулярно-генетическое исследование только у молодых пациентов в возрасте до 30 лет со спорадическим ПГПТ и гиперплазией нескольких ОЩЖ. Большинство других исследователей предлагают проводить генетическую диагностику у пациентов в возрасте до 40 лет только при наличии множественного поражения.

Немало дискуссий в медицинском сообществе вызывают вопросы о продолжении рода у пациентов с наследственными формами ПГПТ в виду высокого риска передачи мутации или болезни детям. В связи с этим долгосрочное прогнозирование, основанное на медико-генетических технологиях, необходимо начинать уже при планировании семьи, что позволит дать общую оценку здоровью поколения и обеспечить более целенаправленное осуществление мер по формированию здорового образа жизни. Планирование и ведение беременности у пациенток с МЭН1 — нечастая ситуация в рутинной клинической практике. В настоящее время не разработано клинических рекомендаций, однако применяются общие принципы ведения той или иной патологии, входящей в синдромо-комплекс заболевания (Табл. 2), что требует организации междисциплинарной команды для эффективного контроля исходов как для матери, так и для плода.

Представленный ниже клинический пример наглядно демонстрирует сложности подготовки и ведения беременности у пациентки с МЭН1.

### ***Клинический случай № 1.***

*Пациентку Л. с 25 лет беспокоили приступы почечных колик, по этому поводу к врачам не обращалась. В возрасте 26 лет при обследовании по поводу вторичной аменореи диагностирована соматопрولاктонома, активная стадия акромегалии (пролактин 3158 мЕМЕ/мл (59-619), ИФР1 409 нг/мл (117-329), СТГ  $\geq 1$  нг/мл в ходе перорального глюкозотолерантного теста).*

По данным МРТ головного мозга визуализирована макроаденома гипофиза размерами 7 x 12 x 10 мм с супраселлярным ростом без признаков сдавления хиазмы. При дальнейшем обследовании верифицирован ПППТ, образование эктопированной ОЩЖ справа и впереди от брахиоцефального ствола (рис. 2). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены множественные образования поджелудочной железы (ПЖ): в перешейке – размерами 12,5x12,5x12,5мм; в хвосте – размерами 4,3x4,3x3мм; объемное образование левого надпочечника. Данных за гормональную активность нейроэндокринных опухолей ПЖ и инциденталомы надпочечника получено не было. Клинический фенотип МЭН1 у пациентки молодого возраста был подтвержден генетическим анализом MEN1 (гетерозиготная мутация с. 1231dupG p.A411GfsX47).

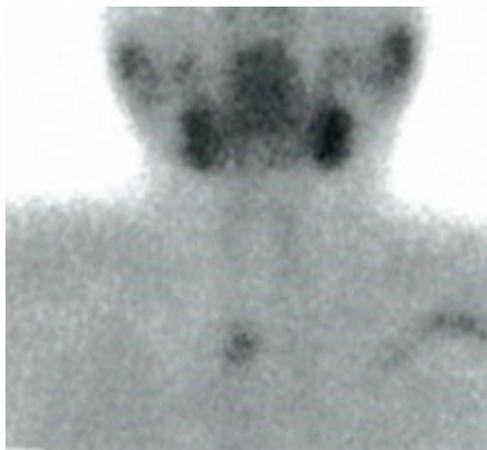


Рис. 2. Сцинтиграфия околощитовидных желез с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ

Принимая во внимание смешанную секрецию СТГ и пролактина аденомой гипофиза, назначен каберголин с постепенным увеличением дозы до 2,5 мг в неделю, с достижением нормализации уровня пролактина и ИРФ1/СТГ, восстановлением менструального цикла. По месту жительства проведено удаление правой нижней ОЩЖ, без достижения ремиссии. По результатам гистологического исследования операционного материала верифицирована гиперплазия ОЩЖ.

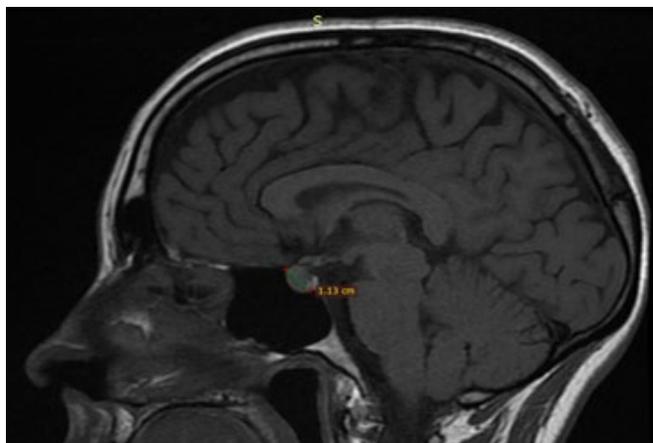
В возрасте 27 лет пациентка начала планировать беременность и настаивала на естественном зачатии и родах. Мультидисциплинарной командой врачей разработана поэтапная концепция прегравидарной подготовки. В первую очередь в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России выполнена тотальная паратиреоидэктомия с ревизией мест типичного расположения ОЩЖ, удалением эктопированного образования правой нижней железы (2,5 см) вместе с рогами тимуса. Учитывая изме-

## Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения

Табл. 2. Принципы ведения компонентов «классической триады» синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа

	Первичный гиперпаратиреоз	Аденома гипофиза		Нейроэндокринные образования поджелудочной железы
		Прولاктиннома	Соматотропиннома	
<b>Тактика при планировании беременности</b>	Хирургическое лечение до планирования беременности	Приним агонистов дофамина до достижения благоприятного фона для зачатия: нормализация уровня пролактина и уменьшение размеров опухоли < 10 мм. Планировать с микро- или макродономалией. Ремонтировать к лечению агонистами дофамина целесообразно рассмотреть вопрос о хирургическом лечении до планирования беременности	Хирургическое лечение до планирования беременности в случае абсолютных показаний. Процедура лечения длительно действующими аналогами соматостатина за 2–3 мес. до планируемой беременности	Хирургическое удаление секреторной опухоли Длительное наблюдение. Хирургическое лечение при наличии показаний (размер образования > 2 см и быстрый рост опухоли)
<b>Риск осложненной беременности</b>	Гиперальбуминемический криз матери. Гипокальциемия новорожденных (50%). Неонатальная гипотония (23%). Преждевременные роды (13%). Самостоятельный аборт. Гипопаратиреоз у ребенка	Хронический синдром	Хронический синдром. У большинства женщин не происходит нарастания клинических симптомов акромегалии во время беременности. Наличие акромегалии у матери, в большинстве случаев, не влияет отрицательно на новорожденного.	Редкие язвенной болезнью с развитием осложнений Не описано
<b>Хирургическое лечение во время беременности</b>		В случае необходимости, предпочтительнее проводить во втором триместре		
<b>Медикаментозное лечение во время беременности</b>	Фармакологически не рекомендуется вследствие потенциального вреда для развития плода. Описаны единичные клинические случаи успешного применения кальцитриола и бифосфонатов	При подтверждении факта беременности терпимо агонистами дофамина следует отменить. У пациенток с макропролактинемией возможно рассмотреть дальнейшее применение агонистов дофамина особенно при высоком риске осложнений к выкидышу.	В большинстве случаев не требуется. При усугублении симптомов акромегалии возможно возобновление медикаментозной терапии с целью улучшения самочувствия, но не подцели нормализации уровня ИФР1, который не используется для мониторинга активности акромегалии во время беременности.	Не требуется Фармакологически не рекомендуется. Назначение агонистов прогормональной помы по жизненным показаниям. Однако есть данные, демонстрирующие отсутствие серьезного тератогенного риска агонистов прогормональной помы.
	Циметидин - категория С (FDA) Бифосфонаты - категория С (FDA)	Каберголин и бромокриптин - категория В (FDA)	Оксетропин - категория В (FDA) Дантронон - категория С (FDA)	Оксетропин - категория С (FDA) Дантронон - категория В (FDA)

ненную структуру всех желез, аутотрансплантация части ОЩЖ в мягкие ткани не проводилась. В послеоперационном периоде развился транзиторный гипопаратиреоз, потребовавший краткосрочного приема активного метаболита витамина D – альфакальцидола (1 мкг в сутки). Спустя месяц после операции препарат был отменен с сохранением стойкой нормокальциемии. Принимая во внимание недостаточность 25 (ОН) витамина D в сыворотке крови и планируемую беременность, назначен колекальциферол.



**Рис. 3.** МРТ головного мозга. Картина эндо-, пара(S)селлярной аденомы гипофиза размером 6 x 5 x 11 мм

Учитывая стойкое сохранение нормальных показателей пролактина и целевых значений СТГ/ИФР1, а также уменьшение размеров аденомы гипофиза до 6 x 7 x 6 мм, от трансназальной аденомэктомии было принято решение отказаться. Таким образом, по результатам проведенных мероприятий был достигнут благоприятный фон для зачатия.

В январе 2018 года наступила желанная беременность, при установлении факта которой каберголин был отменен. Беременность протекала физиологически, патологических изменений плода не отмечалось. Во втором триместре пациентка отметила появление выраженных головных болей, в связи с чем проведена компьютерная периметрия и МРТ головного мозга без контрастного усиления: отрицательной динамики размеров аденомы не зафиксировано (Рисунок 3). 17.09.2018 г. в исходе срочных родов естественным путем родился живой мальчик (8 баллов по шкале Апгар) весом 3 650 г, ростом 52 см. Учитывая возраст, молекулярно-генетическое исследование MEN1 у ребенка пока не проведено.

Спустя 3 месяца на фоне самостоятельного прекращения лактации определялось повторное повышение уровней пролактина, ИФР1 и СТГ. По данным МРТ головного мозга выявлена умеренная отрицательная дина-

## Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения

мика размеров соматопрлактиномы (максимально до 11 мм). Назначена комбинированная терапия каберголином и аналогами соматостатина и рекомендован динамический контроль с последующим решением вопроса о плановом радикальном лечении.

Во время последней госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2019 г. по данным МСКТ ПЖ зафиксирована отрицательная динамика образований ПЖ в виде увеличения их количества и размеров (рис. 4).

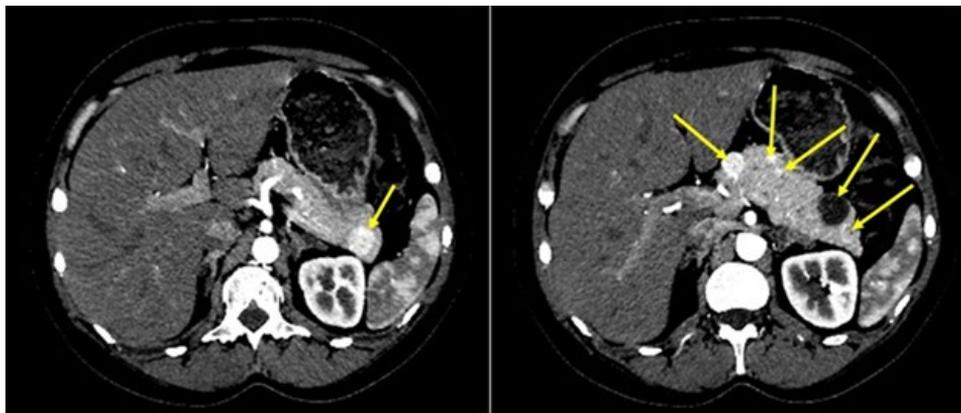


Рис. 4. МСКТ брюшной полости с контрастным усилением

На границе головки и тела ПЖ визуализированы два тесно прилежащих друг к другу образования размерами 19 x 19 x 22 мм и 15 x 15 x 21 мм (до 175 HU), в теле – 5 x 5 мм и 4,5 x 5 мм, в хвосте — 19 x 17 x 15 мм, в хвосте – 23 x 24 x 20 мм. Стрелочками обозначены НЭО.

Уровни маркеров НЭО (хромогранина А, гастрин, глюкагона, панкреатического полипептида, серотонина в крови, метилированных катехоламинов в моче) были в пределах референса, за исключением умеренного повышения 5-оксииндолуксусной кислоты в суточной моче до 60 мкмоль/сутки (в норме до 53). В ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина Минздрава России выполнена пункционная биопсия доступных образований, по результатам которой обнаружены клетки, подозрительные в отношении НЭО. 22 мая 2019 г. проведено хирургическое лечение в объеме дистальной субтотальной резекции ПЖ с сохранением селезенки. При интраоперационном УЗИ в теле и хвосте ПЖ дополнительно выявлены еще три опухолевых образования до 5 мм в диаметре. Гистологический анализ послеоперационного материала подтвердил диагноз нейроэндоринной опухоли солидно-трабекулярного и альвеолярного строения (Grade 2).

Несмотря на отягощённый анамнез, пациентка вновь высказала желание о второй беременности.

Таким образом, группу риска по наличию синдрома МЭН1 составляют пациенты с ПГПТ моложе 40 лет, что обуславливает необходимость расширения диагностического поиска для данных пациентов. Ранняя диагностика актуальна для дальнейшего наблюдения и своевременного выявления потенциально злокачественных нейроэндокринных опухолей, ответственных за большую часть МЭН1-ассоциированной заболеваемости и смертности. Интенсивность клинических проявлений при ПГПТ в рамках МЭН1, как по нашим данным, так и по результатам зарубежных исследований, значительно меньше, чем при спорадической форме заболевания. Активное выявление мягкого течения ПГПТ в рамках синдрома МЭН1 предполагает возможность консервативной тактики лечения. Учитывая большую частоту рецидивов ПГПТ (25%), чем при спорадических формах, и расширенный объем хирургического вмешательства (тотальная ПТЭ), своевременная диагностика позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов.

## СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2А ТИПА

Первые редкие сообщения о злокачественном поражении щитовидной железы, для которого было характерно наличие амилоидных масс в паренхиме опухоли, появились в начале 20 века в немецкой медицинской литературе. В 1959 году Hazard с соавторами детально описали гистологические характеристики медулярного (солидного) рака щитовидной железы (МРЦЖ) – компонента, позже включённого в состав МЭН2а и МЭН2в. Несколько позже в 1961 году Sipple описал синдром, характеризующийся комбинацией феохромоцитомы, МРЦЖ и аденомы ОЩЖ. А в 1966 году Williams и соавт. опубликовали клинический случай сочетания невриномы слизистых с феохромоцитомой и МРЦЖ. 10 лет спустя Sizemore и соавт. резюмировали накопленный ранее опыт и выделили 2 группы пациентов с феохромоцитомой и МРЦЖ: МЭН2а – дополнительное сочетание с аденомой ОЩЖ, МЭН2в (МЭН3) – без поражения ОЩЖ, но с наличием невриномы слизистых оболочек и другой патологией мезодермы. Впоследствии в состав недавно описанных наследственных синдромов МЭН были включены другие неэндокринные состояния, такие как нейрофиброматоз Реклингхаузена, кожный амилоидоз и др.

Причиной синдрома МЭН2 практически во всех изученных случаях является герминативная миссенс-мутация гена RET, который впервые был идентифицирован и клонирован исследовательской группой Takahashi в 1985 г. Поскольку методика включала в себя введение нуклеиновой кислоты из Т-клеток лимфомы человека в клетки фибробластов мышей, то авторы предложили назвать его *RET* – «rearranged during transfection protooncogene».

Современная классификация синдромов, обусловленных мутациями в гене *RET*, представлена в таблице 3.

Ген *RET* локализован на длинном плече 10 хромосомы (10q11.2), имеет протяженность около 55000 пар нуклеотидов и содержит 21 экзон. Он кодирует тирозинкиназу рецепторного типа, которая играет ключевую роль в клеточном росте и эмбриогенезе. В настоящее время известны три изоформы белкового продукта гена, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга 3'-конца транскрипта: RET9, RET43 и RET51. Подобно другим рецепторным тирозинкиназам *RET* белок включает большой внеклеточный домен, участвующий в узнавании и связывании его лигандов и корецепторов, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, участвующий в фосфорилировании активированной тирозинкиназы *RET* и активации ее сигнальных путей. *RET* экспрессируется в здоровых тканях, происходящих из невральное гребня (в симпатических ганглиях, мозговом веществе надпочечника, С-клетках щитовидной железы и почек), а также в ряде опухолей (нейробластоме, феохромоцитоме, медуллярной карциноме щитовидной железы). *RET* не экспрессируется или слабо экспрессируется в нормальных фолликулярных клетках щитовидной железы.

**Табл. 3.** Классификация синдромов, обусловленных мутациями в гене *RET*

Синдром	Характеристика	Частота (%)
<b>1. МЭН 2а</b>	1. МРЦЖ 2. Феохромоцитома 3. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ)	85–90%
<b>2. МЭН 2а + кожный лихеноидный амилоидоз</b>	Составляющие МЭН 2А и кожный лихеноидный амилоидоз	
<b>3. МЭН 2а или СМРЦЖ + болезнь Гиршпрунга</b>	Составляющие МЭН 2А или МРЦЖ и болезнь Гиршпрунга	
<b>4. МЭН 2в</b>	1. МРЦЖ 2. Феохромоцитома 3. Ганглионейроматоз слизистых ЖКТ 4. Марфаноподобный фенотип	5–10 %
<b>5. Семейный МРЦЖ</b>	МРЦЖ	5 %

Лигандами для рецептора *RET* являются 4 глиальных нейротрофических фактора мозга (GDNF, Glial cell line Derived Neurotrophic Factor), входящих в состав суперсемейства трансформирующего фактора роста. Лиганды GDNF (GFL) связываются с трансмембранным рецептором *RET* посредством высокоффинных корецепторов (GFR), образуя комплексы GFL-GFR. Различные факторы GDNF и комплексы GFL-GFR выполняют разные функции в процессах пролиферации клеток. Предположительно, активация тирозин-

киназы *RET* различными комплексами GFL-GFR лежит в основе большого количества фенотипов, ассоциированных с МЭН синдромами.

Активация трансмембранного рецептора *RET* в нормальной ткани или вследствие мутаций при МЭН приводит к фосфорилированию, которое в свою очередь запускает различные сигнальные пути *RET*. Фосфорилированию подвергаются внутриклеточные остатки тирозина, что трансформирует их в места связывания с сигнальными молекулами и как следствие активирует дальнейшие каскадные реакции. Среди основных сигнальных путей, ассоциированных с *RET*-тирозинкиназой, можно выделить митоген-активированный протеинкиназный путь (МАРК) и путь фосфоинозитол-3-киназы (PI3K). МАРК относится к древним механизмам регуляции клеточного цикла, включая эмбриогенез, пролиферацию, размер клеток, их дифференцировку и выживаемость; к основным регуляторным функциям PI3K/Akt можно отнести уход от апоптоза, рост, пролиферацию и метаболизм клеток. Ряд исследователей предполагает, что опосредованная PI3K/Akt каскадом защита клеток от апоптоза и активация клеточного цикла являются основой для проявления онкогенной активности *RET* при МЭН2. Кроме того, результаты фундаментальных исследований продемонстрировали *RET*-опосредованную активацию сигнального пути киназы JNK, которая также способствует формированию неопластического фенотипа.

МЭН2а встречается чаще, составляя до 91% всех пациентов с МЭН2, его частота в общей популяции достигает 2–3:100,000. Наследуется этот синдром как ауtosомное заболевание, в связи с чем МЭН2а не имеет гендерных отличий. Частота С-клеточной гиперплазии или МРЦЖ составляет 100% случаев, феохромоцитомы – 50%, первичное поражение ОЩЖ отмечается не более чем в 20–40%. Классическое течение МЭН2а сопровождается кожным лишаевидным амилоидозом, реже заболевание осложняется развитием болезни Гиршпрунга. Обычно МРЦЖ обнаруживается у таких пациентов в подростковом возрасте, а феохромоцитомы развивается на 4–5 декаде жизни. ПГПТ редко является первым проявлением синдрома (в 4–8% случаев) и чаще всего обнаруживается при обследовании по поводу МРЦЖ и ФЕО (75–85% случаев).

Особенностью МЭН2 в отличие от МЭН1 является корреляция между генотипом и фенотипом заболевания. Так, ПГПТ часто развивается у пациентов с мутациями в 634 кодоне, реже – при мутациях в кодонах 609, 611, 618, 620, 790, 791 и 804. Крайне редко ПГПТ развивается при поражении кодонов 630, 649, 768, 790, 804 и 891. Случаи ПГПТ при мутациях в кодонах 883, 913 или 922 (МЭН2в) не описаны.

Вариант Cys634Arg является менее благоприятным, чем другие, так как *in vitro* он обладает большим трансформирующим потенциалом, а МРЦЖ при этой мутации течет более агрессивно. Более того, наличие этой мутации ассоциировано с 20–30% увеличением риска развития ПГПТ, 50% риском феохромоцитомы и более чем 95% риском МРЦЖ. Ключевым аспектом в

ведении таких пациентов является динамическое наблюдение. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и контроль кальцитонина должны проводиться рутинно с раннего возраста и до момента диагностики МРЦЖ. Возможно проведение превентивной тиреоидэктомии, однако, решение должно приниматься исходя из генетического варианта синдрома и возможных рисков. Скрининг феохромоцитомы, согласно последним рекомендациям, необходимо начинать в подростковом возрасте (11–16 лет в зависимости от генетического варианта) путем исследования метанефрина и норметанефрина сыворотки крови и мочи.

Основная тяжесть клинических проявлений при МЭН2 обусловлена МРЦЖ, который является самой частой причиной летального исхода у пациентов с МЭН2. Несмотря на то, что МРЦЖ имеет тенденцию к медленному опухолевому росту, для него характерно быстрое и раннее метастазирование. Чаше метастазы определяются в центральных и боковых лимфоузлах шеи и средостения, в легких, печени или костной ткани. МРЦЖ относительно резистентен к лучевой терапии и стандартным схемам химиотерапии. Таким образом, профилактическая тиреоидэктомия остается единственным эффективным методом в предотвращении или лечении наследственных форм МРЦЖ. Профилактическая тиреоидэктомия в некоторых случаях выполняется в первые месяцы жизни, но не позднее, чем в течение первого десятилетия. МЭН2 типа – основное заболевание, для которого профилактическое удаление ЩЖ рекомендуется перед развитием злокачественного процесса, основываясь, исключительно, на результатах генетического анализа. В рекомендациях American Thyroid Association (ATA) от 2015 эксперты выделяют следующие группы риска агрессивного течения МРЦЖ в зависимости от характера мутации *RET*: крайне высокий риск (ATA-HST, ранее группа D) – мутации в 918 кодоне 16 экзона + все случаи MEN2B; высокий риск (ATA-H, ранее группа C) – мутации в 634-м кодоне 11-го экзона, в 883 кодоне 15 экзона; умеренный риск (ATA-MOD, ранее группа A+B) – все остальные мутации.

Основные рекомендации по прогностическому генетическому тестированию гена *RET* резюмированы в руководстве ATA от 2015 года, а также консенсусе Европейского общества хирургов также от 2015 года (ESES), а также в документе The National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018). Прогностическое генетическое тестирование обязательно для всех лиц с положительным семейным анамнезом MEN2 вследствие очень высокого риска раннего развития МРЦЖ. ATA рекомендует генетическое тестирование в следующих случаях: родственникам первой степени родства с подтвержденным наследственным МРЦЖ; родителям, чьи дети младшего возраста или новорожденные имеют классический фенотип МЭН2в; пациентам с кожным лихеноидным амилоидозом и новорожденным/детям младшего возраста с болезнью Гиршпрунга. В рекомендациях NCCN спектр показаний к генетическому тестированию значимо уже и включает в

себя: подтвержденный МРЩЖ или клинически диагностированный МЭН2, С-клеточную гиперплазию ЩЖ; родственникам первой линии родства у пациентов с известной герминальной мутацией *RET*.

Феохромоцитома диагностируется у 50% больных с МЭН2. По сравнению со спорадическими хромоаффинными опухолями ее характеризуют возникновение в более раннем возрасте, высокая вероятность двустороннего или множественного поражения и меньшая выраженность клинической картины. Последнее обстоятельство объясняется тем, что феохромоцитомы при МЭН2 синтезируют преимущественно адреналин. При выявлении феохромоцитомы показано оперативное лечение преимущественно лапароскопическим методом, при котором отмечено более быстрый восстановительный период по сравнению с открытым хирургическим доступом.

В отличие от МЭН1 ПГПТ при МЭН2а встречается значительно реже и не является доминирующим компонентом синдрома. Только в 5% случаев ПГПТ предшествует развитию других компонентов, в подавляющем большинстве выявляется или во время операции по поводу МРЩЖ или спустя годы после нее. В клиническом течении и лечении ПГПТ при МЭН2а можно выделить ряд особенностей. Для ПГПТ при МЭН2а характерен более ранний дебют по сравнению с общей популяцией (в среднем, в возрасте 35–41 года), однако в литературе описаны случаи манифестации в возрасте от 5 до 77 лет. ПГПТ несколько чаще наблюдается у женщин (в среднем, в 1,5–2,6 раза), однако на сегодняшний день объяснений данному факту нет. Для ПГПТ характерно мягкое течение заболевания, при этом бессимптомные формы составляют до 42–84%.

При синдроме МЭН2а значительно реже определяется полигландулярное поражение ОЩЖ, в 27–54% наблюдений визуализируется солитарное образование. Множественные аденомы наблюдаются не более чем в 1–17%. У 40–50% пациентов имеется увеличение всех ОЩЖ вследствие их гиперплазии или сочетания гиперплазии и аденомы. Эктопические и добавочные ОЩЖ диагностируются в 15,7 и 8,6% соответственно; опубликовано 3 клинических случая карциномы ОЩЖ в рамках синдрома МЭН2а.

Согласно современным международным рекомендациям с возраста 11 лет необходимо проводить скрининг кальция у пациентов группы высокого риска, а с 16 лет – у группы среднего риска развития ПГПТ (в зависимости от локализации мутации). Учитывая, поражение ОЩЖ при МЭН2а может быть полигландулярным, необходимо двустороннее исследование тканей шеи для обнаружения и удаления всех измененных желез (рекомендуется удаление 3,5 ОЩЖ, как и в случае с МЭН1). ПТЭ может быть выполнена одномоментно с превентивной тиреоидэктомией, но только у пациентов высокой группы риска.

Методом выбора в отношении ПГПТ является хирургическое лечение. Консервативная терапия показана только пациентам с противопоказаниями к оперативному лечению, рецидивом или персистенцией заболевания. При бес-

симптомном течении ПГПТ удаление увеличенных ОЦЖ, обнаруженных в ходе тиреоидэктомии оправдано в контексте риска перехода заболевания в манифестную форму и, соответственно, возможной необходимости в повторном вмешательстве на органах шеи. В связи с этим до проведения тиреоидэктомии рекомендуется проводить оценку функции ОЦЖ и, при необходимости, топическую диагностику. Для пациентов с МЭН2а важна последовательность лечебных мероприятий. При наличии показаний ПТЭ рекомендовано проводить одновременно с тиреоидэктомией, которую в свою очередь необходимо проводить после хирургического лечения феохромоцитомы.

Единого мнения по поводу объема хирургического лечения ПГПТ в рамках МЭН-2А в настоящее время не существует. Актуальную проблему представляет высокий риск тяжелого хронического гипопаратиреоза, обусловленного, прежде всего, проведением расширенной тиреоидэктомии по поводу МРЦЖ. У пациентов с МЭН2а, перенесших профилактическую тиреоидэктомию, уровни кальция сыворотке крови должны обязательно определяться на этапе дооперационной диагностики. Кроме того, перед проведением операций как по поводу МРЦЖ, так и ПГПТ, необходимо исключение диагноза феохромоцитомы. По данным литературы, селективная резекция выполняется в 42–60%, субтотальная ПТЭ – в 22–39%, а тотальная ПТЭ – в 11–17% случаев. Тотальная ПТЭ с последующей аутотрансплантацией предлагалась только Herfarth в 1996 году и не получила значительного распространения. С развитием и активным внедрением селективной ПТЭ большинство экспертов склоняется к резекции только патологически измененных ОЦЖ, что сопряжено с относительно невысоким риском персистенции и рецидива ПГПТ, а также низкой частотой послеоперационных осложнений.

В руководстве АТА от 2015 года, а также консенсусе Европейского общества хирургов также от 2015 года (ESES) эксперты отдают предпочтение избирательному подходу с резекцией только значительно увеличенных ОЦЖ. При увеличении всех четырех ОЦЖ АТА рекомендует субтотальную или тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией наименее измененной железы в мышцы предплечья в ходе тиреоидэктомии. У пациентов без ПГПТ на момент тиреоидэктомии превентивная ПТЭ не рекомендуется. При случайной реваскуляризации неизменной ОЦЖ рекомендуется ее аутотрансплантация в мышцы предплечья или грудино-ключично-сосцевидную мышцу в соответствии с типом мутации и риском развития ПГПТ. В то же время, доказательная база этих рекомендаций невелика и основывается на экспертном мнении, в связи с чем в этой отрасли также необходимы дальнейшие исследования. Принимая решение об объеме вмешательства, ESES рекомендует принимать во внимание тот факт, что, вероятно, медикаментозная коррекция мягкого ПГПТ достигается проще, чем персистирующей гипокальциемии.

Однозначных рекомендаций относительно тимэктомии у пациентов с МЭН2а в настоящее время в литературе не представлено. По рекомендациям консенсуса ESES тимэктомия может быть рассмотрена должна в случае

полигландулярного поражения для обнаружения и удаления дополнительных/эктопированных ОЦЖ.

По результатам Всероссийского регистра пациентов с ПГПТ, генетически верифицированный МЭН2а синдром установлен в 2-х наблюдениях, при этом 7 пациентов соответствовали клиническим критериям постановки диагноза, среди которых МРЦЖ сочетался с первичным поражением ОЦЖ. Медиана возраста манифестации заболевания составила 60 лет [58;66], что позже по сравнению с данными зарубежных исследований и вероятно обусловлено поздней диагностикой ПГПТ. В 6/8 случаев отмечено манифестное течение заболевания с преобладанием висцеральных проявлений заболевания. Во всех наблюдениях по данным топоческой диагностики визуализировалось солитарное образование ОЦЖ, у 5 пациентов выполнено хирургическое лечение в объеме селективной паратиреоидэктомии с достижением ремиссии заболевания. По результатам гистологии во всех случаях определялась аденома ОЦЖ.

Частота послеоперационных ремиссий ПГПТ при МЭН2а высока и может достигать 77–100%, в 20% случаев вмешательство сопровождается развитием хронического гипопаратиреоза, а в 3–11% заболевание персистирует. Результаты практически идентичны вне зависимости от объема операции, однако, при проведении лимфодиссекции VI зоны по поводу МРЦЖ частота гипопаратиреоза возрастает. Рецидивы ПГПТ развиваются редко (0–12% случаев), относительно медленно (в течение 5 лет) и обычно характеризуются мягким течением за исключением данных, опубликованных Tonelli и соавт. (частота рецидива достигала 21%). Персистенция или рецидив ПГПТ чаще всего обусловлены неадекватным объемом первичного вмешательства, наличием добавочных или эктопированных ОЦЖ.

Для определения персонализированного подхода к лечению и ведению пациентов с МЭН2 необходимо активное внедрение молекулярно-генетических исследований. Проведение профилактической тиреоидэктомии напрямую влияет на прогноз и выживаемость данной когорты пациентов. Несмотря на значительный прогресс за последние годы в понимании механизмов опухолевой прогрессии в рамках МЭН2, еще много работы остается впереди. Основная задача – предотвращение развития опухолей и разработка оптимальной индивидуализированной программы лечения.

## СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 4-ГО ТИПА

В 1994 году было установлено, что белок p27, обнаруженный в составе комплексов циклин-зависимых киназ (CDK) является компонентом семейства ингибиторов CDK (CDKI), регулирующих клеточный цикл, в частности, тормозящих переход клетки из G1 в S фазу. Ген, кодирующий p27,

*CDKN1B*, был обнаружен в локусе 12p13 и имел два кодирующих экзона, в которых находился кодирующий регион длиной в 2.5-kb, и один некодирующий экзон. Позже было показано, что гены *p27* у мыши и у человека имеют очень схожее строение экзонов и более чем на 90% гомологичны в последовательности кодирующей ДНК.

В 2000 году Franklin и соавт. доказали, что гены CDKI могут выступать в качестве супрессоров опухолевого роста у мышей. Потеря функции белков *p18* и *p27* приводила к спонтанному развитию нейроэндокринных опухолей различных локализаций (гипофиза, надпочечников, ЩЖ, ОЩЖ, ЖКТ и др.). При инактивации обеих аллелей *CDKN1B* возникали опухоли неэндокринных органов, что наталкивало на мысль о возможной онкосупрессорной роли *p27* и у людей.

В 2002 году Fritz и соавт. впервые описали МЭН-подобный синдром у крыс, не являвшихся носителями мутаций генов *MEN* или *RET*. В этой популяции животных с высокой пенетрантностью уже в течение первого года жизни развивались различные эндокринные опухоли (двусторонняя феохромоцитома, билатеральный МРЩЖ, полигландулярная гиперплазия ОЩЖ и гиперплазия островкового аппарата ПЖ). Поскольку синдром сочетал в себе компоненты МЭН1 и МЭН2, он получил название МЭНХ. В 2004 году был выявлен локус в дистальной части 4 хромосомы крыс, ответственный за развитие МЭНХ синдрома, а в 2006 году Pellegata и соавт. удалось точнее картировать искомую мутацию и выявить ряд генов-кандидатов, ответственных за развитие синдрома, среди которых был и *Cdkn1b*. Исследователям удалось выявить у крыс с синдромом МЭН X 8-bp тандемную дупликацию во 2 экзоне гена *Cdkn1b* (p.G177fs), которая приводила к гомозиготному сдвигу рамки считывания, в результате чего синтезировался белок с С-концом, отличающимся от структуры С-конца *p27* дикого типа. Этот белок оказался очень нестабильным, в связи с чем его обнаружение *in vivo* у крыс было затруднено. Вдобавок к опухолевому росту, крысы с этой мутацией имели склонность к избыточной массе тела и сниженной продолжительностью жизни.

У людей было обнаружено два семейства CDKI: INK4a/ARF и Cip/Kip. Белки семейства INK4 являются однозначными ингибиторами и связывают мономеры CDK, в то время как белки Cip/Kip способны связываться и с циклинами, и с CDK, вследствие чего могут выступать как в роли ингибиторов, так и в качестве активаторов клеточного цикла. Белки семейства Cip/Kip активируют циклин D и CDK4 или CDK6 комплексы. CDK4 являются ингибиторными, к ним относятся белки *p15* (кодируется геном *CDKN2B*), *p16/p14* (кодируется *CDKN2A*), *p18* (кодируется *CDKN2C*) и *p19* (кодируется *CDKN2D*). К белками-ингибиторам киназ (CIP) относятся *p21* (кодируется *CDKN1A*), *p27* и *p57* (кодируются *CDKN1C*).

*CDKN1B* не является классическим геном-онкосупрессором, в связи с чем к нему не всегда применимы положения мутационной теории канцеро-

генеза Кнудсона, касающиеся необходимости «двухцепочечных мутаций». Несмотря на то, что при многих злокачественных опухолях у людей один из аллелей *p27* может быть дефектным, оставшийся чаще всего интактен. Менин и *RET* также являются компонентами *p27*-зависимого пути, который регулирует тканеспецифическую клеточную пролиферацию. При синдроме МЭН1 *p27* может играть роль модификатора заболевания, поскольку транскрипция *CDKN1B* регулируется менином через различные эпигенетические механизмы, такие как модификация гистонов и поддержание транскрипции множества локусов, отвечающих за продукцию регуляторов клеточного цикла. Вероятно, МЭН1 и МЭН4 имеют некий общий механизм туморогенеза. Известно, что менин регулирует экспрессию *p27* за счет формирования комплекса, активирующего транскрипцию с метилтрансферазой (MLL2) и РНК-полимеразой II (POL II). Инактивация менина приводит к снижению экспрессии *p27*. Так, Vorsaги и соавт. продемонстрировали, что биаллельная инактивация гена *MEN1* напрямую связана со снижением экспрессии *p27*, причем эффект обуславливается снижением интенсивности транскрипции *CDKN1B*.

Описана взаимосвязь между типом мутации и характером нарушения функции *p27*. Так, при МЭН4-ассоциированных делециях *p27* очень нестабилен и подвергается быстрой протеасомной деградации. Миссенс-мутации приводят к нарушению связывания со вторичными посредниками (Cdk2 или Grb2) или изменению внутриклеточной локализации белка *p27*. GAGA – делеция в нуклеотидах –32/–29 значительно нарушает процессы транскрипции и трансляции *p27*, снижая его суммарную экспрессию в опухолевых клетках, в то время как 4-bp делеция приводит только к общему снижению экспрессии. Часто встречающийся полиморфизм *CDKN1B* rs2066827 может влиять на фенотип при МЭН1-синдроме, так как ассоциирован с полигландулярным поражением при МЭН1. Однако это требует дальнейшего подтверждения.

В ходе заседания рабочей группы по изучению МЭН-синдромов в 2008 году в г. Дэльфы (Греция) МЭНХ был переименован в МЭН4. На сегодняшний день в литературе описано только 19 случаев герминативных мутаций *CDKN1B* у людей. Встречаемость мутаций *CDKN1B* у пациентов с МЭН1-подобным фенотипом сложно оценить, однако, по предварительным оценкам она составляет около 1,5–3,7%.

Первый случай МЭН4 у людей был описан Pellegata и соавт. в 2006 году в немецкой семье с отсутствием мутаций в гене менина. Отец этого семейства страдал от акромегалии, у одного из братьев (умершего в 39 лет) была тяжелая неконтролируемая гипертония, а у сестры – соматотропинома диаметром до 3см и ПГПТ вследствие гиперплазии ОЦЖ. В ходе секвенирования гена *CDKN1B* была выявлена герминативная гетерозиготная нонсенс-мутация в 76 кодоне (с.692G>A, р.W76X), приводившая к преждевременной деградации *p27*. Впоследствии у одной из сестер, имевшей в анамнезе ан-

гиомиолипому почки, в 55-летнем возрасте была также выявлена указанная мутация.

В исследовании Georgitsi и соавт. среди 37 пациентов с МЭН1-подобным фенотипом без мутаций в гене менина была обнаружена одна пациентка с 19-bp дупликацией в 1 экзоне (с.59\_77dup, p.K25fs; гетерозиготный сдвиг рамки считывания в кодоне 25) гена *CDKN1B*. Из компонентов МЭН-синдрома у пациентки имелась мелкоклеточная карцинома шейки матки, кортикотропинома и ПГПТ (все заболевания были диагностированы в возрасте 46–48 лет).

В 2009 году Agarwal и соавт. при исследовании 196 пациентов с МЭН1-подобным фенотипом без мутаций в гене менина выявили три патогенные мутации *CDKN1B* (с.-7G>C; с.283C>T, p.P95S; с.595T>C, p.X199QextX\*60 или stop>Q). Варианты с.-7G>C и с.595T>C сопровождалась снижением экспрессии p27, в то время как с.283C>T вариант не влиял непосредственно на экспрессию p27, но нарушал его связывание с Grb2. У пациентки с мутацией с.-7G>C были верифицированы опухоли ОЩЖ, обоих надпочечников и матки, у пациента с мутацией с.283C>T – образования ОЩЖ, двенадцатиперстной кишки и ПЖ. Позднее, в 2010 году Molatore и соавт. описали новую герминативную миссенс-мутацию (с.678C>T, p.P69L) у 79-летней женщины с множественными бронхиальными НЭО, подкожной липомой эпигастральной области, гормонально неактивной аденомой гипофиза, аденомой ОЩЖ и папиллярным раком ЩЖ (pT1bN1M0). Впоследствии другими авторами были описаны еще несколько мутаций.

Учитывая редкость описываемой патологии, типичные органы-мишени и пенетрантность компонентов синдрома при МЭН4 остаются малоизученными. В недавнем исследовании 293 пациентов с генетически верифицированным МЭН1 и 30 пациентов с фенокопиями синдрома было показано, что манифестация заболевания при отсутствии мутаций в гене менина происходит позже, а продолжительность жизни больше. Тем не менее, этих данных недостаточно для того, чтобы прийти к однозначным выводам.

ПГПТ выявлен у 15 из 19 пациентов (80%) с верифицированным МЭН4-синдромом. Заболевание развивалось позже, чем при МЭН1 (в среднем, в 56 лет) и поражало преимущественно женщин. Интересно, что ни у одного из описанных пациентов после оперативного лечения не развился рецидив ПГПТ, что также отличает МЭН4 от МЭН1. Показания к оперативному лечению при МЭН4 не отличаются от таковых при МЭН1, хотя специфических рекомендаций на сегодняшний день не разработано. Вопрос об объеме вмешательства должен решаться индивидуально, в некоторых случаях пациентов следует вести как при МЭН1.

Работ, посвященных изучению генов *CDK1s* среди молодых пациентов с ПГПТ, до настоящего времени не проводилось. Описан единичный случай ПГПТ у 15-летней девочки с клинически спорадической висцеральной формой заболевания, у которой была выявлена герминальная гетерозигот-

ная миссенс-мутация в *CDKN1B* p.E126D (p.Glu126Asp). Agarwal и соавт. (2009) показали, что герминальные мутации в генах *CDK1s* в небольшом проценте случаев могут быть причиной «МЭН1-подобных» состояний (*CDKN2B* – 1%, *CDKN2C* – 0,5%, *CDKN1A* – 0,5%, *CDKN1B* – 1,5%), при этом гетерозиготная замена в *CDKN2C* была выявлена в семье с ГИПР. В исследовании J. Costa-Guda и соавт. при анализе 85 спорадических аденом ОЩЖ в 5 случаях были определены гетерозиготные соматические замены в *CDK1s*, из них 3 также были и герминальные (1 – *CDKN1A*, 1 – *CDKN2B*, 1 – *CDKN2C*); при этом все вышеперечисленные изменения были выявлены у пациентов старше 50 лет.

Аденомы гипофиза - второй по частоте компонент синдрома МЭН4 (описаны у 7 из 19 пациентов), причем морфология их различна, описаны как гормонально неактивные опухоли, так и соматотропиномы, пролактиномы и кортикотропиномы. Возраст манифестации варьирует от 30 до 79 лет. В целом, опухоли гипофиза при МЭН4 характеризуются менее агрессивным течением и меньшими размерами по сравнению с аденомами при МЭН1. НЭО ЖКТ (гормонально-неактивные и гастрин-продуцирующие) также описаны у 7 из 19 пациентов с МЭН4. В настоящее время инсулином, ВИПом, глюкагоном, АКТГ-продуцирующих эктопированных или злокачественных НЭО при МЭН4 не описано. Пенетрантность НЭО поджелудочной железы при МЭН4 ниже, чем при МЭН1. Тактика ведения пациентов не отличается от ведения НЭО при МЭН1. Опухоли надпочечников встречались у мышей с МЭНХ синдромом, при этом у людей с МЭН4 описан только один случай гормонально-неактивной узелковой гиперплазии обоих надпочечников.

В структуре *CDKN1B* возможны изменения при сохранном аллеле дикого типа с последующим снижением экспрессии *p27* в опухолях, что подтверждает *CDKN1B* в качестве гена-онкосупрессора, характеризующегося гаплонедостаточностью. Нонсенс-мутации *CDKN1B* обнаруживались при Т-клеточных лимфомах и лейкемии у взрослых (p.W76X, Morosetti, et al. 1995) и раке молочной железы (p.Q104X, Spirin, et al. 1996), а миссенс-мутации p.I119T описаны при миелопролиферативных заболеваниях. Соматические мутации в *CDKN1B* являются второй по частоте генетической аномалией при волосатоклеточном лейкозе. В других работах различные соматические мутации *CDKN1B* определялись при НЭО кишечника, некоторые полиморфизма гена (SNPs; –838C>A, –79C>T and 326T>G) были ассоциированы с раком предстательной, молочной и щитовидной желез.

Поскольку туморогенез при МЭН4 связан с активной деградацией *p27* (в том числе, киназа-опосредованной), предполагается, что ингибиторы тирозинкиназ могут быть эффективны для лечения агрессивных НЭО при МЭН4.

Мутации, характерные для МЭН4, наследуются аутосомно доминантно, поэтому при отсутствии мутации у родителя риск заболевания у потомства низок, однако, не следует забывать о возможности герминативного мозаи-

цизма или возникновения мутации *de novo*. Таким образом, пациентам с клиническими проявлениями синдрома МЭН1 и отсутствием мутаций в гене менина, а также их кровным родственникам необходимо рекомендовать исследование для поиска мутаций в гене *CDKN1B*.

## СИНДРОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С ОПУХОЛЬЮ ЧЕЛЮСТИ

На сегодняшний день описаны порядка 300 случаев НРТ-ЖТ (около 100 семей). Впервые этот синдром был описан в 1990 году, однако, его генетическая природа стала активно изучаться только в начале 2000-х годов, в связи с чем истинная распространенность синдрома до сих пор остается неизвестной. Синдром НРТ-ЖТ представляет собой заболевание с аутосомно-доминантной неполной пенетрантностью и вариабельной клинической картиной (Jackson CE, 1990). Компоненты синдрома включают ПГПТ, оссифицирующие фибромы нижней и/или верхней челюсти, опухоли матки и, поражение почек в меньшем проценте случаев.

НРТ-ЖТ обусловлен герминальными мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog), расположенном на длинном плече хромосомы 1 (1q31.2), ранее обозначался как HRPT2. Ген *CDC73* кодирует повсеместный ядерный белок под названием парафибромин, который является компонентом человеческого ядерного регулятора полимеразного комплекса 1 (polymerase-associated complex 1, PAF1). Исследования комплекса PAF1 показали, что парафибромин выступает медиатором ключевых этапов транскрипции – модификации гистонов, ремоделирования хроматина, инициации и элонгации.

ПГПТ проявляется приблизительно в 95% случаев НРТ-ЖТ. Мультигландулярное поражение диагностируется редко при первичной операции (20% случаев), вторая аденома ОЩЖ может возникнуть метахронно спустя годы или десятилетия после возникновения первичной опухоли (23,9% случаев). Частота возникновения рака околощитовидной железы при этом синдроме составляет 15–20%. Необходимый объем хирургического лечения ПГПТ при синдроме НРТ-ЖТ пока является предметом дискуссий. Обсуждаются варианты двусторонней ревизии шеи и субтотальной ПТЭ или тотальной ПТЭ, а также селективной ПТЭ при поражении одной ОЩЖ и отсутствии подозрения на злокачественность. При этом, большинство специалистов приходят к заключению об отказе от аутотрансплантации ввиду потенциального риска диссеминации раковых клеток. При наличии интраоперационных признаков злокачественного поражения ОЩЖ пациентам с ПГПТ рекомендуется удаление опухоли «единым блоком» со смежными тканями с целью профилактики рецидива заболевания. Минимальный объем операции при подозрении на рак ОЩЖ должен включать помимо удаления са-

мой ОЩЖ, удаление прилежащей доли щитовидной железы и окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью тканью.

Осифицирующая фиброма челюсти встречается в 25% случаев синдрома НРТ-ЖТ, является редкой остеогенной доброкачественной опухолью. Она состоит из волокнистой ткани с некоторым количеством кальцинирующего материала, схожего с костной структурой, однако отличающегося по структуре от бурых опухолей, которые порой сопровождают ПГПТ. При необходимости следует рассматривать возможность полного удаления очага с последующей реконструкцией пораженных костей.

Опухоли матки (лейомиомы, гиперплазия эндометрия, аденосаркомы, аденофибромы, множественные аденоматозные полипы) наблюдаются у 57% больных женщин. В некоторых случаях это может приводить к снижению репродуктивных возможностей женщины (Manchil P Redwin Dhas, 2017). Такие опухоли почек как гамартома, поликистоз, опухоли Вильямса или аденокарциномы встречаются в 15% случаях НРТ-ЖТ. Также в литературе описаны случаи с сочетанием аденокарциномы поджелудочной железы, смешанных герминогенных опухолей яичка, рака ЩЖ и толстой кишки, однако данных о превышении их частоты в когорте пациентов с НРТ-ЖТ по сравнению с общей популяцией отсутствуют.

По результатам Е.О. Мамедовой, у 83,3% (95%ДИ 35,9–99,6) пациентов с выявленными мутациями в *CDC73* ( $n = 6$ ) наблюдалось агрессивное течение ПГПТ, в одном случае (16,7%, 95%ДИ 0,4–64,1) была диагностирована мягкая форма ПГПТ (пациентка с миссенс-мутацией). У пациентов с нонсенс-мутациями и крупными делециями в *CDC73* гистологически был верифицирован либо рак ОЩЖ, либо атипичная аденома ОЩЖ. Учитывая, что нонсенс-мутации и крупные делеции приводят к грубым нарушениям структуры и функции белка, предположено, что развитие атипичных аденом и рака ОЩЖ связано с грубым нарушением структуры парафибромина. У всех пациентов с манифестной формой заболевания отмечалось значительное повышение уровня ПТГ и выраженная гиперкальциемия, а также тяжелое поражение скелета в виде ФКО.

Согласно современным клиническим рекомендациям, пациентам с верифицированным раком ОЩЖ рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа с целью исключения герминальных мутаций в гене *CDC73*.

### **Клинический случай №2**

*В возрасте 20 лет пациентка П. была прооперирована по месту жительства по поводу узлового зоба щитовидной железы, однако при гистологическом исследовании ткани щитовидной железы в удаленном материале обнаружено не было. В возрасте 26 лет выявлен полип эндометрия, и при проведении плановой рентгенографии органов грудной клетки выявлены очаги в нижней доле правого легкого. В дальнейшем при повторном об-*

следовании отмечено увеличение очагов в легких, одновременно появились жалобы на общую слабость, боли в спине при физической нагрузке, боли в костях стоп при длительной ходьбе, нарушение менструального цикла, покалывание в руках, зуд кожи кистей, выраженное выпадение волос. Пациентка обследована в ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина, где при МСКТ органов грудной клетки в нижней доле правого легкого в S9 и S10 выявлены 2 округлых образования с ровными четкими контурами размером до 2,9x2,8 см и 2,2x2,0 см, а также мелкие аналогичные узлы: справа в S2 до 0,6 см, слева в S8 до 0,8 см в диаметре. Обращали на себя внимание множественные литические изменения в шейных и грудных позвонках, ребрах, грудины, лопатках, которые после радионуклидного исследования костной системы были расценены как фиброзно-кистозный остеит и таким образом заподозрен ПГПТ. По результатам лабораторного обследования впервые выявлено выраженное повышение ПТГ до 2440 пг/мл (15-65), общего кальция до 4,19 ммоль/л (2,15–2,55), ЩФ – 1721 (10-150), креатинина – 100 мкмоль/л (СКФ по MDRD 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). По результатам топической диагностики (УЗИ и сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ) данных за объемные образования ОЦЖ получено не было. По денситометрии выявлено снижение минеральной плотности кости в области средней трети лучевой кости до -5,1 SD по Z-критерию, в шейке бедренной кости до -2,9 SD, поясничном отделе позвоночника L1-L4 до -2,1 SD. При проведении УЗИ почек выявлены признаки микролитов обеих почек. С целью предупреждения развития гиперкальциемического криза была выполнена инфузия золедроновой кислоты 4 мг, на фоне чего отмечалось снижение уровня общего кальция до 2,8 ммоль/л.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина была выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. В послеоперационном периоде отмечалась выраженная гипокальциемия (общий кальций – 1,9 ммоль/л), потребовавшая инфузии раствора глюконата кальция с последующим подбором оптимальных доз препаратов витамина D и кальция с достижением нормокальциемии.

Гистологические препараты, полученные после проведения операции по поводу «узлового зоба» по месту жительства были повторно исследованы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с проведением иммуногистохимического (ИГХ) исследования: определялись фрагменты, представленные преимущественно фиброзной тканью и комплексами клеток, не экспрессировавшими при проведении ИГХ исследования тиреоглобулин, TTF-1 (thyroid transcription factor-1) и кальцитонин, но обладавшие интенсивной экспрессией ПТГ, расцененные как небольшие фокусы новообразования ОЦЖ из главных базофильных и хромофобных клеток, заключенные в массивную фиброзную строму с наличием опухолевого эмбола в просвете единичного сосуда, что позволило классифицировать данное новообразование как рак ОЦЖ; в препаратах ткани легкого – метастаз рака ОЦЖ

(при проведении ИГХ исследования отмечалась интенсивная диффузная экспрессия ПТГ, при отсутствии реакции с антителами к TTF-1, индекс пролиферации Ki-67 был вариабелен с максимальным значением 19%). Таким образом, было подтверждено, что рецидив ПГПТ развился вследствие метастазирования рака ОЩЖ в легкие.

Через 5 месяцев после удаления нижней доли правого легкого пациентка была повторно обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для динамического наблюдения. Диагностирован рецидив рака ОЩЖ (общий кальций 2,74 ммоль/л, ПТГ 67,5 пг/мл, по данным МРТ органов грудной клетки выявлены мелкоочаговые метастатические поражения паренхимы легких (множество мелких очаговых образований диаметром от 0,2 до 0,5 см – расценены как метастазы в легкие злокачественного образования ОЩЖ)). Совместно с онкологами В ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина по жизненным показаниям была инициирована таргетная терапия мультикиназным ингибитором сорафенибом в дозе 400 мг 2 раза/сутки (off-label, на основании описания успешного применения этого препарата при раке ОЩЖ). Спустя 3 месяца по данным МРТ отмечено значительное уменьшение размеров очаговых образований в легких, а затем, в течение 3 лет и до настоящего времени по данным ПЭТ/КТ наблюдается отсутствие накопления РФП в очагах, что свидетельствует об эффективности сорафениба (рис. 5).



**Рис. 5.** ПЭТ/КТ с 18ФДГ спустя 3 месяца после лечения сорафенибом

Учитывая высокую распространенность деления клеточного цикла – 73 мутации гена (CDC73; NM\_024529) у пациентов с раком ОЩЖ, мы провели секвенирование следующего поколения (с помощью NGS) с индивидуально сконструированной генетической панели Ion AmpliSeq, в которую входил CDC73. NGS обнаружил новую миссенс-мутацию в CDC73: с.496С>Т

(р. Q166X). Идентификация зародышевой линии CDC73-мутация позволила диагностировать НРТ-ЖТ синдром. В настоящее время кроме ПГПТ у нашей пациентки других компонентов синдрома выявлено не было.

## СЕМЕЙНАЯ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ 1-, 2- И 3-ГО ТИПОВ

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia, ФНН) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, впервые описано в 1972 г. Диагноз ФНН может быть заподозрен при сочетании гиперкальциемии, нормального или несколько повышенного уровня ПТГ и относительной гипокальциурии. Концепция относительной гипокальциурии при ФНН заключается в нормальном содержании кальция в моче при сочетании с высоким уровнем кальция крови, что свидетельствует об отсутствии гиперкальциурического ответа на гиперкальциемию. Поскольку экскреция кальция с мочой за фиксированный интервал времени значительно зависит от СКФ и продолжительности времени сбора мочи, общая экскреция кальция не является ценным показателем для дифференциальной диагностики случаев ФНН от типичного ПГПТ. Поэтому в целях дифференциальной диагностики ПГПТ и ФНН используется расчет UCCR, который при ФНН составляет менее 0,01.

Формула для расчета:

$$CaCl/CrCl = [Ca_u \times Cr_s] / [Cr_u \times Ca_s],$$

где *CaCl* – клиренс кальция; *CrCl* – клиренс креатинина; *Ca<sub>u</sub>* – концентрация кальция в моче (ммоль/л); *Cr<sub>s</sub>* – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л); *Cr<sub>u</sub>* – концентрация креатинина в моче (мкмоль/л); *Ca<sub>s</sub>* – концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л).

Для ПГПТ индекс UCCR обычно составляет более 0,02, однако в S.E. Christensen и соавт. (2008) продемонстрировали, что отрезная точка UCCR менее 0,01 без исследования *CASR* выявит только 65% пациентов с ФНН и неверно классифицирует 4% пациентов с ПГПТ как имеющих ФНН. Показатель UCCR в пределах 0,01–0,02 имеют 33% пациентов с ПГПТ, а 35% с ФНН имеют UCCR  $\geq$  0,01.

У пациентов с ФНН симптоматика обычно слабо выражена или отсутствует, и гиперкальциемия чаще выявляется случайно. Гораздо реже, чем при ПГПТ, могут встречаться быстрая утомляемость, слабость и полидипсия, нефролитиаз. Как правило, рентгенограммы костей и DXA патологии не выявляют. При ФНН могут встречаться хондрокальциноз и преждевременная кальцификация сосудов, обычно не проявляющие себя клинически. Гиперкальциемия имеет 100% пенетрантность во всех возрастных группах. Субтотальная ПТЭ при ФНН приводит лишь к транзиторному снижению уровня кальция сыворотки крови с последующей персистенцией гиперкальциемии

спустя несколько дней после операции, поскольку ПТЭ не позволяет скорректировать патологию кальцийзависимого порога секреции ПТГ. Принимая во внимание доброкачественное течение заболевания и отсутствие положительного эффекта от субтотальной ПТЭ, хирургическое лечение нецелесообразно. В редких случаях, таких как рецидивирующий панкреатит, высокий уровень ПТГ или крайне высокий уровень кальция (постоянно выше 3,5 ммоль/л), может быть показана субтотальная или даже тотальная ПТЭ.

В настоящее время выделяют три типа ФНН, обусловленные, соответственно: инактивирующими мутациями в *CASR* (3q21.1) – ФНН 1-го типа; мутациями в *GNA11* (19p13.3), кодирующем  $G\alpha_{11}$ , – ФНН 2-го типа; мутациями в *AP2S1* (19q13.2-q13.3), кодирующем  $\sigma 2$ -субъединицу адаптор-связанного белкового комплекса 2 (adaptor-related protein complex 2,  $\sigma$ -2 subunit), – ФНН 3-го типа. Большинство случаев ФНН обусловлено гетерозиготными инактивирующими мутациями в *CASR*, инактивирующие гомозиготные мутации *CASR* приводят к развитию неонатального тяжелого гиперпаратиреоза и аутосомно-доминантного мягкого гиперпаратиреоза. Около 30% пробандов и семей с ФНН не имеют мутаций в *CASR*, при этом у части из них выявляются мутации в *AP2S1* и *GNA11*, у некоторых мутации указанных генов не обнаруживаются вовсе.

С целью демонстрации сложности дифференциальной диагностики между ФНН и ПГПТ мы представляем следующее клиническое наблюдение.

### **Клинический случай №3**

*Пациентка К. 62 лет с узловым зобом проходила плановое диспансерное обследование у эндокринолога. Клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний ранее выявлено не было, на момент обращения лекарственная терапия не проводилась. Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям не отягощен.*

*В анамнезе женщина отмечала длительный прием препарата калия йодида, а также пероральных бисфосфонатов совместно с активным метаболитом витамина D в связи с диагностированным ранее остеопорозом (по результатам рентгенденситометрии в 2015 г. снижение МПК в шейке бедренной кости до -2,5 SD, максимальное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника до -2,5 SD по T-критерию, переломов костей в течение жизни не было).*

*По данным ранее проводимого обследования отмечалось неоднократное повышение уровня ионизированного и общего кальция крови до 1,3–1,34 ммоль/л (N 1,03–1,29) и 2,8 ммоль/л (N 2,15–2,55) соответственно, паратгормона – до 9,43 пмоль/л (N 1,6–6,9) на фоне отсутствия дефицита витамина D (25(OH)D3 31–42 нг/мл) и удовлетворительной фильтрационной функции почек (СКФ 77 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).*

*При осмотре пациентка жалоб со стороны здоровья не предъявляла. Объективно состояние расценено как удовлетворительное, ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>. При пальпации щитовидная железа не увеличена, узловые образования в*

*проекции шеи не определялись. По результатам лабораторного обследования: ТТГ 2,16 мМЕ/л (N 0,4–4,0), паратгормон 7,85 пмоль/л (N 1,6–6,9), кальций общий сыворотки 2,8 ммоль/л (N 2,15–2,55), альбумин 50 г/л, альбумин-скорректированный кальций сыворотки 2,6 ммоль/л, фосфор 1,03 ммоль/л (N 0,74–1,52), креатинин 72 мкмоль/л (СКФ 78 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Впервые за время наблюдения была определена суточная экскреция кальция с мочой – менее 0,5 ммоль/сут (N 2,5–7,5). При расчете соотношения клиренса кальция и креатинина по результатам анализа суточной мочи показатель составил 0,001, что наиболее характерно для доброкачественной семейной гипокальциурической гиперкальциемии.*

*При УЗИ визуализированы узловое образование в левой доле щитовидной железы размерами 9x4,5x8 мм, мелкие фокальные зоны 5x3 мм и до 3 мм, а также признаки гиперплазии левой нижней околощитовидной железы размерами 8x4x6,5 мм. По данным рентгенденситометрии максимальное снижение МПК в позвоночнике составило -2,7 SD, в шейке бедренной кости -2,4 SD, в лучевой кости -1,2 SD по T-критерию. При УЗИ почек описаны косвенные признаки микролитов до 2–3 мм, без четкой акустической тени.*

*Для уточнения диагноза пациентке рекомендовано проведение генетического исследования гена CASR, оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена у ближайших кровных родственников. По результатам дообследования у всех членов семьи К. наблюдалась нормокальциемия (альбумин-скорректированный кальций сыворотки 2,31–2,54 ммоль/л (N 2,15–2,55)). У самой пациентки К. при полном секвенировании CASR выявлена гетерозиготная мутация с.362 363insTTCT, подтверждающая наличие семейной гипокальциурической гиперкальциемии (FHH).*

*С учетом прогрессирования остеопороза пациентке рекомендована антирезорбтивная терапия парентеральными препаратами бисфосфонатов, нативного витамина D под динамическим контролем параметров фосфорно-кальциевого обмена, МПК и состояния почек.*

## **СЕМЕЙНЫЙ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ**

Семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism, FHP) характеризуется развитием опухолей одной или нескольких ОЩЖ и отсутствием других опухолей эндокринных и неэндокринных органов. FHP диагностируют в семьях с ПППТ как единственной эндокринопатией, в отсутствие специфических проявлений других синдромов (МЭН1, НРТ-ЖТ, FHH). Предполагается, что он может представлять собой неполный вариант других синдромов (МЭН1, НРТ-ЖТ, FHH).

FHP может проявляться гиперкальциемией, остеопорозом и нефролитиазом или оставаться бессимптомным и диагностироваться только при

случайном скрининге кальция. У большинства семей с ФИНР генетическая природа заболевания остается неясной. В некоторых семьях с ФИНР были выявлены герминальные мутации в *MEN1* (20–23%), *CASR* (14–18%) и *CDC73* (0–33%). В случае развития других клинических симптомов диагноз ФИНР необходимо пересмотреть в пользу классических синдромов МЭН1, ФНН или НРТ-ЖТ. Полагают, что ФИНР может быть одним из вариантов синдрома МЭН1. Мутации в *MEN1* описаны более чем у 40 семей с ФИНР. В 38% определялись миссенс-мутации, что отличает их от пациентов с классическим синдромом МЭН1, при котором процент данных мутаций значительно ниже (20%,  $p < 0,01$ ). В 80% случаев герминативные мутации приводят к укорочению менина и, наиболее вероятно, к его инактивации. Эти наблюдения согласуются с более вероятным сочетанием миссенс-мутаций и более мягким вариантом МЭН1, к которому можно отнести ФИНР. Однако важно заметить, что мутации, ассоциированные с ФИНР, также выявляются во всей кодирующей области гена, а не сконцентрированы в какой-либо определенной области. Встречаемость укорачивающих белок мутаций у пациентов с ФИНР и особенно делеций (например, делеция 4 п. о. в кодонах 83–84), идентичных тем, которые встречаются у пациентов с МЭН1, делает сложным установление четкой генотип-фенотипической корреляции. Тем не менее возникновение изолированно опухолей ОЦЖ у семей с ФИНР, имеющих такую же мутацию в *MEN1*, как и в других семьях с истинным синдромом МЭН1, является примечательным, и механизмы, определяющие измененные фенотипические проявления таких мутаций, еще предстоит выяснить.

По результатам нашего исследования среди пациентов с ПГПТ в возрасте до 40 лет ( $n = 65$ ), наследственная природа заболевания была выявлена у 32,3% (95% ДИ 21,2–45,1), в 67,7% случаев ПГПТ был спорадическим (рис. 6). Среди наследственных синдромов МЭН1 был выявлен в 52,4%, синдром НРТ-ЖТ в 28,6% случаев, в одном случае (4,7%) определялась гетерозиготная мутация в *CASR*. Также зарегистрированы случаи ФИНР (14,3%). При снижении порогового возраста до 35, 30, 25 и 20 лет отмечалась тенденция к увеличению частоты наследственных форм (статистическая значимость не достигнута ввиду небольшой выборки). Так, в группе до 35 лет ( $n = 59$ ) наследственные формы диагностировались в 33,9% случаев (95% ДИ 22,1–47,4; в группе до 30 лет ( $n = 48$ ) – в 35,4% случаев (95% ДИ 22,2–50,6); до 25 лет ( $n = 34$ ) – в 38,2% случаев (95% ДИ 22,2–36,4); до 20 лет – в 46,7% случаев (95% ДИ 21,3–73,4).

Молекулярно-генетическое исследование 5 семей с ФИНР, проведенное в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, установил генетическую причину заболевания в 40% случаев (2/5): в одном случае определялась мутация в *MEN1*, в другом – крупная делеция *CDC73*. В трех семьях при анализе панели генов (*MEN1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*) патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности не выявлялось. Вероятно, существуют другие,

## Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики и ведения

еще не установленные гены, ответственные за развитие этого состояния. Отмечена выраженная гетерогенность семей с ФИНР. У разных членов семьи присутствовали и мягкие, и манифестные формы заболевания, а также варьировали показатели фосфорно-кальциевого обмена. В обоих генетически верифицированных случаях имелись манифестные формы заболевания.



**Рис. 6.** Соотношение наследственных форм ПГПТ и спорадического ПГПТ в нашем исследовании [Мамедова Е.О., 2017]

Относительно недавно у 20% семей с ФИНР были обнаружены активирующие мутации в гене *GCM2* (glial cells missing homolog 2), что делает возможным участие *GCM2* в качестве протоонкогена в развитии ФИНР. *GSM-2* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии ОЦЖ. Принимая во внимание активирующий характер мутации и их связь с развитием опухолей, *GSM-2* был расценен авторами как протоонкоген, аналогичный *RET* при синдроме МЭН-2А. Вероятно, данная мутация может быть одной из наиболее распространенных причин ФИНР. Lakis и соавт. (2018), сравнив 18 пациентов с ФИНР вследствие герминативной мутации *GCM2* с больными спорадическим ПГПТ, показали, что данная наследственная форма ПГПТ характеризуется более высоким уровнем ПТГ на дооперационном этапе ( $p = 0,005$ ), большей частотой мультигландулярного поражения ( $p < 0,001$ ), менее выраженной динамикой биохимических параметров после хирургического лечения ( $p < 0,001$ ) и, возможно, повышенным риском развития карциномы ОЦЖ ( $p = 0,04$ ). Знание этих клинических особенностей наряду с наличием

диагностированной *GCM2*-активирующей мутации будет способствовать оптимальному ведению пациентов с *GCM2*-ассоциированным *F1HP*.

Лечение *F1HP* хирургическое, однако оптимальная тактика не разработана. В случае отсутствия абсолютных показаний или при наличии противопоказаний возможно динамическое наблюдение или медикаментозное лечение. При поражении одной *ОЩЖ* рекомендуется изолированная ПТЭ, при вовлечении в патологический процесс нескольких *ОЩЖ* показана субтотальная ПТЭ. В случае верифицированных мутаций в *MEN1* или *CDC73* лечение проводится как при соответствующих синдромах.

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ ТЯЖЕЛЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT), описанный как единичный случай в 1947 г. и у 2 членов одной семьи в 1964 г., является чрезвычайно редким заболеванием новорожденных с жизнеугрожающей гиперкальциемией, высоким уровнем ПТГ и значительным увеличением всех *ОЩЖ*. ПППТ выявляется при рождении или в течение первых 6 мес. жизни и характеризуется тяжелой гиперкальциемией (более 20 мг/дл), респираторным дистресс-синдромом, деминерализацией костей (82%), гипотонией (55%) и задержкой развития (43%). Своевременная диагностика очень важна, поскольку при отсутствии лечения NSHPT приводит к развитию тяжелых нарушений нервной системы. Необходимо отличать данный синдром от переходного неонатального гиперпаратиреоза, связанного с гипокальциемией матери вследствие выраженного дефицита витамина D или гипопаратиреоза.

Заболевание обусловлено инактивирующими гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в *CaSR*. В большинстве случаев новорожденные имеют мутации на обоих аллелях *CaSR*, что приводит к полному или почти полному отсутствию функционально активных *CaSR* в паратироцитах и других клетках организма. Потеря *CaSR* способствует гиперплазии *ОЩЖ*, увеличению секреции ПТГ, снижению почечной экскреции кальция и, как следствие, к тяжелой гиперкальциемии. Описано несколько случаев младенцев с NSHPT, обусловленным только одним дефектным аллелем *CASR*. В этих случаях мутантный ген был унаследован от отца или возник *de novo*. Полагают, что влияние даже нормальной концентрации кальция в крови матери на плод способствует внутриутробному развитию гиперпаратиреоза и приводит к тяжелой гиперкальциемии после рождения. В других случаях NSHPT вследствие гетерозиготной мутации выявлены миссенс-мутации *CASR* возникшие *de novo* или унаследованные по отцовской линии, при которых аргинин заменен остатком глутамина (*R185Q*). Мутация *R185Q* имеет особое значение, поскольку является доминантой и подавляет функцию нормальных *CaSR*, кодируемых нормальным аллелем *CASR*.

Диагноз основан на клинических проявлениях и/или наличии ФНН у родственников первой линии родства. Методом выбора в лечении считается экстренная тотальная ПТЭ. В качестве альтернативы или дополнения к хирургическому лечению у новорожденных и детей с NSHPT вследствие гетерозиготных мутаций *CaSR* могут быть рассмотрены бисфосфонаты и кальцимитетики для контроля гиперкальциемии.

До внедрения в практику автоматизированных методов измерения кальция сыворотки в 1984 г. уровень смертности при NSHPT составлял около 50%. Фактически почти половина этих смертей были обусловлены недиагностированной выраженной гиперкальциемией при жизни. В последнее время отсутствуют данные о летальных исходах среди новорожденных с NSHPT. Ранний скрининг концентрации сывороточного кальция у новорожденных от родителей с ФНН позволяет быстро диагностировать заболевание и начать лечение.

## АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ МЯГКИЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Аутосомно-доминантный мягкий гиперпаратиреоз (autosomal dominant moderate (mild) hyperparathyroidism, АДМН) — редкий синдром, описанный Т. Carling и соавт. в 2000 г. у 20 членов большой семьи из Швеции с фенотипами ФНН и ФНР, гиперкальциемией и гиперкальциурией, несоответственно высоким уровнем ПТГ и наличием нефролитиаза у части пациентов. Генетическое исследование выявило атипичную герминальную инактивирующую мутацию в интрацитоплазматическом домене *CaSR* (F881L). Методом выбора в лечении является хирургическая операция, поскольку показано, что после субтотальной или тотальной ПТЭ наблюдалась регрессия гиперкальциемии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное выявление ПГПТ среди лиц молодого возраста может стать необходимым диагностическим ключом для своевременной диагностики различных генетически детерминированных состояний. Вариант наследственного ПГПТ в значительной степени определяет клиническую картину заболевания и возможные коморбидные состояния. Различные эндокринные и неэндокринные нарушения, возникающие в рамках полигландулярных эндокринопатий, способны усугублять течение друг друга и требуют серьезных лечебно-диагностических мероприятий, пожизненного наблюдения. Несмотря на относительную редкость наследственных форм ПГПТ, настороженность в их отношении крайне важна для выбора правильной тактики обследования, лечения и ведения как самого пациента, так членов его семьи.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
МПК	минеральная плотность кости
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРЩЖ	медуллярный рак щитовидной железы
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
МЭН	синдром множественных эндокринных неоплазий
НЭО	нейроэндокринная опухоль
ОЩЖ	околощитовидная железа
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОФЭКТ/КТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с (рентгеновской) компьютерной томографией.
ПЖ	поджелудочная железа
ПГПТ	первичный гиперпаратиреоз
ПТГ	паратиреоидный гормон, паратгормон
иПТГ	интактный паратгормон
ПТЭ	паратиреоидэктомия
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЩЖ	щитовидная железа
Ca <sup>++</sup>	ионизированный кальций
CaSR	кальций-чувствительный рецептор
ФНП	семейный изолированный гиперпаратиреоз
ФНН	семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia)
НРТ-ЖТ	синдром гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти
UCCR	отношение почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Клинические рекомендации: «Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения» // Проблемы эндокринологии. – 2016. – №6. – С. 40–77.
2. Мамедова Е.О. Молекулярно-генетические и клинические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста: Дис. канд. мед. наук. – М., 2017.
3. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А. и др. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №2. – С. 4–11. DOI:10.14341/probl20166224-11.
4. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А. Мутации в гене *CDC73* у молодых пациенток с первичным гиперпаратиреозом (описание двух клинических случаев) // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №10. – С. 57–62. DOI: 10.17116/terarkh201688657-62.
5. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза // Проблемы эндокринологии. — 2016. – Т. 62. – №4. – С. 4–10. DOI: 10.14341/probl20166244-10.
6. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №10. – С. 87–91.
7. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – №3. – С. 163–169. DOI: 10.14341/probl19399.
8. Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 и семейный изолированный гиперпаратиреоз // Клин. мед. – 2015. – Т. 93. – №11. – Р. 73–77.
9. Мокрышева Н.Г. Беременность на фоне тяжелой формы первичного гиперпаратиреоза // Справочник фельдшера и акушерки. – 2012. – №6. – С. 34–39.
10. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения: Дис. д-ра мед. наук. – М., 2011.
11. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №3. – С. 140.
12. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Крупинова Ю.А. Рак околощитовидных желез: этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика

и лечение // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2016. – Т. 27. – №3. – С. 45–54.

13. *Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А.* и др. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // Акушерство и гинекология. – 2016. – Т. 10. – С. 18–25.

14. *Ростомян Л.Г.* Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики: Дис. канд. мед. наук. – М., 2011.

15. *Agarwal S.K., Mateo C.M., Marx S.J.* Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – №5. – P. 1826–1834.

16. *Agarwal S.K.* The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies // Endocr. Relat. Cancer. – 2017a. – Vol. 24. – P. T119–T134.

17. *Alevizaki M., Saltiki K.* Primary hyperparathyroidism in MEN2 syndromes // Recent Results Cancer Res. – 2015. – Vol. 204. – P. 179–186.

18. *Arnold A., Marx S.J.* Familial primary hyperparathyroidism (including MEN, FHH and HPT-JT) // Rosen C.J. (ed.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. – 2013. – P. 553–561.

19. *Bellido V., Larrañaga I., Guimón M.* et al. A novel mutation in a patient with hyperparathyroidism - jaw tumour syndrome // Endocr. Pathol. – 2016. – Vol. 27. – №2. – P. 142–146.

20. *Burgess, J.R., N. Giles, and J.J. Shepherd,* Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1 // Clinical endocrinology. – 2001. – Vol. 55. – №5. – P. 689–693.

21. *Cardinal J.W., Bergman L., Hayward N.* et al. A report of a national mutation testing service for the MEN1 gene: clinical presentations and implications for mutation testing // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42. – №1. – P. 69–74.

22. *Carling T., Udelsman R.* Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders // J. Intern. Med. – 2005. – №257. – P. 27–37.

23. *Carney JA.* Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29. – №2. – P. 254–274.

24. *Carpfen J., Robbins C., Villablanca A.* et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // Nature Genetics. – 2002. – Vol. 32. – №4. – P. 676–680. DOI: 10.1038/ng1048.

25. *Cavaco B.M., Santos R., Felix A.* et al. Identification of de novo germline pathogenic variants in the HRPT2 gene in two apparently sporadic cases with challenging parathyroid tumor diagnoses // Endocr. Pathol. – 2011. – №22. – P. 44–52.

26. *Cetani F., Pardi E., Borsari S.* et al. Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: Germline and somatic mutations in familial and

sporadic parathyroid tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – № 11. – P. 5583–91.

27. *Christakis I., Busaidy N.L., Cote G.J.* et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinico-pathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature // Int. J. Surg. – 2016. – Vol. 31. – P. 10–16. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.05.035.

28. *Christensen S.E., Nissen P.H., Vestergaard P.* Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2008. – №69. – P. 713–720.

29. *Costa-Guda J., Soong C.-P., Parekh V.I.* et al. Germline and somatic mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas // Horm. Cancer. – 2013. — Vol. 4. – №5. – P. 301–307.

30. *Costantini F.* GDNF/Ret signaling and renal branching morphogenesis: From mesenchymal signals to epithelial cell behaviors // Organogenesis. – 2010. – Vol. 6. – №4. – P. 252–62. doi: 10.4161/org.6.4.12680.

31. *Dreijerink K.M.A., Timmers H.T.M., Brown M.* Twenty years of menin: emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1 // Endocr. Relat. Cancer. – 2017. – №24. – P. T135–T145.

32. *Eastell R., Brandi M.L., Costa A.G.* et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: roceedings of the fourth international workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – №10. – P. 3570–3579.

33. *Elaraj D.M.* et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Surgery. – 2003. – Vol. 134. – №6. – P. 858–864.

34. *Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista C.* et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // J. Bone Miner. Res. – 2009. –Vol. 24. – P. 1404–1410.

35. *Elston M.S., Meyer-Rochow G.Y., Dray M.* et al. Early-onset primary hyperparathyroidism associated with a novel mutation in CDKN1B // Case Reports in Endocrinology. – 2015.

36. *Ferolla P.* et al., Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90. – №5. – P. 2603–2609.

37. *Frank-Raue K., Leidig-Bruckner G., Haag C.* et al. Inactivating calcium-sensing receptor mutations in patients with primary hyperparathyroidism // Clin. Endocrinol. – 2011. – Vol. 75. – P. 50–55.

38. *Fritz A., Walch A., Piotrowska K.* et al. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat // Cancer Res. – 2002. – №62. – P. 3048–3051.

- 
39. *Gatta-Cherifi B.* et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database // European journal of endocrinology. – 2012. – Vol. 166. – №2. – P. 269–279.
40. *George J., Acharya S.V., Bandgar T.R.* et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents // Indian J. Pediatr. – 2010. – Vol. 77. – P. 175–178.
41. *Georgitsi M., Raitila A., Karhu A.* et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P.3321–3325.
42. *Giraud S., Zhang C.X., Serova-Sinilnikova O.* et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — № 2. — P. 455–467.
43. *Giusti F., Cavalli L., Cavalli T.* et al. Hereditary hyperparathyroidism syndromes // J. Clin. Densitom. – 2013. – Vol. 16. – №1. – P. 69–74.
44. *Giusti F.* et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database // Endocrine. – 2017. – Vol. 58. – №2. – P. 349–359.
45. *Goudet P., Dalac A., Le Bras A.* et al. MEN1 disease occurring before 21 years old. A 160-patientcohort study from the GTE (Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 100. – №4. – P. 1568–1577.
46. *Goudet P., Murat A., Binquet C.* et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. AGTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients // World J. Surg. – 2010. – Vol. 34. – №2. – P. 249–55.
47. *Goudet P.* et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients // World journal of surgery. – 2010. – Vol. 34. – №2. – P. 249–255.
48. *Guan B., Welch J.M., Sapp J.C.* et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism // Am. J. Hum. Genet. – 2016. – Vol. 99. – №5. – P. 1034–1044. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.08.018.
49. *Haddad R.I.* et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – Vol. 12. – №16. – P. 1429–1440.
50. *Harman C.R.* et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? // Archives of surgery. – 1999. – Vol. 34. – №6. – P. 651–656.
51. *Herfarth K.K.-F.* et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // Surgery. – 1996. – Vol. 120. – №6. – P. 966-974.
52. *Hosking S.W.* et al. Surgery for parathyroid adenoma and hyperplasia: relationship of histology to outcome // Head & neck. – 1993. – Vol. 15. – №1. – P. 24–28.

53. *Howell V., Haven C., Kahnoski K. et al.* HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours // *J. Med. Gen.* – 2003. – Vol. 40. – №9. – P. 657–663. DOI: 10.1136/jmg.40.9.657.

54. *Hu Y., Liao Q., Cao S. et al.* Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 54. – №3. – P. 612–619. DOI:10.1007/s12020-016-0997-3.

55. *Huang J. et al.* The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. // *Nature.* – 2012. – Vol. 7386. – №482. – P. 542–546.

56. *Iacobone M., Carnaille B., Palazzo F.F. et al.* Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2015. – Vol. 400. – №8. – P. 867–886.

57. *Iacobone M., Masi G., Barzon L. et al.* Hyperparathyroidism jaw-tumor syndrome: a report of three large kindred // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394. – P. 817–825.

58. *Ip P.* Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2003. – Vol. 268. – №3. – P. 227–9.

59. *Iyer S., Agarwal S.K.* Epigenetic regulation in the tumorigenesis of MEN1-associated endocrine cell types // *J Mol Endocrinol.* – 2018. – Vol. 61. – №1. – P. R13-R24. doi: 10.1530/JME-18-0050.

60. *Jackson C.E. et al.* Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome // *Surgery.* – 1990. – Vol. 108. – №6. – P. 1006–12.

61. *Karges W., Schaaf L., Dralle H. et al.* Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2000. – Vol. 108. – №5. – P. 334–340.

62. *Kebebew E., Hwang J., Reiff E. et al.* Predictors of single-gland vs. multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – №8. – P. 777–82.

63. *Keiser H.R. et al.* Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and parathyroid disease: studies in a large family // *Annals of internal medicine.* – 1973. – Vol. 78. – №4. – P. 561–579.

64. *Kraimps J.-L. et al.* Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study // *World journal of surgery.* – 1996. – Vol. 20. – №7. – P. 808–813.

65. *Kutcher M.R., Rigby M.H., Bullock M. et al.* Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Head Neck.* – 2013. – Vol. 35. – P. 175–177.

66. *Lairmore T.C. et al.* A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery.* – 2014. – Vol. 156. – №6. – P. 1326–1335.

- 
67. *Lairmore T.C.* et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) // *Annals of surgery.* – 2004. – Vol. 239. – №5. – P. 637.
68. *Lairmore T.C.* et al. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes // *Annals of surgery.* – 1993. – Vol. 217. – №6. – P. 595.
69. *Lakis M., Nockel P., Guan B.* et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism associated with germline GCM2 mutations is more aggressive and has a lesser rate of biochemical cure // *Surgery.* – 2018. – Vol. 163. – №1. – P. 31–34. DOI: 10.1016/j.surg.2017.04.027.
70. *Lambert L.A.* et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Archives of Surgery.* – 2005. – Vol. 140. – №4. – P. 374–382.
71. *Langer P., Wild A., Hall A.* et al. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreatoduodenal endocrine tumours // *Brit. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – №12. – P. 1599–1603.
72. *Lassen T., Friis-Hansen L., Rasmussen A.K.* et al. Primary hyperparathyroidism in young people. When should we perform genetic testing for multiple endocrine neoplasia 1 (MEN-1)? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – №11. – P. 3983–3987.
73. *Lee K.Y., Samy E.T., Sham M.H.* et al. 3' Splicing variants of ret receptor tyrosine kinase are differentially expressed in mouse embryos and in adult mice // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – Vol. 1627. – №1. – P. 26–38.
74. *Lee M., Pellegata N.S.* Multiple endocrine neoplasia type 4 // *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics.* – 2013, Karger Publishers. – P. 63–78.
75. *Lourenço D.M. Jr., Coutinho F.L., Toledo R.A.* et al. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism // *J. Bone Miner. Res.* – 2010. – Vol. 25. – №11. – P. 2382–2391.
76. *Lourenço D.M. Jr., Toledo R.A., Mackowiak I.I.* et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 159. – №3. – P. 259–274.
77. *Machens A.* et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers // *Clinical endocrinology.* – 2007. – Vol. 67. – №4. – P. 613–622.
78. *Magalhães P.K., Antonini S.R., de Paula F.J.* et al. Primary hyperparathyroidism as the first clinical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A in a 5-year-old child // *Thyroid.* – 2011 – Vol. 21. – №5. – P. 547–550.
79. *Manoharan J.* et al. Is routine screening of young asymptomatic MEN1 patients necessary? // *World journal of surgery.* – 2017. – Vol. 41. – №8. – P. 2026–2032.

80. *Mason I.* The RET receptor tyrosine kinase: activation, signalling and significance in neural development and disease // *Pharm. Acta Helv.* – 2000. – Vol. 74. – №2–3. – P. 261–4.

81. *Nesbit M.A., Hannan F., Howles S.A.* et al. Mutations in AP2S cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 // *Nat. Genet.* – 2012. – Vol. 45. – №1. – P. 93–97.

82. *Newey P.J., Bowl M.R., Cranston T.* et al. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors // *Human Mutation.* – 2010. – Vol. 31. – P. 295–307.

83. *Panicker L.M., Zhang J.H., Dagur P.K.* et al. Defective nucleolar localization and dominant interfering properties of a parafibromin L95P missense mutant causing the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2010. – Vol. 17. – P. 513–524.

84. *Pardi E.* et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. // *PloS one.* – 2017. – Vol. 10. – №12. – P. e0186485.

85. *Parfitt J., Harris M., Wright J.M.* et al. Tumor suppressor gene mutation in a patient with a history of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and healed generalized osteitis fibrosa cystica: a case report and genetic pathophysiology review // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2015. – Vol. 73. – №1. – P. 194.e1–194.e9.

86. *Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H.* et al. Germ-line mutations in p27(Kip1) cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103. – №42. – P. 15558–15563.

87. *Pichardo-Lowden A.R., Manni A., Saunders B.D.* et al. Familial hyperparathyroidism due to a germline pathogenic variant of the CDC73 gene: implications for management and age-appropriate testing of relatives at risk // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17. – P. 602–609.

88. *Pieterman C.R.* et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype // *Annals of surgery.* – 2012. – Vol. 255. – №6. – P. 1171–1178.

89. *Philipp-Staheli J., Payne S.R., Kemp C.J.* p27(Kip1): regulation and function of a haploinsufficient tumor suppressor and its misregulation in cancer // *Exp. Cell Res.* – 2001. – Vol. 264. – P. 148–168.

90. *Powell A.C.* et al. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144. – №6. – P. 874–878.

91. *Raue F.* et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A // *Journal of internal medicine.* – 1995. – Vol. 238. – №4. – P. 369–373.

- 
92. *Roijers J.F., de Wit M.J., van der Luijt R.B.* et al. Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30. – №6. – P. 487–492.
93. *Roizen J., Levine M.A.* Primary hyperparathyroidism in children and adolescents // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75. – №9. – P. 425–34. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.06.012.
94. *Romei C.* et al. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Journal of oncology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 705036.
95. *Romei C., Ciampi R., Elisei R.* A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. // *Nature reviews. Endocrinology.* – 2016. – Vol 12. – №4. – P. 192–202.
96. *Salmeron M.D.B.* et al., Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1 // *World journal of surgery.* – 2010. – Vol. 34. – №6. – P. 1325–1331.
97. *Schaaf L., Pickel J., Zinner K.* et al. Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1 // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2007. – Vol. 115. – №8. – P. 509–517.
98. *Scholten A., Schreinemakers J.M., Pieterman C.R.* et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A patients // *Endocr. Pract.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1–25.
99. *Simonds W.F.* et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds // *Medicine.* – 2002. – Vol. 81. – №1. – P. 1–26.
100. *Skandarajah A., Barlier A., Morlet-Barlat N.* et al. Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age? // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34. – №6. – P. 1294–1298.
101. *Starker L.F., Åkerström T., Long W.D.* et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism // *Horm. Cancer.* – 2012. – Vol. 3. – №1–2. – P. 44–51.
102. *Thakker R.V.* Genetics of parathyroid tumours // *J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 280. – №6. – P. 574–583.
103. *Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *J. Bilezikian, H. Dralle, P.R. Ebeling et al. Endocrine Society // J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – №9. – P. 2990–3011.
104. *Trouillas J.* et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *The American journal of surgical pathology.* – 2008. – Vol. 32. – №4. – P. 534–543.

105. *Udelsman R., Åkerström G., Biagini C.* et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – №10. – P. 3595–3606.

106. *Van der Tuin K.* et al. CDC73-related disorders: clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2017. – Vol. 102. – №12. – P. 4534–4540.

107. *Vargas-Poussou R., Mansour-Hendili L., Baron S.* et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101. – №5. – P. 2185–2195.

108. *Voss R.K.* et al. Medullary thyroid carcinoma in MEN2A: ATA moderate-or high-risk RET mutations do not predict disease aggressiveness // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2017. – Vol. 102. – №8. – P. 2807–2813.

109. *Wells S.A.J.* et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* – 2015. – Vol. 25. – №6. – P. 567–610.

110. *Whitson B.A., Broadie T.A.* Preoperative ultrasound and nuclear medicine studies improve the accuracy in localization of adenoma in hyperparathyroidism // *Surg. Today.* – 2008. – Vol. 38. – №2. – P. 222–6.

111. *Wit D., V. Der Luijt, van Amstel P.* Criteria for mutation analysis in MEN 1 □suspected patients: MEN 1 case □finding // *European journal of clinical investigation.* – 2000. – Vol. 30. – №6. – P. 487–492.

112. *Wu T., Hua X.* Menin represses tumorigenesis via repressing cell proliferation. // *American journal of cancer research.* – 2011. – Vol. 1. – №6. – P. 726–739.

113. *Yip L.* et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship // *Archives of Surgery.* – 2003. – Vol. 138. – №4. – P. 409–416.

114. *Yoshimoto K., Endo H., Tsuyuguchi M.* et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* –1998. –Vol. 48. – №1. –P. 67–72.



Н.Г. Мокрышева

**Генетические детерминированные  
формы первичного гиперпаратиреоза:  
сложности диагностики и ведения**

Подписано в печать 11.11.2019  
Формат 60x84 1/8  
Гарнитура Times  
Усл.-п. л. 6,51. Уч.-изд. л. 3,2  
Тираж 50 экз.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Верстка и печать – УНИД РАН  
Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН)  
и распространяется бесплатно