

МНОЖИННІ ЕНДОКРИННІ НЕОПЛАЗІЇ У ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА ТА ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Доц. О. С. МАХАРИНСЬКА¹, В. Й. ПОЖАР², доц. О. В. ДОРОШЕНКО², доц. М. І. ШЕВЧУК¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

² Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Описано генетичні, клініко-патологічні та прогностичні особливості перебігу синдромів множинних ендокринологічних неоплазій у пацієнтів залежно від варіанта захворювання. На прикладі клінічного випадку розглянуто шляхи медикаментозної та хірургічної корекції патологічних проявів синдрому множинної ендокринної неоплазії 2А у хворой.

Ключові слова: множинні ендокринні неоплазії, ендокринні пухлини, генетичний аналіз, сімейний анамнез.

Множинні ендокринні неоплазії (МЕН) відносять до групи рідкісних спадкових захворювань, які вражають значну кількість ендокринних залоз одночасно і призводять до утворення злоякісних чи доброякісних пухлин або, як виняток, до збільшення розміру ендокринних органів без формування пухлини [1]. На теперішній час розрізняють чотири головні типи МЕН-синдромів: МЕН1, МЕН2А, МЕН2В і не так давно виокремлений МЕН4, що розрізняються залежно від того, які залози уражені. Кожен із цих синдромів характеризується чітким спектром клінічних проявів, як доброякісних, так і злоякісних, а також унікальною генетичною схильністю. МЕН-синдроми успадковуються за аутосомно-домінантними ознаками або можуть виникати спорадично, тобто у хворих без сімейного анамнезу подібних захворювань. Однак це розмежування між сімейними та спорадичними формами досить умовне, оскільки члени однієї родини, що були хворі на МЕН, можуть померти раніше, ніж у них розвинулися симптоми хвороби [2].

У 1903 р. людство довідалось про МЕН-синдром від Ерджайма, який описав клінічний випадок гіпофізарної аденоми паралельно зі збільшенням паращитоподібних залоз у хворого, що мав ознаки акромегалії. Через 50 років Ундердаль і співавт. представили вісім пацієнтів із синдромом, який включав у себе аденоми гіпофізу, паращитоподібної та підшлункової залози. У 1954 р. Вермер вперше підтвердив гіпотезу, що такі синдроми успадковуються як домінантна ознака [3]. У 1959 р. Хазард та його колеги вперше описали медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ), а Сіплл два роки потому зазначив, що МРЩЗ може поєднуватися з феохромоцитомою [4]. Штайнер та співавт. у 1968 р. запропонували термін «множинна ендокринна неоплазія» та позначили синдром, описаний Вермером, як МЕН1, а Сіплом — як МЕН2. Через шість років Сайзмор вперше розгорнуто охарактеризував клінічні ознаки синдромів МЕН2А та МЕН2В [5]. МЕН1, який також називають синдромом Вермера, він характеризується комбінованим поєднанням

пухлин паращитоподібних залоз, клітин острівців підшлункової залози та передньої частки гіпофізу. Окрім цих пухлин, у пацієнтів із МЕН1 було описано можливі комбінації із новоутвореннями кори надниркових залоз, ангіофібромами обличчя, колагеномами та ліпоматозними пухлинами. Однак у випадку МЕН2, який також має другу назву синдром Сіпла, що раніше називався МЕН2А-синдром, МРЩЗ виникає у сполученні з феохромоцитомою та пухлинами паращитоподібної залози. У випадку появи у хворого МЕН3-синдрому, який також називають МЕН2В-синдром, МРЩЗ і феохромоцитома поєднуються з марфанодною структурою тіла пацієнта, невромами слизової оболонки, медульованими волокнами рогівки та вегетативною гангліонарною дисфункцією кишечника, що призводить до розвитку мегаколону, та з виникненням рідкісних пухлин паращитоподібної залози. МРЩЗ може також розглядатися як єдиний прояв синдрому МЕН2, і цей клінічний варіант хвороби має назву МРЩЗ. Синдром МЕН4, який має також назву МЕНХ, виявляється як розвиток пухлин паращитоподібної залози та передньої частки гіпофізу, які можуть виникати у поєднанні з пухлинами репродуктивних органів, надниркових залоз і нирок [6].

МЕН1 — це аутосомно-домінантне захворювання, яке зумовлене мутаціями у гені-супресорі виникнення пухлин МЕН1, який кодує 610-амінокислотний білок — менін. Таким чином, виявлення МЕН1 у пацієнта має важливі наслідки для членів його родини, оскільки родичі першого ступеня у такому разі мають 50-відсотковий ризик розвитку захворювання, і таких хворих досить часто можна виявити за допомогою мутаційного аналізу МЕН1. Клінічні прояви МЕН1 значно відрізняються між собою, оскільки пов'язані з МЕН1 пухлини можуть з'являтися через її локальне зростання, пухлинне навантаження або метастази, а також гормональну гіперсекрецію, що може призвести до розвитку специфічних клінічних фенотипів, пов'язаних із клінічними симптомами первинного гіперпаратиреозу, пролактиніом, акромегалії, хвороби Кушинга,

наявністю гастриноми та інсуліноми [7]. Наявність одночасно щонайменше двох із трьох характерних пухлин (гіпофізу, паращитоподібних залоз або острівків підшлункової залози) все ще вважається патогномічним для МЕН1-синдрому. Поточні рекомендації клінічної практики описують три критерії діагностики МЕН1: 1) генетичний — наявність відомої мутації МЕН1, незалежно від клінічних чи біомеханічних ознак; 2) сімейний — виникнення щонайменше однієї МЕН1-асоційованої пухлини у родича першого ступеня з МЕН1; 3) клінічний — визначається виникненням принаймні двох із трьох характерних пухлин (гіпофізу, паращитоподібної або підшлункової залози). Однак клінічний критерій досі залишається предметом дискусій у науковому середовищі. Два синдроми, які слід розглядати у пацієнтів, що не мають мутації МЕН1, але клінічно схожі на нього, це МЕН4 та сімейний аденоматоз гіпофізу. Членам першого ступеня з родини пацієнтів із МЕН1 має бути якнайшвидше запропоновано генетичне тестування [8]. Симптоми гастриноми у хворих із МЕН1 включають діарею та біль у верхній частині живота через виникнення виразкової хвороби та езофагіту, а ускладнення включають перфорацію виразки або кровотечу. Обстеження на первинний гіперпаратиреоз має включати щорічну оцінку концентрації кальцію та паратгормону в плазмі крові. Інсулінома може бути ідентифікована раніше первинної гіперкальціємії, пов'язаної з гіперпаратиреозом. Гіпоглікемія після швидких або інтенсивних фізичних навантажень із покращанням симптомів після прийому цукру — класичний клінічний прояв захворювання. Синдром глюкагономи складається з висипу, анорексії, анемії, діареї, венозного тромбозу та стоматиту. Обстеження хворих із підозрою на наявність гастропанкреатичних нейроендокринних пухлин має включати як мінімум щорічну біохімічну оцінку профілів гормонів шлунково-кишкового тракту у плазмі крові натщесерце, які складаються з вимірювання гастрину, глюкагону, вазоінтестинального поліпептиду, панкреатичного поліпептиду, хромограніну А та інсуліну із супровідним рівнем глюкози натщесерце. Запропоновано також мінімальний протокол візуалізації пухлин, що включає панкреатичне і дуоденальне обстеження за допомогою магніторезонансної томографії (МРТ), комп'ютерної томографії (КТ) або ендоскопічного ультразвукового дослідження (УЗД) щороку. Біохімічний скринінг пухлин гіпофізу залежить від клінічного судження та наявних місцевих ресурсів і може включати щорічну оцінку рівнів пролактину та інсуліноподібного гормону росту — 1, а також МРТ гіпофізу кожні 3–5 років [9]. У пацієнтів із МЕН1 тривалість життя зменшена, а результати поточних методів лікування, які, як правило, аналогічні таким при лікуванні відповідних пухлин у пацієнтів без МЕН1, не є настільки добрими через множинні пухлини, які можуть бути більш агресивними, мати швидке

збільшення маси й метастазів, а також виявлятися стійкими до лікування. Прогноз для пацієнтів із МЕН1 може бути поліпшений шляхом раннього виявлення пухлини у безсимптомній фазі захворювання та проведення специфічного лікування. Таким чином, рекомендується регулярний огляд пацієнтів із синдромом МЕН1 та членів їхніх сімей мультидисциплінарними групами лікарів, до складу яких входять відповідні фахівці з досвідом діагностики та лікування ендокринних пухлин [10].

Синдром МЕН2А трапляється найчастіше, першою маніфестацією хвороби є медулярний рак щитоподібної залози з асоційованою феохромоцитомою, що з'являється у третій або четвертій декаді життя, а найпізніше і найбільш рідко у хворого виникає первинний гіперпаратиреоз. Додатково також розрізняють варіанти цього синдрому згідно з наявністю супровідних станів. Класичний МЕН2А характеризується МРЩЗ, феохромоцитомою та первинним гіперпаратиреозом. Існують також три додаткові варіанти: МЕН2А зі шкірним амілоїдозом у вигляді лишая; МЕН2А із супровідною хворобою Гіршпрунга і сімейний медулярний рак щитоподібної залози, який діагностується, коли у пацієнта є патогенний варіант зародкового каналу RET протоонкогену та МРЩЗ і немає сімейного анамнезу феохромоцитоми або гіперпаратиреозу [11]. Синдром МЕН2В, як і його аналог МЕН2А, має успадковану схильність до МРЩЗ і появи феохромоцитоми у хворого, подібно до МЕН2А, але ураження паратиреоїдних залоз не відбувається. Пацієнти з МЕН2В мають натомість супровідні невроми слизової оболонки, кишкові гангліоневроми та марфанодну будову тіла. Клінічні прояви МЕН2-синдромів можуть включати епізодичну пітливість, діарею, артеріальну гіпертензію, свербіж ураженої ділянки шкіри або симптоми стискання через появу масивних утворень у ділянці шиї. У пацієнтів із гіперкальціємією можуть спостерігатися закрепи, поліурія, полідипсія, проблеми з пам'яттю, депресія, нефролітіаз, непереносимість глюкози, гастроезофагеальний рефлюкс та значна втома, загальна слабкість, існує також безсимптомний варіант захворювання. Характерним є розвиток остеопорозу внаслідок втрати щільності кісток під дією підвищеної концентрації паратгормону. Клінічними проявами виникнення феохромоцитоми у таких хворих є підвищення артеріального тиску (АТ) (як постійне, так і пароксизмальне) та періодичне серцебиття. У деяких пацієнтів спостерігаються епізоди пітливості та головного болю, а у хворих на поширений МРЩЗ може виникати діарея внаслідок підвищених рівнів простагландину або кальцитоніну. Хронічний закреп притаманний пацієнтам із МЕН2В, він є результатом гіперплазії внутрішніх вегетативних гангліїв стінки кишківника. Шкірний амілоїдоз у вигляді лишая у пацієнтів з МЕН2А може виявлятися множними сверблячими, гіперпігментованими, лихеноїдними папулами у лопатковій ділянці спини [12].

Ці ураження пов'язані з відкладенням змінених цитокератинів рідше, ніж пептидів, що нагадують кальцитонін. Раніше повідомлялося й про дермальну гіперневрою (наявність збільшених, гіпертрофічних мієлінізованих та немієлінізованих нервових волокон у дермальному шарі шкіри) та множинних склеротичних фібром у родині із сімейною медулярною карциномою щитоподібної залози. У пацієнтів із синдромом МЕН2В спостерігається марфаноїдна структура тіла із виникненням високого дугового піднебіння, *pectus excavatum* (вирвоподібна форма грудної клітини), двостороннього *pes cavus* (відхилення переднього відділу стопи у напрямку великого пальця) і сколіозу. Нейроми на повіках, кон'юнктивальній оболонці, слизовій оболонці носа та гортані, язичці та губах — доволі часті «знахідки» у таких хворих. Пацієнти також мають виражену гіпертрофію губ, внаслідок чого виникає характерна форма і вираз обличчя [13]. Генетичне тестування також є основним методом діагностики синдромів МЕН2. У разі можливості необхідно провести генетичний скринінг на мутації перекодованого під час трансфекції протоонкогену (RET), який кодує ТРК у всіх виявлених потенціальних пацієнтів. Якщо мутація встановлена, слід також обстежити й членів родин, які перебувають у групі ризику. Для ідентифікованих осіб із наявною мутацією або для людей, які перебувають у групі ризику, біохімічний скринінг складається з установлення сироваткових вихідних рівнів кальцитоніну, рівня кальцію та гормону паращитоподібної залози, а також добових концентрацій катехоламінів та метанефрину в сечі хворих (для скринінгу також можна використовувати рівень метанефрину в плазмі крові). Якщо рівень кальцитоніну пацієнта перебуває у межах норми, тест на стимуляцію з пентагастрином та/або Ca^{++} може бути використаний як орієнтир для оцінки необхідності модифікованої дисекції шиї. Пацієнтам, яким встановлено діагноз медулярної карциноми щитоподібної залози, необхідно провести неодноразове визначення рівнів кальцитоніну (з провокаційним тестом або без нього) та тест на карциномембрональний антиген із метою визначення характеру захворювання (стійкий або рецидивуючий варіант). Неадекватно підвищений рівень паратгормону по відношенню до рівнів сироваткового кальцію може свідчити про наявність первинного гіперпаратиреозу. Якщо у таких хворих добові рівні кальцію у сечі низькі, слід ураховувати наявність сімейного гіпокальціурічного гіперкальціємічного синдрому [14].

Згідно з результатами дослідження N. S. Pellegata et al. [15], у 19 хворих із МЕН4 було виявлено 16 різних мутацій, і досі лишається загадкою: чи схожі клінічні фенотипи МЕН1 та МЕН4. Пухлини паращитоподібної залози, які призводять до первинного гіперпаратиреозу, є найбільш часто зареєстрованим типом новоутворень у пацієнтів із МЕН4, але спостерігається й виникнення у таких хворих нейроендокринних пухлин — гіпофізу, над-

ниркових залоз та ентеропанкреатичних, а також пухлин, що вражають неендокринні органи (ліпоми та менінгіоми) [16]. Залишається невизначеним, чи існує прямий зв'язок між генотипом і фенотипом у пацієнтів із МЕН4, а експресивність та розповсюдження захворювання лише частково описано. Звіти про сегрегацію фенотипу МЕН4 з мутацією у CDKN1B у кількох поколіннях дуже обмежені. N. S. Pellegata et al. [15] також повідомили про патогенний варіант із мутацією CDKN1B у двох сестер, що мали МЕН1-подібний фенотип захворювання. Аналіз гаплотипу показав, що мутований алель було успадковано від батька з діагнозом акромегалія. Такий випадок підтверджує аутомно-домінантне наслідування МЕН4-синдрому.

Під нашим спостереженням перебувала 52-річна пацієнтка, госпіталізована у клініку зі скаргами на нудоту, підвищення АТ до 180/100 мм рт. ст., загальну слабкість, блювання, виражений больовий синдром у кістках тулуба, зниження маси тіла на 20 кг. Погіршення стану відзначає із 2017 р., коли вперше з'явилися скарги на загальну слабкість, біль у кістках, підвищення АТ та був встановлений діагноз МРЩЗ. В анамнезі — сегментарна резекція щитоподібної залози. В анамнезі життя клінічно важливих факторів не знайдено, свідчення про можливий спадковий характер захворювання відсутні. Під час об'єктивного огляду привертав увагу загальний стан середньої тяжкості за рахунок больового синдрому та вираженої загальної слабкості. Маса тіла хворої — 34 кг, зріст — 150 см. Грудна клітина кіфоскаліотично змінена, частота дихання — 16 за хвилину. АТ під час обстеження 95/70 мм рт. ст., пульс = частоті серцевих скорочень — 72 за хвилину. Межі серцевої тупості у нормі, аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, патологічних шумів немає. Щитоподібна залоза збільшена за рахунок лівої частки, пальпаторно у нижньому полюсі вирізняється вузлоподібне утворення 3×1 см, м'яке, безболісне. Було встановлено попередній діагноз: первинний гіперпаратиреоз, тяжкий, аденома правої паращитоподібної залози, феохромоцитома (?). Під час обстеження відзначено такі клінічно значущі зміни у лабораторних дослідженнях: гіперкальціємія — 3,85 ммоль/л (2,25–2,75 ммоль/л), гіпофосфатемія — 0,78 ммоль/л (0,87–1,45 ммоль/л), підвищення рівнів іонізованого кальцію — 1,9 ммоль/л (1,09–1,35 ммоль/л), загальний білок — 76 г/л (64–83 г/л), але незначна гіпоальбумінемія — 55,55 % (56–66,8 %), креатинін крові — 50,4 мкмоль/л (9–30 мкмоль/л), клубочкова фільтрація — 109 мл/хв (110 мл/хв), глікований гемоглобін — 5,6 % (норма), АсТ — 43 Од/л (до 40 Од/л), АлТ — 37 Од/л (до 41 Од/л), проте лужна фосфатаза — 305 Од/л (98–279 Од/л). Гормональний статус: паратгормон — 105 пг/мл (9,5–75,0 пг/мл), гормони щитоподібної залози — субклінічний гіпотиреоз. Слід зауважити, що концентрація загального кальцію залежить від концентрації білків плазми, а саме альбумінів, тож зниження альбумінемії на кожні 10 г/л (нижче 40 г/л) зменшує кальціємію на 0,2 ммоль/л. ЕКГ обстеження: ритм синусовий, порушення внутрішньошлуночкової провідності по задній стінці лівого шлуночка, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Ультразвукове обстеження

щитоподібної залози: кульгя правої частки — 4×2×1 см, кульгя лівої частки — 4×2×1 см, перешийок — без особливостей, у нижньому полюсі кульги лівої частки — пухлиноподібне утворення 3×2 см, розміщене за грудиною. Пацієнтку було направлено для уточнення діагнозу на КТ, що показала аденому лівої нижньої паращитоподібної залози 3×2 см, інші паращитоподібні залози відсутні. Знайдено пухлину лівої надниркової залози 4×5 см, метастази у регіонарні лімфовузли відсутні. Призначено додаткове обстеження для підтвердження діагнозу феохромоцитоми: метанефрин — 116 пг/л (норма до 90 пг/л), норметанефрин — 270 пг/л (норма — до 190 пг/л), відношення альдостерону до реніну — 4,2 (норма 3,8–7,7), рівень 17-кетостероїдів у добовій сечі — 23,4 мкмоль/л (22,18–62,47 мкмоль/л). Після встановлення остаточного діагнозу: синдром МЕН2А, первинний гіперпаратиреоз, змішана форма, тяжкий перебіг; феохромоцитомою лівої надниркової залози, пароксизмальна форма; вторинна ендокринна артеріальна гіпертензія 2-го ступеня, ризик високий; метаболічна кардіоміопатія; хронічна серцева недостатність 1-ї стадії, 1-го функціонального класу за NYHA, пацієнтку було направлено на хірургічне видалення пухлини паращитоподібної залози з метою уникнення малігнізації процесу та корекції гіперкальціємії, також було призначено відповідне лікування вторинної артеріальної гіпертензії антигіпертензивними препаратами групи альфа-блокаторів.

Прогноз для пацієнтів із МРЩЗ змінюється залежно від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу. Окрім того, МРЩЗ, пов'язаний із МЕН2В-синдромом, є найбільш агресивним, тоді як МРЩЗ за відсутності злочасних утворень інших ендокринних органів є найменш агресивним [17]. Для хворих із МЕН2А, окрім своєчасної син-

дромальної, а не компонентної діагностики цієї ендокринної мультипатології, велике значення мають поширення неопластичного процесу при МРЩЗ на її капсулу та прилеглі тканини, а також наявність метастазів у периферійних лімфатичних вузлах. Як правило, таких пацієнтів не вдається вилікувати своєчасно [18]. Відповідно до даних ретроспективного норвезького національного дослідження рівні передопераційного базального кальцитоніну також слугуватимуть індикатором оптимальних термінів та ступеня оперативного втручання на щитоподібній залозі у пацієнтів із МЕН2А з метою профілактичного видалення пухлини щитоподібної залози для попередження ускладнень захворювання [19]. У 50% хворих на синдром МЕН2А знаходять супровідну феохромоцитому, тому можливість юнілатеральної адреналектомії треба враховувати для пацієнтів із біохімічним підтвердженням цього захворювання та наявністю надниркової неоплазії. У випадку білатерального збільшення надниркових залоз із підтвердженим діагнозом феохромоцитомою слід пам'ятати, що двостороння адреналектомія може призвести до надниркової недостатності. Пацієнти, які навіть отримують відповідну інформацію щодо лікування хронічної недостатності надниркових залоз, мають високий ризик небезпечного для життя ускладнення — адисоногового кризу або гострої надниркової недостатності, яка може виникнути, коли хворий не збільшить замісну гормональну дозу в разі стресової ситуації. З іншого боку, замісна стероїдна терапія пов'язана з передчасним виникненням остеопорозу, гіпертонією та виникненням стероїдного діабету [20].

Список літератури

1. Calender A. Multiple endocrine neoplasia: genetic aspects // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2010. № 194. P. 81–95.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. / J. L. Jameson et al. N.-Y.: McGraw-Hill, 2018. 3790 p. URL: http://accessmedicine.mhmedical.com/books.aspx?book/D_2019
3. Синдром множинної ендокринної неоплазії 2а / Н. І. Бойко та ін. // *Клінічна ендокринологія.* 2011. № 1 (34). С. 19–21.
4. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A: A 25-Year Review / M. A. Iler et al. // *J. of Pediatric Surgery.* 1999. Vol. 34 (1). P. 92–97.
5. Білінський Б. Синдроми множинних ендокринних неоплазій // *Медичні науки.* 2015. Т. XLIII. С. 34–48.
6. Thakker R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. № 386 (1–2). P. 2–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
7. Lemos M. C., Thakker R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene // *Hum. Mutat.* 2008. № 29 (1). P. 22–32. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20605>
8. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma / S. A. Wells et al. // *Thyroid.* 2015. № 25 (6). P. 567–610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
9. De Laat J. M., van Leeuwen R. S., Valk G. D. The Importance of an Early and Accurate MEN1 Diagnosis // *Front. Endocrinol.* 2018. doi.org/10.3389/fendo.2018.00533
10. Thakker Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) / R. V. Thakker et al. // *The J. of Clin. Endocrinology & Metabolism.* 2012. Vol. 97 (9). P. 2990–3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
11. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis / R. F. Gagel et al. // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 111 (10). P. 802–806. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-10-802>
12. Dermal Hyperneury and Multiple Sclerotic Fibromas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Syndrome / V. Alegria-Landa, M. Jo-Velasco, M. Robledo, L. Requena // *JAMA Dermatol.* 2017. Vol. 153 (12). P. 1298–1301. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3959>

13. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A (including Familial Medullary Carcinoma) and Type 2B / M. S. Hughes, E. Feliberti, R. R. Perry, A. Vinik // Endotext. 2017. Vol. 2. P. 11–16.
14. Kumar P. C., Kumar M. L. Clark's Clinical Medicine. 9th ed. Elsevier, 2019. 1376 p.
15. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans / N. S. Pellegata et al. // J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103 (42). P. 1558–1563. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0609565103>
16. A heterozygous frameshift mutation in exon 1 of CDKN1B gene in a patient affected by MEN4 syndrome / F. Tonelli et al. // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 171 (2). P. 7–17.
17. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome / M. Lallier et al. // J. Pediatr. Surg. 1998. Vol. 33 (6). P. 846–848.
18. Roman S., Sosa L. R. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases // J. A Cancer. 2006. Vol. 107 (9). P. 2134–2142. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22244>
19. A Nationwide Study of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in Norway: Predictive and Prognostic Factors for the Clinical Course of Medullary Thyroid Carcinoma / E. M. Opsahl et al. // Thyroid. 2016. Vol. 26 (9). P. 1225–1238. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0673>
20. Management of endocrine disease: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma / F. Castinetti et al. // Eur. J. Endocrinol. 2016. Vol. 174 (1). P. 9–18.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И ВРАЧА СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е. С. МАХАРИНСКАЯ, В. И. ПОЖАР, О. В. ДОРОШЕНКО, М. И. ШЕВЧУК

Описаны генетические, клиничко-патологические и прогностические особенности течения синдромов множественных эндокринологических неоплазий у пациентов в зависимости от варианта заболевания. На примере клинического случая рассмотрены пути медикаментозной и хирургической коррекции патологических проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А у больной.

Ключевые слова: множественные эндокринные неоплазии, эндокринные опухоли, генетический анализ, семейный анамнез.

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA IN PRACTICE OF PRIMARY CARE AND FAMILY PHYSICIANS

O. S. MAKHARYNSKA, V. I. POZHAR, O. V. DOROSHENKO, M. I. SHEVCHUK

Genetic, clinical and pathological as well as prognostic features of multiple endocrine neoplasia syndromes in patients depending on the disease type have been described. On the example of a clinical case, the ways of medical and surgical correction of pathological manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome in a patient were considered.

Key words: multiple endocrine neoplasia, endocrine tumors, genetic analysis, family history.

Надійшла 19.09.2019