



## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМАЛЬНЫЕ И НЕСИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

© А.М. Горбачева\*, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Первичный гиперпаратиреоз — патология минерального обмена, характеризующаяся избыточной продукцией паратиреоидного гормона вследствие гиперплазии или опухоли одной или нескольких околощитовидных желез и верхненормальным или повышенным уровнем кальциемии. До 90–95% случаев первичного гиперпаратиреоза являются спорадическими, в то время как наследственные формы составляют не более 5–10%. Первичный гиперпаратиреоз в составе наследственных синдромов может протекать в виде различных клинических форм (бессимптомная, манифестная), быть ассоциированным с другими эндокринными или неэндокринными заболеваниями и требовать особых подходов к лечению. Учитывая, что первичный гиперпаратиреоз — один из наиболее часто встречающихся компонентов данных синдромов, он может использоваться в качестве важного диагностического инструмента в выявлении «ядерных» семей. Данный обзор посвящен современным представлениям о клиническом течении и генетических характеристиках наследственных вариантов первичного гиперпаратиреоза и рекомендуемым на сегодняшний день алгоритмам диагностики и лечения. В обзоре рассматривается первичный гиперпаратиреоз в качестве компонента наследственных синдромов множественных эндокринных неоплазий 1, 2А и 4-го типов и синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти. Также дано описание несиндромальных наследственных форм первичного гиперпаратиреоза: семейного изолированного гиперпаратиреоза, семейной гипокальциурической гиперкальциемии и тяжелого неонатального первичного гиперпаратиреоза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *первичный гиперпаратиреоз; синдром множественных эндокринных неоплазий; наследственные заболевания.*

## HEREDITARY SYNDROMAL AND NONSYNDROMAL FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Anna M. Gorbacheva\*, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Primary hyperparathyroidism is a common disorder of mineral homeostasis, characterized by overproduction of parathyroid hormone and upper normal or elevated calcium levels due to hyperplasia or a tumor of parathyroid gland. 90–95% of cases of primary hyperparathyroidism are sporadic, while hereditary genetic forms occur in 5–10% of all cases. Primary hyperparathyroidism as the component of hereditary syndromes can present in various clinical forms (asymptomatic, symptomatic), can be associated with other endocrine or non-endocrine diseases, and require special approaches to treatment. Given that primary hyperparathyroidism is one of the most common components of these syndromes, it can be used as an important diagnostic tool in identifying affected families. This review is devoted to modern ideas about the clinical course and genetic characteristics of hereditary variants of primary hyperparathyroidism and the diagnostic and treatment algorithms recommended today. The review considers primary hyperparathyroidism as a component of hereditary syndromes including multiple endocrine neoplasias types 1, 2A and 4 and syndrome of hyperparathyroidism with a jaw tumor. Also non-syndromic hereditary forms are described, such as familial isolated hyperparathyroidism, familial hypocalciuric hypercalcemia, and severe neonatal primary hyperparathyroidism.

**KEYWORDS:** *primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia; genetic predisposition to disease/genetics.*

### ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз — патология минерального обмена, характеризующаяся избыточной продукцией паратиреоидного гормона вследствие гиперплазии или опухоли одной или нескольких околощитовидных желез и верхненормальным или повышенным уровнем кальциемии [1, 2]. В 90–95% случаев первичный гиперпаратиреоз является спорадическим заболеванием, в то время как наследственные генетические детерминированные формы составляют не более 5–10%. Большинство из этих синдромов наследуются аутосомно-

доминантно по классическим менделевским законам. На сегодняшний день описано несколько основных мутаций, ответственных за развитие того или иного заболевания (табл. 1).

Первичный гиперпаратиреоз в составе наследственных синдромов может протекать в виде различных клинических форм (бессимптомная, манифестная), быть ассоциированным с другими эндокринными или неэндокринными заболеваниями и требовать особых подходов к лечению. Учитывая, что первичный гиперпаратиреоз — один из наиболее часто встречающихся ком-

Таблица 1. Основные наследственные формы первичного гиперпаратиреоза (адаптировано [2])

Наследственные формы	Мутации в гене	Объем поражения ОЩЖ	Злокачественное поражение ОЩЖ
<b>Синдромальные формы</b>			
МЭН 1	<i>MEN1</i>	Множественное	Описано 13 случаев [64]
МЭН 2А	<i>RET</i>	Одиночное или множественное	Описано 3 случая [64]
МЭН 4	<i>CDKN1B</i>	Множественное	Не описано
НРТ-ЖТ	<i>CDC73</i>	Одиночное или множественное	15–73%
<b>Несиндромальные формы</b>			
FHP	<i>MEN1</i>	Одиночное или множественное	Редко [64] (описаны конкретные мутации)
	<i>CASR</i>		
	<i>CDC73</i>		
	<i>GCM2</i>		
FHH 1	<i>CASR</i>	Отсутствует или умеренная гиперплазия нескольких ОЩЖ	Отсутствует
FHH 2	<i>GNA11</i>		
FHH 3	<i>AP2S1</i>		
NSHPT	<i>CASR</i>	Тяжелая гиперплазия нескольких ОЩЖ	Отсутствует

**Примечание.** ОЩЖ — околощитовидная железа; МЭН 1, 2А, 4 — синдром множественных эндокринных неоплазий 1, 2А, 4-го типов; НРТ-ЖТ — синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти; FHP — семейный изолированный гиперпаратиреоз; FHH 1, 2, 3 — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия 1, 2, 3-го типов; NSHPT — тяжелый неонатальный первичный гиперпаратиреоз.

понентов данных синдромов, он может использоваться в качестве важного диагностического инструмента в выявлении «ядерных» семей.

Данный обзор посвящен современным представлениям о клиническом течении и генетических характеристиках наследственных вариантов первичного гиперпаратиреоза и рекомендуемым на сегодняшний день алгоритмам диагностики и лечения [2].

## СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

### Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 (Multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1, OMIM # 131100) — редкое аутосомно-доминантное заболевание с распространенностью около 2–3 случаев на 100 000 человек. В этиологической структуре первичного гиперпаратиреоза МЭН-1 занимает около 2–4% и характеризуется сочетанным развитием опухоли околощитовидной железы (95%), аденогипофиза (15–55%) и островкового аппарата поджелудочной железы (30–80%), представляющих собой классическую триаду заболевания [3, 4]. Помимо этого, пациенты с МЭН-1 предрасположены к развитию опухолей и других эндокринных (например, коры надпочечников, поджелудочной железы) и неэндокринных (двенадцатиперстной кишки, легких, кожи, центральной нервной системы и мягких тканей) органов. Большинство МЭН-ассоциированных новообразований являются доброкачественными, но имеют высокий злокачественный потенциал. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МЭН-1 составляет около 55 лет, что значительно ниже по сравнению с общепопуляционными показателями. Наиболее частыми причинами летального исхода

становятся дуоденопанкреатические нейроэндокринные опухоли, карциномы тимуса и бронхов. Возрастзависимая пенетрантность синдрома МЭН-1 превышает 50% к 20 годам и достигает 95% к возрасту 40 лет [5]. Спорадические формы составляют до 10% случаев.

Основная причина развития синдрома МЭН-1 — инактивирующая мутация в гене опухолевого супрессора *MEN1*. Продуктом *MEN1* является 610-аминокислотный белок менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза. Менин модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК. Данный белок экспрессируется во всех тканях и преимущественно располагается в ядре. Супрессивный эффект менина достигается за счет его взаимодействия с различными доменами — гистонмодифицирующими ферментами (MLL1, EZH2 и HDAC), факторами транскрипции (JunD, NF-κB, PPARγ, VDR) и другими белковыми комплексами (AP-1, Smad) [6, 7].

У пациентов с клиническими проявлениями синдрома МЭН-1 обнаружено более 1500 различных мутаций *MEN1*, включая большие делеции, локализованные преимущественно в кодирующем регионе без четкой ассоциации с каким-либо конкретным участком ДНК. Эта особенность делает досимптомный (т.е. выполняется до каких-либо проявлений заболевания) генетический анализ крайне трудоемким. Корреляции между типом мутации и фенотипическими особенностями заболевания в литературе не описано [3, 4, 8, 9]. До 10% пациентов с МЭН-1 могут быть носителями спонтанной или новой герминативной мутации [9]. Развитие опухоли у носителя герминативной мутации в гене *MEN1* происходит после первичной соматической мутации (чаще делеции или точечной замены) и последующего дефекта оставшейся копии гена-супрессора в результате второй мутации, при-

водящей к потере гетерозиготности в локусе 11q13. Это согласуется с гипотезой двойного удара Кнудсона и онкосупрессивной ролью менина. Например, лейкоциты пациентов с данным синдромом сохраняют гетерозиготность (несут как мутантную аллель, так и аллель дикого типа), в то время как МЭН-1-ассоциированные опухоли характеризуются ее утратой [2].

В настоящее время проводится активное изучение причин избирательного опухолевого поражения тканей при МЭН-1. Было установлено, что менин представляет собой не просто опухолевый супрессор, а, скорее, молекулярный адаптер, координирующий функции различных белков. Так, например, с помощью одного и того же рецепторного «кармана» менин связывается и с транскрипционным фактором JunD, и с гистоновой метилтрансферазой MLL1, однако эффекты от этих взаимодействий диаметрально противоположны: в первом случае запускается каскад онкосупрессии, а во втором, напротив, активируется рост опухоли [6]. По всей видимости, в развитии синдрома МЭН-1 важна не столько сама мутация, сколько другие генетические и эпигенетические факторы.

Несмотря на отсутствие однозначной корреляции между генотипом и фенотипом при МЭН-1, наличие некоторых мутаций существенно влияет на прогноз заболевания. Так, герминальные мутации в домене активатора протеина-1 фактора транскрипции JunD сопровождаются повышенным риском летального исхода вследствие прогрессирования онкологического заболевания ( $n=806$ , 262 семьи) [10]. В свою очередь, герминальные мутации в гене киназы *CHES1* (компонент комплекса-репрессора транскрипции: mSin3a, HDAC1 и HDAC2) ассоциированы с повышенным риском агрессивного течения синдрома вследствие нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы со злокачественным потенциалом ( $n=71$ ) [11].

Некоторыми исследователями продемонстрированы клинические различия между наследственными и спорадическими формами синдрома. Так, в работе E. Pardi и соавт. у участников исследования ( $n=116$ ) аденома околощитовидной железы достоверно чаще диагностировалась при спорадическом МЭН-1, в то время как у пациентов с наследственной формой преобладали изменения по типу гиперплазии. Опухоли желудочно-кишечного тракта чаще встречались в группе наследственных форм МЭН-1, гормонально-неактивные образования надпочечников обнаруживались с равной частотой в обеих группах, при этом кортикостеромы были выявлены только у пациентов группы спорадического заболевания. Более того, сочетание первичного гиперпаратиреоза и опухолей гипофиза, а также злокачественные МЭН-ассоциированные опухоли любой локализации чаще встречались при спорадическом МЭН-1 [9].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению МЭН-1 от 2012 г. [12], клинический диагноз синдрома может быть установлен при наличии у пациента минимум двух опухолей в классических органах-мишенях (т.е. в околощитовидной железе, желудочно-кишечном тракте и гипофизе). Семейная форма МЭН-1 диагностируется в том случае, если у пациента с подтвержденным диагнозом имеется родственник первой линии родства с опухолью хотя бы в одном из трех классических ор-

ганов-мишеней [12]. Схожие утверждения приведены и в отечественных клинических рекомендациях [13]. Выделяется отдельная категория пациентов, у которых наличие МЭН-1-синдрома вероятно: к ним относятся пациенты с дебютом первичного гиперпаратиреоза до 40 лет, полигланулярным поражением околощитовидной железы, персистенцией или рецидивом первичного гиперпаратиреоза после хирургического лечения, а также пациенты с гастриномой или нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы в любом возрасте при наличии 2 и более МЭН-ассоциированных опухолей, не относящихся к классической триаде [5].

Среди аденом гипофиза при МЭН-1 преобладают пролактиномы (до 65%) и соматотропиномы (9%), средний возраст манифестации составляет 38 лет [14, 15]. Гормонально-неактивные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы относятся к наиболее распространенным энтеропанкреатическим образованиям в структуре синдрома (на микроскопическом уровне обнаруживаются у 80–100% пациентов, и имеют худший прогноз по сравнению с гормонально-активными опухолями. Симптомы, обусловленные гормональной активностью нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта, обнаруживаются у 13% пациентов. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта в рамках МЭН-1-синдрома чаще носят множественный характер, в связи с чем излечение пациентов возможно только при применении весьма агрессивных хирургических техник (например, панкреатэктомии). Энуклеация нейроэндокринной опухоли и резекции поджелудочной железы применяются реже в связи с недостаточной эффективностью и риском рецидива заболевания [16].

Первичный гиперпаратиреоз, как правило, становится первым проявлением синдрома (до 75%), при этом распространенность МЭН-1 среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом варьирует от 1 до 18% [17]. С возрастом пенетрантность первичного гиперпаратиреоза в рамках МЭН-1 достигает 90–100% [18]. Первичный гиперпаратиреоз при МЭН-1 развивается на 20–30 лет раньше, чем при спорадической форме заболевания (т.е. во 2–4-й декадах жизни, чаще в возрасте 20–25 лет), хотя описаны как более ранние (с развитием клинической симптоматики в возрасте 8 лет и биохимической — до 6 лет жизни), так и значительно более поздние (в 81 год) манифестации; не имеет гендерных различий [4, 19]. Результаты исследований российской популяции демонстрируют смещение дебюта заболевания на 3–4-ю декаду жизни [20, 21]. Первичный гиперпаратиреоз при МЭН-1 характеризуется полигланулярным поражением, причем опухоли не всегда развиваются синхронно, что обуславливает высокую частоту послеоперационных рецидивов заболевания (до 50% в течение 12 лет после паратиреоидэктомии) [22]. Также чаще встречается эктопическое расположение околощитовидной железы — в тимусе, переднем средостении, щитовидной железе и каротидном синусе.

Оптимальные сроки проведения генетического исследования *MEN1* у молодых пациентов с первичным гиперпаратиреозом (в возрасте до 30, 35 или 40 лет) до сих пор не определены, хотя вероятность выявить генетическую природу первичного гиперпаратиреоза значимо выше при меньшем возрасте дебюта

заболевания [18, 23–26]. Отдельно можно выделить группу пациентов с первичным гиперпаратиреозом моложе 40 лет с сочетанным множественным поражением околощитовидной железы, как наиболее подозрительную в отношении МЭН-1, даже в отсутствиеотягощенного семейного анамнеза [23]. По данным ретроспективного анализа носителей мутаций в *MEN1* [27], биохимические маркеры новообразований могут определяться за 5–10 лет до развития ассоциированной клинической симптоматики. При этом не вызывает сомнения актуальность ранней постановки диагноза с целью своевременного выявления потенциально злокачественных нейроэндокринных опухолей, обуславливающих высокие показатели заболеваемости и смертности у данной группы пациентов [28].

Показания к хирургическому лечению первичного гиперпаратиреоза при МЭН-1 не отличаются от таковых при спорадической форме заболевания, однако единого мнения о сроках и объеме вмешательства на сегодняшний день не достигнуто [3, 12]. Одни авторы склоняются к тому, что оптимальной тактикой у пациентов с МЭН-1 остается субтотальная паратиреоидэктомия, сопровождаемая билатеральным поиском околощитовидной железы. Целью такого вмешательства является удаление 3 + 1/2 околощитовидной железы с сохранением половины наименее измененной железы на сосудистой ножке для профилактики персистирующего гипопаратиреоза [29, 30]. Другой часто используемый подход — тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией неизменной околощитовидной железы в мышцу предплечья. Сторонники такого метода акцентируют внимание на более низком риске послеоперационного гипопаратиреоза и более простом доступе к аутоотрансплантату в случае рецидива (по сравнению с повторным вмешательством на органах шеи). В то же время после данной операции сохраняется значимый риск стойкой тяжелой гипокальциемии, а в случае рецидива остро встает вопрос о топической диагностике: поражен ли аутоотрансплантат, имеются ли у пациента эктопированные околощитовидные железы? По причине описанных трудностей специалисты Европейского общества эндокринных хирургов (European surgeon endocrine society, ESES) не рекомендуют рутинно использовать данную методику [5, 31]. Самым низким риском персистенции и рецидива первичного гиперпаратиреоза обладает тотальная паратиреоидэктомия, однако она же сопровождается самым высоким риском персистирующего гипопаратиреоза [32, 33].

Учитывая заведомо большой объем операции с ревизией типичного расположения околощитовидной железы, в некоторых центрах предоперационная топическая диагностика (ультразвуковое исследование; скинтиграфия; компьютерная, магнитно-резонансная или позитронно-эмиссионная томография) рутинно не применяется. В то же время сохраняется высокий риск эктопированных или дополнительных околощитовидных желез, что ассоциировано с рецидивом/персистенцией первичного гиперпаратиреоза и не позволяет пренебрегать визуализирующими методами исследования в подавляющем большинстве случаев [5, 34, 35].

Некоторые авторы рекомендуют одновременное проведение тимэктомии, мотивируя это тем, что в 15% случаев при МЭН-1 существует вероятность обнаруже-

ния в тимусе эктопированной околощитовидной железы, а также имеется риск развития нейроэндокринной опухоли тимуса (особенно у лиц мужского пола) [36]. S. Balsalobre и соавт. [37] была продемонстрирована значимо более высокая частота послеоперационных рецидивов без тимэктомии: в группе больных без удаления тимуса рецидив заболевания развился в 13 случаях из 18, в то время как у людей, перенесших тимэктомию, рецидив отмечался лишь у 5/50 ( $p=0,0001$ ). В то же время другие авторы, например A. Powell и соавт. [38], воздерживаются от столь категоричных утверждений. По их данным, тимэктомия эффективна лишь в том случае, если изначально в ходе операции были обнаружены менее четырех околощитовидных желез — тогда вероятность эктопии «недостающих» желез в тимус высока, и тимэктомия оправдана. В случае обнаружения четырех околощитовидных желез в ортотопическом положении тимэктомия частоту рецидивов не снижала.

При подтвержденном поражении всего одной околощитовидной железы некоторые специалисты рекомендуют удаление лишь измененного органа. Имеются данные о том, что у достаточно большого процента пациентов с МЭН-1 после селективных операций рецидив был значительно отсрочен по времени. Этот подход также имеет право на существование, однако пациент должен быть предупрежден о рисках и высокой вероятности повторного хирургического лечения [39]. Так, в датском исследовании ( $n=73$ ) рецидив/персистенция первичного гиперпаратиреоза при удалении менее 3 околощитовидных желез развивались в 53% случаев, при субтотальной и тотальной паратиреоидэктомии — в 17 и 19% соответственно. С другой стороны, персистирующий гипопаратиреоз в случае тотальной резекции достигал 66% по сравнению с удалением менее 3 околощитовидных желез (24%) и субтотальной паратиреоидэктомией (39%) [30, 40]. В мультицентровом французско-бельгийском исследовании GENEM ( $n=256$ ) большинство пациентов (51%) перенесли субтотальную резекцию, при этом персистенция первичного гиперпаратиреоза отмечена в 19%, а стойкая послеоперационная гипокальциемия — в 15% случаев [36]. По предварительным данным этого же исследования, можно предположить наличие корреляции фенотипа–генотипа в отношении эффективности хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза у пациентов с МЭН-1. После нерадикального оперативного вмешательства (удаления менее 3 околощитовидных желез) риск персистенции/рецидива первичного гиперпаратиреоза был ниже у пациентов со сдвигом рамки считывания или нонсенс-мутациями в 2, 9 и 10-м экзонах, чем при других мутациях. Если эти находки подтвердятся, в дальнейшем хирургическая тактика будет зависеть от результатов генетического исследования [30].

При неэффективности операции или наличии противопоказаний к ее проведению может быть рекомендована терапия кальцимиметиками (цинакальцет) [41, 42]. Так, в мультицентровое проспективное клиническое исследование IV фазы F. Giusti и соавт. [42] вошли 33 пациента с первичным гиперпаратиреозом в рамках МЭН-1, отказавшихся от операции либо имевших противопоказания со стороны других органов и систем. Через 6 мес терапии среднее снижение уровня сывороточного кальция составило 8,3%, а через 12 мес от начала терапии



оно достигло 9,5% (вплоть до нормокальциемии). Таким образом, цинакальцет может рассматриваться как перспективный препарат для снижения концентрации сывороточного кальция при наличии противопоказаний к оперативному лечению первичного гиперпаратиреоза у пациентов с МЭН-1. В то же время данная терапия не является патогенетической и не исключает воздействия собственно молекулы паратиреоидного гормона на органы-мишени [42].

### **Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 (Multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)**

Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 (МЭН-2) — редкое наследственное заболевание, характеризующее сочетание медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. Различают два подтипа синдрома: МЭН-2А (OMIM # 171400) ассоциирован с первичным гиперпаратиреозом, а МЭН-2В (также известный как МЭН-3) чаще сопровождается невриномами и опухолями желудочно-кишечного тракта.

МЭН-2А составляет до 91% всех случаев МЭН-2, его частота в общей популяции достигает 2–3:100 000 [43]. Наследуется этот синдром как аутосомное заболевание, в связи с чем одинаково часто выявляется у мужчин и женщин. Частота С-клеточной гиперплазии или медуллярного рака щитовидной железы в рамках синдрома составляет 100% случаев, феохромоцитомы — 50%, опухолей околощитовидной железы — 20–40% [3, 44]. Классическое течение МЭН-2А сопровождается кожным лишаевидным амилоидозом, реже заболевание осложняется развитием болезни Гиршпрунга. Обычно медуллярный рак щитовидной железы обнаруживается у таких пациентов в подростковом возрасте, а феохромоцитома развивается в 4–5-й декадах жизни. Первичный гиперпаратиреоз редко выступает в качестве первого и доминирующего проявления синдрома (в 4–8% случаев) и чаще всего обнаруживается при обследовании по поводу медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы (75–85% случаев) [43].

До 90% пациентов с МЭН-2А — носители гетерозиготной мутации в гене *RET*, находящемся в 10–11-м и 13–15-м экзонах, преимущественно (более 85% случаев) в 634-м кодоне [45]. *RET* кодирует трансмембранную тирозинкиназу, которая играет ключевую роль в клеточном росте и эмбриогенезе [45]. Для МЭН-2, в отличие от МЭН-1, выявлены корреляции между генотипом и фенотипом заболевания. Так, первичный гиперпаратиреоз часто развивается у пациентов с мутациями в 634-м кодоне, реже — при мутациях в кодонах 609, 611, 618, 620, 790, 791 и 804. Крайне редко первичный гиперпаратиреоз развивается при поражении кодонов 630, 649, 768, 790, 804 и 891. Поражение околощитовидной железы при мутациях в кодонах 883, 913 или 922 (МЭН-2В) не описано [46].

Вариант мутации Cys634Arg в гене *RET* считается наименее благоприятным, так как *in vitro* он обладает большим трансформирующим потенциалом, а медуллярный рак щитовидной железы при этой мутации течет более агрессивно. Наличие этой мутации ассоциировано с 20–30% риском развития первичного гиперпаратиреоза, 50% риском феохромоцитомы и более чем 95% риском медуллярного рака щитовидной железы [45].

Ключевыми аспектами в ведении таких пациентов являются активное динамическое наблюдение и превентивная тиреоидэктомия, однако решение должно приниматься исходя из генетического варианта синдрома и возможных рисков. Скрининг феохромоцитомы, согласно последним рекомендациям [46, 47], необходимо начинать в подростковом возрасте (11–16 лет в зависимости от генетического варианта) путем исследования метанефрина и норметанефрина сыворотки крови и мочи [47].

В клиническом течении и лечении первичного гиперпаратиреоза при МЭН-2А также можно выделить свои особенности [3, 5]. Первичный гиперпаратиреоз в рамках МЭН-2А дебютирует раньше, чем в общей популяции (в среднем в возрасте 35–41 года), однако описаны случаи как более раннего (в возрасте 5 лет), так и более позднего (в 77 лет) проявления. Первичный гиперпаратиреоз в 1,5–2,6 раза чаще наблюдается у женщин, что, вероятно, может быть следствием воздействия неустановленных гормональных факторов. Для первичного гиперпаратиреоза характерно мягкое течение заболевания, при этом бессимптомные формы составляют до 42–84% [5].

Анатомо-морфологические характеристики первичного гиперпаратиреоза при МЭН-2А менее предсказуемы, чем при МЭН-1: значимо реже встречается полигландулярное поражение и поражаются все околощитовидные железы [48]. В 27–54% случаев обнаруживается солитарная опухоль, множественные аденомы встречаются в 1–17%. Примерно у половины пациентов имеется увеличение всех 4 околощитовидных желез вследствие их гиперплазии или сочетания гиперплазии и аденом(ы). Эктопические и добавочные околощитовидные железы диагностируются в 15,7 и 8,6% соответственно; в литературе описаны 3 случая карциномы околощитовидной железы при МЭН-2А [5].

Скрининг уровня кальция крови у пациентов высокого риска первичного гиперпаратиреоза необходимо проводить с 11 лет, а в группе среднего риска — с 16. Риски оцениваются по результатам генетического анализа при обнаружении соответствующих мутаций. Учитывая, что первичный гиперпаратиреоз в рамках МЭН-2А в некоторых случаях может носить полигландулярный характер, ряд авторов рекомендуют проведение двустороннего исследования тканей шеи для обнаружения и удаления всех измененных околощитовидных желез [36].

К наиболее значимой терапевтической цели в контексте общей выживаемости пациентов с МЭН-2А относится достижение ремиссии медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. Методом выбора в лечении первичного гиперпаратиреоза остается паратиреоидэктомия. Консервативная терапия целесообразна только пациентам с противопоказаниями к оперативному лечению. При бессимптомном течении первичного гиперпаратиреоза удаление увеличенных околощитовидных желез, обнаруженных в ходе тиреоидэктомии, оправдано для предупреждения перехода заболевания в манифестную форму и, соответственно, возможной необходимости в повторном вмешательстве на органах шеи. В связи с этим до выполнения тиреоидэктомии рекомендуется проводить обязательную оценку функции околощитовидных желез [44, 46]. Для пациентов с МЭН-2А важна последовательность лечебных мероприятий. При наличии

показаний паратиреоидэктомия должна выполняться одновременно с тиреоидэктомией, которую, в свою очередь, необходимо проводить после хирургического лечения феохромоцитомы [46, 49].

В настоящее время нет единого мнения о рекомендуемом объеме оперативного лечения. По данным литературы, селективная резекция выполняется в 42–60%, субтотальная паратиреоидэктомия — в 22–39%, а тотальная паратиреоидэктомия — в 11–17% случаев [5]. Тотальная паратиреоидэктомия с последующей аутоотрансплантацией предлагалась только Herfarth в 1996 г. и не получила значительного распространения [5].

Основные рекомендации по лечению первичного гиперпаратиреоза при МЭН-2А резюмированы в руководстве Американской тиреологической ассоциации (American thyroidological association, ATA) от 2015 г. [50] и консенсусе ESES, также от 2015 г. [5], согласно которым предпочтительным остается избирательный подход с резекцией только увеличенных околощитовидных желез. При изменении всех 4 околощитовидных желез ATA рекомендует субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией наименее измененной железы в мышцы предплечья в ходе тиреоидэктомии. У пациентов без первичного гиперпаратиреоза на момент тиреоидэктомии превентивная паратиреоидэктомия не рекомендуется. При случайной деваскуляризации неизмененной околощитовидной железы рекомендуется ее аутоотрансплантация в мышцы предплечья или грудино-ключично-сосцевидную мышцу в соответствии с типом мутации и риском развития первичного гиперпаратиреоза. В то же время доказательная база этих рекомендаций невелика и основывается на экспертном мнении, в связи с чем в этом направлении также необходимы дальнейшие исследования [46]. Принимая решение об объеме вмешательства, ESES рекомендует учитывать тот факт, что медикаментозная коррекция мягкой формы первичного гиперпаратиреоза достигается проще, чем персистирующей гипокальциемии [5].

Однозначных рекомендаций, касающихся тимэктомии у пациентов с МЭН-2А, не сформулировано. По мнению экспертов ESES, необходимость данного вмешательства должна быть рассмотрена в случае полигландулярного поражения для обнаружения и удаления дополнительных/эктопированных околощитовидных желез [5].

Частота послеоперационных ремиссий первичного гиперпаратиреоза при МЭН-2А высока и может достигать 77–100%. В 20% случаев наблюдается развитие хронического послеоперационного гипопаратиреоза. Результаты практически идентичны вне зависимости от объема операции, однако при проведении лимфодиссекции VI зоны по поводу медуллярного рака щитовидной железы частота гипопаратиреоза возрастает. Рецидивы первичного гиперпаратиреоза развиваются редко (0–12% случаев), относительно медленно (в течение 5 лет) и обычно характеризуются мягким течением, за исключением данных, опубликованных F. Tonelli (в его работах частота рецидива достигала 21%) [5, 48].

Персистенция/рецидив первичного гиперпаратиреоза в основном возникают вследствие неадекватного объема первичного хирургического вмешательства, наличия добавочных или эктопированных околощитовидных

желез [49]. В таких случаях допускается консервативная тактика, особенно при наличии у пациента высоких интраоперационных рисков. В то же время при повторном хирургическом лечении возможны малоинвазивная аденомэктомия, интраоперационное исследование паратиреоидного гормона, тимэктомия и криоконсервация удаленных околощитовидных желез [5].

По рекомендациям ATA, генетическое консультирование на предмет синдрома МЭН-2 показано родственникам первой линии пациентов с подтвержденным наследственным медуллярным раком щитовидной железы; пациентам, чьи дети имеют подтвержденный классический фенотип МЭН-2В; пациентам с кожным лихорадочным амилоидозом; детям с болезнью Гиршпрунга и герминативными мутациями 10-го экзона гена *RET*; взрослым с МЭН-2А-синдромом и мутациями в 10-м экзоне с подозрением на болезнь Гиршпрунга. Национальная всеобщая онкологическая сеть США (National comprehensive cancer network, NCCN) предлагает более сокращенный перечень показаний: пациентам с медуллярным раком щитовидной железы, с клиническим диагнозом МЭН-2 или первичной С-клеточной гиперплазией и родственникам пациентов с подтвержденной мутацией в гене *RET* [46, 47].

#### Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 4 (Multiple endocrine neoplasia type 4, MEN4)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 (МЭН-4, OMIM # 610755) клинически во многом напоминает МЭН-1, но может дополнительно сопровождаться опухолями почек, щитовидной железы и гонад. Данный генетический синдром был впервые описан N. Pellegata и соавт. [50] в популяции крыс с мутацией гена 1В ингибитора циклин-зависимых киназ (*CDKN1B*) и вначале получил название «MENX». Основные компоненты заболевания, характерные как для МЭН-1, так и МЭН-2, развивались у животных в течение первого года жизни. Позднее сходная клиническая картина при наличии мутаций *CDKN1B* была обнаружена и у людей — в трех поколениях семьи из Германии [51].

В ходе заседания рабочей группы по изучению МЭН-синдромов в 2008 г. в г. Дельфы (Греция) МЭН-Х был переименован в МЭН-4 [52]. На сегодняшний день в литературе описано всего 19 случаев герминативных мутаций гена *CDKN1B* у людей. Встречаемость мутаций *CDKN1B* у пациентов с МЭН-1-подобным фенотипом сложно оценить, однако, по предварительным оценкам, она составляет 1,5–3,7% [53–55].

Учитывая редкость описываемой патологии, пенетрантность и типичные органы-мишени МЭН-4 изучены недостаточно. В недавнем исследовании 293 пациентов с генетически верифицированным синдромом МЭН-1 и 30 пациентов с его фенотипом было показано, что при отсутствии мутаций в гене менина манифестация заболевания происходит позже, а продолжительность жизни — дольше. Однако этих данных по-прежнему недостаточно для каких-либо однозначных выводов [56].

Первичный гиперпаратиреоз был выявлен у 15 из 19 пациентов (80%) с генетически подтвержденным МЭН-4. Заболевание развивалось позже, чем при синдроме МЭН-1 (в среднем в возрасте 56 лет), и поражало преимущественно женщин [57]. Интересно, что ни у одного

из описанных пациентов после оперативного лечения не развился рецидив первичного гиперпаратиреоза, что также отличает МЭН-4 от МЭН-1. Показания к оперативному лечению при МЭН-4 не отличаются от таковых при спорадической форме заболевания, хотя специфических рекомендаций на сегодняшний день не разработано. Вопрос об объеме вмешательства должен решаться индивидуально, в некоторых случаях пациентов следует вести, как при МЭН-1-синдроме.

Аденомы гипофиза являются вторым по частоте компонентом синдрома МЭН-4 (описаны у 7 из 19 пациентов — 37%), причем их морфологические типы различались: описаны как гормонально неактивные опухоли, так и соматотропиномы, пролактиномы и кортикотропиномы. Возраст манифестации варьировал от 30 до 79 лет. В целом опухоли гипофиза при МЭН-4 характеризуются менее агрессивным течением и меньшими размерами по сравнению с аденомами при МЭН-1 [58]. Нейроэндокринные опухоли описаны у 7 из 19 пациентов с МЭН-4, среди них отмечались гормонально неактивные опухоли панкреатодуоденальной зоны, а также гастриномы (у двух описанных пациентов заболевание проявилось развитием синдрома Золлингера–Эллисона и пептическими язвами). Инсулином, випом, глюкагоном, АКГГ-продуцирующих эктопированных или злокачественных нейроэндокринных опухолей при МЭН-4 не зафиксировано [57]. В отличие от МЭН-1, двусторонняя узелковая гиперплазия надпочечников и аденокортикальный рак, а также другие редкие опухоли (рак яичек, карцинома шейки матки, ангиофибромы, коллагеномы) при МЭН-4 также не встречались.

При отсутствии мутации в гене менина всем пациентам с клиническими проявлениями МЭН-1 рекомендовано проведение генетического исследования *CDKN1B*.

#### **Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)**

Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (OMIM # 145001) наиболее вероятен у пациентов с первичным гиперпаратиреозом и оссифицирующей фибромой верхней/нижней челюсти или же с первичным гиперпаратиреозом или оссифицирующей фибромой челюсти при наличии близкого родственника с подтвержденным синдромом HPT-JT [59].

На сегодняшний день в литературе имеются данные о 300 случаях заболевания (около 100 семей). Несмотря на то что этот синдром впервые был описан в 1990 г., его генетическая природа стала активно изучаться только в начале 2000-х гг. По этой причине истинная распространенность синдрома до сих пор остается неизвестной [5]. Несмотря на разнообразную клиническую картину, ведущим клиническим проявлением HPT-JT является первичный гиперпаратиреоз, который поражает до 95–100% пациентов с этим заболеванием, фибромы нижней челюсти и кисты в почках встречаются значительно реже (30 и 15% соответственно). Важным отличием первичного гиперпаратиреоза при HPT-JT от других синдромальных форм считается высокая частота карцином околощитовидных желез — 15–21,6%, хотя в некоторых публикациях этот показатель доходит до 37,5% [20, 24, 28, 37].

HPT-JT наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется неполной пенетрантностью. В основе заболевания лежит герминативная инактивирующая мутация в гене *CDC73*, кодирующем белок парафибромин. Парафибромин подавляет экспрессию циклина D1 и напрямую взаимодействует с  $\beta$ -катенином, активируя транскрипцию генов. У подавляющего большинства пациентов с HPT-JT герминативная мутация *CDC73* находится в кодирующем регионе. Большие делеции встречаются реже, составляя до 1/3 всех мутаций [4]. Интересно, что герминативная мутация в *CDC73* обнаруживается во многих случаях при спорадической карциноме околощитовидной железы: таким образом, опухоль может быть проявлением скрытого HPT-JT или другой синдромальной формы первичного гиперпаратиреоза [7].

В отношении мутаций гена *CDC73* корреляций между генотипом и фенотипом не описано. В то же время существуют предположения, что миссенс-мутации чаще ассоциированы с развитием семейного изолированного гиперпаратиреоза, а более значимые поражения приводят к развитию классического HPT-JT-фенотипа [23].

Несмотря на название синдрома, относительно невысокая частота опухолей челюстей приводит к гиподиагностике заболевания. Оссифицирующие фибромы верхней или нижней челюсти, характерные для HPT-JT, могут быть как доступными при осмотре, так и определяться исключительно рентгенологически. Это доброкачественные опухоли, однако они могут иметь значительные стоматологические осложнения по причине билатерального расположения и активного роста при отсутствии лечения. Возникают они чаще всего в молодом возрасте — до 30 лет. При обнаружении подобных образований необходима тщательная дифференциальная диагностика между оссифицирующими фибромами и «бурыми» опухолями при манифестном первичном гиперпаратиреозе. У 57,3% пациенток с HPT-JT имеются те или иные объемные образования матки (чаще всего лейомиомы, гиперплазия эндометрия и аденомиоз; реже встречаются аденосаркомы, аденофибромы и множественные полипы эндометрия). Интересно, что большинство из этих опухолей — производные клеток мюллеровых протоков. Отсутствие экспрессии парафибромина в эндометриальных полипах подтверждает гипотезу о патогенетической роли мутации в гене *CDC73* в развитии опухолей матки [2]. У 13,3% пациентов обнаруживаются объемные образования почек: гамартомы, поликистоз, опухоли Вильмса и аденокарциномы. Также описаны случаи аденокарцином поджелудочной железы, смешанных герминогенных опухолей яичка, папиллярных и Hurtle-клеточных аденом щитовидной железы и толстого кишечника, причем встречаемость этих новообразований выше, чем в общей популяции [19, 37].

Частота первичного гиперпаратиреоза при HPT-JT увеличивается с возрастом, манифестация заболевания приходится, как правило, на 4-ю декаду жизни — после 40 лет (самое раннее — в возрасте 7 лет). Наиболее ранний дебют карциномы околощитовидной железы описан у двадцатилетнего пациента. В то же время заболевание может дебютировать и после 60 лет; в литературе имеются данные о здоровых носителях мутации пожилого возраста. Первичный гиперпаратиреоз при HPT-JT чаще обусловлен солитарной доброкачественной аденомой



околощитовидной железы, преимущественно кистозного строения (иногда с признаками атипии), для которой характерно мягкое течение заболевания. Карциномы околощитовидных желез, как правило, сопровождаются выраженной гиперкальциемией с развитием гиперкальциемических кризов. Диагноз рака околощитовидной железы устанавливается на основании морфологического исследования при соответствии абсолютным критериям злокачественного роста опухоли: инвазивный рост и/или наличие метастазов при стандартном гистологическом исследовании послеоперационного материала и/или наличие локальной инвазии опухоли и/или ее метастазирование [60, 61].

На момент первичного хирургического лечения полигланулярное поражение встречается редко, в 23,9% случаев возможно развитие опухолей оставшихся околощитовидных желез, однако этот процесс обычно отсрочен во времени (до нескольких десятков лет). Частое однофокусное поражение (76% случаев) подтверждает гипотезу о том, что *CDC73* — ген-онкосупрессор, биаллельная инактивация которого приводит к туморогенезу [5, 62]. Поэтому для синхронного или последовательного развития нескольких опухолей важна не просто мутация в *CDC73* (определяющая предрасположенность к заболеванию), но и другие генетические или эпигенетические факторы [5, 62].

Диагностика НРТ-ЖТ основывается на данных генетического исследования, а также наличии семейного анамнеза синдрома НРТ-ЖТ. Генетическое консультирование рекомендуется проводить в случае обнаружения кистозного компонента, атипичных или злокачественных клеток околощитовидных желез по данным гистологического исследования; у детей с опухолями челюстей, первичным гиперпаратиреозом при отсутствии экспрессии парафибромина в ткани околощитовидных желез; в случае полигланулярного или рецидивирующего течения первичного гиперпаратиреоза и дебюта заболевания в молодом возрасте (менее 40 лет). При подтверждении диагноза необходимо оценить состояние органов-мишеней — провести рентгенографию челюстей, ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию почек и органов малого таза [63].

На сегодняшний день нет единого мнения о рекомендуемом объеме хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза при синдроме НРТ-ЖТ. Ранее (в связи с риском полигланулярного и/или злокачественного поражения) методом выбора считалось билатеральное вмешательство с субтотальной или тотальной паратиреоидэктомией, по возможности с аутотрансплантацией одной околощитовидной железы. Аутотрансплантация рассматривалась как крайне рискованная процедура в связи с потенциальной возможностью диссеминации злокачественных опухолевых клеток. Однако, благодаря недавно полученным данным о более частом унифокальном поражении и относительно низкой частоте рака околощитовидных желез с одновременным полигланулярным поражением, предпочтение отдается селективным операциям с меньшим риском хронического гипопаратиреоза [64]. Таким образом, если результаты предоперационной топической диагностики свидетельствуют в пользу поражения одной околощитовидной железы, а наличие карциномы маловероятно, рекомен-

дована малоинвазивная селективная паратиреоидэктомия. В любом случае, учитывая сохраняющийся риск рецидива или персистенции заболевания, пациентам рекомендован пожизненный регулярный скрининг. При наличии опухоли околощитовидной железы, подозрительной на карциному (большие размеры, инфильтративный рост, значительное повышение концентрации кальция сыворотки крови и паратиреоидного гормона), рекомендована резекция «единым блоком» — с ипсилатеральной долей щитовидной железы окружающей клетчатки и спаянными мягкими тканями во избежание разрыва капсулы опухоли и ее региональной диссеминации [65]. По последним результатам ретроспективных исследований, профилактическая лимфодиссекция не влияет на выживаемость, при этом сопряжена с рисками развития многих осложнений. В случае рецидива заболевания показано повторное оперативное лечение [5, 66, 67].

### НЕСИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАТИРЕОЗА

#### Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз (Familial isolated primary hyperparathyroidism, FIHP)

Семейный изолированный первичный гиперпаратиреоз (OMIM # 145000) составляет около 1% всех случаев первичного гиперпаратиреоза, и на сегодняшний день в литературе описано около 100 таких семей. Диагностика FIHP основана на соблюдении трех критериев: наличие первичного гиперпаратиреоза у пациента и как минимум у одного из его родственников первой линии родства; обнаружение по данным гистологического исследования хотя бы одной патологически измененной околощитовидной железы; исключение иных опухолей эндокринных органов и синдромальных заболеваний [25].

FIHP наследуется аутосомно-доминантно и является генетически гетерогенным заболеванием. С одной стороны, его причинами могут быть герминативные мутации в известных генах — *MEN1* (до 25% случаев), *CDC73* (до 7%) и *CASR* (до 18%) [9]. В то же время у большинства пациентов не удается обнаружить мутации, что наталкивает на мысль о том, что, возможно, FIHP — только вариант других наследственных форм первичного гиперпаратиреоза, а не самостоятельная нозологическая единица. Для FIHP описаны корреляции между генотипом и фенотипом. Пациенты с мутациями в генах *MEN1* и *CASR* обычно молоды и имеют полигланулярное поражение, в то время как при мутации в *CDC73* чаще развиваются карциномы околощитовидных желез или кистозные опухоли [25].

Относительно недавно в 20% семей с FIHP были обнаружены активирующие мутации в гене *GCM2* (glial cells missing homolog 2). *GCM-2* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в развитии околощитовидных желез. Принимая во внимание активирующий характер мутации и ее связь с развитием опухолей, *GSM-2* рассматривается в качестве протоонкогена, аналогичного *RET* при МЭН-2А [68]. Редко при FIHP отмечаются герминативные мутации в других генах — *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *AP2S1*, *GNA11* и *SLC12A1*, но ни одна из них не специфична для данного заболевания [68].



Первичный гиперпаратиреоз дебютирует чаще в возрасте 20–25 лет и выявляется либо в ходе комплексного скрининга в семьях, либо по данным рутинных лабораторных обследований. Реже пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с тошнотой, запорами, гиперкальциемией, нефролитиазом, остеопорозом и неврологическими нарушениями. Тяжелая гиперкальциемия и гиперкальциемические кризы при FHP наблюдаются чаще, чем при МЭН-1. Наличие мутации в *CDC73* сопряжено с большей частотой карциномы околощитовидной железы [69], хотя точно подсчитать количество описанных пациентов с FHP и раком околощитовидных желез затруднительно. В литературе описаны единичные пациенты из «ядерных» семей, а многие предполагаемые случаи FHP впоследствии были реклассифицированы как синдром HPT-JT [69–71].

На данный момент вопрос об объеме оперативного вмешательства при FHP не решен окончательно, для выбора тактики рекомендовано проведение генетического исследования. Некоторые авторы рекомендуют проведение субтотальной паратиреоидэктомии, особенно у пациентов с мутациями в гене *MEN1*, при которых высока частота персистенции и/или рецидива заболевания. В то же время для пациентов с мутацией в гене *CDC73* оптимальным представляется ревизия всех околощитовидных желез и обязательное удаление видоизмененных тканей, учитывая высокую вероятность злокачественного поражения [23].

#### Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (Familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH)

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (OMIM # 600740) — аутосомно-доминантный синдром, составляющий до 2% всех случаев первичного гиперпаратиреоза. Чаще всего у таких пациентов в течение жизни наблюдаются умеренная гиперкальциемия, нормальные (80%) или умеренно повышенные (20%) уровни паратиреоидного гормона и относительная гипокальциурия (у 95%), соотношение клиренса кальция и креатинина  $<0,01$  [72–74]. Отличительной особенностью первичного гиперпаратиреоза при FHH считается его неопухолевая природа.

FHH — доброкачественное заболевание, хотя при нем в зрелом возрасте наблюдается повышенная частота хондрокальциноза и панкреатитов [74].

Это состояние интересует клиницистов в аспекте дифференциальной диагностики причин первичного гиперпаратиреоза. Иногда изменения при FHH ошибочно трактуют как спорадический первичный гиперпаратиреоз и проводят паратиреоидэктомию. В послеоперационном периоде наблюдается транзиторное снижение уровня сывороточного кальция, однако в течение нескольких дней вновь развивается гиперкальциемия. В сложных случаях для дифференциальной диагностики необходимо генетическое исследование [75].

Можно выделить 3 основных типа FHH. FHH 1-го типа — самый частый вариант (до 65% случаев) [74], развивающийся вследствие инактивирующей мутации в гене кальцийчувствительного рецептора *CASR* (локус 3q21–24). *CASR* — рецептор, находящийся на плазматической мембране и экспрессирующийся преимущественно в околощитовидных железах и восходящем отделе петли

нефрона. Его основная роль — поддержание постоянного уровня кальция: при снижении концентрации последнего в межклеточной жидкости *CASR* запускает сигнальный каскад с участием белков G11, Gq и  $\beta$ -аррестина/AP2S1. Около 30% пробандов и семей с FHH не имеют мутаций в *CASR*, при этом у некоторых из них могут определяться мутации в гене *GNA11*, кодирующем Gq11, или гене *AP2S1*, кодирующем  $\sigma$ 2-субъединицу адапторсвязанного белкового комплекса 2 (adaptor-related protein complex 2,  $\sigma$ -2 subunit) [76]. Такие состояния получили название FHH 2-го и 3-го типов соответственно [74]. FHH 3-го типа протекает более тяжело, чем 1-й или 2-й типы, так как чаще развиваются клинические симптомы гиперкальциемии (20%), снижение минимальной подавляющей концентрации (50%), а также когнитивные и поведенческие нарушения (75%) [74]. Более того, FHH 3-го типа характеризуется более выраженными отклонениями в биохимических параметрах в виде тяжелой гиперкальциемии, гиперкальциурии и гипермагниемии.

#### Тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз (Neonatal severe PHPT, NSHPT)

Тяжелый неонатальный первичный гиперпаратиреоз (OMIM # 239200) — жизнеугрожающее состояние, характеризующееся тяжелой гиперкальциемией, значительным повышением уровня паратиреоидного гормона, переломами ребер, респираторным дистрессом, гипотонией и значительным увеличением околощитовидных желез [74, 75, 77].

Чаще всего заболевание диагностируется на первой неделе жизни и ассоциировано с высокой смертностью при отсутствии своевременного лечения. Причиной заболевания являются гомозиготная или гетерозиготная инактивирующая мутация в гене *CASR*. Недостаток адекватно функционирующих *CASR* приводит к повышению паратиреоидного гормона, тяжелой гиперкальциемии и поражению костей. При послеродовом наблюдении в течение 17 мес состояние стабилизируется за счет нормально функционирующих *CASR*, а клиническая картина начинает соответствовать FHH [74]. Поэтому существует предположение, что NSHPT может быть тяжелым проявлением FHH у новорожденных.

В то же время FHH и NSHPT нельзя считать в полной мере вариантами наследственного первичного гиперпаратиреоза, поскольку они связаны преимущественно не с патологией околощитовидных желез, а с дефектом *CASR*. Гиперпродукция паратиреоидного гормона и гиперплазия околощитовидных желез в этих случаях носят вторичный характер.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз является одним из самых частых эндокринных заболеваний, и в рутинной практике врачи преимущественно сталкиваются с его спорадическими формами. В то же время первичный гиперпаратиреоз может являться компонентом различных наследственных синдромов и, более того, быть их первым проявлением.

Дифференциальная диагностика, а также ответ на вопрос, является ли первичный гиперпаратиреоз компонентом генетически детерминированного синдрома

или спорадическим заболеванием у пациента молодого возраста, часто представляют большие трудности. Своевременное подтверждение наследственной природы опухолей околощитовидных желез важно для пациента и его родственников первой линии родства, так как в значительной степени определяет клиническую картину заболевания и возможные коморбидные состояния. В случае подтверждения наследственной природы существует высокая вероятность рецидива первичного гиперпаратиреоза после паратиреоидэктомии, присоединения других эндокринных и неэндокринных опухолей, ассоциированных с повышенной заболеваемостью и смертностью пациентов, поэтому крайне важным остается регулярный пожизненный скрининг.

Учитывая, что первичный гиперпаратиреоз является одним из наиболее ранних и частых проявлений описанных синдромов, активное выявление лиц с данной патологией, а также комплексное клиничко-функциональное и молекулярно-генетическое обследование родственников первой линии родства позволит увеличить процент выявления клинически не выраженного носительства патогенных мутаций и своевременно информировать этих

пациентов о риске передачи мутации или болезни детям, своевременно выявить те или иные компоненты синдрома и скорректировать тактику ведения этих больных.

Несмотря на относительную редкость наследственных форм первичного гиперпаратиреоза, настороженность в их отношении крайне важна для выбора правильной тактики обследования, лечения и ведения как самого пациента, так членов его семьи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118051590057-2.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в написание текста рукописи, прочли и одобрили рукопись до публикации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2389–2397. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr1106636>
- Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:40–51. doi: <https://doi.org/10.1159/000491037>
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658–5671. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070>
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):2–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism — a consensus report of the european society of endocrine surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867–886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
- Huang J, Gurung B, Wan B, et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. *Nature*. 2012;482(7386):542–546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10806>
- Wu T, Hua X. Menin represses tumorigenesis via repressing cell proliferation. *Am J Cancer Res*. 2011;1(6):726–739.
- Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349–359. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4>
- Pardi E, Borsari S, Saponaro F, et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186485. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186485>
- Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, et al. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet*. 2013;22(10):1940–1948. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt039>
- Bartsch DK, Slater EP, Albers M, et al. Higher risk of aggressive pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients with MEN1 mutations affecting the CHES1 interacting MENIN domain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2387–2391. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4432>
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990–3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т.62. — №6. — С. 40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of endocrinology*. 2016;62(6):40–77. (In Russ).] doi: [10.14341/probl201662640-77](https://doi.org/10.14341/probl201662640-77)
- Wu Y, Gao L, Guo X, et al. Pituitary adenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a single-center experience in China. *Pituitary*. 2019;22(2):113–123. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00939-x>
- Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):457–465. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- Jensen RT, Norton JA. Treatment of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia Type 1: some clarity but continued controversy. *Pancreas*. 2017;46(5):589–594. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000825>
- 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;24(8):1404–1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
- 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;115(8):509–517. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-970160>
- Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des tumeurs endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568–1577. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659>
- 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. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of endocrinology*. 2016;62(2):4–11. (In Russ).] doi: [10.14341/probl20166224-11](https://doi.org/10.14341/probl20166224-11)

21. Ростомьян Л.Г. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 22 с. [Rostomyan LG. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 1 tipa: rasprostranennost' sredi patsientov s pervichnym giperparatireozom, klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie kharakteristiki. [dissertation abstract] Moscow; 2011. 22 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004856663>. Ссылка активна на 21.02.2020.
22. Keutgen XM, Nilubol N, Agarwal S, et al. Reoperative surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 associated primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):701–707. doi: 10.1245/s10434-016-5467-x.
23. 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;34(6):1294–1298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0388-5>
24. Starker LF, Akerström T, Long WD, 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;3(1-2):44–51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-011-0100-8>
25. Roijers JF, de Wit MJ, van der Luijt RB, et al. Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(6):487–492. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00664.x>
26. Cardinal JW, 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;42(1):69–74. doi: 10.1136/jmg.2003.017319
27. Lairmore TC, Piersall LD, DeBenedetti MK, et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Ann Surg*. 2004;239(5):637–645. doi: 10.1097/01.sla.0000124383.98416.8d
28. Goudet P, Murat A, Binquet C, 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 J Surg*. 2010;34(2):249–255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0290-1>
29. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism: clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:50. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-50>
30. Pieterman CR, van Hulsteyn LT, den Heijer M, et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg*. 2012;255(6):1171–1178. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824c5145>
31. Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, et al. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2014;156(6):1326–1334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.006>
32. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK, et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2003;134(6):858–864. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(03\)00406-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(03)00406-9)
33. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg*. 2011;35(9):1993–2005. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1068-9>
34. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 2005;140(4):374–382. doi: 10.1001/archsurg.140.4.374
35. Salmeron MD, Gonzalez JM, Sancho Insenser J, et al. Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1. *World J Surg*. 2010;34(6):1325–1331. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0605-2>
36. Goudet P, Cougard P, Vergès B, et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from groupe d'etude des néoplasies endocriniennes multiples study group. *World J Surg*. 2001;25(7):886–890. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0046-z>
37. Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Rios A, et al. Primary hyperparathyroidism associated with MEN 1: Experience in 71 cases. *Cir Esp*. 2018;96(10):627–633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.014>
38. Powell AC, Alexander HR, Pingpank JF, et al. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008;144(6):878–883. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.031>
39. Versnick M, Popadich A, Sidhu S, et al. Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1-primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2013;154(1):101–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.03.004>
40. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения // Альманах клинической медицины. — 2016. — Т.44. — №4. — С. 477–492. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(4):477–492. (In Russ).] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
41. Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, et al. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):20–26. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12108>
42. Giusti F, Cianferotti L, Gronchi G, et al. Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1). *Endocrine*. 2016;52(3):495–506. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0696-5>
43. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol*. 2012;2012:705036. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/705036>
44. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Endocrinol*. 2013;16(1):69–74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.003>
45. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):192–202. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.11>
46. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
47. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
48. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, et al. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2009;56(7):827–841. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-204>
49. Moley JF, Skinner M, Gillanders WE, et al. Management of the parathyroid glands during preventive thyroidectomy in patients with multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg*. 2015;262(4):641–646. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001464>
50. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggekow H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(42):15558–15563. doi: 10.1073/pnas.0603877103
51. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
52. Alevizaki M, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasias: advances and challenges for the future. *J Intern Med*. 2009;266(1):1–4. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02108.x>
53. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1826–1834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2083>
54. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3321–3325. doi: 10.1210/jc.2006-2843
55. Molatore S, Marinoni I, Lee M, et al. A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: clinical, genetic and functional characterization. *Hum Mutat*. 2010;31(11):E1825–E1835. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21354>



56. de Laat JM, van der Lijst RB, Pieterman CR, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med*. 2016;14(1):182. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0708-1>
57. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63–78. doi: <https://doi.org/10.1159/000345670>
58. Crona J, Gustavsson T, Norlén O, et al. Somatic mutations and genetic heterogeneity at the CDKN1B locus in small intestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1428–435. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4351-9>
59. Van der Tuin K, Tops CM, Adank MA, et al. CDC73-related disorders: clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12):4534–4540. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01249>
60. 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. 136–145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):136–145. (In Russ).] doi: [10.14341/serg20173136-145](https://doi.org/10.14341/serg20173136-145)
61. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88(12):2887. doi: [10.1002/1097-0142\(20000615\)88:12<2887::aid-cnrc32>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2887::aid-cnrc32>3.0.co;2-f)
62. Iacobone M, Barzon L, Porzionato A, et al. The extent of parathyroidectomy for HRPT2-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;145(2):250–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.06.027>
63. Iacobone M, Masi G, Barzon L, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(5):817–825. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0511-y>
64. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. pii: 16–0113. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0113>
65. Schulte KM, Talat N, Galata G, et al. Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1891–1897. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3530-z>
66. Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery*. 2014;156(5):1132–1144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.014>
67. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–1341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
68. Guan B, Welch JM, Sapp JC, et al. GCM2-activating mutations in familial isolated hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet*. 2016;99(5):1034–1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.018>
69. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*. 2017;38(12):1621–1648. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23337>
70. 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. [Mokrysheva NG, Lipatenkova AK, Krupinova YuA. Cancer parathyroid glands: etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2016;27(3):45–54. (In Russ).]
71. Kelly TG, Shattuck TM, Reyes-Mugica M, et al. Surveillance for early detection of aggressive parathyroid disease: carcinoma and atypical adenoma in familial isolated hyperparathyroidism associated with a germline HRPT2 mutation. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1666–1671. doi: [10.1359/jbmr.060702](https://doi.org/10.1359/jbmr.060702)
72. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):L29–30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4221>
73. Firek AF, Kao PC, Heath H. Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(3):541–546. doi: [10.1210/jcem-72-3-541](https://doi.org/10.1210/jcem-72-3-541)
74. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(3):R127–142. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-16-0124>
75. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):359–371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.007>
76. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet*. 2013;45(1):93–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2492>
77. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: A rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur J Med Genet*. 2016;59(4):227–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.02.001>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: [ann.gorbachewa@yandex.ru](mailto:ann.gorbachewa@yandex.ru), SPIN-код: 9815-7509, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>

**Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD];** e-mail: [a.lipatenkova@gmail.com](mailto:a.lipatenkova@gmail.com), SPIN-код: 8848-2660, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>

**Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];** e-mail: [nm70@mail.ru](mailto:nm70@mail.ru), SPIN-код: 5624-3875, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

## ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т.66. — №1. — С. 23-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Hereditary Syndromal and Nonsyndromal Forms of Primary Hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):23-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>