

СОЧЕТАНИЕ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ



© Е.О. Мамедова^{1*}, Е.Г. Пржиалковская¹, Л.Я. Рожинская¹, Э.А. Янар¹, И.С. Чугунов¹, А.А. Колодкина¹, Е.В. Васильев¹, А.Н. Тюльпак^{2,3}, Ж.Е. Белая¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сочетание эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) и первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) встречается редко, в литературе описаны единичные клинические случаи. Причины развития такого сочетания остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические и генетические особенности сочетания ЭГ и ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование, в котором проанализированы клинические признаки пациентов с сочетанием ЭГ и ПГПТ. Всем пациентам ранее проводилось молекулярно-генетическое исследование: секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* (n=10), высокопроизводительное параллельное секвенирование панели, включавшей гены *MEN1* и *CDKN1B* (n=3), полноэкзомное секвенирование (n=8).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включен 21 пациент (17 женщин и 4 мужчин): 17 — с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) и ПГПТ, 3 пациентки с синдромом Иценко-Кушинга (СИК) и ПГПТ и одна пациентка с АКТГ-эктопированным синдромом (АКТГ-ЭС) и ПГПТ. В группе пациентов с БИК и ПГПТ у 10 имелись мутации в гене *MEN1* (синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1)), у 7 не было выявлено мутаций (фенокопии МЭН-1). У пациентов с МЭН-1 дебют и БИК, и ПГПТ был в более молодом возрасте по сравнению с фенокопиями МЭН-1 (p=0,015 и p=0,0006). У 60% пациентов с МЭН-1 дебют БИК был в детском возрасте, и у всех детей БИК была первым проявлением синдрома. У 75% взрослых пациентов с МЭН-1 БИК была диагностирована после ПГПТ, тогда как у всех фенокопий МЭН-1 ПГПТ был диагностирован после или при обследовании по поводу БИК. У большинства пациентов с МЭН-1 имелись также гастро-энтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО), у части — НЭО легких, у пациентов с фенокопиями МЭН-1 НЭО отсутствовали. У одной пациентки с СИК (двустороннее поражение надпочечников) и ПГПТ была выявлена мутация в гене *ARMC5*. У пациентки с АКТГ-ЭС и ПГПТ мутаций не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сочетание ЭГ и ПГПТ чаще встречается у женщин. У детей с МЭН-1 и у фенокопий МЭН-1 первым проявлением синдрома чаще является БИК, а ПГПТ диагностируют случайно в ходе обследования, тогда как у взрослых пациентов с МЭН-1 первым проявлением чаще является ПГПТ. Причинами сочетания двух опухолевых эндокринных заболеваний могут быть мутации в гене *MEN1*, а в случае СИК и ПГПТ — возможно, в гене *ARMC5*, однако в большинстве случаев причина остается неясной. Выяснение причин сочетанного развития ЭГ и ПГПТ может расширить представления о механизмах развития эндокринных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенный гиперкортицизм; болезнь Иценко-Кушинга; синдром Иценко-Кушинга; АКТГ-эктопированный синдром; первичный гиперпаратиреоз; *MEN1*; *ARMC5*.

A COMBINATION OF ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS

© Elizaveta O. Mamedova^{1*}, Elena G. Przhiyalkovskaya¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Eda A. Yanar¹, Igor S. Chugunov¹, Anna A. Kolodkina¹, Evgeny V. Vasilyev¹, Anatoly N. Tiulpakov^{2,3}, Zhanna E. Belaya¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: A combination of endogenous hypercortisolism and primary hyperparathyroidism (PHPT) occurs rarely, few clinical cases are described in the literature. The causes of the development of such combination are poorly investigated.

AIM: To study clinical and genetic characteristics of a combination of endogenous hypercortisolism and PHPT.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, single-center, cross-sectional, observational study was performed. Clinical characteristics of patients with a combination of endogenous hypercortisolism and PHPT were analyzed. All patients had previously undergone genetic testing as follows: *MEN1* Sanger sequencing (n=10), next-generation sequencing of a panel of genes including *MEN1* and *CDKN1B* (n=3), whole-exome sequencing (n=8).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: 21 patients (17 females, 4 males) were included in the study: 17 with Cushing's disease (CD) and PHPT, 3 patients with Cushing's syndrome (CS) and PHPT, and one patient with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) and PHPT. Among patients with CD and PHPT ten had *MEN1* mutations (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1)), and seven did not have *MEN1* mutations (*MEN1* phenocopies). In patients with *MEN1* the debut of both CD and PHPT occurred at younger age in comparison to *MEN1* phenocopies ($p=0,015$ and $p=0,0006$). In 60% of *MEN1* CD occurred in infancy, and in all children CD was the first manifestation. In 75% of adult *MEN1* patients CD was diagnosed after PHPT, whereas in all *MEN1* phenocopies PHPT was diagnosed after or during investigation with regard to CD. The majority of *MEN1* patients also had gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (NETs), and some had lung NETs, whereas patients with *MEN1* phenocopies did not have NETs. One patient with CS (bilateral lesions) and PHPT had *ARMC5* mutation. In a patient with ACTH-ES and PHPT no mutations were found.

CONCLUSION: A combination of endogenous hypercortisolism and PHPT occurs more frequently in females. In children with *MEN1* and in *MEN1* phenocopies the first manifestation is more frequently CD, while PHPT is diagnosed accidentally during evaluation, whereas in adults with *MEN1* the first manifestation is more frequently PHPT. *MEN1* mutations can be the cause of a combination of these two endocrine tumor diseases, and, possibly, *ARMC5* mutations in cases of CS and PHPT, though in the majority of cases the cause remains unknown. Identification of causes of endogenous hypercortisolism and PHPT co-occurrence can expand our understanding of the mechanisms of endocrine tumor development.

KEYWORDS: endogenous hypercortisolism; Cushing's disease; Cushing's syndrome; ACTH-ectopic syndrome; primary hyperparathyroidism; *MEN1*; *ARMC5*.

ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) — редкое заболевание, обусловленное длительным воздействием на организм избыточного количества кортикостероидов, в этиологической структуре которого преобладают АКТГ (адренокортикотропный гормон)-зависимые формы (болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — 60–70%, АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) — 5–10%), тогда как первичное поражение надпочечников (синдром Иценко-Кушинга, СИК) составляет 20–30% [1]. В структуре СИК выделяют одностороннее (аденома надпочечника (75–90%) или адренокортикальный рак (<5%)) и двустороннее поражение надпочечников (10%) [2]. Двустороннюю гиперплазию надпочечников в зависимости от размера узлов подразделяют на микро- и макронодулярную, к последней относят первичную двустороннюю макронодулярную гиперплазию надпочечников (ПДМГН) [3]. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, обусловленное формированием очага хронической гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) (в 85% случаев — вследствие аденомы одной околощитовидной железы (ОЩЖ), в 15% случаев — аденомы/гиперплазии нескольких ОЩЖ, менее 1% случаев — карциномы ОЩЖ) [4]. К синдромам, в рамках которых могут одновременно возникать и ЭГ, и ПГПТ, относятся синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) (как АКТГ-зависимые, так и АКТГ-независимые формы) [5] и синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4) (только БИК) [6]. Синдром МЭН-1, проявляющийся сочетанным развитием ПГПТ, аденом гипофиза и гастро-энтеро-панкреатических нейроэндокринных опухолей (НЭО), возникает в результате герминальных мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*. Клинический диагноз синдрома основывается на сочетании минимум двух из трех вышеперечисленных опухолей и должен быть подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования [7, 8]. Случаи сочетания минимум двух МЭН-1-ассоциированных опухолей у одного пациента при отсутствии мутации в гене *MEN1* обозначаются как фенокопии МЭН-1. У таких пациентов чаще встречается сочетание аденом

гипофиза и ПГПТ, а среди аденом гипофиза преобладают соматотропиномы [9]. Синдром МЭН-4 является фенокопией МЭН-1, поскольку клинические проявления синдромов во многом схожи, но его причиной являются герминальные мутации в гене *CDKN1B* [6, 9]. Кроме того, описано несколько случаев сочетания ПДМГН и ПГПТ у пациентов с мутациями в гене *ARMC5* [10–12]. Другие причины сочетания ЭГ и ПГПТ у одного пациента в настоящее время неизвестны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических и генетических особенностей пациентов с сочетанием ЭГ и ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, отделение нейроэндокринологии и остеопатий, с 2022 г. — отделение нейроэндокринологии и отделения остеопороза и остеопатий, Институт детской эндокринологии.

Время исследования. Пациенты старше 18 лет — 2010–2025 гг., дети — 1992–2025 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: пациенты с сочетанием лабораторно подтвержденного ЭГ и ПГПТ.

Критерии включения: лабораторно подтвержденные диагнозы ЭГ и ПГПТ у лиц любого возраста, обоего пола.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Сплошной.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое одномоментное наблюдательное.

Методы

Из базы данных пациентов с генетически доказанным синдромом МЭН-1, состоящей на момент 2025 г. из 90 человек, отобрано 7, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Из базы данных пациентов с фенокопиями МЭН-1, состоящей из 76 пациентов с сочетанием аденомы гипофиза и ПГПТ, отобрано 7, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Из базы данных детей с БИК, состоящей из 131 пациента, отобрано 3, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Также в исследование включены 3 пациентки с СИК и ПГПТ, и 1 пациентка с сочетанием АКТГ-ЭС и ПГПТ.

Всем пациентам ранее проводилось молекулярно-генетическое исследование, на основании чего они были отнесены к группам генетически доказанного МЭН-1 и фенокопии МЭН-1, в следующем объеме: секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* ($n=10$); высокопроизводительное параллельное секвенирование (NGS) панели генов-кандидатов (Ion Torrent PGM, Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США), включавшей гены *AIP*, *CASR*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *GNAS*, *CDC73*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKAR1A*, *PRKCA*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* ($n=3$); полноэкзомное секвенирование (NextSeq550, Illumina, США) ($n=8$). Методология исследований описана нами ранее [4, 10]. Диагнозы ЭГ и ПГПТ устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями [13, 14]. Оценивались возраст на момент диагноза обоих заболеваний, данные топической диагностики, результаты лечения, данные гистологического исследования, наличие осложнений обоих заболеваний, наличие других опухолей.

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ TIBCO® Statistica™ Version 13.3. Для описания количественных признаков использовались медиана, 1-й и 3-й квартили, для описания качественных признаков — доли. Для сравнения количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, для качественных — точный двусторонний критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости меньше 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России от 26.06.2024 г., протокол №12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сочетание БИК и ПГПТ

Характеристика пациентов с сочетанием БИК и ПГПТ ($n=17$) представлена в таблице 1. В группе БИК и ПГПТ у 10 пациентов были выявлены мутации в гене *MEN1* (генетически подтвержденный МЭН-1), у 7 — не выявлены (фенокопии МЭН-1). У 14 пациентов были микроаденомы гипофиза, у одного — макроаденома гипофиза, у двух данные о размере аденомы исходно отсутствовали. Среди пациентов с МЭН-1 — 6 женского пола, 4 — мужского. У 6 (60%) дебют БИК был в детском возрасте (до 18 лет). Средний возраст на момент диагноза БИК составил

15,5 года [13; 33], на момент диагноза ПГПТ — 28 лет [18; 33]. У 4 пациентов БИК была диагностирована раньше ПГПТ, у 3 ПГПТ был диагностирован одновременно при обследовании по поводу БИК, у 3 пациентов ПГПТ был диагностирован раньше БИК. Среди пациентов с фенокопиями МЭН-1 ($n=7$, все — женщины) средний возраст на момент диагноза БИК составил 50,5 года [43; 57], на момент диагноза ПГПТ 56 лет [54; 59]. У всех пациенток с фенокопиями МЭН-1 БИК была либо первым проявлением синдрома, а ПГПТ был диагностирован позже, либо ПГПТ был выявлен случайно при обследовании по поводу БИК. Возраст диагноза БИК у пациентов с МЭН-1 и фенокопиями МЭН-1 статистически значимо отличался ($p=0,015$), также как и возраст диагноза ПГПТ ($p=0,0006$). У двух из четырех пациентов с МЭН-1 (пациенты 1.3 и 1.4) диагноз ЭГ был установлен лабораторно, на основании неоднократно зафиксированных повышений кортизола в слюне вечером, кортизола в крови вечером, кортизола в суточной моче и отсутствия подавления кортизола на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При этом явных клинических проявлений ЭГ у пациентов не было, на основании чего от проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии решили воздержаться. Кроме того, у одного пациента (1.4) имелось значимое повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, без клинических проявлений акромегалии. У одной пациентки (1.2) исходно была диагностирована пролактинома, а БИК манифестировала гораздо позже (клинический случай подробно описан ранее [15]). У 8 (80%) пациентов с МЭН-1 имелось поражение более одной ОЩЖ, тогда как у всех пациентов с фенокопиями МЭН-1 имелись солитарные образования ОЩЖ ($p=0,0023$). Также у 9 (90%) пациентов с МЭН-1 на момент включения в исследование имелись данные о наличии гастро-энтеро-панкреатических НЭО, у 4 пациентов — НЭО легких, тогда как у пациентов с фенокопиями МЭН-1 не было ни одного случая НЭО ($p=0,0004$). У одной пациентки с фенокопией МЭН-1 (2.1) был выявлен папиллярный рак щитовидной железы, у нее же выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *CDKN1A* (табл. 1). У всех пациентов имелись осложнения, при этом следует отметить, что остеопороз и мочекаменная болезнь могут быть одновременно осложнениями и ЭГ, и ПГПТ.

Сочетание СИК и ПГПТ

Характеристика трех пациенток с сочетанием СИК и ПГПТ представлена в таблице 2. У пациентки 3.1 ПГПТ был выявлен при случайном обследовании, и был первым диагностированным проявлением синдрома. Объемное образование надпочечника было выявлено также при случайном обследовании, и при оценке гормонального статуса был подтвержден диагноз АКТГ-независимого ЭГ. У нее был выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *TP53* (табл. 2). У пациентки 3.2 ПГПТ был выявлен случайно в ходе обследования по поводу ЭГ. У обеих пациенток не было подозрительного в отношении МЭН-1 семейного анамнеза и не было других опухолей. У пациентки 3.3 с сочетанием ПДМГН и ПГПТ выявлена мутация в гене *ARMC5*, клинический случай описан нами ранее [10]. За период наблюдения после публикации статьи пациентка была прооперирована по поводу ПГПТ в возрасте 44 лет (по гистологии — аденома), с достижением ремиссии ПГПТ.

Таблица 1. Характеристика пациентов с БИК и ПГПТ

Синдром МЭН-1														
Пациент	Пол	БИК						ПГПТ			Осложнения	Другие опухоли (лечение)	Генетическое исследование, результат	
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сканирование)	Лечение				Гистология
1.1	Ж	33	Микро	АКТГ	ТА, ЛТ	Н/д	Нет	33	Образования левых верхней и нижней, правой и правой верхней ОЩЖ	Удаление трех аденом ОЩЖ	Аденомы	Нет (эктопированные в средостение три образования ОЩЖ)	СД, АГ, ОП	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S8 правого легкого с mts в печень (ХТ) (ex. let.) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.332delG p.Gly111Valfs*8 Патогенный
1.2**	Ж	42	Микро	ПРЛ/АКТГ	ТА	Аденома гипофиза	Да	39	Образования четырех ОЩЖ	Тотальная ПТЭ	Н/д	Да	СД, МКБ, ОП	• Гастроинтормы (хирургическое лечение) • НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (динамическое наблюдение) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.231C>A p.Tyr77* Патогенный
1.3	Ж	33	Микро	АКТГ	Нет***	-	Нет	28	Образования правой и левой верхних и правой нижней ОЩЖ	Двакратно ПТЭ (Удалены правая и левая верхние и правая нижняя ОЩЖ)	Н/д	Да	МКБ	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S1+2 левого легкого (хирургическое лечение) • Липома левой лопаточной области, нижней трети плеча Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.1561dupC p.Arg521Profs*15 Патогенный
1.4	М	39	Микро	ПРЛ/СТГ/АКТГ	Каберголин по поводу пролактиномы***	-	Нет	33	Образования правых верхней, нижней и левой верхней ОЩЖ	Удаление трех аденом ОЩЖ	Аденомы	Да	МКБ	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S6 правого легкого (хирургическое лечение) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_000244.3) c.202_206dupGCCCC p.Asp70Profs*51 Патогенный

Синдром МЭН-1															продолжение таблицы
Пациент	Пол	БИК						ПГПТ				Осложнения	Другие опухоли (печень)	Генетическое исследование, результат	
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы гипофиза (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сцинтиграфия с технетрином)	Лечение	Гистология				Ремиссия (да/нет)
1.5	Ж	11	Микро	АКТГ	ЛТ	Н/д	Да	18	Образования левой и правой верхней, правой нижней ОЩЖ	Тотальная паратиреоидэктомия с аутопересадкой фрагмента правой нижней ОЩЖ + удаление аденомы правой нижней ОЩЖ через 9 лет	Аденомы	Нет (эктопированные в средостение три образования ОЩЖ)	Вторичный гипотиреоз	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (дистальная резекция поджелудочной железы)	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) 1365+1-11delGTGAGGGACAG Патогенный
1.6	М	15	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза	Да	15	Образование правой нижней ОЩЖ	Наблюдение	-	-	Несахарный диабет	• НЭО поджелудочной железы, с гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида, панкреатического полипептида, глюкагона (радикальная корпорекудальная резекция поджелудочной железы)	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.1546delC: p.Arg516Glyfs*43 Патогенный
1.7	Ж	13	Микро	АКТГ	ТА+повторная ТА	Аденома гипофиза	Да	13	Образование левой верхней ОЩЖ	Наблюдение	-	-	Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, парциальный несахарный диабет. Гипогонадизм. Нормогонадотропная аменорея	-	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.1646del (p.Pro549Glnfs*10) Патогенный
1.8	М	15	Микро	АКТГ	Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям, протонотерапия	Н/д	Да	28	Образования левой верхней и левой нижней ОЩЖ	Двукратная ПТЭ	Аденомы	Да	ОП	Н/д	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.628_631delACAG p.S210fs*222 Патогенный
1.9	М	16	Микро	АКТГ	Двукратная протонотерапия	Н/д	Да	20	Образования четырех ОЩЖ	Субтотальная ПТЭ	Н/д	Да	МКБ, ОП	• НЭО поджелудочной железы (дистальная резекция поджелудочной железы)	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.548G>A p.Trp183* Патогенный

Синдром МЭН-1

Пациент	Пол	БИК						ПГПТ					Осложнения	Другие опухоли (печень)	Генетическое исследование, результат	
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сцинтиграфия)	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)				
1.10	Ж	13	Н/д	АКТГ	Транскраниальная аденома, ТА, ЛТ, двусторонняя адреналэктомия	Аденома гипофиза	Да	28	Образования правой верхней, левой нижней ОЦЖ	Двукратная ПТЭ	2 – н/д, 1 – аденома	Да	СД, АГ, ОП	• НЗО поджелудочной железы (аналогии соматостатина)	Полноэкзомное секвенирование (NM_001370259.2) с.248del p.Lei83Argfs*36 Вероятно патогенный	
Фенокопии МЭН-1																
2.1	Ж	56	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базо-фильных клеток	Да	56	Образование левой верхней ОЦЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток	Да	СД, АГ	• Папиллярный рак щитовидной железы T1aNM0 (хирургическое лечение)	NGS панели-генов-кандидатов Герминальный гетерозиготный вариант в гене CDKN1A (NM 001291549) с.452G>A p.Gys151Tyr ВНЗ	
2.2	Ж	56	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базо-фильных клеток	Да	56	Образование правой нижней ОЦЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток	Да	СД, АГ, ОП	Нет	NGS панели-генов-кандидатов Не обнаружено	
2.3	Ж	39	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из крупноклеточных клеток	Да	40	Образование правой нижней ОЦЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток	Да	СД, АГ, ОП, гипокальемия	Нет	Полноэкзомное секвенирование Не обнаружено	
2.4	Ж	59	Макро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базо-фильных клеток	Да	59	Образование левой верхней ОЦЖ	Не оперирована	-	Нет	СД, АГ, ОП	Нет	Полноэкзомное секвенирование Не обнаружено	
2.5	Ж	41	Микро	АКТГ	ЛТ	Н/д	Да	67	Образование левой верхней ОЦЖ	Не оперирована	-	Нет	СД, АГ, ИБС, ИМ, МКБ	Нет	Полноэкзомное секвенирование Не обнаружено	
2.6	Ж	45	Н/д	АКТГ	2 ТА, ЛТ	Н/д	Да	57	Образование правой верхней ОЦЖ	ПТЭ	Гиперплазия ОЦЖ	Да	АГ	Нет	NGS панели-генов-кандидатов Не обнаружено	
2.7	Ж	45	Микро	АКТГ	2 ТА, ЛТ	Опухоль гипофиза не обнаружена	Нет	54	Образование правой нижней ОЦЖ	Не оперирована	-	Нет	СД, АГ, ОП, ОНМК	Нет	Секвенирование по Сэнгеру гена MEN1 Не обнаружено	

Примечания: * — лабораторно; ** — исходно у пациентки в 20 лет диагностирована пролактиннома, проводилась ТА; данные указаны на момент диагностики ЭГ (клинический случай подробно описан в статье [15]); ***** — динамическое наблюдение по поводу БИК ввиду отсутствия явных клинических проявлений ЭГ; Ж — мужчина, М — женщина, М — микроаденома гипофиза (<1 см), макро — макроаденома гипофиза (>1 см), NG5 — высокопроизводительное параллельное секвенирование, АГ — артериальная гипертензия, АКГП — адренокортикотропный гормон, БМК — болезнь Иценко-Кушинга, ВНЗ — вариант с неопределенной клинической значимостью, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛТ — лучевая терапия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, Н/Д — нет данных, НЗО — нейроэндокринная опухоль, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОП — остеопороз, ОЩЖ — околощитовидные железы, ППГП — первичный гиперпаратиреоз, ПРП — пролактин, ПТЭГ — паратиреоидэктомия, СД — сахарный диабет, СГП — соматотропный гормон, ТА — трансазальная аденомэктомия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХТ — химиотерапия.

Таблица 2. Характеристика пациентов с СИК и ПППТ

Пациент	Пол	СИК					ПППТ					Осложнения	Другие опухоли (лечение)	Генетическое исследование, результат
		Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (МСКТ)	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сканирование с технетрином)	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)			
3.1	Ж	33	Образование левого НП 2,4х2,6х2,6 мм, неоднородной структуры, плотностью в нативную фазу от -21 до 48 HU	Левосторонняя адреналэктомия	Светлолеточная аденома	Да	41	Объемное образование правой нижней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома	Нет (сохраняется образование в той же локализации)	Нет		Полноэкзомное секвенирование Герминальный гетерозиготный вариант в гене <i>TP53</i> (NM_000546.6) c.472C>T (p.Arg158Cys) ВНЗ Вариант встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0.0007959% Вариант расположен в неконсервативной позиции.
3.2	Ж	52	Образование левого НП 41х32х46 мм. Плотность по фазам: нативная-артериальная-венозная-отсроченная: 36-68-88-61 HU Узелковая гиперплазия правого НП	Левосторонняя адреналэктомия	Не представлена	Да	53	Объемное образование левой верхней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома	Да	Гипокалиемия, МКБ (микролиты)	Нет	Полноэкзомное секвенирование Не обнаружено
3.3	Ж	37	Правый НП резко увеличен в размерах до 8,7х3,2х3,3 см, за счет множественных кистозидных образований до 3,0 см, плотностью в пределах 25-28 HU Левый НП размерами 6,4*2,3*2,7 см неправильной формы за счет аналогичных кистозных изменений диаметром 1,8-2,5 см, плотностью 17-26 HU	Двусторонняя адреналэктомия	ПДМГН	Да	37	Объемное образование правой верхней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома	Да	МКБ (микролиты)	Нет	Полноэкзомное секвенирование Герминальный гетерозиготный вариант в экзоне 6 гена <i>ARMC5</i> (NM_001105247) c.2692C>T p.Arg898Trp Патогенный

Примечания: ВНЗ — вариант с неопределенной клинической значимостью; Ж — женщина; М — мужчина; МКБ — мочекаменная болезнь; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; НП — надпочечник; ОЩЖ — околощитовидные железы; СИК — синдром Иценко-Кушинга; ПППТ — первичный гиперпаратиреоз; ПДМГН — первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников; ПТЭ — паратиреоидэктомия.

Пациентка с сочетанием АКТГ-ЭС и ПГПТ

У пациентки в возрасте 62 лет был диагностирован ЭГ тяжелого течения (кортизол в крови вечером 1468 нмоль/л (64–327), кортизол слюны вечером 162,2 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол в суточной моче 2365,5 нмоль/сут (100–379), АКТГ утром 98,89 пг/мл (7,2–63,3), АКТГ вечером 86,06 пг/мл (2–25,5)). По МСКТ органов грудной клетки в корне левого легкого выявлено округлое образование размерами 31x29x35 мм, плотностью по фазам сканирования 40-40-165-60 HU (нативная-артериальная-венозная-отсроченная), с четкими ровными контурами, выражено деформирующее верхнедолевой и субсегментарные бронхи верхней доли левого легкого. Также на МСКТ паразофагеально справа выявлено образование овальной формы размерами 21x16x23 мм, с четкими ровными контурами, плотностью по фазам сканирования 40-40-170-60 HU. Паратрахеально справа отмечена структура овальной формы с четкими контурами размерами 7,5x3,5 мм, плотностью по фазам сканирования 26-65-225-45 HU. Из осложнений выявлены сахарный диабет, артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и остеопороз. Пациентке проведена верхняя лобэктомия слева с медиастинальной лимфодиссекцией, по гистологии — НЭО cT2aN0M0. После операции лабораторно достигнута ремиссия ЭГ, однако сохранялся увеличенный паратрахеальный лимфоузел справа, пациентке назначены аналоги соматостатина длительного действия. Одновременно с ЭГ диагностирован ПГПТ (кальций общий 3,23 ммоль/л (2,15–2,55), паратгормон 525 пг/мл (15–65)). После лечения ЭГ пациентке проведено удаление образования правой верхней ОЩЖ, при гистологическом исследовании — онкоцитарная аденома ОЩЖ. После операции достигнута ремиссия ПГПТ. Пациентке проведено полноэкзомное секвенирование, по результатам которого патогенных вариантов не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание ЭГ и ПГПТ встречается достаточно редко. Первые предположения о возможном сочетании этих двух состояний были выдвинуты в начале — первой половине XX века (описано около 8 случаев) [цитируется по 16], однако подробное клинико-лабораторное описание двух пациентов было сделано Raker и соавт. в 1962 г. [16]. Они описали двух женщин 43 и 23 лет, соответственно с сочетанием СИК вследствие двусторонней нодулярной гиперплазии надпочечников и ПГПТ вследствие 5-см аденомы ОЩЖ, расположенной позади дуги аорты, и сочетанием СИК вследствие гиперплазии левого надпочечника и ПГПТ вследствие аденомы левой ОЩЖ большого размера [16]. В доступной литературе на английском языке описаны единичные случаи сочетания СИК и ПГПТ [17–19]. Сочетание БИК и ПГПТ исторически было описано в рамках синдрома МЭН-1 [20, 21].

В исследовании Simonds и соавт. были проанализированы характеристики 19 пациентов с МЭН-1 и ЭГ (8 мужчин, 11 женщин); пациенты были набраны ретроспективно за около 40-летний период и отобраны среди 120 пациентов с МЭН-1 [22]. Из них этиология

заболевания была установлена у 14 — 11 БИК и 3 СИК. Средний возраст на момент установки диагноза ЭГ составил 36±15,9 года. Среди пациентов с БИК было три ребенка с возрастом на момент дебюта заболевания 10, 14 и 15 лет. У 3 из 11 пациентов с БИК (27%) при хирургическом вмешательстве были обнаружены дополнительно гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза, что встречается в 10 раз реже при спорадической БИК. У 2 из 3 пациентов с СИК был адренокортикальный рак [22]. Позднее Simonds в своем обзоре суммировал основные характеристики ЭГ в рамках МЭН-1 [5]. Примечательно, что БИК в рамках МЭН-1 может быть первым проявлением синдрома у детей и подростков: в обзоре представлены характеристики 10 таких пациентов, описанных в литературе [5]. В российской работе Янар Э.А. среди 35 детей и подростков с БИК у 4 (11%) были выявлены мутации в гене *MEN1* [23]. У 40% пациентов с МЭН-1 имеются образования надпочечников, но большинство из них являются гормонально-неактивными [7]. В работе Wang и соавт. было показано, что среди пациентов с МЭН-1, имевших образования надпочечников, у 25% был ЭГ [24]. АКТГ-ЭС у пациентов с МЭН-1 встречается крайне редко и описан в зарубежной литературе только вследствие карциноидов тимуса, имеющих в большинстве случаев агрессивное течение, а к факторам риска относят мужской пол и курение [25–28]. В российской литературе описан случай клинического МЭН-1 (без генетической верификации) с АКТГ-ЭС вследствие АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы [29].

Синдром МЭН-4 часто обозначают как фенокопию синдрома МЭН-1, поскольку клиническая картина обоих синдромов схожа [30], однако МЭН-4 встречается гораздо реже МЭН-1 [6]. Среди описанных в литературе 48 пациентов с МЭН-4 с мутациями в гене *CDKN1B* у 7 была диагностирована БИК, при этом у двух БИК сочеталась с ПГПТ (возраст 37 и 46 лет момент диагноза БИК и 36 и 47 лет на момент диагноза ПГПТ соответственно), а остальные 5 пациентов были дети с БИК [6]. Таким образом, МЭН-4 может быть еще одной причиной БИК в детском возрасте [31].

В нашем исследовании распределение АКТГ-зависимых и независимых форм ЭГ в целом соответствовало популяционным. Возраст дебюта БИК был ниже у пациентов с МЭН-1 по сравнению с фенокопиями МЭН-1. Учитывая данные Янар Э.А., можно сделать вывод, что дебют БИК в детском и подростковом возрасте требует исключения синдрома МЭН-1, а учитывая данные литературы — и МЭН-4. Примечательно, что в нашей выборке у двух пациентов с МЭН-1 ЭГ не проявлял себя клинически, а в одном случае имела место трансформация пролактиномы в кортикотропиному. В нашем исследовании не было выявлено ни одного пациента с мутацией в гене *CDKN1B*, что подчеркивает редкость МЭН-4. Также мы не выявили ни одного пациента с МЭН-1 и СИК. У единственной пациентки с АКТГ-ЭС и ПГПТ также не было выявлено мутаций в *MEN1*, однако, как отмечено выше, в литературе АКТГ-ЭС в рамках МЭН-1 встречался только вследствие карциноидов тимуса и, возможно, феохромоцитомы. Примечательно, что у единственной пациентки с фенокопией МЭН-1

и вариантом с неопределенной клинической значимостью в гене *CDKN1A* также был выявлен папиллярный рак щитовидной железы, однако является ли этот вариант причиной развития всех трех опухолей, неясно. Мутации в гене *TP53* приводят к развитию синдрома Ли-Фраумени, характеризующимся развитием аденокарциномы, аденокарциномы молочной железы, колоректального рака, сарком и др., в том числе в молодом возрасте [32], однако у пациентки 3.1, у которой был выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *TP53*, отсутствуют другие опухоли, характерные для этого синдрома.

В 2019 г. нами была описана пациентка с сочетанием первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников и ПГПТ, и мутацией в гене *ARMC5* [10]. В статье Gagliardi и соавт. у одного пациента с ПДМГН (семейная форма) и мутацией в гене *ARMC5* был выявлен ПГПТ, однако соматических мутаций в гене *ARMC5* в ткани аденомы ОЩЖ выявлено не было [33]. В литературе описан еще один случай сочетания ПДМГН вследствие мутации в *ARMC5* и атипично расположенной около дуги аорты аденомы ОЩЖ, однако хирургическое лечение ПГПТ не проводилось [34]. Нашими коллегами также описан случай сочетания ПДМГН и ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ и рецидивом ПГПТ после хирургического лечения, однако при полноэкзомном секвенировании патогенных вариантов не выявлено [35]. С учетом, что у пациентов с мутациями в *ARMC5* описано также развитие менингиом и акромегалии [33], не исключено, что эти мутации предрасполагают к развитию множественных опухолей. Приводят ли мутации в *ARMC5* к развитию ПГПТ, в настоящее время неизвестно.

Одной из предполагаемых причин развития множественных опухолей без выявленных мутаций может быть подавление экспрессии или нарушение регуляции экспрессии генов, ассоциированных с синдромом МЭН-1, в частности на уровне посттрансляционной регуляции вследствие изменения экспрессии микроРНК [36, 37]. Так, при сравнении профиля микроРНК периферической крови пациентов с генетически подтвержденным МЭН-1 и его фенотипами было выявлено четкое разделение этих заболеваний по спектру микроРНК, исследованных методом NGS, которое было верифицировано и менее чувствительной ПЦР в реальном времени, при этом были выявлены различия по микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии *CDKN1B* [38]. В других исследованиях были выявлены микроРНК, влияющие на экспрессию *MEN1* [39, 40].

С 1980-х гг. изучалась возможная взаимосвязь между АКТГ/кортизолом и ПТГ/фосфорно-кальциевым обменом. Так, в работе Kohri и соавт. вводили 1 мг АКТГ 6 пациентам с ПГПТ, 6 пациентам с мочекаменной болезнью и 5 здоровым контролям. Через 2 часа после инъекции уровень кальция в крови статистически значимо стал выше у пациентов с ПГПТ, но не в двух других группах. Уровень ПТГ после инъекции вырос во всех трех группах. При добавлении АКТГ к культуре клеток из аденомы ОЩЖ концентрация кальция в этой культу-

ре возрастала. Авторы предположили, что АКТГ может влиять на клетки ОЩЖ [41]. Abou-Samra и соавт. показали, что ПТГ может стимулировать выработку АКТГ на клеточной линии кортикотрофов морской свинки AtT [42]. Nakayama и соавт. продемонстрировали, что паратгормон-подобный пептид стимулирует выработку АКТГ гипофизом кур [43].

Известно, что среди фенотипов МЭН-1 преобладают сочетания соматотропином и ПГПТ [8, 9]. В работе Nachtigal и соавт. было продемонстрировано, что среди пациентов с акромегалией клиническое сочетание соматотропиномы и ПГПТ без мутации в гене *MEN1* встречается в 6,1% случаев (22 из 362), и у этих пациентов повышен риск других новообразований по сравнению с изолированной акромегалией [44]. Авторы предполагают, что сочетание акромегалии и ПГПТ является отдельным состоянием, которое нельзя объяснить избыточным воздействием гормона роста на ОЩЖ, и причины развития которого требуют дальнейшего изучения [44]. Является ли сочетание ЭГ и ПГПТ отдельной нозологической единицей и оба заболевания развиваются вследствие общих механизмов, или это сочетание является случайным, а также в какой последовательности появляются оба заболевания, также требует изучения. Примечательно, что в большинстве случаев ЭГ был диагностирован ранее ПГПТ. Возможно, это связано с тем, что ЭГ ярко проявляет себя клинически, а остеопороз и мочекаменная болезнь могут быть клиническими проявлениями как ЭГ, так и ПГПТ, и только определение уровня кальция у пациентов с ЭГ позволяет диагностировать ПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ЭГ и ПГПТ у одного пациента может объясняться мутациями в генах *MEN1* (БИК и СИК) и *CDKN1B* (только БИК, по данным литературы). Могут ли мутации в гене *ARMC5* у пациентов с ПДМГН приводить к развитию ПГПТ, требует изучения. Всем пациентам с ЭГ рекомендуется хотя бы однократно определять уровень кальция в крови с целью не пропустить ПГПТ. Является ли большинство случаев сочетания БИК и ПГПТ, СИК (одностороннее поражение) и ПГПТ, и АКТГ-ЭС и ПГПТ случайным, или же в их основе лежат общие механизмы, почему это сочетание чаще затрагивает женщин, и почему чаще манифестирует с ЭГ, также требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ 24-15-00283

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т.61. — №2. — С. 55-77. [Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaja Zh. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endocrinologii*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
2. Lacroix A, Feelders R A, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9996):913-927. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
3. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):255-62. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.24>
4. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Воронкова И.А., Кузнецов С.Н., 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, Voronkova IA, Kuznetsov SN, et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):4-11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166224-11>
5. Simonds WF. Expressions of Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183297. Published 2023 Jun 20. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1183297>
6. Singeisen H, Renzulli MM, Pavlicev V, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4: a new member of the MEN family. *Endocr Connect*. 2023;12(2):e220411. Published 2023 Jan 24. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0411>
7. 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>
8. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Пржиляковская Е.Г., Васильев Е.В., и др. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №4. — С.4-10. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Przhialkovskaya EG, Vasilyev EV, et al. Phenocopies of multiple endocrine neoplasia type 1: role of the genes, associated with the development of pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):4-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166244-10>
9. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиляковская Е.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Тюльпак А.Н. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т.86. — №10. — С.87-91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Tyul'pakov AN. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Therapeutic Archive*. 2014;86(10):87-91. (In Russ.)]
10. Мамедова Е.О., Васильев Е.В., Петров В.М., Измайлова Н.С., Бурякина С.А., и др. Наследственный синдром Иценко-Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене *ARMC5*, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т.65. — №2. — С.89-94. [Mamedova EO, Vasilyev E, Petrov V.M, Izmailova NS, Buryakina SA, et al. Hereditary Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia due to *ARMC5* mutation with concomitant primary hyperparathyroidism: the first known case in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9712>
11. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. *ARMC5* mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1784-E1792. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1265>
12. Parikh S, Matthews J, Lubitz SE, Schneider S. SAT-193 Clinical Case of *ARMC5* Tumor Syndrome: A Rare Case of Cushing's Syndrome from Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Caused by *ARMC5* Mutation with Concomitant Presence of Meningiomas and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):SAT-193. Published 2020 May 8. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.662>
13. Клинические рекомендации «Болезнь Иценко-Кушинга». [Klinicheskie rekomendatsii «Bolezni Itsenko-Kushinga»] (in Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezni_itsenko-kushinga.pdf. Ссылка активна на 27.09.2025
14. Клинические рекомендации «Первичный гиперпаратиреоз» [Klinicheskie rekomendatsii «Pervichnii giperparatireoz»] (in Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/88_5. Ссылка активна на 27.09.2025
15. Рожинская Л.Я., Хандаева П.М., Луценко А.С., Лапшина А.М., Григорьев А.Ю., и др. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — №3. — С. 270-275. [Rozhinskaya LY, Khandaeva PM, Lutsenko AS, Lapshina AM, Grigor'ev AY, et al. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270-275 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275>
16. RAKER JW, HANNEMAN PH, GRAF WS. Coexisting primary hyperparathyroidism and Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962;22:273-280. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-22-3-273>
17. Tajima A, Kawabe K. Cushing's syndrome masked by primary hyperparathyroidism. *J Urol*. 1977;118(4):669-670. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58147-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58147-1)
18. Sawano S, Shishiba Y, Shimizu T, et al. Hyperparathyroidism associated with Cushing's syndrome due to an adrenal cortical adenoma. *Endocrinol Jpn*. 1990;37(2):255-260. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.37.255>
19. Newman C, Costello M, Casey M, et al. A case of adrenal Cushing's syndrome and primary hyperparathyroidism due to an atypical parathyroid adenoma. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211030160. Published 2021 Jul 31. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188211030160>
20. Feldman F, Mitchell W, Soll S. Psychosis, Cushing's syndrome and hyperparathyroidism. *Can Med Assoc J*. 1968;98(10):508-511
21. Miyagawa K, Ishibashi M, Kasuga M, Kanazawa Y, Yamaji T, Takaku F. Multiple endocrine neoplasia type I with Cushing's disease, primary hyperparathyroidism, and insulin-glucagonoma. *Cancer*. 1988;61(6):1232-1236. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880315\)61:6<1232::aid-cnrc2820610629>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880315)61:6<1232::aid-cnrc2820610629>3.0.co;2-4)
22. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):379-386. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x>
23. Янар Э.А. Эндогенный гиперкортицизм у детей: спектр стероидов, молекулярная генетика и топическая диагностика в персонализации лечения. Дис... канд.мед.наук. – Москва; 2023. [Yanar EA. *Endogennii giperkortitsizm u detei: spektr steroidov, molekulyarnaya genetika i topicheskaya diagnostika v personalizatsii lecheniya*. Dis...kand.med.nauk. – Moskva; 2023 (in Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/yanar_disser_0.pdf. Ссылка активна на 27.09.2025.
24. Wang W, Han R, Ye L, et al. Adrenocortical carcinoma in patients with MEN1: a kindred report and review of the literature. *Endocr Connect*. 2019;8(3):230-238. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0526>
25. Takagi J, Otake K, Morishita M, et al. Multiple endocrine neoplasia type I and Cushing's syndrome due to an aggressive ACTH producing thymic carcinoid. *Intern Med*. 2006;45(2):81-86. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1427>
26. Yano M, Fukai I, Kobayashi Y, et al. ACTH-secreting thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):366-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.07.084>
27. Ghazi AA, Dezfooli AA, Mohamadi F, et al. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract*. 2011;17(4):e92-e96. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11038.CR>
28. Li X, Su J, Zhao L, et al. Familial Cushing syndrome due to thymic carcinoids in a multiple endocrine neoplasia type 1 kindred. *Endocrine*. 2014;47(1):183-190. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0141-6>

29. Реброва Д.В., Григорова С.И., Ворохобина Н.В., Згода Е.А., Новокшенов К.Ю., и др. Редкий случай кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №5. — С.55-64. [Rebrova DV, Grigorova SI, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Novokshonov KYu, et al. Corticotropin-producing pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):55-64. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13260>
30. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2843>
31. Chasseloup F, Pankratz N, Lane J, et al. Germline CDKN1B Loss-of-Function Variants Cause Pediatric Cushing's Disease With or Without an MEN4 Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1983-2005. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa160>
32. Rana HQ, Clifford J, Hoang L, et al. Genotype-phenotype associations among panel-based TP53+ subjects. *Genet Med*. 2019;21(11):2478-2484. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0541-y>
33. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1784-E1792. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1265>
34. Parikh S, Matthews J, Lubitz SE, Schneider S. SAT-193 Clinical Case of ARMC5 Tumor Syndrome: A Rare Case of Cushing's Syndrome from Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Caused by ARMC5 Mutation with Concomitant Presence of Meningiomas and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):SAT-193. Published 2020 May 8. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.662>
35. Комшилова К.А., Черданова В.Р., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Платонова Н.В., и др. Опыт хирургического лечения морбидного ожирения у пациента с гиперкортицизмом и первичным гиперпаратиреозом: расстановка приоритетов. // *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(4):405-411. [Komshilova KA, Cheredanova VR, Ershova EV, Mazurina NV, Platonova NM, et al. Experience of surgical treatment of morbid obesity in a patient with hypercortisolism and primary hyperparathyroidism: prioritization. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):405-411. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/omet13143>
36. Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С.4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):4-12. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>
37. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа — возможные причины. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2024. — Т.8. — №9. — С.526-530. [Truhina DA, Mamedova EO, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Fenokopii sindroma mnozhestvennyh jendokrinnnyh neoplazij 1-go tipa — vozmozhnye prichiny. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2024;8(9):526-530. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-9-4>
38. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Никитин А.Г., Кошкин Ф.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Различия в экспрессии микроРНК в плазме крови у пациентов с генетически подтвержденным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа и их фенокопиями. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №6. — С.70-85. [Trukhina DA, Mamedova EO, Nikitin AG, Koshkin PA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Plasma miRNA expression in patients with genetically confirmed multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and its phenocopies. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):70-85. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13357>
39. Kooballal KG, Stokes VJ, Shariq OA, et al. miR-3156-5p is downregulated in serum of MEN1 patients and regulates expression of MORF4L2. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(10):557-568. Published 2022 Aug 4. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0045>
40. Luzi E, Marini F, Giusti F, Galli G, Cavalli L, Brandi ML. The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the «Knudson's second hit». *PLoS One*. 2012;7(6):e39767. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039767>
41. Kohri K, Kataoka K, Iguchi M, Yachiku S, Kurita T, Sonoda T. Relation between parathyroid hormone and adrenocorticotrophic hormone in primary hyperparathyroidism. *Urol Int*. 1984;39(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1159/000280932>
42. Abou-Samra AB, Jüppner H, Khalifa A, et al. Parathyroid hormone (PTH) stimulates adrenocorticotropin release in AtT-20 cells stably expressing a common receptor for PTH and PTH-related peptide. *Endocrinology*. 1993;132(2):801-805. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.132.2.7678801-20>
43. Nakayama H, Takahashi T, Oomatsu Y, Nakagawa-Mizuyachi K, Kawashima M. Parathyroid hormone-related peptide directly increases adrenocorticotrophic hormone secretion from the anterior pituitary in hens. *Poult Sci*. 2011;90(1):175-180. doi: <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00860>
44. Nachtigall LB, Guarda FJ, Lines KE, et al. Clinical MEN-1 Among a Large Cohort of Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):e2271-e2281. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa142>

Рукопись получена: 10.02.2026. Одобрена к публикации: 11.03.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: Irozhinskaya@gmail.com

Янар Эда Альперовна, к.м.н. [Eda A. Yanar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: edayanar@mail.ru

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; SPIN-код: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Рожинская Л.Я., Янар Э.А., Чугунов И.С., Колодкина А.А., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Сочетание эндогенного гиперкортицизма и первичного гиперпаратиреоза: клинические и генетические особенности // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Przhiyalkovskaya EG, Rozhinskaya LY, Yanar EA, Chugunov IS, Kolodkina AA, Vasilyev EV, Tiulpakov AN, Belaya ZE, Melnichenko GA. A combination of endogenous hypercortisolism and primary hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics. *Problems of endocrinology*. 2026;72(4):28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13741>