

52. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. №3. – P.236-244.  
53. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. №6. – P.1456-1460.  
54. Stanley M.A. Immune responses to human papillomavirus

// Vaccine. – 2006. – Vol. 24. – P.16-22.

55. Zur Hausen H., Ed Howley P.M., Salzman N.P. The papovaviridae. The papillomaviruses. – New York: Plenum, 1987.

56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2. №5. – P.342-350.

#### Информация об авторах:

Россталная Марианна Леонтьевна – младший научный сотрудник, г.Ташкент, 100207, Яшнабадский р-н, м-в Тузель-1-39, тел.: (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, e-mail: divanand@mail.ru; Порсохонова Дэля Фозыловна – д.м.н., старший научный сотрудник, тел.: (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Абидов Алишер Маглабходжаевич – к.м.н., главный врач, e-mail: abidali@mail.ru; Исмадова Юлдуз Назимовна – младший научный сотрудник, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

#### Information About the Authors:

Rosstalnaya Marianna L. – Junior Researcher of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, Tashkent, 100207, Yashnabadsky district, in m-Tuzel -1-39, tel. : (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Yakubovich Andrey I. – DM, Professor, Head of Department of Skin and Venereal Diseases of Irkutsk State Medical University, e-mail: divanand@mail.ru; Porsokhonova Delya F. – DM, Senior Researcher, Tashkent, 100047, st. Toy-Tepa, 2, Apt. 36, tel. : (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Abidov Alisher M. – PhD, chief physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, e-mail: abidali@mail.ru; Ismatova Yulduz N. – Junior Researcher, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2016  
УДК 616.43-006-008.6-039.42

### РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Семен Борисович Пинский<sup>1</sup>, Владимир Анатольевич Белобородов<sup>1</sup>,  
Юрий Климентьевич Батороев<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, <sup>2</sup>Иркутская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Наряду с общепризнанными синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН)-1, МЭН-2А и МЭН-2Б, на основе выявленных различных вариантов сочетаний эндокринных и неэндокринных опухолей разных локализаций, выявления генетической специфичности ряда известных ранее заболеваний позволило установить новые варианты и МЭН-подобные (MEN-like) формы наследственных заболеваний, генетическая природа которых была идентифицирована только в последние два десятилетия. Приводятся новые варианты наследственных синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомами гипофиза, их клинические проявления. Подчеркивается значение молекулярно-генетических исследований для улучшения их диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** синдром МЭН, первичный гиперпаратиреоз, опухоль гипофиза.

### RARE VARIANTS OF SYNDROME OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

S.B. Pinsky<sup>1</sup>, V.A. Beloborodov<sup>1</sup>, Y.K. Batoroev<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** Along with the generally recognized syndromes MEN-1, MEN-2A and MEN-2B, on the basis of the various options of identified combinations of endocrine and non-endocrine tumors of different localizations, identifying the genetic specificity of a number of previously known diseases allowed to establish new options and MEN-like forms of hereditary diseases, the genetic nature of which has been identified only in the last two decades. The new versions of hereditary syndromes, associated with primary hyperparathyroidism and pituitary adenomas, their clinical manifestation are presented. The importance of molecular genetics research to improve diagnosis and treatment is shown.

**Key words:** MEN syndrome, primary hyperparathyroidism, pituitary tumours.

Под синдромом множественная эндокринная неоплазия (МЭН) понимают группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и варибельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [9].

Эти заболевания ранее были известны под разными названиями: «множественный эндокринный аденоматоз», «эндокринный полиаденоматоз», «синдром множественных эндокринных опухолей». В последние

десятилетия названия этих заболеваний с общим терминологическим определением «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» стали общепризнанными.

Основу всех МЭН-синдромов составили два типа: МЭН-1 (синдром Вермера) и МЭН-2. Позднее, с учетом характерных особенностей клинических проявлений, были выделены 2 сходных, описанных ранее самостоятельных варианта синдрома МЭН-2: МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга), генетическая специфичность которых установлена в 1997 г. и 1993 г., соответственно [14]. В структуре МЭН-синдромов эти 3 наиболее изученные и отличные друг от друга варианта считаются классическими.

Внедрение в клиническую практику новейших диагностических технологий, и, прежде всего, молекулярно-генетических исследований, способствовали в конце прошлого столетия установлению наследственной природы некоторых неопластических синдромов и выявлению специфического генетического субстрата различных вариантов синдромов МЭН, коренным образом изменить стратегию их диагностики и лечения. Справедливо заметил J.Carney (1998), что наряду с общепризнанными синдромами МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2Б, на основе выявленных других сочетаний эндокринных (и даже не эндокринных) опухолей не исключено появление понятий о новых МЭН-синдромах.

В последние два десятилетия выявлена генетическая специфичность ряда известных ранее заболеваний и синдромов, обусловленных сочетанием нейроэндокринных и неэндокринных опухолей различных органов, что позволило отнести их к группе наследственных заболеваний под общим названием МЭН-синдромы: синдром Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингаузена), комплекс Карни, синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, синдром туберозного склероза, генетическая природа которых была идентифицирована только в последнее десятилетие прошлого столетия [14,15,44].

**Синдром фон Гиппеля-Линдау (von Hippel-Lindau, VHL)** – генетически обусловленное заболевание, имеет аутосомно-доминантный тип наследования, возникает при мутации многофункционального гена-супрессора опухолевого роста (VHL), локализованного на коротком плече 3-й хромосомы 3p25-3p26 [27,49]. Фенотипические проявления заболевания зависят от возраста пациента [1]. Распространенность составляет 1 на 36000-39000 новорожденных. Заболевание характеризуется образованием доброкачественных и злокачественных опухолей в различных органах: в центральной нервной системе (гемангиобластомы), в сетчатке (ангиомы), надпочечниках (феохромоцитомы), почках (кисты, почечно-клеточный рак), поджелудочной железе.

Гемангиобластомы характеризуются медленным ростом и высоким риском кровотечений. У 60-80% больных наиболее частым и одним из первых проявлений являются гемангиобластомы, возникающие в мозжечке, головном, спинном мозге и сетчатке (цереброретинальный ангиоматоз), осложняющиеся кровоизлиянием в глазное яблоко или в заднюю черепную ямку с признаками внутричерепной гипертензии или мозжечковыми расстройствами.

Феохромоцитомы выявляются у 26% больных с синдромом VHL, из них в 30% вненадпочечниковой локализации. Феохромоцитомы может быть первым проявлением синдрома. Надпочечниковые феохромоцитомы чаще двусторонние – синхронные или метасинхронные, в 95% доброкачественные, имеют норадреналиновый фенотип [13]. У 70-85% больных феохромоцитомы имеют бессимптомное течение, что связано с низким уровнем катехоламинов [3].

У 35-70% больных возникает опухолевидное образование в поджелудочной железе, 70-90% из них составляют истинные кисты. В 5-17% случаев возникают медленно растущие нефункционирующие нейроэндокринные опухоли ПЖ, среди которых 30-50% составляют множественные опухоли, степень злокачественности которых зависит от их размера. Встречаются кисты и рак почек, которые отличаются медленным ростом, риск метастазирования коррелирует с размером опухоли.

По клиническому течению выделяют 2 типа болезни фон Гиппеля-Линдау: тип 1 характеризуется полным фенотипом заболевания, но без развития феохромоцитомы, тип 2 – с развитием феохромоцитомы. Тип 2 подразделяется на 3 подтипа: 2А – с низким риском развития рака почки; 2Б – с высоким риском развития рака почки; 2С – развиваются только феохромоцитомы. В отечественной литературе приводится редкое наблюдение болезни фон Гиппеля-Линдау типа 2С в двух поколениях одной семьи. При этом у всех больных артериальная

гипертензия носила пароксизмальный характер [4].

**Нейрофиброматоз 1 типа (neurofibromatosis type 1, NF-1)** был первым опухолевым заболеванием с доказанным генетическим происхождением. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена. Заболевание обусловлено мутацией гена NF-1, локализованного на длинном плече 17 хромосомы (регион 17q11.2), и содержит более 50 экзонов. Встречается у 1 на 3000-4000 населения в год [3,24,31,45]. Чаще диагностируется у детей, одинаково часто поражает лиц обоего пола.

Нейрофиброматоз 1 типа является полисистемным заболеванием. Для него характерны неврологические (периферические и спинальные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов), офтальмологические (гамартомы на радужке глаз), дерматологические (пигментные пятна, нейрофибромы), скелетные (сколиоз, псевдоартроз), сосудистые (стеноз почечной, легочной и внутричерепных артерий) и эндокринные нарушения (феохромоцитомы, карциноидные опухоли, МРЩЖ, гиперпаратиреоз) [1,12,24,44].

Для заболевания характерно появление на коже множественных пигментных пятен с гладкой поверхностью и четкими границами, цвета «кофе с молоком», чаще в области туловища и конечностей, реже на лице, слизистой оболочке полости рта. Характерным являются гиперпигментация подмышечных и/или паховых областей, которая проявляется с 3-летнего возраста и наблюдается в 85% случаев [31]. Большинство нейрофибром располагаются на поверхности кожи, развиваются на оболочках мелких нервов кожи и встречаются в пубертатном периоде у 90% больных. Плексиформные (развиваются на крупных нервах и нервных сплетениях) врожденные нейрофибромы встречаются в 30-50%, характеризуются большими размерами и обладают повышенным риском злокачественного перерождения [26].

Глазные изменения характеризуются развитием практически у всех больных старше 20 лет гамартомы (узелки Лиша) на радужке глаза в виде белесоватых пятен. Они не встречаются при других формах нейрофиброматоза и являются важным дифференциально-диагностическим признаком. У 15-20% детей развиваются глиомы зрительных нервов, а средний возраст на момент их выявления составляет 4,5 года. У 1/3 детей возникают нарушения зрения [16].

Костные нарушения характеризуются дисплазией клиновидной кости, деформацией позвоночника в виде сколиоза, диспластическими нарушениями длинных трубчатых костей и костей лицевого черепа. Истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей приводит к патологическим переломам и формированию ложных суставов [22,23].

Эндокринные нарушения возникают при развитии феохромоцитомы, гиперпаратиреоза, МРЩЖ и нейроэндокринных опухолей в стенке двенадцатиперстной кишки, продуцирующие соматостатин. В отличие от спорадических форм, для истинных соматостатином при нейрофиброматозе 1 типа характерно бессимптомное течение [3]. Феохромоцитомы встречаются у 1-2% больных и примерно в 50% случаев имеют клинические проявления. Раннее половое созревание ассоциируется с глиомой в гипоталамусе с повышенной продукцией гонадотропинов [16,48].

Изменения нервной системы проявляются нарушением интеллекта, когнитивных функций, судорожным синдромом, в происхождении которых имеют значение различные новообразования центральной и периферической нервной системы (нейрофибромы, шванномы, астроцитомы).

Диагностика нейрофиброматоза 1 типа базируется на общепризнанной рекомендации, согласно которой диагноз может быть поставлен при наличии у больного сочетания 2-х и более из 7 патогномичных симптомов [22,24,48].

1. Шесть и более пятен цвета «кофе с молоком» диаметром свыше 5 мм у детей в препубертатном периоде и свыше 15 мм в постпубертатном периоде;

2. Наличие 2 и более нейрофибром любого типа или одной плексиформной нейрофибромы;

3. Гиперпигментация подмышечной и/или паховой области;

4. Наличие глиомы зрительного нерва;

5. Два и более узелка Лиша (гамартомы на радужной оболочке);

6. Костные аномалии в виде дисплазии с псевдоартрозом или без него;

7. Наличие NF-1 у ближайших родственников.

Лечение симптоматическое. Прогноз заболевания, как правило, благоприятный. Склонность к злокачественному перерождению опухолей отмечена у 3-15% больных [31,34].

**Карни-комплекс (Carney complex)** редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью гена (88-97%). Заболевание впервые было описано J.A. Carney и соавт. в 1985 г. как комплекс, состоящий из миксомы сердца, пигментаций в виде округлых пятен и гиперактивности эндокринных желез [19]. В 2000 г. была установлена генетическая природа этого синдрома: выявлены различные мутации в гене PRKAR1A на 17-й хромосоме, который кодирует регуляторную 1альфа-субъединицу протеинкиназы A 1 типа. Второй локус гена на 2-ой хромосоме пока не идентифицирован [28,40]. В 2009 г. были выделены 2 сходных синдрома: триада Карни (Carney triad) – сочетание вненадпочечниковых параганглиом, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и хондромы легких при высокой частоте гормонально-активных и неактивных аденом надпочечников и синдром Карни-Стратакиса (Carney-Stratakis syndrome) – сочетание параганглиом с саркомой желудка без хондромы легких [41].

В мировой литературе описано около 400 наблюдений этого синдрома [7,42]. В отечественной литературе приведены данные только о 4 больных с Карни-комплексом. В 2012 г. впервые в России описаны 3 случая Карни-комплекса у больных моложе 16 лет, которые находятся под наблюдением Института детской эндокринологии ЭНЦ. При этом, впервые проведенным в России молекулярно-генетическим исследованием были выявлены две новые мутации в гене PRKAR1A [8]. В 2015 г. появилось сообщение о четвертом наблюдении Карни-комплекса, ассоциированного с эндогенным гиперкортицизмом у 18-летнего больного [10].

Карни-комплекс характеризуется множественными новообразованиями кожи, сердца, костей, молочной и половых желез, в том числе симультанное поражение органов эндокринной системы: гипопифиза, коры надпочечников, щитовидной железы, за исключением околощитовидных желез, мозгового слоя надпочечников и эндокринной части поджелудочной железы [39].

Кожные проявления этого синдрома наблюдаются у 70-80% больных и характеризуются лентигинозом (множественные различной степени пигментации коричневые или черные пятна размерами 4-10 мм на губах, поверхности век, конъюнктиве, слизистой гениталий), доброкачественными опухолями (миксомы) во всех слоях кожи на различных участках тела, эпителиодными голубыми невусами.

Опухоли сердца (миксома) встречаются в 30-40% случаев, являются доброкачественными образованиями, чаще многоочаговые и локализованы в предсердиях, и являются наиболее частой причиной смерти в связи с развитием кардиальных осложнений (тромбэмболии сосудов, нарушения сердечного ритма).

Среди поражений органов эндокринной системы чаще всего (у 60% больных) выявляется первичная пигментная узловая дисплазия коры надпочечников, представленная поверхностными небольшими черными или коричневыми (реже желтыми) узелками (обычно

до 1 см), которые состоят из увеличенных клеток коры надпочечников с эозинофильной зернистостью, содержащий липохромный пигмент. Микроузловка гиперплазия сочетается с атрофией коры надпочечников и потерей нормальной зональности между узелками [39]. По данным Е.М. Орловой и соавт. (2012), у одного из 3 больных с Карни-комплексом была обнаружена аденома надпочечника размером 2,5 см, что, по мнению авторов, является первым описанием доброкачественного образования в надпочечнике более 2 см.

Характерной особенностью первичной пигментной нодулярной надпочечниковой дисплазии является парадоксальное повышение уровня кортизола (более чем на 50%) при проведении модифицированной дексаметазоновой пробы (проба Лиддла). Нередко отмечается циркадный ритм секреции кортизола, нормальная концентрация его в моче может периодически меняться в течение нескольких дней или недель. В 30% случаев развивается выраженный в различной степени АКГГ-независимый гиперкортицизм вплоть до типичной клинической картины синдрома Кушинга с чередованием обострения и спонтанной ремиссии («циклический Кушинг») [29,44]. Синдром Кушинга является наиболее распространенным эндокринным проявлением заболевания с характерными клиническими особенностями (выраженное похудание, атрофия мышц, низкий рост). У большинства больных единственным радикальным методом лечения является двусторонняя адреналэктомия.

Опухоли гипопифиза выявляются у большинства больных с Карни-комплексом. Однако, только у 10% больных они клинически проявляются акромегалией, обусловленной повышением секреции гормона роста соматотропиномой.

У 40% мужчин выявляются крупноклеточные кальцинированные опухоли клеток Сертоли (сертолиома), расположенные билатерально (в отличие от спорадических), в большинстве случаев доброкачественные. Обычно манифестируют в молодом возрасте (до 20 лет), клинически может проявляться преждевременным половым созреванием или гинекомастией. Оперативное лечение (орхидэктомия) показано при гистологическом выявлении признаков злокачественности.

Среди других проявлений Карни-комплекса следует отметить фиброаденомы грудной железы и опухоли яичников у женщин (чаще овариальные кисты), узловые и многоузловые образования в щитовидной железе (редко папиллярные или фолликулярные карциномы), опухоли костной ткани (остеохондромиксомы), множественные опухолевые образования симпатической нервной системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (шванномы).

Большинство опухолей, ассоциированных с Карни-комплексом, характеризуются медленным ростом и доброкачественным течением. Продолжительность жизни больных уменьшается из-за увеличения числа случаев внезапной смерти, вызванной миксомой сердца и его осложнениями (в 50%). Другими причинами ранней смерти являются тяжелый синдром Кушинга, злокачественные шванномы и метастазы в поджелудочную железу, яичники и рак щитовидной железы.

**Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (McCune-Albright, MAS)** является генетически обусловленным врожденным заболеванием. Распространенность составляет от 1:100000 до 1:1000000 населения, у лиц женского пола встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц мужского пола [32]. Причиной развития заболевания является мутация гена GNAS1 в экзоне 8 [32]. Характеризуется триадой симптомов: диссеминированной фиброзно-костной дисплазией костной ткани, наличием специфических пигментных пятен кофейного цвета на коже, разнообразными эндокринопатиями.

Фиброзно-кистозная дисплазия характеризуется фокальным замещением кортикального слоя пролиферирующими фибробластами, без преждевременного

закрытия зон роста. Чаще поражаются длинные трубчатые кости, реже – кости лица и черепа. Отмечаемые у больных большие потери фосфатов с мочой также могут быть причиной изменения костной ткани [35]. Наличие кист приводит к деформации кости, возникновению патологических переломов. Дисплазия может трансформироваться в злокачественную опухоль и обычно проявляется остеосаркомой, хондросаркомой, фибросаркомой или недифференцированной формой саркомы [32].

Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» присутствуют с рождения или появляются по мере роста ребенка. Обычно они локализируются на груди, спине, в области поясницы и бедер. В отличие от нейрофиброматоза 1 типа, они более крупных размеров, но меньше по количеству.

Эндокринопатии обусловлены нарушением функции гипофиза, ЩЖ, ОЩЖ и надпочечников. Основные проявления эндокринных нарушений обусловлены автономной гиперфункцией гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Наиболее частым из них является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек. Первые признаки полового созревания появляются у ребенка в среднем в 3 года. У девочек проявляется в виде двух форм: полной (увеличение молочных желез, ранние менструации) или неполной (отсутствие менархе). Тестикулярные нарушения выявляются у 80% мальчиков в возрасте 3-10 лет. У них отмечается симметричное увеличение яичек, рост полового члена, оволосение на лобке. Преждевременное половое созревание связано с гормональной активностью клеток Лейдига, которые продуцируют большое количество андрогенов. При МАС-синдроме отмечается гиперплазия клеток Лейдига, которую трудно дифференцировать с опухолью из этих клеток (лейдигомой), для которой характерны подобные клинические проявления [32]. У 30-80% мужчин присутствует микролитиаз [17].

Среди других эндокринных нарушений в ряде случаев отмечаются диффузные или узловатые изменения ЩЖ с клиническими проявлениями тиреотоксикоза, гиперпаратиреоз, гиперкортицизм с развитием синдрома Кушинга, обусловленный двусторонней гиперплазией коры надпочечников. В редких случаях наблюдается повышение секреции гормона роста, которое приводит к акромегалии [18,32,46].

**Синдром туберозного склероза (болезнь Бурневилла-Прингла)** редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, варьирующей экспрессивностью и высокой пенетрантностью гена (почти 100%). Синдром обусловлен мутациями гена TSC1, локализованного на длинном плече 9-й хромосомы (туберозный склероз 1-го типа) и TSC2, локализованного на коротком плече 16-й хромосомы (туберозный склероз 2-го типа). При дефектах в этих генах нарушается образование белков гамартина (при 1-ом типе) и туберина (при 2-ом типе), контролирующие рост и деление клеток. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей, ограничивающих в норме избыточный рост тканей и развитие патологии [11].

Частота синдрома составляет 1:25000-1:40000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000 [33].

Заболевание имеет полисистемный характер с широким спектром симптомов. У большинства больных заболевание манифестирует в возрасте до 10 лет. Синдром характеризуется поражением нервной системы, кожи, наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и тканях (мозга, кожи, глаз, сердца, легких, почек), изменениями в скелете, в редких случаях нефункционирующими НЭО ПЖ [36].

Кожные изменения представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, фиброзными бляшками, участками «шагреневой кожи», белыми

прядями волос. Гипопигментные пятна отмечаются в 90% случаев, нередко обнаруживаются с рождения и являются одним из манифестных признаков заболевания. Ангиофибромы лица наблюдаются у 45-90% больных, появляются после 4 лет, расположены симметрично. Фиброзные бляшки чаще локализируются на лбу. «Шагреневая кожа» встречается в 20-60% случаев, чаще в пояснично-крестцовой области, размерами до 10 см.

Поражения головного мозга обусловлены наличием корковых туберсов (гамартомы), субэпендимальных узлов и аномалиями белого вещества мозга, которые доминируют в клинической картине заболевания (эпилептические приступы, умственная отсталость, нарушения поведения).

Поражение почек отмечается в 60-80% случаев в виде множественных двусторонних ангиолипом, гамартом, поликистоза или изолированных кист, аневризм почечных сосудов. У 1-5% больных туберозным склерозом выявляются инсулиномы, которые могут появляться в возрасте 6 лет [3]. Изменения в скелете характеризуются остеопорозом, кистами, локальными периостальными утолщениями.

Характерные новообразования кожи лица и глаз (ретикулярная гамартома или крупноклеточная астроцитома, гипопигментные пятна на радужной оболочке) используются при начальной диагностике [33,36].

Генетические исследования в поисках генов, мутаций в которых могут быть причиной развития наследственных форм заболеваний, позволили в последнее десятилетие выявить различные новые варианты, характеризующиеся наличием основных признаков классических синдромов МЭН с некоторыми вариациями. Появилось новое понятие – МЭН-подобные (MEN-like) заболевания [14].

Несомненно, каждое наблюдение атипичного синдрома МЭН представляет интерес в плане этиологии и морфогенеза спорадических и семейных наследственных форм этого синдрома. Большинство из них относятся к числу наследственных заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному, с высокой пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью типу наследственности. Каждый вариант синдрома МЭН имеет свой генетический «субстрат». Вместе с тем, генетическая специфичность каждого из вариантов синдрома МЭН не абсолютна, строгая генетическая обусловленность их в определенной степени условна, подтверждением чего могут служить различные атипичные сочетания дисплазий. Дифференциальная диагностика этих вариантов возможна при проведении генетического скрининга известных мутаций, приводящих к наследственным вариантам синдромов МЭН.

Данные генетических исследований позволили выявить наличие различных вариантов синдромов МЭН-1 и МЭН-2, которые в той или иной степени имитируют эти классические синдромы наличием некоторых основных признаков с различными характерными вариациями. В зарубежной литературе некоторые варианты описаны как МЭН-подобные синдромы, генетические особенности которых были установлены значительно позднее [14]. При генетических исследованиях некоторых «новых» МЭН-синдромов было установлено, что они были вызваны мутациями тех же генов, что и классические синдромы. Но в большинстве случаев причинами МЭН-подобных синдромов явились мутации других генов. В настоящее время наиболее изучены генетические основы наследственных синдромных вариантов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомой гипофиза.

К отдельным генетически обусловленным синдромным вариантам, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом, наряду с синдромами МЭН-1 и МЭН-2А, относят семейный изолированный гиперпаратиреоз (FNS), гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (НРТ-ЈТ), семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (FHH), семейная гиперкальциемия с гиперкальциурией

(ADPH), тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (NSHPT).

К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, наряду с синдромом МЭН-1, относят семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA), пролактиномный вариант МЭН-1 (МЭН-1-Burin), Карни-комплекс (CNC), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН-4) и генетический (не наследуемый) синдром Мак-Кьюна-Олбрайта (MAS), общим признаком которых считается отсутствие мутации в гене MEN 1 [14,45].

**Семейный изолированный ПГПТ (Familial isolated hyperparathyroidism, FIN)** без МЭН встречается исключительно редко. Таких больных часто относят к семейным ПГПТ в составе МЭН или трактуют как доброкачественную семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. Семейный изолированный ПГПТ без МЭН практически всегда проявляется до 10-летнего возраста. Семейный изолированный гиперпаратиреоз является генетически неоднородным заболеванием. Доказана связь между наличием ПГПТ и локусом на 11q13 (сходный или идентичный гену MEN-1) у членов семей с семейным изолированным ПГПТ без МЭН. Однако эта клинически выраженная ассоциация не имеет связи с показателем ДНК на 11-й хромосоме, что свойственно для МЭН-1, и на 10-й хромосоме, что характерно для МЭН-2 [2]. И до настоящего времени в большинстве случаев причиной семейного изолированного гиперпаратиреоза являются мутации в еще не выявленных генах. Считается, что в меньшей степени развитие семейного изолированного гиперпаратиреоза может быть обусловлено мутациями каждого из 3 генов – MEN1, HRPT2 и CASR [25,37,45].

**Синдром гиперпаратиреоз-опухоль нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)** обусловлен мутациями гена HRPT2, локализованного на хромосоме 1q24-q32 и кодирующего белок парафибромин, который в норме функционирует как супрессор опухолевого роста [20,37]. Это аутосомно-доминантное заболевание проявляется первичным гиперпаратиреозом (90%), опухолями челюсти (30%) и почек (20%), реже гамартомами почек и нефробластомой.

У 80% больных с гиперпаратиреозом заболевание развивается в конце подросткового возраста, что сходно с МЭН-1. В отличие от МЭН-1 гиперпаратиреоз является более агрессивным. У больных, как правило, отмечается более тяжелая гиперкальциемия и в ряде случаев вплоть до гиперкальциемического криза. Выявляются чаще одна или две аденомы ОЩЖ, которые могут возникать синхронно или метакронно. Одной из особенностей паратиреоидной неоплазии являются часто встречающиеся кистозные поражения. При этом синдроме отмечается высокий риск развития паратиреоидной карциномы (до 15%), бесспорным доказательством которой являются локальная инвазия и/или метастазы [43]. Скрининг ПГПТ предусматривает определение ионизированного кальция в крови и паратиреоидного гормона, которые следует проводить с 15-летнего возраста [37,43].

Изменения в костной системе характерны фиброзно-кистозные поражения преимущественно верхней и нижней челюсти, оссифицирующие фибромы. Фиброзные опухоли верхней и нижней челюстей более сходны с остеогенными фибромами, чем с бурой опухолью, выявляемой у больных при длительном развитии ПГПТ [3]. Ни в одном из описанных наблюдений не выявлены злокачественные опухоли челюсти.

Почечные поражения встречаются у 20-40% больных и включают 2-х сторонние кисты, почечные гамартомы, аденокарциномы и папиллярно-клеточные карциномы.

**Семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial isolated pituitary adenoma, FIPA)** является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Причиной возникновения аденом гипофиза являются

мутации в гене AIP, расположенного на длинном плече 11 хромосомы 11q13. Мутации в гене AIP отмечены у 15-20% семей с изолированными аденомами гипофиза и в 1% – при спорадических опухолях гипофиза. Для остальных FIPA-семей этиологический ген пока не известен [14,21].

Заболевание характеризуется развитием опухолей гипофиза у 2 и более членов семей при отсутствии других эндокринных синдромов, ассоциированных с опухолью. Установлено, что при FIPA опухоли могут быть гомогенные (аденомы одного клинического типа) и гетерогенные (опухоли различного типа в рамках одной семьи). Аденомы гипофиза в рамках FIPA составляют более 2% от всех аденом гипофиза. В литературе описаны более 400 семей с FIPA [5].

В отличие от МЭН-1 и спорадических случаев, в семьях с FIPA преобладают пролактиномы (40%), соматотропиномы составляют 30%, смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие опухоли – около 10%, гормонально-неактивные аденомы – в 10% [21]. При соматотропиноме значительно чаще, чем при спорадических формах, наблюдается гигантизм. Аденомы гипофиза у больных с мутацией в гене AIP в 2/3 случаев встречаются у мужчин.

Большинство опухолей гипофиза у больных с AIP мутацией являются макроаденомами, имеют более агрессивное течение с ускоренным инвазивным ростом, часто манифестируют в детском или юношеском возрасте.

К чрезвычайно редким МЭН-подобным синдромам относится обнаруженный недавно **МЭН синдром 4-го типа (МЭН-4)**, для которого характерна нонсенс-мутация в гене CDKN1B и отсутствие мутаций в гене MEN1. Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются первичный гиперпаратиреоз и аденомы гипофиза, но могут развиваться и другие опухоли (бронхов, легких, ЩЖ, поджелудочной железы и надпочечников)[30]. В зарубежной литературе приведены единичные подобные наблюдения. Учитывая отсутствие специфического для МЭН-4 фенотипа, диагноз невозможно установить только по клиническим проявлениям [6].

Заслуживают внимания сочетания известных МЭН-синдромов с другими заболеваниями. В литературе описаны 2 варианта синдрома МЭН-2А: МЭН-2А (CLA) с кожным лишайным амилоидозом (cutaneous lichen amyloidosis, CLA) и МЭН-2А в сочетании с болезнью Гиршпрунга.

МЭН-2А в сочетании с кожным лишайным амилоидозом встречается редко и характеризуется отложением амилоида в эпидермисе и дерме с формированием множественных образований чаще всего по задней поверхности грудной клетки выше лопаточной области. У большинства таких больных выраженный кожный зуд от 3 до 5 лет предшествует развитию этих образований. Отмечены также неврологические аномалии.

Болезнь Гиршпрунга (врожденная аномалия развития толстой кишки) в 70% встречается как отдельное заболевание, в 12% ассоциировано с хромосомными нарушениями, в 18% является одним из признаков наследственных синдромов. Выделению этого варианта МЭН-2А способствовало возросшее внимание на роль мутаций RET-протонкогена в развитии этого заболевания. Герминогенная мутация гена RET кодонов 609, 611, 618 и 620 выявляется в 10-40% случаев болезни Гиршпрунга и чаще всего ассоциирована с МЭН-2А и семейной формой МРЩЖ. Отличия в мутации гена RET при синдроме МЭН-2А и болезни Гиршпрунга были выявлены только в 1% случаев [44]. В редких случаях при мутации этих кодонов болезнь Гиршпрунга развивается без признаков синдрома МЭН-2А. Большинство авторов считают, что больные с МЭН-2А должны быть обследованы на предмет потенциального риска болезни Гиршпрунга, а детей с этим заболеванием следует подвергать генетическому скринингу на МЭН-2А.

В литературе приводится достаточно большое количество наблюдений, которые относят к МЭН смешанного типа, когда один из 2 специфических компонентов одного из типов МЭН сочетается с элементами другого: сочетание гастриномы (синдром Золлингера-Эллисона) с МЭН-2; опухоли задней доли гипофиза с МЭН-1; пролактиномы с МЭН-2А; семейного аденоматозного полипоза кишечника с МЭН-1 и МЭН-2; карциноидной опухоли яичника с МЭН-2А.

В заключение следует отметить, что в отечественной литературе только в последние годы стали появляться немногочисленные публикации (в основном обзорного характера), посвященные пока малоизвестным в нашей стране редким и МЭН-подобным синдромам. Важнейшим методом ранней (доклинической) диагностики наследственных форм МЭН-синдромов является молекулярно-генетическое тестирование с приме-

нием ДНК-анализа мутаций соответствующих генов у больных и его ближайших родственников, которое остаются еще (за небольшим исключением) малодоступным в клинической практике.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 19.01.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В., Гуревич Л.Е. Синдромы множественных эндокринных неоплазий // Патологическая анатомия: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.874-876.
2. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2003. – №3. – С.37-39.
3. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
4. Лукьянов С.А., Сергийко С.В. Болезнь Гиппеля-Линдау тип 2С (VHL-синдром) в двух поколениях одной семьи // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Самара, 2015. – С.484-488.
5. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А. и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №4. – С.51-59.
6. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. и др. Варианты и фенотипы синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Терапевтический архив. – 2014. – №10. – С.87-91.
7. Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №3. – С.22-30.
8. Орлова Е.М., Карева М.А., Захарова Е.Ю. и др. Три случая Карни-комплекса у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности Карни-комплекса у детей (первое описание в России) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №5. – С.50-56.
9. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии. – Новосибирск: НАУКА, 2012. – 164 с.
10. Привалов Ю.А., Куликов Л.К., Таевская А.К. и др. Карни-комплекс, ассоциированный с эндогенным гиперкортицизмом // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Самара, 2015. – С.488-493.
11. Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. и др. Туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла): Учебное пособие. – Красноярск, 2010. – 112 с.
12. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингаузена) // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6. №1. – С.83-88.
13. Юкина М.Ю., Тольпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №2. – С.34-40.
14. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C., et al. Multiple Endocrine Neoplasias // In. Modlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. – Published by Felsenstein. – 2007. – P.276-287.
15. Barakat M., Meeran K. Neuroendocrine tumors // Endocrine Related Cancer. – 2004. – Vol.11. – P.1-18.
16. Blazo M., Lewis R., Chintagumpala M., et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1 // Am. J. Med. Genet. – 2004. – Vol.127. – P.224-229.
17. Boyce A., Chong W., Shawker T., et al. Characterization and management of testicular pathology in Mc Cune-Albright syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97. – P.1782-1790.
18. Brems H., Beert E., de Ravel T., et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1 // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P.508-515.
19. Carney J., Gordon H., Carpenter P., et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // Medicina (Baltimore). – 1985. – Vol. 64. №4. – P.270-283.
20. Carpten J., Robbins C., Villablanca A., et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 32. – P.676-680.
21. Daly A., Jaffrain-Rea M., Ciccarelli A., et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2006. – Vol. 91. – P.3316-3323.
22. De Bella K., Szudek J., Friedman J. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P.608-614.
23. Eleftherion F., Kolanzyk M., Schindeler A., et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic option // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 149. – P.2327-2338.
24. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.
25. Falchetti A., Brandi M. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies: more than a nosological issue? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. №5. – P.1518-1520.
26. Ferner R., Huson S., Thomas N., et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44. – P.81-88.
27. Kim J. Von Hippel-Linday syndrome // Advances in experimental medicine and biology. – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.
28. Kirschner L., Carney J., Pack S., et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-alpha regulatory subunit in patients with the Corney complex // Not Genet. – 2000. – Vol. 26. – P.89-92.
29. Learoyd D., Gosnell J., Elston M., et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A codon 804 mutation // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol. 63. №6. – P.636-641.
30. Lee M., Pellegata N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 // Front Horm Res. – 2013. – Vol. 41. – P.63-78. – doi:10.1159/000345670.
31. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // In. C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.
32. Lietman S., Levine M., Siegal G. Mc Cune-Albright syndrome // In. Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.382-383.
33. Lopes M., Wiestler O., Stemmer-Rachamimow A., Sharma M. Tuberosus sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma // Louis D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – IARC, Lyon, 2007. – P.218-221.
34. Rasmussen S., Yang O., Friedman J. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P.1110-1118.
35. Riminucci M., Collins M., Fedarko N., et al. FGF-23 in

fibrosus displasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P.683-692.

36. Roach E., Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex // *J. Child. Neurol.* – 2004. – Vol.19. – P.643-649.

37. Simonds W., Roblins C., Agarwal S., et al. Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ line mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.96-102.

38. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // *Am. J. Med.* – 1961. – Vol. 31. – P.163-166.

39. Stratakis C., Carney J. Carney complex // In. De Lellis R. et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC, Press, Lyon. – 2004. – P.249-252.

40. Stratakis C., Kirschner L., Carney J. Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // *Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86. №9. – P.4041-4046.

41. Stratakis C., Carney J. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // *Inter. Med.* – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.

42. Stratakis C., Carney J. Carney complex // De Lellis R. et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.249-252.

43. Teh B., Sweet K., Morrison C. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // De Lellis R., et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.228-229.

44. Thakker R. Genetics of non-gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // Modlin I., Öberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Advances and Treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.192-199.

45. Walker L., Thompson D., Easton D. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.

46. Weinstein L., Aldred M. Mc Cune-Albright syndrome (MAS) // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.253-256.

47. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // *Fm. J. Med.* – 1954. – Vol. 16. – P.363-371.

48. Williams V., Lucas J., Babcock M., et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.

49. Wong W., Agro Coleman H., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // *Arch. Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

## REFERENCES

1. Zayratyants O.V., Gurevich L.E. Syndromes of multiple endocrine neoplasia // Pathological anatomy. National leadership. – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – P.874-876. (in Russian)

2. Kotova I.V., Kalinin A.P. Primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia syndrome // *Problemy endokrinologii.* – 2003. – №3. – P.37-39. (in Russian)

3. Keplin M., Kvals L. Neuroendocrine tumors: Guidelines for doctors – Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. – 224 p. (in Russian)

4. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V. Von Hippel Lindau disease type 2C (VHL-syndrome) in two generations of one family // *Sovremennyye aspekty hirurgicheskoy endokrinologii.* – Samara, 2015. – P.484-488. (in Russian)

5. Mamedova E.O., Przhivalkovskaya E.G., Pigarova E.A., et al. Pituitary adenomas within hereditary syndromes // *Problemy endokrinologii.* – 2014. – №4. – P.51-59. (in Russian)

6. Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Przhivalkovskaya E.G., et al. Modifications phenocopies syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Terapevticheskiy arhiv.* – 2014. – №10. – P.87-91. (in Russian)

7. Orlova E.M., Kareva M.A. Carney complex - a syndrome of multiple endocrine neoplasia // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №3. – P.22-30. (in Russian)

8. Orlova E.M., Kareva M.A., Zaharova E.Yu., et al. Three cases Carney complex in children: clinical and molecular genetic features of Carney complex in children (first description in Russian) // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №5. – P.50-56. (in Russian)

9. Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V. Multiple endocrine neoplasia. – Novosibirsk: NAUKA, 2012. – 164 p. (in Russian)

10. Privalov Yu.A., Kulikov L.K., Taevskaya A.K., et al. Carney complex is associated with endogenous hypercortisolism // *Sovremennyye aspekty hirurgicheskoy endokrinologii.* – Samara, 2015. – P.488-493. (in Russian)

11. Shnayder N.A., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N., et al. Tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle's disease): Tutorial. – Krasnoyarsk, 2010. – 112 p. (in Russian)

12. Shnayder N.A., Shapovalova E.A. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease) // *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* – 2011. – Vol. 6. №1. – P.83-88. (in Russian)

13. Yukina M.Yu., Tyulpakov A.N., Troshina E.A., Beltsevich D.G. The disease von Hippel-Lindau (VHL- syndrome) // *Problemy endokrinologii.* – 2012. – №2. – P.34-40. (in Russian)

14. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C., et al. Multiple Endocrine Neoplasias // In. Modlin I., Öberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. – Published by Felsenstein. – 2007. – P.276-287.

15. Barakat M., Meeran K. Neuroendocrine tumors // *Endocrine Related Cancer.* – 2004. – Vol.11. – P.1-18.

16. Blazo M., Lewis R., Chintagumpala M., et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with

neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol.127. – P.224-229.

17. Boyce A., Chong W., Shawker T., et al. Characterization and management of testicular pathology in Mc Cune-Albright syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P.1782-1790.

18. Brems H., Beert E., de Ravel T., et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1 // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P.508-515.

19. Carney J., Gordon H., Carpenter P., et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity // *Medicina (Baltimore).* – 1985. – Vol. 64. №4. – P.270-283.

20. Carpen J., Robbins C., Villablanca A., et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 32. – P.676-680.

21. Daly A., Jaffrain-Rea M., Ciccarelli A., et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 91. – P.3316-3323.

22. De Bella K., Szudek J., Friedman J. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105. – P.608-614.

23. Elefterion F., Kolanczyk M., Schindeler A., et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic option // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 149. – P.2327-2338.

24. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.

25. Falchetti A., Brandi M. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies: more than a nosological issue? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. №5. – P.1518-1520.

26. Ferner R., Huson S., Thomas N., et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 44. – P.81-88.

27. Kim J. Von Hippel-Lindau syndrome // *Advances in experimental medicine and biology.* – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.

28. Kirschner L., Carney J., Pack S., et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex // *Not Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P.89-92.

29. Learoyd D., Gosnell J., Elston M., et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A codon 804 mutation // *Clin. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 63. №6. – P.636-641.

30. Lee M., Pellegata N. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 // *Front Horm Res.* – 2013. – Vol. 41. – P.63-78. – doi:10.1159/000345670.

31. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // In. C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.

32. *Lietman S., Levine M., Siegal G.* Mc Cune-Albright syndrome // In: Fletcher C. et al. WHO Classification of Tumours of soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.382-383.
33. *Lopes M., Wiestler O., Stemmer-Rachamimow A., Sharma M.* Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma // Louis D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – IARC, Lyon, 2007. – P.218-221.
34. *Rasmussen S., Yang O., Friedman J.* Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 68. – P.1110-1118.
35. *Riminucci M., Collins M., Fedarko N., et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.683-692.
36. *Roach E., Sparagana S.* Diagnosis of tuberous sclerosis complex // J. Child. Neurol. – 2004. – Vol. 19. – P.643-649.
37. *Simonds W., Roblins C., Agarwal S., et al.* Familial isolated hyperparathyroidism is rarely caused by germ line mutation in HRPT2, the gene for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P.96-102.
38. *Sipple J.* The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // Am. J. Med. – 1961. – Vol. 31. – P.163-166.
39. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // In: De Lellis R. et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC, Press, Lyon. – 2004. – P.249-252.
40. *Stratakis C., Kirschner L., Carney J.* Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. №9. – P.4041-4046.
41. *Stratakis C., Carney J.* The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // Inter. Med. – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.
42. *Stratakis C., Carney J.* Carney complex // De Lellis R. et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.249-252.
43. *Teh B., Sweet K., Morrison C.* Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome // De Lellis R., et al. WHO Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.228-229.
44. *Thakker R.* Genetics of non-gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // Modlin I., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Advances and Treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.192-199.
45. *Walker L., Thompson D., Easton D.* A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.
46. *Weinstein L., Aldred M.* Mc Cune-Albright syndrome (MAS) // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.253-256.
47. *Wermer P.* Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // Fm. J. Med. – 1954. – Vol. 16. – P.363-371.
48. *Williams V., Lucas J., Babcock M., et al.* Neurofibromatosis Type 1 Revisited // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.
49. *Wong W., Agro Coleman H., et al.* Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // Arch. Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

#### Информация об авторах:

Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии.

#### Information About the Authors:

Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor department the general surgery with an urology course; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the head of department the oncology and radiation therapy, managing department of oncology.

© ЕНИСЕЕВА Е.С. – 2016  
УДК 616.1

### ДВОЙНАЯ И ТРОЙНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Елена Сергеевна Енисеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, зав. – д.м.н., проф. К.В. Протасов)

**Резюме.** Представлены данные о комбинированной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий. Обсуждаются основные положения, изложенные в Руководствах и Согласительных документах по лечению больных с фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом, реваскуляризации миокарда, применению новых оральных антикоагулянтов, в которых рассматривается двойная и тройная антитромботическая терапия.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты.

### DOUBLE AND TRIPLE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE CORONARY SYNDROME

E.S. Eniseeva

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Data on combined anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation has been presented. Problems outlined in the Guidelines and Consensus documents on the treatment of patients with atrial fibrillation, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, the use of new oral anticoagulants, which discusses dual and triple antithrombotic therapy, have been considered.

**Key words:** acute coronary syndrome, atrial fibrillation, oral anticoagulants, antiplatelet drugs.