

© CC BY Коллектив авторов, 2020  
 УДК 616.43-006.6-089  
 DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-79-86

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2А ТИПА

Т. А. Бритвин\*, Е. В. Бондаренко, А. В. Кривошеев, О. А. Нечаева, Т. С. Тамазян, Д. В. Подрез, Л. Е. Гуревич, П. А. Коростелева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Поступила в редакцию 13.05.20 г.; принята к печати 05.08.20 г.

Диагностика и лечение синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа, или синдрома Сиппла, как и других эндокринных наследственных синдромов, представляет определенные трудности по ряду причин. Одной из них является редкость данной патологии и, как следствие, недостаточная информированность практикующих врачей. Кроме того, постановка диагноза требует комплексного обследования и высокого уровня клинической, лабораторной, лучевой и морфологической диагностики. И, наконец, хирургическое лечение, которое, по существу, является единственным методом, предполагает индивидуальный подход к каждому пациенту. В статье представлено описание клинического наблюдения синдрома Сиппла у 39-летнего мужчины. Диагноз был поставлен на основании клинических и анамнестических данных, результатов лабораторных (экскреция метанефринов и норметанефринов в суточной моче; определение уровней общего кальция, паратиреоидного гормона, кальцитонина в крови) и лучевых (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) методов диагностики и подтвержден при гистологическом (иммуногистохимическом) и молекулярно-генетическом исследовании (анализ протоонкогена RET). Проведенное хирургическое лечение обеспечило онкологическую радикальность и хороший функциональный результат в виде нормализации артериального давления и отсутствия хронической надпочечниковой недостаточности.

**Ключевые слова:** синдром Сиппла, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, RET-протоонкоген, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Бритвин Т. А., Бондаренко Е. В., Кривошеев А. В., Нечаева О. А., Тамазян Т. С., Подрез Д. В., Гуревич Л. Е., Коростелева П. А. Хирургическое лечение пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2А типа. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020;179(4):79–86. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-79-86.

\* **Автор для связи:** Тимур Альбертович Бритвин, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. E-mail: t.britvin@gmail.com.

## SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A

Timur A. Britvin\*, Ekaterina V. Bondarenko, Aleksey V. Krivosheev, Olga A. Nechaeva, Tatyana S. Tamazyan, Dmitry V. Podrez, Larisa E. Gurevich, Polina A. Korosteleva

Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

Received 13.05.20; accepted 05.08.20

The diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome or Sipple's syndrome, as well as other endocrine hereditary syndromes, presents certain difficulties for several reasons. One of them is the rarity of this pathology and, as a result, the lack of awareness of physicians. In addition, the diagnosis requires a comprehensive examination and a high level of clinical, laboratory, radiation and morphological diagnostics. And finally, surgical treatment, which is essentially the only method, involves an individual approach to each patient. We present the clinical case of Sipple's syndrome in a 39-year-old man. The diagnosis was carried out of medical history, clinical examination, laboratory tests (24-hour urine excretion of metanephrines and normetanephrines; serum calcium, calcitonin and parathyroid hormone levels), neck ultrasound and abdominal CT scan and was confirmed by histopathological examination and genetic testing for RET mutation. The achievement of the endpoint in the form of normalization of blood pressure and the absence of adrenal insufficiency was due to radical surgical treatment.

**Keywords:** Sipple's syndrome, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, RET-gene, surgical treatment

**For citation:** Britvin T. A., Bondarenko E. V., Krivosheev A. V., Nechaeva O. A., Tamazyan T. S., Podrez D. V., Gurevich L. E., Korosteleva P. A. Surgical treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):79–86. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-79-86.

\* **Corresponding author:** Timur A. Britvin, Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia. E-mail: t.britvin@gmail.com.

**Введение.** Феохромоцитому (ФХ) надпочечника и рак щитовидной железы у одного больного впервые описали А. Eisenberg и Н. Wallerstein в 1932 г. в журнале «Archive Pathology». В 1961 г. J. H. Sipple показал, что злокачественное поражение щитовидной железы, прежде всего, медуллярный рак (МРЩЖ), у больных ФХ встречается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, объяснив возможную связь между этими заболеваниями тем, что высокая концентрация эпинефрина в крови стимулирует пролиферацию клеток щитовидной железы. В 1968 г. А. L. Steiner et al. [1] использовали понятие «множественная эндокринная неоплазия» (МЭН) для описания нарушений, ассоциированных с наличием опухолей в двух и более эндокринных органах, и предложили термин «МЭН 2» для сочетания ФХ, МРЩЖ и первичного гиперпаратиреоза (ПГТ).

МЭН 2-го типа – синдром с аутосомно-доминантным характером наследования, в основе которого лежит герминальная миссенс-мутация протоонкогена RET, локализованного в перичентромерном участке хромосомы 10q11.2 и кодирующего трансмембранный рецептор тирозинкиназы, посредством которого осуществляется регуляция

роста и дифференцировки клеток нейроэктодермального происхождения. Синдром МЭН 2-го включает в себя типы 2А (синдром Сиппла), 2В (синдром Горлина) и наследственный МРЩЖ, причем синдром Сиппла является наиболее распространенным, составляя до 80 % среди всех случаев МЭН2, а синдром Горлина – наиболее агрессивным с онкологической точки зрения [2–5].

Точных эпидемиологических данных о частоте синдромов МЭН нет. Предполагаемая ежегодная заболеваемость – 2,5 случая на 100 тысяч [3, 5]. В связи с редкостью данной патологии каждый случай заслуживает внимания с целью анализа и формирования коллективного опыта по вопросам диагностики и лечения, ответы на которые, в первую очередь, в отношении хирургических аспектов, неоднозначны.

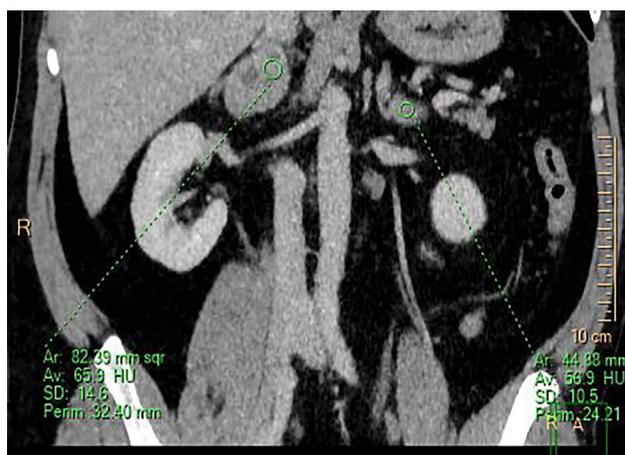
**Клиническое наблюдение.** Пациент Т., 39 лет, обратился в КДЦ МОНИКИ с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 240/120 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью, учащенным сердцебиением, иногда онемением ладоней, болью в животе и потливостью. При расспросе выяснилось, что эпизоды повышения АД чаще развиваются без связи с какими-либо факторами, но могут провоцироваться кашлем, чиханием и наклонами туловища.



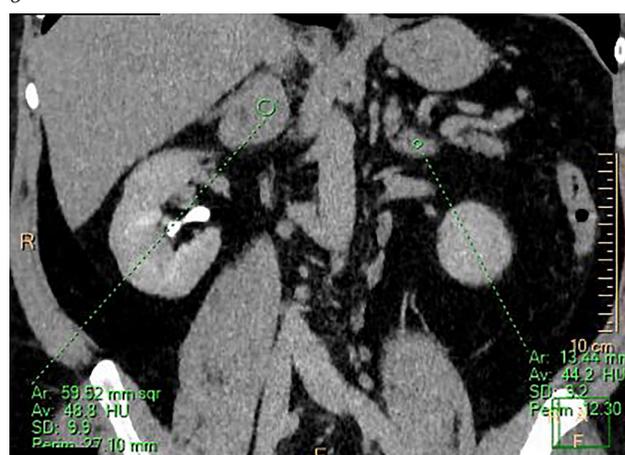
а



б



в



з

Рис. 1. КТ-граммы брюшной полости (фронтальная реконструкция): а – нативная фаза; б – артериальная фаза; в – венозная фаза; з – отсроченная (10 мин) фаза

Fig. 1. Abdominal CT-scan (front reconstruction): а – native phase; б – arterial phase; в – venous phase; з – delayed (10 min) phase

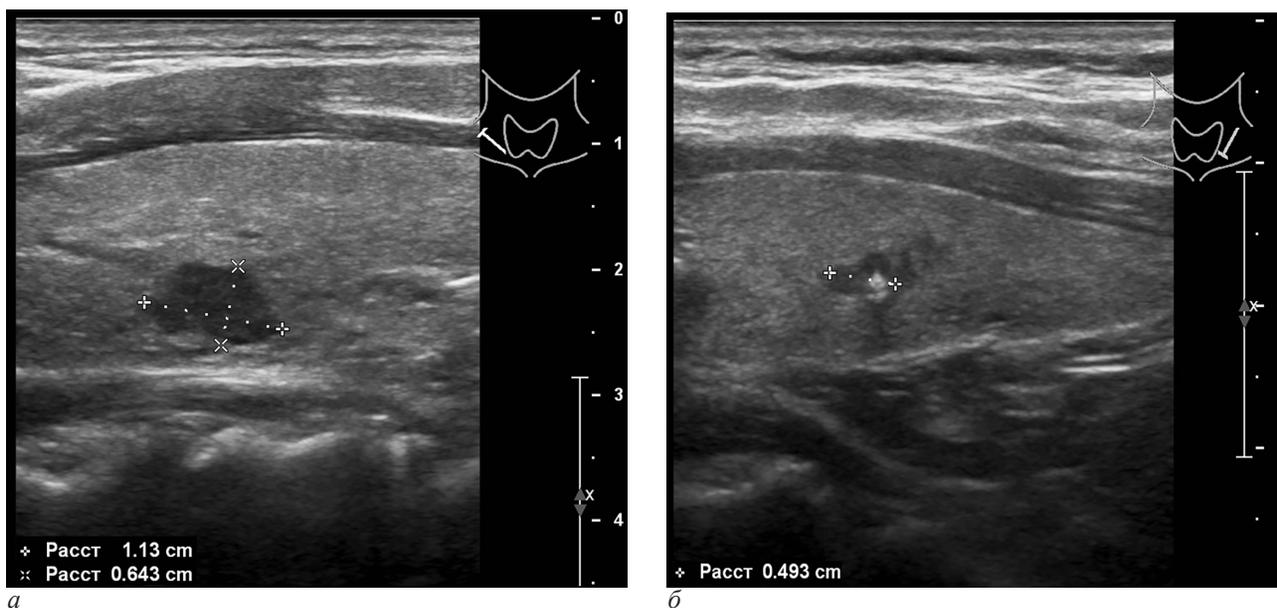


Рис. 2. УЗ-изображения щитовидной железы в В-режиме (продольное сканирование): а – правая доля; б – левая доля  
 Fig. 2. B-mode ultrasound images of thyroid (long section): a – right lobe; б – left lobe

Эпизодическое повышение АД впервые отметил в 16-летнем возрасте. Дважды обследовался в клиниках Москвы, однако причины артериальной гипертензии установлено не было. В дальнейшем в связи с удовлетворительным самочувствием за медицинской помощью не обращался. Ухудшение общего состояния в виде постепенного учащения эпизодов артериальной гипертензии, вплоть до постоянного повышения АД и появления вышеописанной симптоматики, стал отмечать за 3 года до обращения. При изучении анамнеза оказалось, что отец пациента страдал артериальной гипертензией, был оперирован по поводу опухоли надпочечника и в 1995 г. умер от метастазов опухоли в легких (клинический диагноз неизвестен из-за отсутствия медицинской документации). Родной брат пациента в 23-летнем возрасте был оперирован по поводу ФХ надпочечника, о чем свидетельствовало гистологическое заключение, и умер в 2009 г. (причина смерти в связи с отсутствием медицинской документации о течении заболевания после операции точно не известна).

При физикальном обследовании пациента изменений выявлено не было, частота сердечных сокращений соответствовала пульсу и составляла 82 уд./мин, АД – 130 и 80 мм рт. ст. На момент обращения по рекомендации терапевта получал Лозартан по 1 таблетке утром. В представленных лабораторных анализах (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма) показатели были не изменены.

На основании клинических симптомов и семейного анамнеза у пациента заподозрена ФХ, возможно, как проявление МЭН 2А. Было назначено обследование: анализ мочи на метанефрин и норметанефрин, анализ крови на общий кальций, паратгормон и кальцитонин, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и околощитовидных желез, компьютерная томография (КТ) брюшной полости. Также пациенту рекомендован молекулярно-генетический анализ крови для выявления мутации протоонкогена RET. Результаты лабораторных исследований приведены в таблице.

КТ брюшной полости с в/в-контрастным усилением. В обоих надпочечниках – объемные образования с четкими, неровными контурами, неомогенно накапливающие контрастный препарат: справа размерами 48×37×32 мм и плотностью в нативную фазу исследования 36 HU, в артериальную – 52 HU,

в венозную – 71 HU, в отсроченную (10 мин) – 50 HU; слева – размерами 16×15×13 мм, плотностью в нативную фазу 35 HU, в артериальную – 57 HU, в венозную – 76 HU, в отсроченную – 54 HU. Заключение: «Опухоль обоих надпочечников, по КТ-характеристикам больше данных за феохромоцитому». Результаты МСКТ брюшной полости показаны на рис. 1.

УЗИ шеи. Щитовидная железа типично расположена, с ровными и четкими контурами, размером: правая доля – 42×18×19 мм, левая доля – 41×16×15 мм, перешеек – 2 мм. Паренхима железы средней эхогенности, диффузно неоднородной структуры. В обеих долях (в пределах капсулы железы) определяются узловые образования сниженной эхогенности, без четких контуров, размером в правой доле 11×6 мм и 4 мм, в левой доле – 4×5 мм. Структура выявленных образований неоднородная, с мелкими кальцинатами, в режиме ЦДК (цветовое доплеровское картирование) образования гиперваскулярные – TIRADS 5. В месте типичного расположения ОЩЖ с обеих сторон дополнительных образований не выявлено. На шее вдоль сосудистых пучков определяются неизмененные лимфатические узлы справа до 17×7 мм, слева – до 13×5 мм; в надключичных областях лимфатических узлов не выявлено. Заключение: «Узловые образования щитовидной железы (TR-5) на фоне изменения ее структуры». Результаты УЗИ органов шеи показаны на рис. 2.



Рис. 3. Макропрепарат (опухоль правого надпочечника, фрагмент левого надпочечника с опухолью)  
 Fig. 3. Macroscopy (tumor of the right adrenal gland, part of the left adrenal gland with tumor)

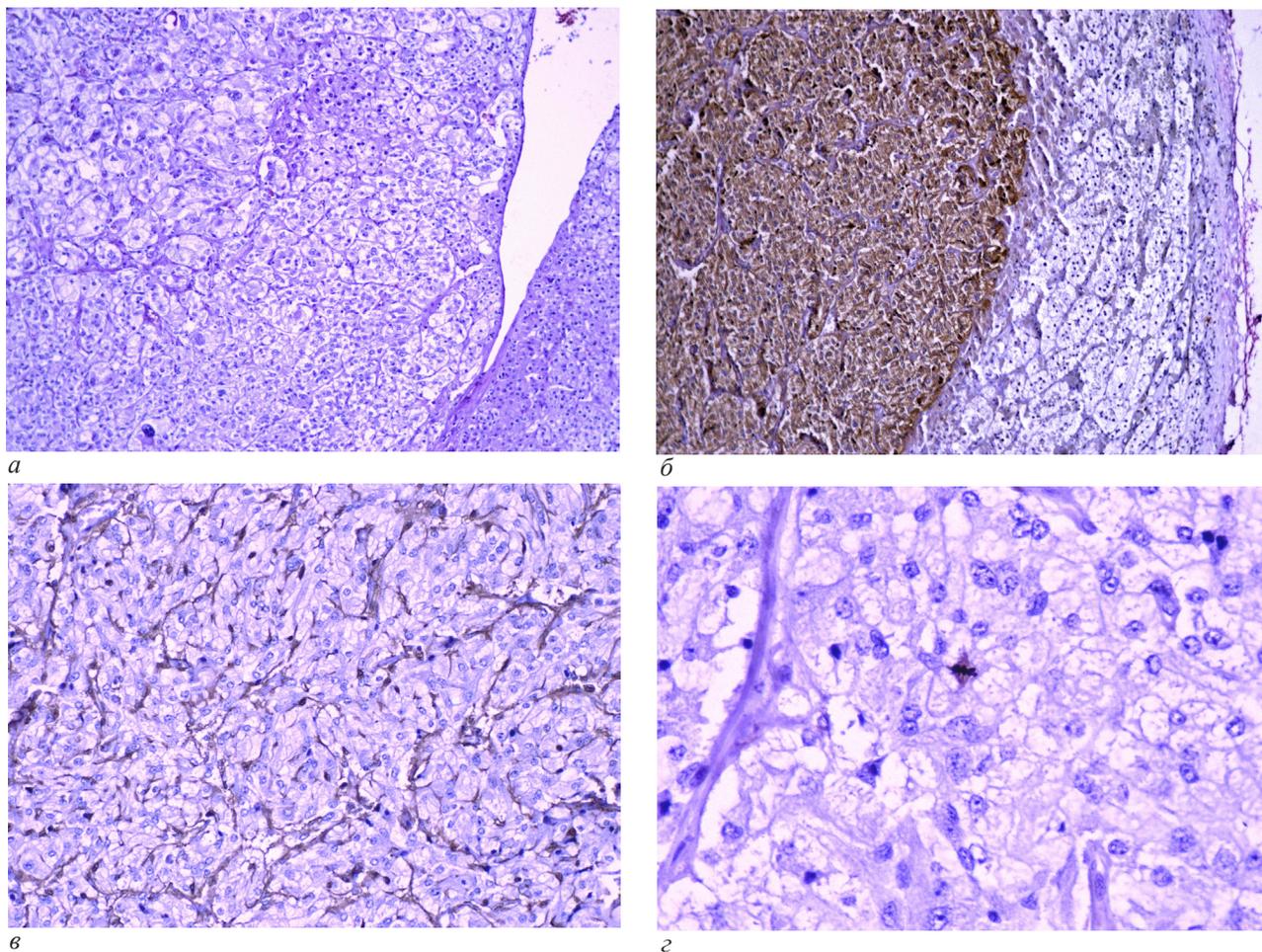


Рис. 4. Феохромоцитома правого надпочечника. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли: а – опухоль солидного строения (окраска гематоксилином и эозином.  $\times 125$ ); б – экспрессия хромогранина А в опухолевых клетках.  $\times 125$ ; в – экспрессия S-100 только в sustentаккулярных клетках.  $\times 250$ ; з – низкая пролиферативная активность: Ki67 экспрессируют единичные ядра.  $\times 400$

Fig. 4. Histological and immunohistochemical features of the right adrenal gland's pheochromocytoma: a – Solid architecture of the tumor (hematoxylin-eosin.  $\times 125$ ); б – chromogranin A immunostain in tumor cells.  $\times 125$ ; в – S-100 immunostain in sustentacular cells only.  $\times 250$ ; з – low proliferative index (expression of Ki-67 was observed in single nuclei).  $\times 400$

Цитологическое исследование биоптатов узловых образований щитовидной железы. В левой доле щитовидной железы – цитологическая картина зоба с кистозными изменениями, умеренным числом лимфоидных элементов (TBSRTC – II категория «Доброкачественный процесс»). В правой доле щитовидной железы – цитологическая картина зоба с кистозными изменениями (TBSRTC – II категория «Доброкачественный процесс»).

С учетом результатов проведенного на амбулаторном этапе обследования пациент был госпитализирован для хирургического лечения по поводу двухсторонней ФХ. Вместе с тем данные УЗИ щитовидной железы и повышение кальцитонина в пределах «серой зоны» требовали проведения стимуляционного теста с глюконатом кальция для исключения медуллярной карциномы.

Стимуляционный тест с глюконатом кальция. Кальцитонин крови базальный – 44,8 пг/мл, через 2 и 5 мин после введения препарата – 563 и 461 пг/мл, что соответствует диагностическим критериям МРЦЖ.

Таким образом, пациенту был установлен клинический диагноз синдрома Сиппла (возможности провести молекулярно-генетическое исследование не было).

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы выполнены электрокардиография (ЭКГ), суточный мониторинг АД и эхокардиография. Отмечена синусовая тахикардия до 94 в мин, стойкая артериальная гипертензия со средними значениями систолического и диастолического АД

днем 155 и 86 мм рт. ст., ночью 135 и 86 мм рт. ст., гипертрофия миокарда левого желудочка легкой степени. После предоперационной подготовки Доксазолином в суточной дозе 4 мг пациенту была выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа и резекция левого надпочечника (декабрь 2019 г.). Макропрепарат показан на рис. 3.

Гистологически: опухоль правого надпочечника солидного строения из крупных клеток с эозинфильной зернистой цитоплазмой, овальными гиперхромными ядрами с видимыми ядрышками, инвазивного роста в капсулу надпочечника, сосуды и прилежащую жировую клетчатку нет, в краях резекции без опухолевого роста; при иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали синаптофизин, хромогранин А, протеин S-100 в sustentаккулярных клетках, индекс пролиферации Ki67 был в пределах 2,5 %. Опухоль левого надпочечника аналогичного строения, в краях резекции опухолевого роста нет. Заключение: «ФХ правого и левого надпочечников». В послеоперационном периоде отмечена нормализация АД, надпочечниковой недостаточности не наблюдалось. На 2-м этапе лечения (январь 2019 г.) произведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. Гистологически: в обеих долях узлы медуллярного рака альвеолярного и веретенчаточного строения, клетки опухоли экспрессировали синаптофизин, хромогранин А, кальцитонин, средний индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67

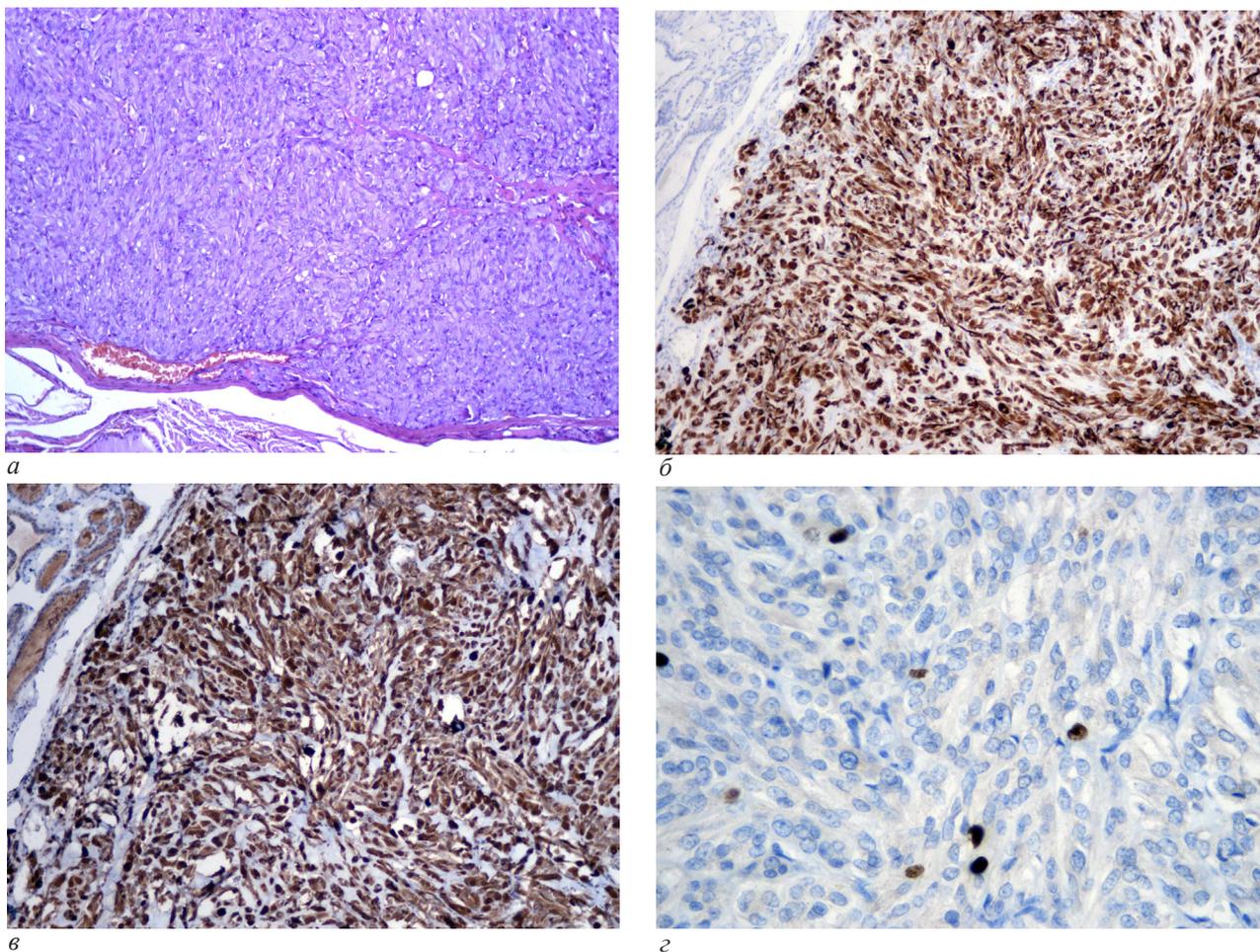


Рис. 5. Медулярный рак щитовидной железы. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли: а – опухоль преимущественно образована из веретеновидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 125$ ; б – интенсивная экспрессия в клетках опухоли хромогранина А.  $\times 250$ ; в – интенсивная экспрессия в клетках опухоли кальцитонина.  $\times 250$ ; г – пролиферативная активность: 5,5 % ядер опухолевых клеток экспрессируют Ki67.  $\times 250$

Fig. 5. Histological and immunohistochemical features of the medullary thyroid carcinoma: а – the tumor consists of spindle cells (hematoxylin-eosin.  $\times 125$ ); б – high expression of chromogranin A in tumor cells.  $\times 250$ ; в – high expression of calcitonin in tumor cells.  $\times 250$ ; г – Ki-67 proliferative index (5.5 %).  $\times 250$

был в пределах 5,5 %; в окружающей ткани имелись фокусы С-клеточной гиперплазии, в лимфоузлах метастазов медулярного рака не обнаружено. Заключение: «Мультифокальный МРЩЖ». В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из клиники с рекомендацией заместительной гормональной терапии Левотироксином натрия в суточной дозе 150 мкг.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований показаны на рис. 4; 5.

Таким образом, заключительный клинический диагноз: «Синдром МЭН 2А: МРЩЖ, рТ1а(м)N0M0, I стадия; ФХ правого надпочечника, рТ2N0M0(R0), II стадия; ФХ левого надпочечника, рТ1N0M0(R0), I стадия».

При контрольном осмотре в феврале 2020 г. состояние пациента расценено как удовлетворительное, сохраняются нормальные цифры АД. По результатам лабораторных исследований (таблица), УЗИ шеи, КТ грудной клетки и брюшной полости, рецидива ФХ, как и персистенция МРЩЖ, не отмечено. Данных за ПГТ также не получено. Нормальные уровни утреннего АКТГ (38 пг/мл, норма – 7,2–63,3) и кортизола (265 нмоль/л, норма – 171–536) в крови свидетельствовали об отсутствии хронической надпочечниковой недостаточности. Пациенту был выполнен анализ протоонкогена RET (экзоны 10, 11, 13, 14, 15), при котором обнаружена гетерозиготная мутация (с.1900Т>С р.С634R) в 634 кодоне 11 экзона, описанная при

МЭН 2А (исследование проведено в лаборатории молекулярной диагностики НМИЦ эндокринологии Минздрава России). Рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

**Обсуждение.** Данное клиническое наблюдение представляет собой пример правильной и в то же время несвоевременной диагностики синдрома Сиппла. Ранее, как минимум, на этапе лечения родного брата пациента, была допущена ошибка, так как гистологически подтвержденный диагноз ФХ при наличии семейного анамнеза заболевания не вызвал настороженности по поводу синдрома МЭН 2А. Это обстоятельство имело важное значение, поскольку неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз при синдромах МЭН в большей степени определяются поздней диагностикой, нежели биологическими особенностями опухолей, о чем свидетельствует представленный в литературе опыт лечения таких больных [6, 7].

Как известно, наиболее частым (95–97 % случаев) и, как правило, первым проявлением МЭН 2А является МРЩЖ. ФХ и ПГТ развиваются, примерно, у 50 и 20–30 % больных соответственно. При

**Результаты лабораторных исследований**  
**Results of laboratory tests**

Показатель	До лечения	Через 1 год после лечения	Референсные значения
Метанефрины общие в моче, мкг/сутки	3129,5	23,2	<320
Норметанефрины общие в моче, мкг/сутки	1417,	67,83	<390
Кальцитонин крови базальный, пг/мл	44,8	<2	<8,4
РЭА крови, нг/мл	–	3,2	<5,0
Кальцитонин крови стимулированный, пг/мл:			
2 мин	563	–	<100
5 мин	461	–	<100
Кальций крови общий, ммоль/л	2,53	2,44	2,2–2,65
Паратиреоидный гормон крови, пмоль/л	3,4	4,4	1,6–6,9

этом существует зависимость между локализацией мутации в гене RET, пенетрантностью «компонентов» заболевания и их клиническими особенностями, что довольно подробно отражено в работах ряда авторов [5, 8, 9]. В этой связи молекулярно-генетический анализ протоонкогена RET имеет важное значение не только в плане подтверждения диагноза МЭН 2А, но и для построения параллелей «генотип – фенотип», которые определяют диагностическую и лечебную тактику, а также тактику наблюдения за пациентами и сроки скринингового обследования членов их семей. К сожалению, возможность проведения такого анализа в большинстве клиник РФ ограничена или отсутствует.

У нашего пациента была выявлена мутация в 634 кодоне 11 экзона (с.1900T>C р.С634R). Это одна из немногих мутаций, которая обуславливает более высокую пенетрантность ФХ при синдроме Сиппла в сравнении с мутациями в других кодонах 11 экзона [10–12], что в определенной степени подтверждается и нашим клиническим случаем, в котором заболевание манифестировало двухсторонней ФХ, а МРЩЖ был обнаружен в результате целенаправленного диагностического поиска. ПГТ за 14 месяцев наблюдения за пациентом выявлен не был. Наверное, нельзя однозначно утверждать, что именно такой фенотип заболевания ассоциирован с мутацией р.С634R, но следует принять во внимание, что в некоторых работах представлены аналогичные наблюдения. Так, М. Prabhu et al. [13] наблюдали семью с синдромом МЭН 2А, включающую в себя 10 мужчин и 11 женщин, среди которых у 12 человек была выявлена мутация р.С634R. Показательно, что у 10 из них заболевание манифестировало ФХ и МРЩЖ, а ПГТ не был выявлен ни в одном случае в течение довольно длительного периода наблюдения (9–156 месяцев).

Стратегия хирургического лечения МЭН детально изложена в обзоре С. М. Kierman и Е. G. Stubbs [14]. Общеизвестно, что при одновременном выявлении ФХ и МРЩЖ хирургическое лечение подразумевает этапность с выполнением сначала операции по поводу опухоли надпочечника. Также исследователи единодушно во мнении, что минимальным объемом

операции при МРЩЖ должна быть тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, при ПГТ – субтотальная паратиреоидэктомия либо тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией.

Наиболее дискуссионным вопросом лечения пациентов с синдромом Сиппла является выбор объема операции по поводу ФХ. Адреналэктомия или резекция надпочечника? Надпочечниковая недостаточность или риск рецидива опухоли? Многие авторы, основываясь на собственных наблюдениях, высказывают мнение, что выполнение органосохраняющих операций при генетически детерминированной ФХ является малоэффективным в связи с частым рецидивированием заболевания [7]. С их точки зрения, операцией выбора считается двухсторонняя адреналэктомия с последующей пожизненной заместительной гормональной терапией хронической надпочечниковой недостаточности. С другой стороны, в последние годы появились работы, в которых отмечается увеличение случаев внезапной сердечной смерти у больных хронической надпочечниковой недостаточностью [15]. При этом предпринимаемые попытки решения этой проблемы, включая аутотрансплантацию кортикальной ткани надпочечника, не приносят абсолютного удовлетворения [16, 17]. Это послужило поводом для проведения многоцентровых исследований с целью оценки эффективности выполнения большим МЭН2 органосохраняющих операций по поводу ФХ, в ряде которых [9, 10] были получены убедительные данные о целесообразности резекции надпочечника у этой категории пациентов.

В нашем наблюдении, наряду с адреналэктомией, была выполнена резекция другого надпочечника, при этом данные гистологического исследования (R0-резекция) и детальный анализ изображений, полученных при КТ брюшной полости после операции, подтвердили ее радикальность. Кроме того, операция такого объема обеспечила пациенту хороший функциональный результат в виде нормализации АД и отсутствия надпочечниковой недостаточности. Безусловно, дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом позволит оценить правильность принятого нами решения.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

**Compliance with ethical principles**

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. Study of kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease : multiple endocrine neoplasia // *Medicine*. 1968. Vol. 47, № 5. P. 371–409.
- Демидова Т. Ю., Кишкович Ю. С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа // *Рус. мед. журн.* 2018. № 11 (II). С. 116–121.
- Любченко Л. Н., Амосенко Ф. А., Филиппова М. Г. и др. Медуллярный рак щитовидной железы в составе синдрома МЭН 2Б. Клинический случай // *Опухоли головы и шеи*. 2013. № 4. С. 23–28.
- Румянцев П. О., Языкова Д. Р., Слащук К. Ю. и др. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитомы, параганглиомы) в онкоэндокринологии // *Эндокрин. хир.* 2018. Т. 12, № 1. С. 19–39.
- Raue F., Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2 // *Familial Cancer*. 2010. Vol. 9, № 3. P. 449–457.
- Сергийко С. В., Привалов В. А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи (продолжение 50-летнего наблюдения) // *Эндокрин. хир.* 2015. Т. 9, № 3. С. 49–52.
- Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа / М. Ю. Юкина, Н. П. Гончаров, Д. Г. Бельцевич, Е. А. Трошина // *Проблемы эндокринологии*. 2011. № 6. С. 21–26.
- Jung K. Y., Kim S. M., Kim M. J. et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea // *Surgery*. 2018. Vol. 164, № 2. P. 311–318.
- Rossitti H. M., Soderkvist P., Gimm O. Extent of surgery for pheochromocytomas in the genomic era // *British Journal of Surgery*. 2018. Vol. 105. P. 84–98.
- Castinetti F., Qi X. P., Walz M. et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study // *Lancet Oncology*. 2014. Vol. 15. P. 648–655.
- Lebeault M., Pinson S., Guillaud-Bataille M. et al. Nationwide French study of RET variants detected from 2003 to 2013 suggests a possible influence of polymorphisms as modifiers // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, № 12. P. 1511–1522.
- Maciel R. M. B., Camacho C. P., Assumpcao L. V. M. et al. Genotype and phenotype landscape of MEN 2 in 554 medullary thyroid cancer patients : the BrasMEN study // *Endocrine connections*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 289–298.
- Prabhu M., Shakya S., Ballal S. et al. Long-term clinicopathological features of a family with multiple endocrine neoplasia type 2a caused by C634R RET gene mutation // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 48–53.
- Kiernan C. M., Grubbs E. G. Surgical management of multiple endocrine neoplasia I and multiple endocrine neoplasia II // *Surgical clinics of North America*. 2019. Vol. 99, № 4. P. 693–709.
- White K. G. A retrospective analysis of adrenal crisis in steroid-dependent patients : causes, frequency and outcomes // *BMC endocrine disorders*. 2019. Vol. 19. P. 129–141.
- Johannsson G., Skrtic S., Lennernas H. et al. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency : a review of current and future

treatment // *Current medical research and opinion*. 2014. Vol. 30, № 9. P. 1833–1847.

- Okamoto T., Obara T., Ito Y. et al. Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy : treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A // *Endocrine Journal*. 1996. Vol. 43, № 2. P. 169–175.

**REFERENCES**

- Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. Study of kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia. *Medicine*. 1968;47(5):371–409.
- Demidova T. Yu., Kishkovich Yu. S. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 2-go tipa. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;11(II):116–121. (In Russ.).
- Lyubchenko L. N., Amosenko F. A., Filippova M. G. et al. Medullyarnyi rak shchitovidnoi zhelezy v sostave sindroma MEN 2B. *Klinicheskii sluchai. Opukhli golovy i shei*. 2013;4:23–28. (In Russ.).
- Rumyantsev P. O., Yazykova D. R., Slashchuk K. Yu., Degtyarev M. V., Yasyuchena V. S., Serzhenko S. S., Sheremeta M. S., Dedov I. I. Personalizirovannaya diagnostika khromaffinnykh opukholei (feokhromotsitoma, paraganglioma) v onkoendokrinologii. *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2018;12(1):19–39. (In Russ.).
- Raue F., Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer*. 2010;9(3):449–457.
- Sergiiko S. V., Privalov V. A. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 2a tipa v trekh pokoleniyakh odnoi sem'i (prodolzhenie 50-letnego nablyudeniya). *Endokrinnyaya khirurgiya*. 2015;9(3):49–52. (In Russ.).
- Yukina M. Yu., Goncharov N. P., Bel'tsevich D. G., Troshina E. A. Mnozhestvennaya endokrinnyaya neoplaziya 2-go tipa. *Problemy endokrinologii*. 2011;6:21–26. (In Russ.).
- Jung K. Y., Kim S. M., Kim M. J., Cho S. W., Kim B. W. et al. Genotypic characteristics and their association with phenotypic characteristics of hereditary medullary thyroid carcinoma in Korea. *Surgery*. 2018; 164(2):311–318.
- Rossitti H. M., Soderkvist P., Gimm O. Extent of surgery for pheochromocytomas in the genomic era. *British Journal of Surgery*. 2018;105:84–98.
- Castinetti F., Qi X. P., Walz M., Maia A. L., Sanso G. et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncology*. 2014; 15:648–655.
- Lebeault M., Pinson S., Guillaud-Bataille M., Gimenez-Roqueplo A. P., Carrie A. et al. Nationwide French study of RET variants detected from 2003 to 2013 suggests a possible influence of polymorphisms as modifiers. *Thyroid*. 2017;27(12):1511–1522.
- Maciel R. M. B., Camacho C. P., Assumpcao L. V. M., Bufalo N. E., Carvalho A. L. et al. Genotype and phenotype landscape of MEN 2 in 554 medullary thyroid cancer patients: the BrasMEN study. *Endocrine connections*. 2019;8(3):289–298.
- Prabhu M., Shakya S., Ballal S., Shamim S., Bal C. Long-term clinicopathological features of a family with multiple endocrine neoplasia type 2a caused by C634R RET gene mutation. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2020;35(1):48–53.
- Kiernan C. M., Grubbs E. G. Surgical management of multiple endocrine neoplasia I and multiple endocrine neoplasia II. *Surgical clinics of North America*. 2019;99(4):693–709.
- White K. G. A retrospective analysis of adrenal crisis in steroid-dependent patients: causes, frequency and outcomes. *BMC endocrine disorders*. 2019;19:129–141.
- Johannsson G., Skrtic S., Lennernas H., Quinkler M., Stewart P. M. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatment. *Current medical research and opinion*. 2014;30(9):1833–1847.
- Okamoto T., Obara T., Ito Y., Yamashita T., Kanbe M., Iihara M., Hirose K., Yamazaki K. Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy: treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocrine Journal*. 1996;43(2):169–175.

**Информация об авторах:**

**Бритвин Тимур Альбертович**, доктор медицинских наук, руководитель отдела хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6160-1342; **Бондаренко Екатерина Владимировна**, научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2122-2297; **Кривошеев Алексей Викторович**, младший научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-6810; **Нечаева Ольга Анатольевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8288-410X; **Тамазян Татьяна Сергеевна**, ассистент кафедры лучевой диагностики ФУВ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-6899-6711; **Подрез Дмитрий Васильевич**, младший научный сотрудник рентгенологического отдела, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1415-9672; **Гуревич Лариса Евсеевна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9731-3649; **Коростелева Полина Артуровна**, врач-патологоанатом, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-7360-4946.

**Information about authors:**

**Britvin Timur A.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-6160-1342; **Bondarenko Ekaterina V.**, Research Fellow of the Department of Morphological Diagnostics, Department of Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2122-2297; **Krivosheev Aleksey V.**, Junior Research Fellow of the Department of Surgical Endocrinology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3643-6810; **Nechaeva Olga A.**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Therapeutic Endocrinology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8288-410X; **Tamazyan Tatyana S.**, Assistant of the Department of Radiology Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-6899-6711; **Podrez Dmitry V.**, Junior Research Fellow of the Radiology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-1415-9672; **Gurevich Larisa E.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Research Fellow of the Department of Morphological Diagnostics, Department of Oncology, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-9731-3649; **Korosteleva Polina A.**, Pathologist, Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-7360-4946.