

На правах рукописи

Ростомян Лилия Грантовна

**Синдром множественных эндокринных
неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов
с первичным гиперпаратиреозом, клинические и
молекулярно-генетические характеристики.**

(14.01.02 — Эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2011

Работа выполнена в отделении нейроэндокринологии и остеопатий
ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ
(Директор — академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Рожинская Людмила Яковлевна,

Научный консультант:

доктор медицинских наук, Тюльпаков Анатолий Николаевич,

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор Рубцов Петр Михайлович,
Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта РАН

доктор медицинских наук, профессор Древаль Александр Васильевич,
ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ведущая организация:

ГОУ дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская Академия Последипломного Образования Росздрава»

Защита диссертации состоится «26» октября 2011 г. в 14 часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 в ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ по адресу: Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ по адресу: Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

Автореферат разослан 22 сентября 2011 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в США и странах Западной Европы, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) находится на третьем месте по распространенности среди других эндокринных заболеваний. По данным большинства авторов распространенность ПГПТ оценивается от 0,5 до 1 на 1000 населения [Wermers RA, 2006; Adami S, 2002]. Диагностика и лечение пациентов с ПГПТ относятся к высокотехнологичным видам медицинской помощи, что диктует необходимость изучения эпидемиологической и клинической структуры заболевания для определения объема медицинской помощи, необходимой данной группе пациентов. В настоящее время в отечественной литературе имеются немногочисленные сведения о ПГПТ, полученные на основе собственного опыта лечения данного заболевания в отдельных клиниках [Пархисенко Ю.А., 2007; Котова И.В., 2007; Мокрышева Н.Г., 2011]. Учитывая мировые данные и численность населения РФ, расчетная заболеваемость оценивается как 53 новых случая на 100000 населения в год. Ожидаемое общее количество пациентов с ПГПТ может составить от 72500 до 100000 человек. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучить выявляемость ПГПТ в нескольких регионах России, половой и возрастной состав пациентов и исследовать структуру заболевания в российской популяции.

Обычно ПГПТ является спорадическим, однако, в ряде случаев он может быть компонентом некоторых наследственных синдромов [Magh SJ, 2000]. Среди них наиболее часто встречается ПГПТ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа (от 2 до 4,5% случаев ПГПТ) в сочетании с энтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (НЭО) и аденомами гипофиза в результате мутации в гене *MEN1* [Miedlich S, 2003]. Несмотря на то, что распространенность МЭН 1 типа небольшая, поиск особенностей синдромального варианта ПГПТ, является актуальным для определения верной тактики лечения таких пациентов, а также для своевременного обследования родственников. Сведений о распространенности синдрома МЭН 1 типа среди пациентов с ПГПТ, о клинической и молекулярно-генетической характеристике заболевания в российской популяции нет. Своевременная диагностика и лечение таких пациентов представляет определенные трудности, поскольку исходная генетическая предрасположенность и сочетание специфических для поражения каждой эндокринной железы симптомов вносят вариабельность в клиническую картину и течение заболевания, в том числе ПГПТ. Поиск клинико-лабораторных факторов, характеризующих течение ПГПТ при синдроме МЭН 1 типа необходим для своевременного определения синдромальной формы заболевания и проведения лечения ПГПТ в адекватном объеме.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучить час-

тоту синдрома МЭН 1 типа среди пациентов с ПГПТ, определить структуру клинических проявлений заболевания, провести молекулярно-генетическое исследование для выявления мутаций как причин развития этого синдрома в российской популяции.

Цель исследования

Изучить эпидемиологические характеристики ПГПТ в российской популяции, определить клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики ПГПТ при синдроме МЭН 1 типа.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность по обращаемости и клиническую структуру ПГПТ в зависимости от пола и возраста (в 8 регионах России).
2. Определить распространенность синдрома МЭН 1 типа среди пациентов с ПГПТ по результатам пилотного эпидемиологического исследования.
3. Изучить клинические проявления синдрома МЭН 1 типа в российской популяции.
4. Изучить особенности клинических и лабораторных признаков ПГПТ у пациентов с синдромом МЭН 1 типа в сравнении со спорадическим ПГПТ.
5. Исследовать молекулярно-генетические нарушения, приводящие к синдрому МЭН 1 типа у пациентов с клиническими проявлениями заболевания.

Научная новизна

Впервые в России был обобщен опыт ведения пациентов с ПГПТ в нескольких (не только центральных, но и региональных) клиниках, проведена оценка клинической структуры заболевания, в том числе с учетом возрастных и половых особенностей.

Представлены данные о распространенности синдрома МЭН 1 типа среди пациентов с ПГПТ и характеристика данной группы пациентов.

Впервые в России проведено молекулярно-генетическое исследование генов *MEN1* и *CDKN1B* у пациентов с клиническим диагнозом синдрома МЭН 1 типа, продемонстрирована роль молекулярно-генетического исследования в диагностике данного заболевания. Выявлены 7 геномных гетерозиготных мутаций в гене *MEN1*, не описанных ранее в литературе.

Выявлены особенности ПГПТ, указывающие на большую вероятность синдромальной формы заболевания как проявления синдрома МЭН 1 типа, и обоснована необходимость введения молекулярно-генетического анализа в алгоритм обследования таких пациентов.

Практическая значимость

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в оптимизации диагностики и лечения разных форм первичного гиперпаратиреоза (в том числе в создании общероссийского консенсуса по диагностике и лечению ПГПТ). На основе полученных данных становится возможным определение групп риска, в которых в первую очередь необходимо проведение скрининга гиперкальциемии и ПГПТ, что позволит сократить время от начала заболевания до постановки диагноза, улучшить планирование необходимых видов медицинской помощи. Созданная база данных пациентов с ПГПТ может стать основой для создания полноценного регистра ПГПТ в России с вовлечением большего количества медицинских учреждений и регионов.

На основании полученных результатов у пациентов с ПГПТ определены факторы, указывающие на необходимость дополнительного обследования для выявления возможного наследственного варианта заболевания с целью определения адекватного объема хирургического вмешательства на околощитовидных железах (ОЩЖ) для снижения риска развития рецидивов. Разработаны практические рекомендации по ведению пациентов с синдромом МЭН 1 типа (с учетом клинических особенностей), а также по медико-генетическому консультированию и обследованию их родственников по результатам генетического исследования.

Апробация работы

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены на Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 24.11.2009), Международном научном форуме «Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 29.05.2010), Круглом столе по вопросам эпидемиологии и алгоритмов лечения пациентов с ПГПТ в России (г. Санкт-Петербурге, 28.05.2010), VI съезде Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 16.05.2010), Совещании по вопросам эпидемиологии ПГПТ (Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москва, 21.10.2010), Заседании Московского общества эндокринологов по теме ПГПТ (27.10.2009), а также в виде постерных докладов на 13th ECE (Rotterdam, May 2011), 30th ASBMR Annual Meeting (Montréal, September 2008), 8th ECCEO — Istanbul, April 2008, Parathyroids 2010 (Pisa, February 2010), 12th ECE (Prague, April 2010), 14th Congress of the ENEA (Liège, September 2010), 12th International Workshop on MEN (Gubbio, September 2010). Апробация диссертации проведена на межотделенческой научной конференции ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ 16 мая 2011 года.

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа (7 из них в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в действующем перечне ВАК).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделе-

ний нейроэндокринологии и остеопатий и эндокринной хирургии ФГУ ЭНЦ, Эндокринологического диспансера ДЗ г. Москва.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя списка литературы, который содержит 273 иностранных и 8 отечественных источников. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 28 рисунками.

Материалы и методы исследования

Создание базы данных пациентов с ПГПТ проводилось в ФГУ ЭНЦ, как центре сбора и аналитической обработки данных. Разработана электронная анкета регистрации и наблюдения пациента с ПГПТ, которая с рекомендациями по ее заполнению были направлены главным эндокринологом и распространены среди врачей в регионах. Через 12 месяцев были получены анкеты из 8 регионов (Краснодарский край, Тюменская область, Томская область, Ростовская область, Республика Карелия, Ульяновская область, Московская область и г. Москва). Также в базу данных была внесена информация о пациентах, наблюдавшихся в ФГУ ЭНЦ с 1995 по апрель 2010. Проводились проверка, обработка данных анкет, и статистический анализ.

Во вторую часть исследования были включены 62 пациента с клиническим диагнозом синдром МЭН 1 типа и 380 пациентов со sporadическим ПГПТ, наблюдавшиеся в ФГУ ЭНЦ. Диагноз МЭН 1 типа устанавливался согласно критериям по международному консенсусу [Brandi ML, 2001]. Критерии исключения: синдром МЭН 2 типа, семейный изолированный ПГПТ, вторичный ПГПТ, доброкачественная семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, рак ОЩЖ.

При анализе базы данных пациентов с ПГПТ и историй болезни пациентов с МЭН 1 типа мы получили: демографические сведения о больных (пол, возраст), данные анамнеза (длительность заболевания, предшествующее лечение, гинекологический анамнез и возраст вступления в менопаузу у женщин, семейный анамнез, особенности лекарственной терапии), сведения о клинических проявлениях ПГПТ и МЭН 1, результаты гормонального обследования (уровень ПТГ, ОК, β -СТ_x), биохимические показатели (в крови: Са_{общ}, Са_{ион}, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин; суточная и утренняя кальциурия) исходно до лечения. На базе соответствующих подразделений ФГУ ЭНЦ всем пациентам проводилось рутинное обследование, тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза, а также с целью скрининга синдромальных форм ПГПТ определялся уровень пролактина, выполнялось УЗИ и/или МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Дополнительно соответствующие лабораторно-инструментальные исследования, в том числе функциональные пробы, проводились в группах риска (с отягощенным наследственным анамнезом, в возрасте до 30 лет, с рецидивом

ПГПТ, множественные ОЩЖ, наличие признаков опухоли другой эндокринной железы) и всем пациентам с установленным диагнозом МЭН I типа.

Данные о 39 пациентах с синдромом МЭН I, кому было проведено хирургическое лечение ПГПТ (с 1995 по 2010 гг.) на базе отделения хирургии ФГУ ЭНЦ (заведующий отделением — д.м.н. Н.С. Кузнецов), были получены из протоколов операций на ОЩЖ и заключений патоморфологических исследований. В качестве неблагоприятного клинического исхода мы исследовали частоту персистирующего ПГПТ (ненаступление ремиссии ПГПТ после хирургического лечения) и рецидива заболевания, то есть возобновление ПГПТ через 6 и более месяцев послеоперационной ремиссии. Морфологическое исследование удаленных аденом и гиперплазированных ОЩЖ было проведено в отделении патоморфологии ФГУ ЭНЦ (заведующий отделением — д.м.н. А.Ю. Абросимов).

49 пациентам с клиническим диагнозом синдром МЭН I типа в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ (заведующий отделением — д.м.н. А.Н.Тюльпаков) исследовалась нуклеотидная последовательность ДНК. Геномная ДНК была выделена из периферической цельной крови с использованием набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по инструкции производителя. Методом ПЦР с последующим секвенированием 2-10 экзонов и прилежащих участков интронов гена *MEN1*.

Табл. 1. Последовательности праймеров для амплификации и прямого секвенирования гена *MEN1*.

Прямой праймер (5' to 3')	Обратный праймер (5' to 3')
<i>MEN1_2F</i> : GGG GCG GGT GGA ACC TTA G	<i>MEN1_2R</i> : GGG CAG AGG TGA GGT TGA TG
<i>MEN1_3F</i> : GGT TGG GTC ACA GGC TTG GA	<i>MEN1_7R</i> : CCT AGG GAC TGG ATG GAA AG
<i>MEN1_5F</i> : GGT GGG TGG TCC CTG TTG	
<i>MEN1_8F</i> : CAG TGA GGA CCC CAC CTA CT	<i>MEN1_10R</i> : CAG AAC ATG GGC TCA GAG TTG
<i>MEN1_9F</i> : CTG GAG CCA GGG GTC TTT G	

В 18 образцах ДНК, в которых мутаций не было выявлено при прямом секвенировании, методом MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) в лаборатории Centre de Genetique CHU de Liège, Бельгия, (руководитель лаборатории – профессор. Bours Vincent) были исключены большие делеции/вставки на протяжении всего гена *MEN1*. Для этой цели использовался набор SALSA MLPA kit P244 (MRC-Holland, Нидерланды) по инструкции производителя (информация о праймерах представлена в диссертации). Продукты ПЦР затем анализировались на ABI3730 DNA sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA), результаты электрофореза визуализировались при помощи программного обеспечения Gene-Marker software версии 1.4 (Softgenetics LLC, State College, PA). Количество генетического материала определялось согласно инструкции с использованием Coffalyser version 6.0 (MRC-Holland).

Этим же пациентам дополнительно проводилось исследование гена *CDKN1B* в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ.

Табл. 2. Последовательности праймеров для амплификации и прямого секвенирования гена *CDKN1B*.

Прямой праймер (5' to 3')	Обратный праймер (5' to 3')
<i>CDKN1B_1F</i> : GGC TGC GTA GGG GCG CTT TG	<i>CDKN1B_2R</i> : TTG CCA GCA ACC AGT AAG ATC

Все протоколы проведения ПЦР доступны по запросу. Очистка ПЦР-продукта производилась при помощи наборов Wizard PCR Preps DNA Purification System (Promega, США) согласно инструкции производителя. Последовательности праймеров *MEN1* и *CDKN1B* представлены в таблицах 1 и 2.

Реакцию секвенирования выполняли с использованием набора реагентов BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Разделение синтезированных фрагментов проводили методом автоматического капиллярного электрофореза в анализаторе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Полученные результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения Sequencing Analysis 5.1. В качестве референсных последовательностей использовали данные геномного браузера <http://genome.ucsc.edu>. В качестве референсной последовательности комплементарная ДНК *MEN1* и *CDKN1B* использовались ссылки Genbank [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>] под номерами NM_130799 и BC001971, соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 7.0). Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильных размахов — Me [Q25;Q75]. Для качественных признаков приведены доли. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался U -критерий Манна-Уитни, по качественным признакам — критерий χ^2 . Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену и гамма-корреляции. Исследование влияния демографических, клинических и лабораторных признаков на вероятность наличия МЭН I типа было проведено с помощью регрессионного логистического анализа. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика ПГПТ в России

В базе данных ПГПТ всего была собрана информация о 738 пациентах: 54% из Москвы ($n = 397$), 11% из Московской области ($n = 79$) и 35% из 53 регионов РФ ($n = 262$). Так как информация о пациентах из 8 регионов, пре-

доставивших анкеты, была собрана совместно с главными эндокринологами, следует предполагать, что возможно оценить выявляемость ПГПТ на этой территории. Так, расчетная распространенность по обращаемости ПГПТ в Москве составила 0,042 на 1000 взрослого населения, Московской области и Краснодарском крае — 0,01 на 1000 взрослого населения, а в остальных регионах < 0,009 на 1000 населения. Это оказалось минимум в 10 раз меньше мировых данных несмотря на то что в последние годы отмечается увеличение количества новых случаев ПГПТ в год (табл. 3), в основном более выражено с 2006 года, с пиком в 2009 году (126 случаев в год).

Табл. 3. Диагностика новых случаев ПГПТ в год.

Год постановки диагноза	Количество новых случаев в год
До 2000г	в среднем 4 случая в год (84 пациента всего)
С 2000г по 2005г	в среднем 29 случаев в год (175 пациентов всего)
2006 год	93 случая в год
2007 год	120 случаев в год
2008 год	110 случаев в год
2009 год	126 случаев в год

Такая тенденция связана с проводимой информационно-просветительной работой касающейся ПГПТ, расширением возможности

определения ПТГ, проведения денситометрии, визуализации ОЩЖ в том числе в регионах, более частым назначением анализа крови на кальций при обследовании по поводу остеопороза, боли в костях и суставах, заболеваниях почек и ЖКТ.

При распределении пациентов по возрастным группам и в зависимости от пола выявлено, что в российской популяции наиболее часто ПГПТ диагностируют среди женщин в возрасте 50—59 лет (23,8%) и 60—69 лет (28,8%), в то время как среди мужчин ПГПТ выявляется одинаково вне зависимости от возраста (рис. 1).

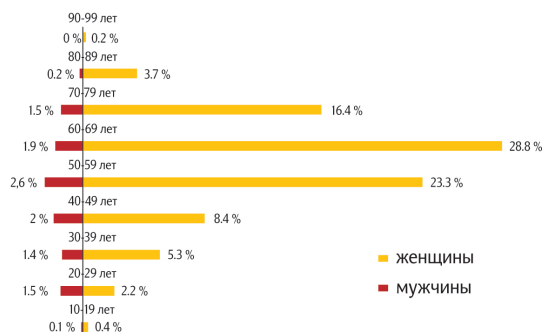


Рис. 1. Распределение по полу и возрасту.

Превалирование женщин (с соотношением 1:8) возможно также обусловлено тем, что женщины чаще проходят обследование для диагностики остеопороза, особенно после наступления менопаузы, а у мужчин ПГПТ более часто остается нераспознанным.

Ведущим клиническим симптомом среди проявлений ПГПТ оказался остеопороз, который был выявлен у более половины пациентов (56%), у 20% пациентов также встречались переломы различной локализации. В целом наблюдалась разнообразная, в том числе и неспеци-



Рис. 2 Клинические проявления ПГПТ

крови на кальций и ПТГ для верификации диагноза. У большинства больных было манифестное течение ПГПТ — 74% (n = 532); малосимптомная — 18% (n = 129) и бессимптомная — 8% (n = 55) формы встречались значительно реже. Несмотря на тенденцию к более частому выявлению бессимптомных и малосимптомных форм в последнее время, превалирование манифестного течения во все периоды позволяет предполагать, что мягкие формы часто остаются нераспознанными (рис. 3).

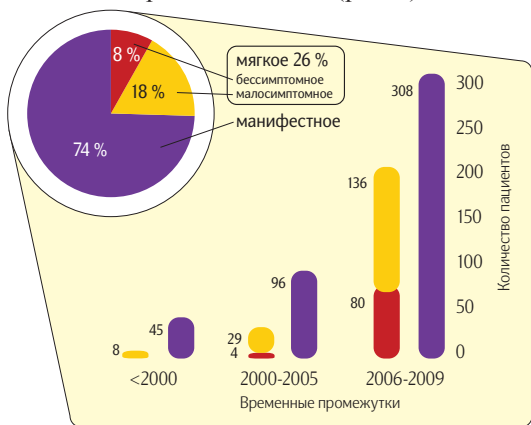


Рис. 3. Эволюция течения ПГПТ.

исследовании присутствует большое количество женщин в постменопаузе со смешанным генезом потери МПК, а также более частым измерением МПК для диагностики остеопороза.

По результатам анализа проводимого лечения консервативная терапия по поводу ПГПТ была назначена 28,3%, 11,5% пациентов находились под динамическим наблюдением без лечения, хирургическое лечение ПГПТ было проведено в 64,9%. По данным динамического наблюдения после операции рецидив был выявлен у 14,8% (n = 51) среди прослеженных в динамике па-

фическая симптоматика (рис. 2). Это свидетельствуют о том, что пациент с ПГПТ может обратиться к врачам любой специальности (терапевту, ревматологу, урологу, нефрологу, неврологу, ортопеду-травматологу, кардиологу и др.) которые должны подумать о ПГПТ и своевременно назначить дополнительные исследования

При анализе манифестного ПГПТ у женщин и мужчин в обеих группах в большинстве случаев встречалась смешанная форма ПГПТ, однако у мужчин висцеральные проявления встречались чаще, а у женщин выявлялись преимущественно клинические формы с наличием костных проявлений (смешанная и костная формы) (рис. 4). Это можно объяснить тем, что среди пациентов в нашем

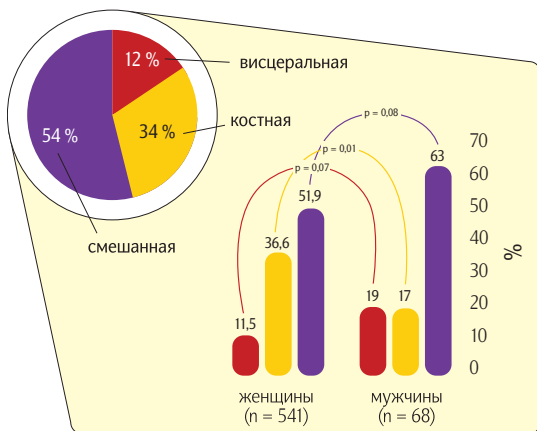


Рис. 4. Клинические формы манифестного ПГПТ.

Характеристика пациентов с синдромом МЭН 1 типа

Во вторую часть работы были включены 62 пациента с МЭН 1 типа (табл. 4).

Табл. 4 Характеристика пациентов с синдромом МЭН 1 типа (n = 62)

Показатели	Пациенты с МЭН 1 типа
Пол, n (%) мужчины/женщины	15 (24%) / 47 (76%)
Возраст на момент дебюта МЭН, лет	30,5 [20-44]
Первые проявления МЭН:	
• ПГПТ	22%
• аденома гипофиза	48%
• НЭО ЖКТ	24%
• опухоли надпочечников	6%
Критерии МЭН 1 типа:	
- три основных компонента	37%
- сочетание двух опухолей	59,6%
- ПГПТ при наличии родственника с МЭН 1 типа	3,4%

циентов (n = 343) или 10,6% всех оперированных пациентов (n = 479). Учитывая критерии постановки клинического диагноза МЭН 1 типа, в 21,6% у пациентов с рецидивом имелись опухоли эндокринных желез, поражение которых типично для синдрома МЭН 1 типа. Среди всех пациентов в базе данных удельный вес МЭН 1 типа составил 6,6%.

Большую часть пациентов составили женщины, возможно, в связи с тем, что женщины обращаются к врачу по поводу нарушения менструального цикла, или проходят обследование для диагностики остеопороза, а у мужчин заболевание более часто остается нераспознанным. По данным семейного анамнеза и обследования родственников у 22 па-

циентов в рамках 13 семей был поставлен диагноз семейной формы синдрома МЭН 1 типа. Несмотря на это, у трети пациентов на момент первичного обследования уже были одновременно поражены более 2-х эндокринных желез. Это обусловлено тем, что пациенты, особенно без отягощенного семейного анамнеза, длительное время остаются необследованными, и в большинстве случаев, диагноз МЭН 1 типа своевременно не устанавливается.

В нашей серии пациентов ПГПТ сочетался с аденомами гипофиза (75,8%) с превалированием пролактином (40%), также с соматотропиномами в 23%, гормонально-неактивными аденомами — 17%, кортикотропиномами — 14%, смешанной секреции (СТГ + ПРЛ (n = 2), АКТГ + ПРЛ (n = 1)) — 6%.

У 53% диагностированы НЭО ЖКТ, наиболее часто с признаками органического гиперинсулинизма и гормонально-неактивные опухоли — по 30%, гастриномы — 21%, карциноид — 12%, рак — 9%, глюкагономы — 6%. Возможным объяснением такого распределения с большой долей опухолей гипофиза в нашей выборке, может быть то, что в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ ЭНЦ, на базе которого мы проводили исследование, широко занимаются проблемами опухолей гипофиза и ПГПТ.

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома МЭН 1 типа

При исследовании нуклеотидной последовательности ДНК у 49 пациентов с синдромом МЭН 1 типа у 31 пациентов (22 — с семейным (13 семей), и 9 — со спорадическим) были выявлены 20 гетерозиготных мутации в гене *MEN1* (рис. 5).

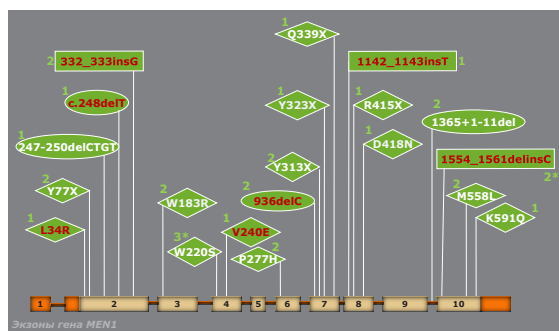


Рис. 5. Мутации в гене *MEN1* (примечание: * - мутации в неродственных семьях; темным шрифтом отмечены ранее неописанные мутации)

Большинство мутаций (по 3 и 2 случая), и «горячих точек мутаций» свойственных российской популяции выявлено не было. Также мы не нашли ни одной из 4-х наиболее часто встречающихся мутаций (в 12,3% описанных в литературе случаях [Lemos MC, 2008]) среди наших пациентов. Можно предположить, что мутации этой локализации не свойственны российской популяции.

Большинство мутаций (60%) было представлено мутациями, приводящими к прерыванию синтеза белка менина на разных этапах (делеции и вставки нуклеотидов со сдвигом рамки считывания — 30%, нонсенс-мутации — 25%, нарушение сплайсинга — 5%), и реже встречались миссенс-мутации (40%). Несмотря на то, что большинство миссенс-мутаций не приводят к грубым нарушениям структуры белка, при которых невозможно осуществление его функции, нами не было найдено соответствий этому типу мутаций менее выраженных клинических проявлений. Фенотип всех компонентов синдрома (ПГПТ, НЭО ЖКТ, аденомы гипофиза) не зависел ни от типа, ни от локализации мутации. 7 из выявленных нами нарушений последовательности нуклеотидов в гене *MEN1* (5 мутаций со сдвигом рамки считывания и 2 точечные замены) не были описаны ранее в литературе.

У 18 (37%) пациентов нарушений нуклеотидной последовательности

на протяжении всего гена *MEN1* обнаружено не было, и они были отнесены в группу фенкопий. Молекулярно-генетический анализ позволил подтвердить диагноз МЭН 1 в 63%. Мы сравнили группы с генетически подтвержденным МЭН и фенкопиями. У всех пациентов сотягощенным семейным анамнезом (n = 22) были выявлены геномные мутации в гене *MEN1*. В группе с мутациями значительное преобладала манифестация заболевания с НЭО ЖКТ. Тогда как в группе фенкопий синдром МЭН 1 чаще дебютировал с аденомы гипофиза. Кроме того, аденомы гипофиза чаще встречались в группе фенкопий — у всех, кроме одного, пациентов (n = 17).

В этих двух группах аденомы гипофиза различались также по типу секреторной активности. Большую часть в группе с мутациями составили пролактиномы — 50%. В то время, как только у одного пациента с акромегалией с аденомой гипофиза смешанной секреции (СТГ и ПРЛ продуцирующей) была выявлена мутация в гене *MEN1*. У остальных 9 пациентов с соматотропиномами, мутации в гене *MEN1* не выявлены. Среди пациентов с генетически подтвержденным диагнозом МЭН 1 типа у 80,6% были НЭО ЖКТ, а в группе без мутаций они были крайне редки. Таким образом, при фенкопиях преобладают варианты синдрома с сочетанием ПГПТ с аденомами гипофиза, чаще соматотропиномами.

У этих пациентов при секвенировании гена *CDKN1B*, кодирующего ингибитор циклин-зависимой киназы и наиболее часто ответственного за развитие данного варианта фенотипа, ни в одном случае нами не было выявлено нарушений нуклеотидной последовательности.

Возможно, в данном случае присутствуют другие механизмы развития опухолей эндокринных желез и фактически патогенетические молекулярные основы развития компонентов МЭН в подобных случаях еще не определены.

Особенности ПГПТ при синдроме МЭН 1 типа

Табл. 5 Сравнение клинических и лабораторных показателей в группах МЭН 1 и спорадического ПГПТ.

Показатели	ПГПТ с МЭН 1 (n = 62)	с.ПГПТ (n = 380)	P
Пол, м/ж	17/45 (1:3)	37/341 (1:9)	0,001
Возраст дебюта ПГПТ, лет	39,5 [28;51]	57 [48;64]	< 0,001
Множественные ОЩЖ	59,6 %	5,2 %	< 0,001
ПТГ, пг/мл	143 [107;220]	191 [126;368]	0,001
Са _{общ} , ммоль/л	2,82 [2,6;3,01]	2,8 [2,6;3]	0,28
Са _{ион} , ммоль/л	1,3 [1,2;1,48]	1,36 [1,26;1,5]	0,06
Фосфор, ммоль/л	0,9 [0,8;1,05]	0,87 [0,73;1]	0,002
Мягкое течение	34 %	19 %	0,008
Нефролитиаз	56 %	45 %	0,049
Язвенная болезнь	23 %	20 %	0,52
Остеопороз	57 %	68 %	0,08

Возраст постановки диагноза оказался статистически значимо меньше у пациентов при МЭН 1 типа и у половины пациентов ПГПТ дебютировал до 40 лет, в отличие от спорадического варианта ПГПТ, который чаще манифестировал после 50 лет (в 70%). Соотношение мужчин и женщин в группах МЭН 1 типа и спорадического ПГПТ составило 1:2,6 и 1:10, соответственно. При этом при МЭН 1 типа это соотношение становится равным 1:1 только в группе пациентов моложе 30 лет. что свидетельствует о равнозначном поражении пациентов обеих полов при синдромальном варианте ПГПТ, а смещение его в старшей возрастной группе в сторону превалирования женского пола может быть обусловлено большей распространенностью всех вариантов ПГПТ у женщин в постменопаузе.

В нашем исследовании, так же как по данным литературы, спорадический ПГПТ в большинстве случаев обусловлен увеличением единичной ОЩЖ (93%), а при МЭН 1 типа у более половины пациентов (59,6%) определялось множественное поражение ОЩЖ. Среди лабораторных показателей особое внимание привлекает уровень ПТГ. При МЭН 1 типа отмечалось умеренное повышение ПТГ: у более половины пациентов (64%) до 2,5 раз выше верхней границы референсных значений. При спорадическом ПГПТ чаще отмечается выраженное повышение ПТГ (у половины пациентов более 3 раз выше верхней границы референсных значений). При этом уровни $Ca_{общ}$ и $Ca_{ион}$ в этих группах статистически значимо не различались. В нашей выборке мягкие формы ПГПТ диагностировались чаще при синдроме МЭН 1 типа, чем при спорадическом ПГПТ (33,8% против 19%). Несмотря на то, что пациенты с МЭН 1 типа оказались моложе, частота развития костных и висцеральных осложнений при спорадическом ПГПТ и МЭН 1 типа не различалась (табл. 5).

У пациентов с МЭН 1 типа костные и почечные осложнения ПГПТ встречались в равной степени: мочекаменная болезнь диагностирована в 56,2%, остеопороз — в 54%. Язвенная болезнь желудка и/или 12 перстной кишки — у 23,4% пациентов. Следует отметить, что у 46,2% пациентов с эрозивными поражениями ЖКТ ПГПТ сочетался с гастринпродуцирующими нейроэндокринными опухолями.

Поражение почек в виде конкрементов или микролитов одной или обеих почек несколько чаще выявлялись при МЭН 1 типа, по сравнению с группой спорадического ПГПТ (56,2% против 45%). Учитывая более молодой возраст пациентов эти данные могут свидетельствовать о более раннем вовлечении почек в патологический процесс при МЭН 1.

Распространенность остеопороза статистически значимо не различалась при спорадическом ПГПТ и МЭН 1 (68% против 57%), в том числе отдельно в разных отделах скелета (табл. 6).

Табл. 6. Снижение МПК у пациентов с МЭН 1 и спорадическим ПГПТ.

Показатели	ПГПТ с МЭН 1 (n = 62)	с.ПГПТ (n = 380)	P
L2-L4 Остеопороз Остеопения	37% 28%	42% 21%	0,52 0,006
Femoral Neck Остеопороз Остеопения	17% 31%	22% 39%	0,41 < 0,001
Total hip Остеопороз Остеопения	15% 23%	19% 30%	0,56 0,008
Total Radius Остеопороз Остеопения	38% 22%	50% 14%	0,16 0,01

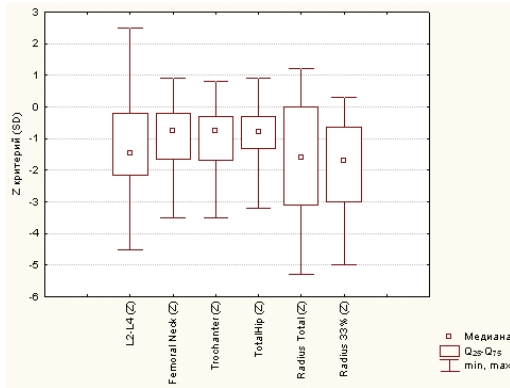


Рис. 6. МПК (по Z критерию) у пациентов с МЭН 1 в разных отделах скелета (N = 13,47; p = 0,0012).

сти с влиянием раннего развития ПГПТ, то есть в период достижения пика костной массы, что в дальнейшем повышает риск снижения МПК у данной группы пациентов.

Развитие костных и висцеральных проявлений ПГПТ при МЭН 1 типа происходит независимо от степени повышения ПТГ (в отличие от спорадического ПГПТ, где он обратно коррелировал с МПК во всех отделах и был ассоциирован с частотой нефролитиаза), что может быть связано с большей чувствительностью рецепторов к ПТГ, более высокой его биоактивностью и/или наличием других механизмов вовлечения органов в патологический процесс (табл. 7).

При МЭН 1 типа отмечено равнозначное снижение МПК в различных отделах скелета (рис. 6). Также у 38% имелась потеря МПК в пределах значений соответствующих критериям остеопении во всех отделах, но более выраженная в области дистального отдела предплечья и статистически значимо чаще, чем при спорадическом ПГПТ (табл. 6).

У половины пациентов с МЭН 1 типа до 30 лет при постановке диагноза ПГПТ наблюдалось снижение МПК (в 40% до уровня остеопороза), а в возрастной группе старше 50 лет у 100% пациентов отмечалось снижение МПК (73% до уровня остеопороза и у 27% до остеопении). Такое снижение МПК в трех основных отделах скелета у пациентов с МЭН 1 типа связано отчасти

Табл. 7. Взаимосвязь между уровнем ПТГ и показателями МПК и частотой нефролитиаза при МЭН I и спорадическом ПГПТ

	МПК по Z-критерию (SD)					Нефролитиаз
	L2-L4	Neck	Total hip	Radius	Rad. 33%	
<i>МЭН I (n = 62)</i>						
ПТГ	r = -0,21	r = -0,12	r = -0,14	r = -0,2	r = -0,3	r = 0,14
	p = 0,16	p = 0,44	p = 0,92	p = 0,17	p = 0,06	p = 0,27
<i>с.ПГПТ (n = 378)</i>						
ПТГ	r = -0,3	r = -0,28	r = -0,33	r = -0,44	r = -0,49	r = 0,27
	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Таким образом, возраст дебюта ПГПТ при МЭН был младше, уровень ПТГ ниже, ПГПТ в основном был обусловлен множественным поражением ОЦЖ и чаще имел мягкое течение. Также заметно различалось соотношение мужчин и женщин в группах с МЭН I и без МЭН. Эти показатели нами были включены при построении модели логистической регрессии в качестве независимых факторов, для определения их влияния на прогноз выявления МЭН I типа (зависимая переменная) (табл. 8).

Табл. 8. Результаты однофакторного анализа.

	OR	95% ДИ	P	
Пол	0,31	0,16-0,6	< 0,001	
Возраст на момент дебюта ПГПТ:	• до 30 лет	8,26	4,12-16,55	< 0,001
	• до 35 лет	8,65	4,55-16,43	< 0,001
	• до 40 лет	6,45	3,6-11,56	< 0,001
	• до 50 лет	6,37	3,64-12,44	< 0,001
	Исходный уровень ПТГ: повышение выше верхней границы			
• до 2 раз	1,52	0,86-2,68	0,14	
• до 2,5 раз	2,77	1,57-4,86	< 0,001	
• до 3 раз	2,59	1,42-4,7	0,001	
Мягкое течение ПГПТ	2,17	1,2-3,91	0,009	
Множественные ОЦЖ	17,36	8,93-33,74	< 0,001	

С этой точки зрения наибольшее клиническое и статистическое значение имело повышение уровня ПТГ до 2,5 раз выше верхней границы нормы. В качестве критического значения возраста дебюта ПГПТ был определен возраст до 40 лет (Me) (табл. 9).

Табл. 9. Распределение пациентов в возрастных группах до и после 40 лет.

	до 40 лет (n = 83)	после 40 лет (n = 355)	P
Наличие МЭН I типа	37,38 %	8,45 %	0,002

Эти показатели были последовательно включены в дальнейший анализ совместно с мягким течением

ПГПТ и полом. Несмотря на то, что такой клинический признак, как множественные ОЦЖ, максимально предсказывал наличие МЭН I типа (OR = 17,3) он нами не был включен в дальнейший анализ, так как оценка количества увеличенных ОЦЖ на дооперационном этапе зависит от ряда других факторов (методов топической диагностики, расположение ОЦЖ и другие), из-за чего существенно снизилась бы точность проведенного анализа.

Логистическая регрессия показала, что комбинация умеренно повы-

шенного уровня ПТГ и возраста младше 40 лет повышала более чем в 12 раз риск наличия МЭН 1 вне зависимости от пола и течения ПГПТ (табл. 10).

Табл. 10 Результаты многофакторного анализа (модель логистической регрессии)

	OR	95 % ДИ	P
ПТГ выше верхней границы до 2,5 раз и возраст дебюта ПГПТ до 40 лет	12,5	5,45-28,66	< 0,001
Течение ПГПТ (мягкое)	1,6	0,82-3,14	0,16
Пол	0,43	0,19-1,01	0,09

Сочетание у пациентов с ПГПТ повышения уровня ПТГ до 2,5 раз выше верхней границы нормы с возрастом до 40 лет оказалось достоверным признаком, определяющим вероятность наличия

МЭН 1 типа. В группе МЭН 1 типа было 33% таких пациентов, а в группе спорадического ПГПТ — только 2,7%. Среди всех пациентов нашей выборки, соответствующих этому критерию ($n = 31$), 66,7% были из группы МЭН 1 типа, что соответствует высокой прогностической ценности.

В нашем исследовании мы не оценивали экономическую эффективность предложенного подхода, однако, можно предположить, что рекомендация проведения молекулярно-генетического анализа в данном случае обоснована, так как в нашей выборке группу риска по этим критериям составили 6,8% пациентов с ПГПТ, при этом из них 2,2% были пациенты со спорадическим ПГПТ. В то время как, согласно наиболее распространенному в настоящее время подходу (скрининг МЭН 1 типа у пациентов с ПГПТ младше 50 лет), проведение дополнительного комплексного обследования потребовалось бы 36% пациентам в нашем исследовании.

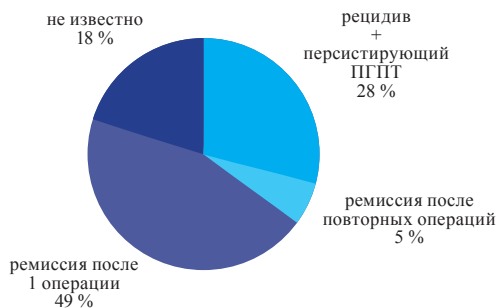


Рис. 7. Результаты проведенного хирургического лечения ПГПТ при МЭН 1 типа

Таким образом, полученный критерий может быть использован для инициации поиска МЭН 1 типа у пациентов с ПГПТ без отягощенного семейного анамнеза и других опухолей, характерных МЭН 1 типа, с дальнейшим проведением молекулярно-генетического анализа.

В нашей выборке 39 пациентам с МЭН 1 типа было проведено хирургическое лечение по поводу ПГПТ

В динамике нам удалось проследить 30 пациентов (срок наблюдения — 3 года [1;5,5]). Ремиссия ПГПТ наблюдалась у половины оперированных пациентов ($n = 19$). Рецидив после первой операции был выявлен у 30% ($n = 9$) прослеженных в динамике (23% среди всех оперированных больных). Большинство случаев рецидива ($n = 7$) развились после селективного удале-

ния 1-2 ОЩЖ. Также рецидив был диагностирован у 1 пациента через 7 лет после субтотальной паратиреоидэктомии и у 1 через 8 месяцев после тотальной паратиреоидэктомии. Тем не менее, подтверждений того, что тип операции является предиктором развития рецидива или персистенции ПГПТ, в нашем исследовании мы не получили из-за недостаточного объема выборки, а также недостаточных сроков наблюдения после операции.

Вопрос о времени проведения операции должен быть решен индивидуально с учетом динамики развития костных и висцеральных проявлений ПГПТ даже при мягком течении заболевания, так как эти параметры не влияют на вероятность развития рецидива (табл. 11).

Табл. 11. Сравнение групп пациентов с разными исходами после хирургического лечения

	Отсутствие рецидива (n = 19)	Персистирующий ПГПТ (n = 4) и рецидив (n = 9)	P
Мутации в гене <i>MEN1</i>	7/16	9/11	0,05
Мягкая форма ПГПТ	26%	36%	0,78
Семейная форма МЭН	26%	72%	0,04
Са общий, ммоль/л	2,94 [2,77;3,12]	2,99 [2,68;3,35]	0,61
ПТГ, пг/мл	181,3 [134,8;313]	153,3 [113;252]	0,55
Возраст дебюта ПГПТ, лет	44 [29;55]	33 [25;39]	0,19
Период между дебютом ПГПТ и операций ≥ 1 года	26%	54%	0,51
Срок, лет	1 [1;1]	1,5 [1;6]	0,28

Выводы

1. а. ПГПТ в РФ наиболее часто диагностируется среди женщин в возрасте 50-59 лет (23,8%) и 60-69 лет (28,8%), а среди мужчин — значительно реже (соотношение мужчин и женщин — 1:8) вне зависимости от возраста.

б. Преобладают манифестные формы (74%) ПГПТ. Мягкие формы ПГПТ в условиях редкого назначения определения уровня кальция в группах риска ПГПТ часто остаются нераспознанными, и в большинстве случаев ПГПТ устанавливается, когда имеются костные (87%) и висцеральные (65%) проявления: у мужчин — в равной степени, а у женщин — преимущественно в виде клинических форм с наличием костных проявлений (смешанная и костная формы).

в. За последние 10 лет отмечается устойчивая тенденция к более частому выявлению мягких форм ПГПТ (с 4% до 2000 года до 26% к 2010 году).

2. Распространенность синдрома МЭН 1 типа среди пациентов с ПГПТ по данным пилотного эпидемиологического исследования составила 6,6%, и значительно больше среди пациентов с рецидивом ПГПТ (21,6%).

3. Основным клиническим проявлением МЭН 1 типа, кроме ПГПТ, были аденомы гипофиза (75,8%), в то время как нейроэндокринные опухоли ЖКТ встречались реже (53%). Наряду с основными компонентами МЭН 1

типа часто выявляются опухоли надпочечников (51,6%) при широком применении визуализирующих методик.

4. а. Течение ПГПТ и нарушения фосфорно-кальциевого обмена при МЭН 1 типа не зависят от того, являлся ли ПГПТ первым компонентом МЭН 1 типа или был выявлен при скрининге среди пациентов с опухолями эндокринных желез.

б. У пациентов с МЭН 1 типа в сравнении с пациентами со спорадическим ПГПТ значительно меньше возраст дебюта заболевания и уровень ПТГ, чаще свойственно множественное поражение ОЩЖ и малосимптомное течение ПГПТ, особенно в возрасте до 30 лет.

в. Пациенты с возрастом дебюта ПГПТ до 40 лет в сочетании с умеренным повышением уровня ПТГ (не более 2,5 раз выше верхней границы референсных значений) имеют большую вероятность наличия у них ПГПТ в рамках МЭН 1 типа (в 12,5 раз) вне зависимости от пола и клинических проявлений ПГПТ (специфичность 97%, прогностическая ценность — 66,7%).

5. а. Молекулярно-генетический анализ в большинстве случаев (64%) подтвердил диагноз МЭН 1 типа. Фенотип-генотипических корреляций (по локализации и типу мутации) не было выявлено. Преобладали миссенс-мутации (40%), однако тип мутации (с прекращением синтеза белка менина или менее грубыми изменениями его структуры) не оказывает влияния на выраженность клинических проявлений заболевания.

б. При мутациях в гене *MEN1* синдром МЭН 1 типа наиболее часто манифестировал с нейроэндокринных опухолей ЖКТ. Аденомы гипофиза (преимущественно соматотропиномы) чаще встречаются и являются первым проявлением у пациентов с фенотипами МЭН 1 типа. Вариант сочетания ПГПТ с соматотропиномой без мутации в гене *MEN1* также и не связан с мутацией в гене *CDKN1B*.

Практические рекомендации:

1. Необходимо распространение опыта создания пилотной базы данных пациентов с ПГПТ в регионы для организации локальных баз данных с включением их в общероссийскую с целью получения более полных эпидемиологических данных. Характерное для России преобладание манифестного течения, с разнообразной симптоматикой и поздняя диагностика ПГПТ диктует необходимость выделения групп риска пациентов: с остеопорозом, с переломами, с нефролитиазом, с инсипидарным синдромом, с язвенными поражениями ЖКТ, и улучшение информированности врачей соответствующих профилей об этом заболевании.

2. Среди пациентов с ПГПТ дополнительное обследование с целью выявления синдромальных вариантов заболевания в первую очередь необходимо проводить при исходном повышении уровня ПТГ не выше 2,5 раз выше верхней границы нормы и возрасте дебюта ПГПТ до 40 лет. Включе-

ние молекулярно-генетического анализа гена *MEN1* в алгоритм обследования таких пациентов, так как подтверждение диагноза позволяет правильно определить тактику лечения пациента и своевременно выявить заболевание у родственников без клинических проявлений.

3. Проведение молекулярно-генетического анализа последовательности гена *MEN1* целесообразно начинать с секвенирования 2, 7, 8 экзонов, так как на нашей выборке, полученной из российской популяции, выявленные мутации чаще располагались в этих экзонах, а в 5 и 9 экзонах ни одной мутации выявлено не было, следовательно секвенирование этих экзонов можно проводить в завершение при отсутствии мутаций во всех остальных участках гена *MEN1*.

4. При клинических проявлениях МЭН 1 типа и отсутствии мутаций в гене *MEN1* (в особенности при сочетании соматотропином и ПГПТ) не рекомендуется проведение секвенирования гена *CDKN1B*, так как вероятнее всего фенокопии МЭН 1 типа обусловлены другими молекулярно-генетическими нарушениями.

5. В связи с наличием различных факторов влияющих на костный метаболизм измерение МПК необходимо рекомендовать всем пациентам с синдромом МЭН 1 типа с раннего возраста, в том числе для определения показаний к хирургическому лечению.

6. Необходимо длительное динамическое наблюдение после эффективной операции так как у пациентов с МЭН 1 типа высока вероятность развития рецидива ПГПТ.

Список опубликованных работ

1. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике первичного гиперпаратиреоза / Я.А. Дубровина, Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева, Л.Г. Ростомян // **Лечащий врач**. — 2009. — №3. — С. 22-26.
2. Трудности и ошибки диагностики первичного гиперпаратиреоза / Л.Г. Ростомян, Н.Г. Мокрышева, В.Н. Смрщок, Л.Я. Рожинская // **Остеопороз и остеопатии**. — 2008. — №1. — С. 17-20.
3. Особенности метаболизма костной ткани при синдроме МЭН 1 типа / Л.Г. Ростомян, Н.Г. Мокрышева, А.Н. Тюльпаков, А.В. Воронцов, Н.О. Кирдянкина, Л.Я. Рожинская // **Ожирение и метаболизм**. — 2009. — №4. — С. 42-46.
4. Некоторые эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России / Л.Г. Ростомян, Л.Я. Рожинская, Н.Г. Мокрышева, Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. // **Остеопороз и остеопатии**. — 2010. — №4. — С. 23-26.
5. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза / Л.Г. Ростомян, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, С.С. Мирная, Н.О. Кирдянкина // **Лечащий врач**. — 2010. — №11. — С. 25-28.
6. Клинико-генетические характеристики синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 и принципы его лечения / Л.Г. Ростомян, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков // **Фарматека**. Эндокринология. — 2010. — №3 (197). — С. 50-56.
7. Кальцимитетики — новый класс препаратов для лечения гиперпаратиреоза (обзор литературы) / Л.Г. Ростомян, Л.В. Егштян, Л.Я. Рожинская // **Остеопороз и остеопатии**. — 2008. — № 2. — С. 28-39.

8. Особенности течения нейроэндокринных опухолей при синдроме МЭН 1 типа / Л.Г. Ростомьян, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская, Н.О. Кирдянкина // «Consilium Medicum». — 2010. — №12 — С. 13-16.
9. Аденомы гипофиза при синдроме множественных эндокринных неоплазий I типа / Л.Г. Ростомьян, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков // Клиническая нейроэндокринология / под ред. И.И. Дедова. — М., 2011. — С. 257-266.
10. Применение алендроната у пациентов с мягкой (костной) формой первичного гиперпаратиреоза / С.С.Гуляева, Н.И.Сазонова, Г.С.Колесникова, Н.Г. Мокрышева, Л.Г. Ростомьян, Л.Я.Рожинская // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием, Екатеринбург, окт. 2008. — С. 106.
11. Характеристика синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа у больных с первичным гиперпаратиреозом / Л.Г. Ростомьян, Н.Г. Мокрышева, А.Н.Тюльпаков, Л.Я.Рожинская, Д.Г.Бельцевич // Тезисы доклада на Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии», Москва, нояб. 2009.
12. Динамика минеральной плотности кости (МПК) после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) / Я.А.Дубровина, Л.Я.Рожинская, Н.И.Сазонова, Н.Г. Мокрышева, Л.Г. Ростомьян // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием, Екатеринбург, окт. 2008. — С. 119-120
13. Характеристика синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) I типа в российской популяции / Л.Г. Ростомьян, А.Н.Тюльпаков, Н.Г. Мокрышева, Л.Я.Рожинская // Материалы научной конференции «Молекулярные основы наследственной патологии», Ростов-на-Дону, май 2010. — С. 153-154
14. Some epidemiological aspects of primary hyperparathyroidism in Russia / L. Rostomyan, N.Mokrysheva, L.Rozhinskaya // Endocrine Abstracts. 13th European Congress of Endocrinology, Rotterdam, The Netherlands, April — May 2011. — Vol 26. — P. P545
15. The Role of Osteoprotegerin / Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand System for Bone Loss in Primary Hyperparathyroidism / N. Mokrysheva, S. Gulyaeva, Y. Dubrovina, L. Rozhinskaya, A. Plyin, G. Kolesnikova, N. Sazonova, L. Rostomyan // Abstract book of ASBMR 30th Annual Meeting Palais des congrès Montréal, Québec, Canada, September 2008. — P. s421
16. Primary hyperparathyroidism (PHPT): changes in bone mineral density (BMD) after parathyroidectomy (PTX) / L. Rostomyan, N. Mokrysheva, Y.Dubrovina, L.Rozhinskaya, N.Sazonova // Abstract book. 8th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Istanbul, Turkey, April 2008. — P. s136-137
17. Clinical features and severity of multiple endocrine neoplasia (MEN) 1- related primary hyperparathyroidism (PHPT) / L. Rostomyan, N. Mokrysheva, A. Tiulpakov, L. Rozhinskaya // Abstract book. Parathyroids 2010, Pisa, Italy, February 2010. — P. 26.
18. Cushing's disease as the first manifestation of familial multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 / L. Rostomyan, N. Mokrysheva, A. Tiulpakov, L. Rozhinskaya // Endocrine Abstracts. 12th European Congress of Endocrinology, Prague, Czech Republic, April 2010. — Vol 22. — P452
19. Mutations in MEN1 and CDKN1B genes in patients with MEN type I phenotype / L. Rostomyan, A. Tiulpakov, N. Mokrysheva, N. Kiryankina, L. Rozhinskaya // Abstract book. 14th Congress of the ENEA in Liège, Belgium, September 2010. — P.138.
20. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT) in patients with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 syndrome / L. Rostomyan, A. Tiulpakov, N. Mokrysheva, I. Kim, S. Kuznetsov, L. Rozhinskaya // Abstract book. The 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia, Gubbio, Italy, September 2010. — P.58.
21. Multiple endocrine neoplasia syndrome (MEN) type 1 in Russian population / L. Rostomyan, A. Tiulpakov, N. Mokrysheva, L. Rozhinskaya // Abstract book. The 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia, Gubbio, Italy, September 2010. — P.46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- В-СТ_x — С-терминальный телопептид коллагена 1 типа
OR — Odd Ratio (отношение шансов)
95%ДИ — 95% доверительный интервал
Са_{общ} и Са_{ион} — кальций общий и кальций ионизированный
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
МПК — минеральная плотность кости
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МЭН — множественные эндокринные неоплазии
НЭО — нэйроэндокринная опухоль
ОК — остеокальцин
ОЦЖ — околощитовидная железа
ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз
с.ПГПТ — спорадический ПГПТ
ПРЛ — пролактин
ПТГ — паратиреодный гормон
ПЦР — полимеразно цепная реакция
СТГ — соматотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование

