Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста

© Е.О. Мамедова*, Н.Г. Мокрышева, Л.Я. Рожинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) хорошо изучен у пациентов старшей возрастной группы. Однако исследования особенностей ПГПТ у детей, подростков и лиц молодого возраста немногочисленны. При сравнении клинических и лабораторных характеристик ПГПТ у молодых пациентов и пациентов старшего возраста выявляются некоторые различия. Кроме того, ранний дебют ПГПТ может свидетельствовать о наличии наследственных синдромов, ассоциированных с ПГПТ. К ним относятся: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, 2А типа, 4-го типа, синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism—jaw tumour syndrome), семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (familial hypocalciuric hypercalcemia) и семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism). Однако необходимость рутинного генетического исследования для исключения этих синдромов пациентам с дебютом ПГПТ в молодом возрасте неочевидна. На сегодняшний день существуют лишь единичные зарубежные исследования, посвященные необходимости генетического обследования всех пациентов молодого возраста с ПГПТ, причем результаты этих исследований неоднозначны. В обзоре суммированы данные зарубежных и отечественных исследований, посвященных особенностям ПГПТ у пациентов с дебютом заболевания в молодом возрасте.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, молодой возраст, MEN1, наследственные синдромы.

Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients

© Elizaveta O. Mamedova*, Natalya G. Mokrysheva, Liudmila Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is well studied in elderly patients. Studies of PHPT characteristics in children, adolescents, and young adults are rare. In some of these studies, investigators have compared clinical and laboratory characteristics of PHPT between young and elderly patients and revealed several differences. An early onset of PHPT may indicate familial syndromes associated with PHPT. These include: multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, type 2A, and type 4, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, familial hypocalciuric hypercalcemia, and familial isolated hyperparathyroidism. However, the need for routine genetic tests to exclude these syndromes in all patients with PHPT manifested at a young age is not obvious. To date, there are a few foreign studies on the need for genetic testing in all young patients with PHPT, but their results are controversial. Our review summarizes the data of foreign and Russian studies on characteristics of PHPT in patients with disease onset at a young age.

Keywords: primary hyperparathyroidism, young age, MEN1, familial syndromes.

Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в различных возрастных группах

Автономная гиперпродукция паратиреоидного гормона (ПТГ) примерно в 85% случаев обусловлена аденомой одной околощитовидной железы (ОЩЖ) и значительно реже — аденомой/гиперплазией нескольких ОЩЖ (около 15% случаев) [1, 2]. Рак ОЩЖ встречается крайне редко — от менее 1% [2] до 5% случаев [1, 3].

Показатель заболеваемости первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) в различных регионах мира в целом зависит от частоты определения уровня кальция крови в популяции. До 70-х годов XX века ПГПТ считался редким заболеванием с яркой клинической картиной, характеризующейся рецидивирующим нефролитиазом (НЛ), тяжелой фиброзно-кистозной остеодистрофией с патологическими переломами, синдромом полиурии-полидипсии, резким истощением [2, 4]. После внедрения в практику автоматических биохимических анализаторов и появления возможности рутинного определения уровня кальция в сыворотке ПГПТ стал диагностироваться значительно чаще. По данным зарубежных

исследований, в последнее десятилетие преобладают мягкие (асимптомные) формы ПГПТ [5]. В то же время в российской популяции диагноз ПГПТ в 74% случаев ставится уже при наличии тяжелых системных нарушений [1].

Распространенность ПГПТ в общей популяции достигает 1—3:1000 человек [7]. ПГПТ встречается во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков [7]. В. Miller и соавт. [8] проанализировали распространенность ПГПТ в зависимости от пола и возраста на основании анализа двух крупных баз данных США [Nationwide Inpatient Sample (NIS) и University of Michigan (UM)]. В NIS имелись данные о 7513 женщинах и 2677 мужчинах за период 2000—2004 гг., в базе UM — о 790 женщинах и 276 мужчинах за период 1999—2005 гг. В обеих выборках распространенность ПГПТ начинала медленно увеличиваться среди лиц обоего пола начиная с 11-летнего возраста, и у женщин начиная с 21—25 лет (NIS) и 26—30 лет (UM) возрастала более значительно, чем у мужчин. Пик частоты ПГПТ приходился на возраст 56—60 лет (NIS) и 61—65 лет (UM) у женщин и 56—60 лет у мужчин (в обеих базах данных). В NIS соотно-

шение женщин и мужчин увеличивалось до перименопаузального возраста, после чего на протяжении последующих 20 лет оставалось стабильным, а затем снижалось. Исследователи делают вывод, что во всех возрастных группах ПГПТ чаще возникает у женщин, и его распространенность после 25 лет у лиц обоего пола стабильно возрастает [8].

I. Rashtan и соавт. [9] также нашли, что рост распространенности ПГПТ начинается в подростковом возрасте, и она быстро увеличивается в возрасте от 20 до 30 лет. При этом соотношение женщин и мужчин начинает возрастать между 20 и 30 годами и к пятой декаде жизни составляет 3:1. В российской популяции диагноз ПГПТ чаще устанавливают в возрасте 50—59 лет (33%) [1, 6]. При распределении пациентов по возрасту установления диагноза ПГПТ в зависимости от пола оказалось, что наиболее часто ПГПТ диагностируют среди женщин в возрасте 50—59 лет (23,8%) и 60—69 лет (28,8%), тогда как среди мужчин частота диагностики ПГПТ не зависит от возраста [1, 6].

Распространенность ПГПТ у детей составляет 2—5:100 000 [10, 11], т.е. в среднем в 100 раз реже, чем среди взрослых. Единственное исследование, в котором оценивалась заболеваемость ПГПТ у детей, проведено во Франции E. Mallet и соавт. [12], по данным которого она составляет 1 случай на 300 000 живых новорожденных.

Особенности ПГПТ у пациентов молодого возраста

Особенностью исследований, посвященных ПГПТ у детей и подростков, является небольшой объем выборок (максимально 52 человека [13]). Набор материала в таких исследованиях проводился в течение 20—30 лет [12—21]. Отмечается низкая распространенность ПГПТ среди детей, подростков и молодых взрослых. Данные о клинических особенностях ПГПТ, количестве пораженных ОЩЖ, развитии рецидивов противоречивы.

Частота ПГПТ у детей имеет бимодальное распределение по возрасту, что отражает различную этиологию заболевания у младенцев и детей старшего возраста [11]. У новорожденных и детей младшего возраста ПГПТ обусловлен инактивирующими мутациями в гене кальций-чувствительного рецептора (CASR), тогда как у детей старшего возраста и подростков ПГПТ развивается вследствие либо аденомы, либо гиперплазии ОЩЖ и может быть либо спорадическим, либо наследственным. Рак ОЩЖ у детей встречается чрезвычайно редко, в мировой литературе [11] описано всего несколько случаев.

В России проблемой ПГПТ начали заниматься в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР, и к 1974 г., более чем за 30 лет работы хирургического отделения Института, были накоплены данные всего о 10 больных с

ПГПТ, манифестировавшем до 20 лет (соотношение женщин и мужчин составило 1:1) [4]. У 8 больных была костная форма ПГПТ, у 2 — смешанная. У 7 человек при гистологическом исследовании была верифицирована солитарная аденома ОЩЖ, у 1 — три аденомы, у 1 — две аденомы, у 1 — гиперплазия трех ОЩЖ, при этом у 2 последних пациентов ремиссия ПГПТ не была достигнута после хирургического лечения [4].

В Санкт-Петербургском Центре эндокринной хирургии и онкологии за 36-летний период (с 1973 по 2009 г.) были прооперированы 9 больных с ПГПТ в возрасте от 7 до 18 лет, соотношение девочек и мальчиков составило 2:1 [22]. У 5 пациентов выявлена костная форма ПГПТ, у 2 — висцеральная, у 2 — асимптомная. У 2 пациентов в возрасте 14 лет с костной формой заболевания поздняя диагностика привела к развитию гиперкальциемического криза. В 2 случаях были удалены множественные аденомы ОЩЖ. По данным гистологического исследования, у всех больных верифицированы светлоклеточные аденомы, и хирургическое их удаление во всех случаях позволило добиться полного выздоровления у детей. Авторы указывают, что ни у одного из пациентов не было выявлено синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН), однако подробные клиничко-лабораторные данные в работе не представлены, а молекулярно-генетическое исследование не проводилось. Был сделан вывод, что ПГПТ в детском и юношеском возрасте отличается более тяжелым поражением костной ткани и грубой деформацией конечностей [22].

Данные зарубежных исследований об особенностях ПГПТ у детей, подростков и пациентов до 25 лет суммированы в **таблице**. Характерной особенностью ПГПТ в указанных возрастных группах является значительное преобладание манифестных форм над асимптомными: НЛ встречается в 25—50% случаев, поражение скелета — в 9—89%. В среднем в 9—50% диагностируют гиперкальциемический криз, а также отмечаются боли в животе, панкреатит, артериальная гипертензия и неспецифические проявления [9, 12—14, 16—19, 21, 23—27]. В большинстве исследований соотношение пациентов женского и мужского пола было меньше 3:1 [9, 12—14, 16, 17, 19, 21, 23—26].

В ряде исследований [9, 16, 18, 23, 25] также проводилось сравнение пациентов молодого возраста с пациентами старших возрастных групп. В исследовании E. Durkin [21] сравнивались пациенты 10—18 и 19—25 лет. У пациентов молодого возраста чаще имелись более тяжелые симптомы заболевания (тошнота, рвота, потеря массы тела, боли в животе, выраженная мышечная слабость, жажда) [9, 16, 23], были выше уровни кальция [16, 21, 25] и ПТГ [16, 21], чаще развивался гиперкальциемический криз [9, 16, 23] и чаще отмечались поражения органов-

Клинические характеристики детей/подростков с ППТТ, по данным зарубежных исследований

Исследование, год, страна	Набор материала, годы	Общее количество	Возраст, годы	Соотношение М/Ж	Гиперплазия МЭН-2А	Аденома	Манифестная форма	Асимптомная форма
Stonip, 1996, Австралия *	1980—1995	8 (1 МЭН-2А)	9—18	1,7:1	1/8 (2 ОШЖ при МЭН-2А)	7/8 (в том числе у одного 2 аденомы)	7/8	1/8 (МЭН-2А)
Lawson, 1996, Канада **	1973—1995	11 (все спорадические)	12—18	1:1	0/11	11/11	10/11	1/11
Natpan, 1999, Клиника Мейо, США *	1976—1998	33 (все спорадические, 16 семейных исключены из исследования)	9—19	1:1	0/33	31/33 (у 2 патологии не выявлено)	27/33	6/33
Kollars, 2005, Клиника Мейо, США *** ^	1970—2000	52 (36 спорадических, 16 семейных)	4,9—19	1:1,5	12/52	36/52	41/52	11/52
Venail, 2007, Франция **	Нет данных	4 (все спорадические)	7—14	1:3	0/4	4/4	4/4	0/4
Bhadada, 2008, Индия **	1993—2006	14 (13 спорадических, 1 МЭН-1)	5,6—20	1:1,3	1/14 (гиперплазия 4 ОШЖ)	12/14 (МЭН-1 не оперирован)	13/14	1/14 (МЭН-1)
Libansky, 2008, Чехия **	1996—2007	10 (все спорадические)	10—18	1:1	0/10	10/10	8/10	2/10
Mallet, 2008, Франция **	1984—2004	42 (40 спорадических и 2 МЭН-1) (при исключении 11 новорожденных)	6—18	1:1,4	11/42	31/42	36/44	8/44
George, 2010, Индия *	1993—2006	18 (все спорадические)	13—20	1:3,5	0/18	18/18	18/18	0/18
Durkin, 2010, США **	2003—2009	25 (19 спорадических, 6 семейных)	10—25	1:1,5	10/25 (все 4 ОШЖ)	15/25	16/25	9/25
Li, 2012, Китай **	2001—2011	12	9—16	1:1,4	0/12	12/12	12/12	0/12
Pashtan, 2013, США *	1990—2004	21 (20 спорадических, 1 МЭН-1)	10—20	1:1,3	3/21	18/21	16/21	5/21
Burke, 2013, США *	2001—2012	19 (15 спорадических, 4 семейных)	10—19	1:1,7	5/19 (4 семейные случаи)	14/19	Нет данных	Нет данных
Aragatnam, 2014, Великобритания ***	1978—2012	23 (16 спорадических, 7 семейных)	7—16	1:1	5/23 (все МЭН-1)	16 спорадических + 1 МЭН-2А + 1 НРТ-ЖТ/23	21/23	2/23

Примечание. Тип исследования: * — сравнение с группой взрослых пациентов; ** — описание серии случаев; *** — сравнение наследственного и спорадического ППТТ. МЭН-1 — синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа; МЭН-2А — синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа; НРТ-ЖТ — синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти. М — мужской пол, Ж — женский пол. ^ — в исследовании Kollars 10/52 имели МЭН-1 (гиперплазия ОШЖ у 8/10), 3/52 — МЭН-2А (гиперплазия ОШЖ у 3/3), семейный ППТТ у 3/52 (гиперплазия у 1/3), патологии ОШЖ при операции не выявлено у 4/52. Асимптомная форма (n=11, 21%): из них 1 — МЭН-1, 3 — МЭН-2А, 2 — семейный ППТТ, у 5 — аденома ОШЖ. Среди манифестных (n=41, 79%): МЭН-1 — 9, МЭН-2А — 0, семейный ППТТ — 1 (33%), аденома ОШЖ — 31 (86%).

мишеней (НЛ [9, 16], поражение скелета [16]). Среди пациентов старшего возраста чаще преобладали женщины [16, 23]. По данным J. George и соавт. из Индии [18], единственным отличием молодых пациентов от больных старшего возраста было отсутствие рака ОЩЖ и гиперплазии ОЩЖ. С. Cronin и соавт. [23] отметили, что у детей и подростков чаще встречается спорадический ПГПТ, чем наследственные формы. С. Harman и соавт. [16] описали 2 пациентов, у которых развился рецидив заболевания с яркой клинической картиной через 17 и 9 лет после успешной операции, в связи с чем авторы подчеркивают необходимость длительного наблюдения за молодыми пациентами с ПГПТ.

В исследовании S. Alagaratnam [26] сравнивали детей со спорадическим ПГПТ (16 человек) и детей с наследственным ПГПТ (7 человек, из них у 4 — МЭН-1, у 1 — МЭН-2А, у 1 — НРТ-ЈТ и у 1 — Х-сцепленный гипофосфатемический рахит). При этом показатели возраста на момент манифестации, возраст на момент операции, соотношение полов, а также уровни кальция и ПТГ значимо не различались между группами. Только 1 пациент в группе спорадического ПГПТ имел гиперплазию четырех ОЩЖ, тогда как в группе наследственного ПГПТ среди пациентов с МЭН-1 наблюдались: у 1 — гиперплазия четырех ОЩЖ, у 1 — 2 аденомы и 2 гиперплазированные ОЩЖ, у 1 — 3 гиперплазированные ОЩЖ и у 1 — 1 гиперплазированная ОЩЖ. У пациентов с МЭН-2А и НРТ-ЈТ обнаруживалась солитарная аденома ОЩЖ, у пациента с Х-сцепленным гипофосфатемическим рахитом — гиперплазия четырех ОЩЖ [26].

К. Loh и соавт. [15] в США за период с 1990 по 1996 г. выявили 22 пациента с ПГПТ в возрасте от 12 до 28 лет (соотношение женщин и мужчин 1,75:1), что составило 3% от всех прооперированных по поводу ПГПТ за этот период. Согласно гистологическому заключению, у 59% из них имелась солитарная аденома, у 27% — гиперплазия, у 9% — множественные аденомы, у 5% — рак ОЩЖ. Сравнение подростков (12—18 лет) и взрослых (19—28 лет) не обнаружило клинических, гистологических и биохимических различий, кроме преобладания лиц мужского пола среди подростков. При этом у трети пациентов ПГПТ был диагностирован при рутинном биохимическом исследовании, а у $\frac{2}{3}$ имелись симптомы и заболевания, ассоциированные с гиперкальциемией. Семейный анамнез ПГПТ был только у 2 пациентов. Авторы [15] отмечают большую распространенность мультигланулярного поражения и необходимость подозрения на ПГПТ у молодых пациентов с неспецифическими жалобами.

К. Cupisti и соавт. [28] (Германия) анализировали отличия ПГПТ у пациентов моложе 30 лет от заболевания у лиц старшей возрастной группы. Из 1219 больных с ПГПТ, прооперированных с 1986

по 2002 г., 64 (5,3%) пациента были моложе 30 лет (соотношение женщин и мужчин — 2:1). Исследование гена *MEN1* было проведено у 13 пациентов, из них у 9 была выявлена мутация. У 3 пациентов клинически и генетически был подтвержден синдром МЭН-2А. Авторы отмечают большую частоту мультигланулярного поражения среди пациентов молодого возраста. Солитарная аденома ОЩЖ была выявлена у 32 (50%) ($p < 0,001$), мультигланулярное поражение — у 25 (39% против 13% в старшей группе; $p < 0,001$), у 2 предположительно имел место рак ОЩЖ, у 5 пациентов не удалось выявить аденому. При динамическом наблюдении за 54 пациентами у 42 сохранялась нормокальциемия, у 5 — гипокальциемия, у 7 — гиперкальциемия. В общей сложности 16 (25%) молодых пациентов подверглись повторной операции в сравнении со 105 (9%) пациентами старшего возраста ($p = 0,003$). У молодых пациентов были значительно менее выражены боли в костях, костная деминерализация и нейропсихиатрические симптомы. Различий по биохимическим показателям выявлено не было [28].

М. Sneider и соавт. [29] (США) сравнивали клинические особенности спорадического ПГПТ и исходы хирургического лечения у пациентов молодого возраста и у больных старшего возраста. Прооперированный с 1970 до 2007 г. 1101 пациент были разделены на две группы: ≤ 40 лет ($n = 110$) и > 40 лет ($n = 991$). Из исследования были исключены больные с вторичным, третичным, литийиндуцированным гиперпаратиреозом, синдромами МЭН, наследственным ПГПТ, раком ОЩЖ, рахитом. В группе молодых пациентов соотношение женщин 65 (59%) и мужчин 45 (41%) статистически достоверно отличалось от такового в старшей группе (742 (75%) и 249 (25%) соответственно). Асимптомная форма встречалась в 27,3% у молодых пациентов и у 26,3% пациентов старшего возраста. У молодых пациентов чаще встречался НЛ (44,5% против 28,8%), тогда как боли в костях значительно чаще отмечались у пациентов старшего возраста (32,1% против 14,5%). По биохимическим и гормональным показателям как до, так и после операции, равно как и по проценту лиц с мультигланулярным поражением группы не различались. Частота ремиссии в обеих группах после паратиреоидэктомии была сопоставима: 96,4% у молодых пациентов и 96,3% у больных старшего возраста [29]. Таким образом, исследователи подтвердили более высокую распространенность НЛ среди молодых пациентов, что соответствует данным С. Harman и К. Loh [15, 16]. В отличие от данных К. Cupisti и соавт. [28, 29] процент лиц с мультигланулярным поражением был одинаков в обеих группах, что авторы связывают исключением из исследования пациентов с наследственными формами ПГПТ.

А. Skandarajah и соавт. [30] (Франция) представили клинические данные 21 пациента моложе 40

лет со спорадическим ПГПТ (средний возраст 30,8 года), которым проводилось прямое секвенирование гена *MEN1*. У 15 (71,4%) больных была симптоматическая гиперкальциемия и у 6 (28,6%) гиперкальциемия была выявлена случайно. У 19 (91%) из 21 пациента имелось поражение одной ОЩЖ (16 аденом ОЩЖ, 1 аденолипома и 2 гиперплазии одной ОЩЖ). У 1 пациента была двойная аденома, еще у 1 пациента — гиперплазия всех четырех ОЩЖ. Хирургическое лечение привело к ремиссии у всех пациентов [30].

L. Starker и соавт. [31] оценивали герминальные мутации у молодых пациентов с ПГПТ и сравнивали клинические характеристики пациентов ≤44 лет и >45 лет. Среди пациентов молодого возраста со спорадическим ПГПТ чаще встречался НЛ (28,5% против 20,9%; $p<0,05$), реже — поражение костей (50,3% против 75,3%; $p<0,05$), меньше была доля женщин (68,2% против 80,5%). По остальным характеристикам (биохимические показатели, тип операции и данные гистологического исследования) группы не различались [31].

Целесообразность молекулярно-генетических исследований у пациентов молодого возраста с ПГПТ

Из 20 случаев ПГПТ приблизительно 1 является наследственным и возникает как изолированная форма либо в сочетании с другими клиническими проявлениями [32]. Наследственные синдромы, ассоциированные с ПГПТ, включают МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-4, НРТ-ЖТ, семейную гипокальциурическую гиперкальциемию и семейный изолированный гиперпаратиреоз. К развитию данных синдромов соответственно приводят мутации в генах *MEN1*, *RET*, *CDKN1B*, *CDC73*, *CASR*; мутации, приводящие к развитию семейного изолированного гиперпаратиреоза, до сих пор неизвестны, однако в некоторых случаях при этом состоянии обнаруживаются мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73* [33]. Подробное описание наследственных синдромов, при которых возникает ПГПТ, выходит за рамки данного обзора. Вопрос о необходимости молекулярно-генетического скрининга среди всех молодых пациентов с ПГПТ на наличие наследственных форм ПГПТ до сих пор остается открытым. Также не определен пороговый возраст (30 лет и более), при котором, возможно, подобный скрининг окажется целесообразным.

Прямое секвенирование гена *MEN1*

A. Skandarajah и соавт. [30] оценивали необходимость рутинного секвенирования гена *MEN1* у пациентов моложе 40 лет с клинически спорадическим ПГПТ. Из 1253 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу ПГПТ за 11-летний период, 87 (6,2%) находились в возрасте до 40 лет. Из них 12 пациентов были исключены из иссле-

дования, поскольку они являлись носителями герминальных мутаций (10 — МЭН-1 и 2 — МЭН-2А), а 21 из оставшихся 75 пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование. Только у 1 (4,7%) из них была выявлена герминальная мутация в гене *MEN1* (экзон 3, с.680_681delGCinsC). У этого больного 32 лет имел место НЛ, а во время операции была обнаружена двойная аденома ОЩЖ. Через 9 лет у него были выявлены образования надпочечников и поджелудочной железы. Также у 39-летней женщины с НЛ был выявлен полиморфизм гена *MEN1* p.Ala541Thr в экзоне 10. У нее после удаления аденолипомы ОЩЖ наступила ремиссия ПГПТ. Авторы считают нецелесообразным молекулярно-генетическое исследование гена *MEN1* у всех пациентов с ПГПТ моложе 40 лет и предлагают следующую стратегию для выявления потенциальных носителей мутаций: на дооперационном этапе — тщательный сбор анамнеза для выявления наличия других эндокринных опухолей у пробанда и у членов его семьи. Необходимо определение уровня кальцитонина у всех пациентов для исключения МЭН-2А; сцинтиграфия ОЩЖ и УЗИ, а при выявлении мультигланулярного поражения, при отрицательном результате или при расхождении результатов показана двусторонняя ревизия. Минимально инвазивный подход в таком случае противопоказан. Если при минимально инвазивном подходе уровень интактного ПТГ через 15 мин не снижается на 50% и больше, необходима открытая цервикотомия с ревизией всех четырех ОЩЖ. При выявлении гиперплазии всех ОЩЖ, особенно асимметричной, следует заподозрить МЭН-1. На послеоперационном этапе генетическое исследование показано всем пациентам с мультигланулярным поражением. При подозрении на семейный анамнез заболевания биохимическое исследование для выявления других ассоциированных эндокринопатий должно проводиться, как и у носителей мутаций в *MEN1*. Необходимо длительное наблюдение за всеми пациентами с ПГПТ [30].

P. Langer и соавт. [33] обнаружили мутации в гене *MEN1* у 2 (13,3%) из 15 пациентов со спорадическим ПГПТ (без отягощенного семейного анамнеза) в возрасте менее 40 лет. У обоих пациентов было мультигланулярное поражение ОЩЖ, тогда как у 13 пациентов с солитарной аденомой ОЩЖ мутации выявлены не были. Авторы делают вывод, что спорадический ПГПТ у пациентов моложе 40 лет с мультигланулярным поражением ОЩЖ может представлять собой первое проявление синдрома МЭН-1, несмотря на отсутствие отягощенного семейного анамнеза. Таким образом, у всех пациентов с мутациями *MEN1* имело место мультигланулярное поражение ОЩЖ, тогда как у большинства больных без мутаций в этом гене были солитарные аденомы ОЩЖ [30, 33].

Молекулярно-генетическое исследование других генов

L. Starker и соавт. [31] у 86 пациентов с клиническим спорадическим ПГПТ в возрасте ≤45 лет проводили секвенирование по Сэнгеру генов *MEN1*, *CASR* и *CDC73*. Пациенты были отобраны из 1161 больного, оперированного с 2001 по 2009 г. У 8 (9,3%) из 86 пациентов были выявлены герминальные мутации (4 *MEN1*, 3 *CASR* и 1 *CDC73*). В совокупности с уже известными случаями герминальные мутации обнаруживались у 24 (23,5%) из 102 пациентов (15 *MEN1*, 4 *RET*, 3 *CASR*, 2 *CDC73*). Авторы делают вывод, что генетическое исследование может быть оправданно у молодых пациентов с клиническим спорадическим ПГПТ.

Заключение

ПГПТ в молодом возрасте встречается редко. По данным большинства исследований, ПГПТ в молодом возрасте чаще диагностируется в виде манифестных форм в отличие от пациентов старшей возрастной группы, у которых в структуре ПГПТ пре-

валируют малосимптомные формы. Как и у взрослых больных, у молодых пациентов с ПГПТ преобладают солитарные аденомы ОЩЖ, удаление которых приводит к ремиссии заболевания; ПГПТ у молодых чаще бывает спорадическим, а не компонентом наследственных синдромов. Необходимость молекулярно-генетического скрининга у всех молодых пациентов с ПГПТ на предмет выявления наследственных синдромов, ассоциированных с ПГПТ, перед оперативным вмешательством в настоящее время не доказана.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-34-00401 мол_а.

Конфликт интересов. Обзор является частью диссертационного исследования Е.О. Мамедовой. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: сбор, анализ данных литературы, написание статьи — Мамедова Е.О., редактирование статьи — Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения*: Дис. ... д-ра мед. наук. — М. 2011. [Mokrysheva NG. *Pervichnyi giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya*. [dissertation]. Moscow. 2011. (In Russ.)].
2. Silverberg SJ. *Primary hyperparathyroidism*. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral metabolism*. 8thed. Ames: Wiley-Blackwell; 2013;543-552. doi: 10.1002/9781118453926.ch68
3. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485-493. doi: 10.1210/jcem.86.2.7207
4. Николаев О.В., Таркаева В.Н. *Гиперпаратиреоз*. — М.: Медицина; 1974. [Nikolaev OV, Tarkaeva VN. *Giperparatireoz*. Moscow: Meditsina; 1974. (In Russ.)].
5. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):171-177. doi: 10.1359/JBMR.050910
6. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С. и др. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ). // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — № 3. — С. 3-10. [Dedov II, Mokrysheva NG, Mirmaya SS, et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution «Endocrinological Research Center». *Problems of endocrinology*. 2011;57(3):3-10. (In Russ.)].
7. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):8-13. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.009
8. Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and sex-related incidence of surgically treated primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32(5):795-799. doi: 10.1007/s00268-007-9427-2
9. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int*. 2013;29(3):275-279. doi: 10.1007/s00383-012-3222-3
10. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(9):425-434. doi: 10.1016/j.jcma.2012.06.012
11. Alagaratnam S, Kurawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New Trends. *Horm Res Paediatr*. 2015. doi: 10.1159/000381622
12. Mallet E, Working Group on Calcium M. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res*. 2008;69(3):180-188. doi: 10.1159/000112592
13. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-980. doi: 10.1542/peds.2004-0804
14. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, et al. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM*. 1996;89(12):921-932. doi: 10.1093/qjmed/89.12.921
15. Loh K-C, Duh Q-Y, Shoback D, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(4):435-443. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00329.x
16. Harman CR, van Heerden CA, Farley DR, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg*. 1999;134(6):651-655. doi: 10.1001/archsurg.134.6.651
17. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, et al. Characteristics of Primary Hyperparathyroidism in Adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(12). doi: 10.1515/jpem.2008.21.12.1147
18. George J, Acharya SV, Bandgar TR, et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr*. 2010;77(2):175-178. doi: 10.1007/s12098-009-0289-5
19. Li CC, Yang C, Wang S, et al. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(4):229-233. doi: 10.1055/s-0032-1301895
20. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 2):N44-N50.

21. Durkin ET, Nichol PF, Lund DP, et al. What is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism? *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1142-1146. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.074
22. Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Матвеева З.С. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза у детей и подростков. // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ; Май 25-28, 2014; Москва. [Romanchishen AF, Gostimskii AV, Matveeva ZS. Kliniko-laboratornye osobennosti pervichnogo giperparatireoza u detei i podrostkov. In: Proceedings of the 2nd All-Russian Congress «Innovatsionnye tekhnologii v endokrinologii» with participation of CIS countries; 2014 May 25-28; Moscow. (In Russ.)].
23. Cronin CS, Reeve TS, Robinson B, et al. Primary hyperparathyroidism in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1996;32(5):397-399. doi: 10.1111/j.1440-1754.1996.tb00937.x
24. Libansky P, Astl J, Adamek S, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(8):1177-1182. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.04.005
25. Burke JF, Jacobson K, Gosain A, et al. Radioguided parathyroidectomy effective in pediatric patients. *J Surg Res*. 2013;184(1):312-317. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.079
26. Alagaratnam S, Brain C, Spoudeas H, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg*. 2014;49(11):1539-1543. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.032
27. Venail F, Nicollas R, Morin D, et al. Solitary parathyroid adenoma: a rare cause of primary hyperparathyroidism in children. *Laryngoscope*. 2007;117(5):946-949. doi: 10.1097/MLG.0b013e3180337d95
28. Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, et al. Primary hyperparathyroidism in the young age group: particularities of diagnostic and therapeutic schemes. *World J Surg*. 2004;28(11):1153-1156. doi: 10.1007/s00268-004-7671-2
29. Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young individuals: different disease and treatment? *J Surg Res*. 2009;155(1):100-103. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.041
30. Skandarajah A, Barlier A, Morlet-Barlat N, et al. Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age? *World J Surg*. 2010;34(6):1294-1298. doi: 10.1007/s00268-009-0388-5
31. Starker LF, Akerstrom T, Long WD, et al. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer*. 2012;3(1-2):44-51. doi: 10.1007/s12672-011-0100-8
32. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):69-74. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.003
33. Langer P, Wild A, Hall A, et al. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumors. *Br J Surg*. 2003;90(12):1599-1603. doi: 10.1002/bjs.4355
34. Рожинская Л.Я., Ростомьян Л.Г., Мокрышева Н.Г. и др. Эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России. // *Остеонороз и остеопатии*. — 2010. — № 3. — С. 13—18. [Rozhinskaya LY, Rostomyan LG, Mokrysheva NG, et al. Epidemiologicheskie aspekty pervichnogo giperparatireoza v Rossii. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010;(3):13-18 (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Мамедова Елизавета Октаевна [Elizaveta O. Mamedova, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru
 Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н. [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD]; e-mail: nm70@mail.ru;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875
 Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., проф. [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, professor];
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 14.10.2017. Одобрена к публикации: 16.01.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С.163-169. doi: 10.14341/probl9399

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):163-169. doi: 10.14341/probl9399