

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.441-006.6
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-39-48>

Поступила в редакцию 21.07.2025
Received 21.07.2025

А. П. Шепелькевич¹, Ю. В. Дыдышко¹, Е. В. Юреня²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
²Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Республика Беларусь

ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ, ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК КОМПОНЕНТОВ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2А ТИПА

Аннотация. Цель исследования – разработка и внедрение в клиническую практику эффективного алгоритма диагностики наследственного медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) и его ассоциаций в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа (МЭН 2А).

Проведен ретроспективный анализ данных 658 пациентов с МРЦЖ из Белорусского канцер-регистра с детализацией клиничко-лабораторных и инструментальных параметров. Сформирована и проанализирована база данных 23 пациентов с установленным клиническим диагнозом МЭН 2А. На основе сравнительного анализа популяционных и клинических данных разработан диагностический алгоритм для выявления феохромоцитомы, первичного гиперпаратиреоза и МРЦЖ как компонентов МЭН 2А. Ключевым элементом алгоритма является метод молекулярно-генетического исследования патогенных мутаций в протоонкогене RET. Метод оформлен в виде инструкции по применению и предназначен для диагностики наследственных форм патологии у пробандов и их родственников первой степени родства. Метод внедрен в комплекс медицинских услуг и позволяет оптимизировать раннюю диагностику синдрома МЭН 2А в клинической практике.

Ключевые слова: феохромоцитома, первичный гиперпаратиреоз, медуллярный рак щитовидной железы, синдром множественной эндокринной неоплазии 2А типа, кальцитонин, протоонкоген RET

Для цитирования: Шепелькевич, А. П. Диагностика феохромоцитомы, первичного гиперпаратиреоза и медуллярного рака щитовидной железы как компонентов синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко, Е. В. Юреня // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 39–48. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-39-48>

Alla P. Shepelkevich¹, Yulia V. Dydysenko¹, Elena V. Yurenya²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
²Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk, Republic of Belarus

DIAGNOSTICS OF PHEOCHROMOCYTOMA, PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, AND MEDULLARY THYROID CANCER AS COMPONENTS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 2A

Abstract. The article presents the results of a population study conducted by the Oncoendocrinology research group based on the research unit of the Belarusian State Medical University on the task of “Developing and implementing a method for diagnosing medullary thyroid cancer and multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A”. Initially, data from 658 patients with medullary thyroid cancer (MTC) from the Belarusian Cancer Registry (BCR) were analyzed, a database of patients with MTC with a detailed description and analysis of clinical, laboratory, and instrumental parameters was formed. A database of patients with a clinical diagnosis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A (MEN 2A) was also created, including 23 people. An algorithm for diagnosing pheochromocytoma (PHC), primary hyperparathyroidism (PHPT) and MTC as components of MEN 2A has been developed, and instructions for use have been approved for the “Method for Determining Pathogenic Mutations of the RET Proto-Oncogene for Diagnosing Hereditary Medullary Thyroid Cancer, Pheochromocytoma, and Primary Hyperparathyroidism” (Reg. No. 017-0424 dated 13.12.2024), which sets out a method for diagnosing the hereditary form of MTC and MEN 2A syndrome in first-degree relatives of patients with MTC and the presence of pathogenic RET mutations. The method can be used in a complex of medical services aimed at diagnosing the familial form of medullary cancer and MEN 2A syndrome.

Keywords: pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism, medullary thyroid cancer, multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A, calcitonin, RET Proto-Oncogene

For citation: Shepelkevich A. P., Dydysenko Yu. V., Yurenya E. V. Diagnostics of pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism, and medullary thyroid cancer as components of multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A. *Vestsi Natsyynal'най akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 1, pp. 39–48 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-39-48>

Введение. Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – генетически детерминированная патология с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющаяся доброкачественными или злокачественными опухолями двух и более эндокринных желез [1]. В ходе клинико-эпидемиологических исследований установлено, что для синдрома МЭН 2 типа характерно наличие медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) как постоянного признака, сочетание которого с феохромоцитомой (ФХЦ) и аденомой паращитовидной железы относят к синдрому МЭН 2А (синдром Сиппла), а при сочетании ФХЦ с множественными ганглионейромами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – к синдрому МЭН 2Б [2, 3]. Ранее выделялась изолированная семейная форма МРЦЖ (сейчас – вариант МЭН 2А), отличающаяся изолированным поражением щитовидной железы (ЩЖ) (как правило, в нескольких поколениях без других проявлений классического синдрома МЭН 2А) [3, 4]. Однако описаны случаи поздней манифестации ФХЦ у одного из пробандов в семьях с семейным изолированным МРЦЖ [5]. В связи с этим в 2024 г. в Клинических рекомендациях по МРЦЖ Российской ассоциации онкологов было предложено считать семейную форму МРЦЖ вариантом синдрома МЭН 2А с низкой пенетрантностью ФХЦ [5]. МРЦЖ при этой форме, как правило, развивается позже, протекает менее агрессивно, фенотипическая пенетрантность МРЦЖ при семейной изолированной форме может быть не абсолютной (часть пациентов с мутацией не имеют МРЦЖ) [5].

Наиболее распространенным из наследственных вариантов является синдром МЭН 2А (90–95 % пациентов с МЭН 2), тогда как синдром МЭН 2Б составляет 5–10 % всех случаев [6]. МРЦЖ как первичное проявление данного синдрома развивается в возрасте от 5 до 25 лет, фенотипическая пенетрантность МРЦЖ при МЭН 2А составляет 100 % [6, 7]. Одно- либо двусторонняя ФХЦ и первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) развиваются в 55–75 и 15–30 % случаев соответственно [6, 7].

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность МЭН-синдромов варьирует 1 случай на 600–1 200 тыс. населения, 90 % которых составляет синдром МЭН 2А [6]. В то же время распространенность ФХЦ составляет 0,1–2 случая на 100 тыс. населения, распространенность ПГПТ – 0,5–34 случая на 1 000 населения [1].

Медико-социальная значимость синдрома МЭН 2А обусловлена тяжестью проявлений компонентов заболевания, таких как прогрессирование опухолевого процесса, высокий риск сосудистых катастроф, патологические переломы шейки бедра/позвоночника, желудочно-кишечные кровотечения, хроническая почечная недостаточность. Отсутствие специфических симптомов и длительное скрытое развитие компонентов синдрома обуславливают позднюю диагностику, что ассоциировано с высокой смертностью по причине МРЦЖ и ФХЦ [3, 4, 6].

С учетом отсутствия данных о распространенности компонентов синдрома МЭН 2А и единых подходов по их выявлению в Республике Беларусь был реализован популяционный проект «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа».

Материалы и методы исследования. В рамках государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» на период 2019–2023 гг. выполнено задание 03.12 «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа».

Цель исследования – разработать и внедрить метод диагностики МРЦЖ и синдрома МЭН 2А.

Задачи исследования:

создать базу данных пациентов, прооперированных по поводу МРЦЖ в Республике Беларусь. Определить спектр и частоту патогенных мутаций в протоонкогене RET у пациентов с МРЦЖ, выделить спорадические и семейные формы заболевания;

в зависимости от выявленных мутаций определить степень агрессивности клинического течения МРЦЖ. Провести параллели и оценить своевременное выявление прогрессирования заболевания при определении базального и стимулированного уровня кальцитонина;

разработать протокол обследования пациентов с МРЦЖ и наличием мутаций в протоонкогене RET с целью своевременного выявления ФХЦ и ПГПТ;

оценить наследственные риски развития МРЩЖ у родственников первой степени родства пациентов – носителей патогенных мутации в протоонкогене RET;

изучить распространенность, выявляемость и выживаемость пациентов с синдромом МЭН 2А у жителей Республики Беларусь.

В условиях научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) была создана междисциплинарная научная группа «Онкоэндокринология», в которую вошли сотрудники кафедры эндокринологии БГМУ, Минского городского клинического онкологического центра (МГКОЦ), Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза ГУ «РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова», имеющие большой опыт в проведении молекулярно-генетических исследований, а также клинической, лабораторной и инструментальной диагностики МРЩЖ, ПГПТ, ФХЦ. Общее руководство работой осуществлялось профессором кафедры эндокринологии БГМУ, д-ром мед. наук А. П. Шепелькевич и заведующим республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза, д-ром мед. наук А. С. Портянко.

Дизайн исследования включал четыре этапа:

I этап. Была создана база данных пациентов с установленным диагнозом МРЩЖ исходя из данных БКК и медицинской документации Республиканского центра опухолей ЩЖ. Были проанализированы все истории болезней пациентов, соответствующие критериям включения, в том числе архивные, и амбулаторные карты.

II этап. У всех пациентов был получен биологический материал (венозная кровь) для проведения генетического тестирования по оценке мутационного статуса протоонкогена RET с целью диагностики семейных форм МРЩЖ и изучения распределения уровней агрессивности клинического течения заболевания.

III этап. Проведены клиническое, лабораторное и инструментальное исследования пациентов с наличием мутаций.

IV этап. Выполнена оценка наследственных рисков развития МРЩЖ у родственников первой степени родства пациентов – носителей патогенных мутации в протоонкогене RET, получен биологический материал (венозная кровь) для проведения генетического тестирования.

Инструментально-лабораторные методы исследования. Ультразвуковое исследование области шеи и регионарных лимфоузлов проведено с использованием аппарата УЗИ ALOKA ALPNA 7 ProSound. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости выполнена на 64-спиральном компьютерном томографе GE OPTIMA CT660. КТ-аппараты интегрированы с системой PACS (электронный архив изображений), что позволяет сразу передать результаты исследований врачам-клиницистам. Сцинтиграфия паращитовидных желез (ПЩЖ) выполнена в отделении радиоизотопной диагностики МГКОЦ. При необходимости проведена двухэтапная радиоизотопная сцинтиграфия ПЩЖ с Tc99m-пертехнетатом и с Tc99m-MIBI.

Определение лабораторных и биохимических маркеров включало исследование параметров фосфорно-кальциевого обмена: сывороточных уровней кальция общего, кальция ионизированного, фосфора, паратгормона и кальцитриола. Исследование электролитов выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU-480, Beckman Coulter; паратгормона и кальцитриола – на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access 2. Гормональное исследование включало определение в сыворотке тиреотропного гормона, свободного тироксина и кальцитонина и было проведено на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access 2.

Специфичным для ФХЦ является исследование метанефрина и норметанефрина плазмы крови. В рамках проекта была отработана методика данных диагностических тестов на базе Минского городского клинического эндокринологического центра и проведено внедрение в рутинную клиническую практику.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0. Гипотезу о нормальности распределения признаков, характеризующихся количественными значениями, считали подтвержденной, если в интервал $M \pm 2\sigma$ попадало не менее 95,5 % всех значений признаков. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводи-

ли на основании величины t -критерия Стьюдента. Для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – U -критерий Манна – Уитни. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями – значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В Республике Беларусь до начала реализации проекта не было данных о распространенности синдрома МЭН 2А, что было обусловлено как сложностями комплексной (клинической и молекулярно-генетической) диагностики, так и отсутствием алгоритма диагностики.

В рамках проекта было проведено ретроспективное продольное исследование всех заболевших (658 пациентов) МРЦЖ в Беларуси с 1980 по 2019 г., в том числе проанализированы данные 394 пациентов, заболевших МРЦЖ с 2019 по 2024 г. По результатам исследования была создана и зарегистрирована «База данных пациентов с медулярным раком щитовидной железы» (№ 1761920314 от 21.11.2019).

Фиксируемые средние пятилетние уровни заболеваемости МРЦЖ в Республике Беларусь в период с 1980 по 2019 г. увеличились в 8 раз (0,03 и 0,24 случая на 100 тыс. населения) и в последние годы сопоставимы с показателями заболеваемости в других европейских странах. Имеется возрастная, половая и территориальная (город/село) вариабельность в распространенности МРЦЖ. Показатель смертности на протяжении последних 25 лет сохраняет стабильность, варьируя от 0,03 до 0,04 случая на 100 тыс. населения.

Специфическая мутация гена RET определяет фенотипические проявления синдрома МЭН 2А. Данные о мутации и ассоциированном с ней фенотипе лежат в основе всех актуальных рекомендаций по ведению пациентов с МЭН 2А [3, 5, 8, 9]. Так, одной из самых важных для клинической практики характеристик фенотипа является агрессивность МРЦЖ, что в первую очередь характеризуется возрастом начала заболевания и частотой установления метастатических форм. Обновленные рекомендации Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) от 2015 г. для стратификации групп риска МРЦЖ предписывают использовать категории «высочайший», «высокий» и «умеренный» [5, 8, 9]:

- высочайший риск – 918-й кодон;
- высокий риск – 883-й и 634-й кодоны;
- умеренный риск – все остальные точки мутации.

По результатам данного исследования генетически детерминированный МРЦЖ в Республике Беларусь выявлен в 15,1 % наблюдений, также была определена частота выявления мутаций в белорусской популяции в соответствии с группами риска (рис. 1) [10, 11].

Определены степени агрессивности клинического течения МРЦЖ в зависимости от выявленных мутаций с представлением гистограммы распределения групп риска у жителей Республики Беларусь. В 6,67 % случаев обнаружены мутации наиболее высокого риска, в 35,00 % – высокого риска, 58,33 % пациентов отнесены к умеренному уровню риска.



Рис. 1. Структура групп риска наследственного МРЦЖ в зависимости от наличия патогенных мутаций

Fig. 1. Structure of risk groups for hereditary MTC depending on the presence of pathogenic mutations

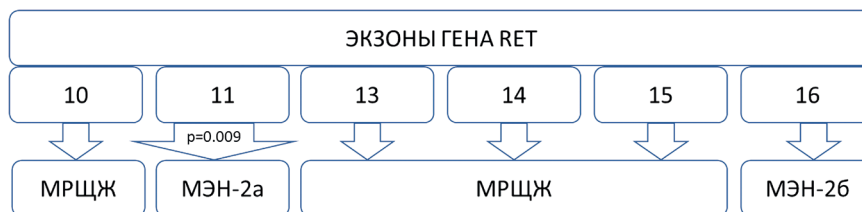


Рис. 2. Модель взаимосвязи генотипических и фенотипических характеристик

Fig. 2. Model of the relationship between genotypic and phenotypic characteristics

Установление генетических параметров является важным, поскольку пациенту с наличием RET-мутации показано наблюдение для раннего выявления ФХЦ и ПГПТ. Также установлено, что у родственников пациента с обнаруженной RET-мутацией выше риск развития МРЩЖ [3, 9, 11].

Определена также модель взаимосвязи генотипических и фенотипических характеристик. Выявлена корреляционная связь между наличием ФХЦ и мутаций в 11-м экзоне протоонкогена RET ($p = 0,009$). Пенетрантность ФХЦ в группе пациентов с наличием патогенных вариантов в 634-м кодоне 11-го экзона и патогенного варианта M918T в 16-м экзоне протоонкогена RET составила 50,0 % (рис. 2).

При выявлении мутации RET обсуждается вопрос о проведении профилактической тиреоидэктомии (ПТЭ) и интраоперационной ревизии ПЩЖ [3, 5, 7, 9]. Согласно российским клиническим рекомендациям по МРЩЖ 2024 г. [5] и белорусским клиническим протоколам по онкологии 2018 г. [9] под ПТЭ понимают тиреоидэктомию у пациентов с отсутствием клинических проявлений МРЩЖ с доказанной RET-мутацией, без узловых образований ЩЖ более 5 мм и (или) измененных лимфатических узлов по данным УЗИ.

Для доклинической диагностики МРЩЖ существуют стимуляционные тесты. Проба на стимуляцию уровня кальцитонина глюконатом кальция в Республике Беларусь впервые была проведена в 2017 г. в условиях онкологического консультативно-диагностического отделения тиреоидной патологии МГКОЦ (Республиканский центр опухолей щитовидной железы) [12].

В рамках проекта по заданию 03.12 проба выполнялась для:

своевременной диагностики рецидива заболевания у пациентов с МРЩЖ (выявление раннего биохимического рецидива);

уточнения показаний к ПТЭ у родственников пациентов с МРЩЖ при наличии мутации в протоонкогене RET;

дифференциальной диагностики узловой патологии ЩЖ (первичная диагностика МРЩЖ у пациентов с узловой патологией неопределенного потенциала злокачественности и при повышенных уровнях кальцитонина).

Проба проводилась согласно следующему протоколу:

определение уровня базального кальцитонина в сыворотке крови – забор крови до введения глюконата кальция;

определение стимулированного уровня кальцитонина в сыворотке крови – забор крови через 2 и 5 мин после внутривенного введения 10%-го раствора глюконата кальция.

Важно соблюдение порядка выполнения пробы определения стимулированного уровня кальцитонина. В связи с возможными побочными эффектами тест выполняется в стационарных условиях, в положении больного лежа, строго натошак. После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10%-го раствора) на 1 кг массы тела. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10%-го раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 2 и 5 мин после введения раствора.

Учитывая увеличение уровня кальцитонина в результате стимуляционной пробы, проведено выделение следующих критериев, определяющих тактику ведения пациентов [12]:

увеличение уровня стимулированного кальцитонина менее чем в 10 раз свидетельствует о низкой вероятности рецидива МРЩЖ;

увеличение уровня стимулированного кальцитонина в 10 и более раз свидетельствует о возможном рецидиве.

В рамках настоящего исследования было проведено более 50 проб, осуществлена оптимизация протокола проведения пробы и продолжено ее клиническое внедрение.

С учетом выполненного генетического тестирования и анализа лабораторно-инструментальных данных у 20 носителей (10 пациентов детского возраста и 10 взрослых) герминальных мутаций в протоонкогене RET была проведена ПТЭ. В 50 % случаев выявлен МРЦЖ и в 50 % – С-клеточная гиперплазия, являющаяся доказанным предиктором развития заболевания. Диагностическая эффективность метода составила 100 %.

На генетическое исследование было направлено 112 родственников пациентов с МРЦЖ, исследование выполнено у 90 человек, что составляет 80 % от числа назначений молекулярно-генетического исследования. Во время предоперационного обследования признаков опухолевой патологии ЩЖ не было обнаружено. Выявляемость случаев наследственного МРЦЖ составила 80 %.

Подгруппа пациентов с синдромом МЭН 2А. Для создания базы данных пациентов с МЭН 2А были проанализированы данные базы пациентов с МРЦЖ, сформированной на основании Белорусского канцер-регистра. В группу МЭН 2А включены пациенты с МРЦЖ и наличием еще одной эндокринной опухоли – всего 23 человека. Информационный ресурс «База данных пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2А типа» зарегистрирован в Государственном регистре информационных ресурсов (№ 1762023846 от 17.11.2020). Количество пациентов, внесенных в базу данных МЭН 2А на 01.06.2024, составляет 23 человека, возраст – от 17 до 56 лет.

ФХЦ выявлена в 69,6 % случаев (16 пациентов), ПППТ – в 17,4 % случаев (4 пациента), сочетание трех нейроэндокринных опухолей имело место в 13,0 % случаев (3 пациента).

В подгруппе пациентов с синдромом МЭН 2А также были определены генетические варианты агрессивности клинического течения МРЦЖ в зависимости от выявленных мутаций: в 8,2 % случаев выявлены мутации наиболее высокого риска, в 36,3 % – высокого риска, 55,5 % пациентов отнесены к умеренному уровню риска [11].

Проведено лабораторное исследование биохимических параметров крови пациентов с МЭН 2А, данные которого представлены в табл. 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов с МЭН 2А (n = 23)

Table 1. Laboratory parameters of patients with MEN 2A (n = 23)

Параметр	Значение, Ме (LQ–UQ)
ТТГ, мМЕд/л	1,87 (1,34–4,12)
Т4 св, пмоль/л	16,27 (12,33–19,33)
Кальцитонин, пг/мл	302,44 (141,60–1276,34)
Паратгормон, пг/мл	27,5 (2,43–223,98)
Кальций общий, ммоль/л	2,20 (2,07–2,45)
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,11 (1,12 –1,56)
Фосфор, ммоль/л	1,31 (0,71–1,33)
Натрий, ммоль/л	141,7 (134,5–145,5)
Калий, ммоль/л	4,44 (3,99–4,78)
Глюкоза, ммоль/л	5,53 (4,76–6,55)

В исследовании также был проведен анализ частоты встречаемости клинических компонентов МЭН 2А в зависимости от данных генетического тестирования протоонкогена RET у пациентов с верифицированным диагнозом МРЦЖ. Распределение пациентов с учетом наличия диагностированной ФХЦ в группах риска мутаций RET-гена представлено на рис. 3.

Средний возраст пациентов с ФХЦ составил 31,9 года. Среди пациентов с мутациями в других кодонах протоонкогена RET ФХЦ была обнаружена у 2,7 % пациентов с вариантом M918T. Пенетрантность ФХЦ у пациентов с данным патогенным вариантом также составила 50,0 %, что соответствует результатам аналогичных исследований.

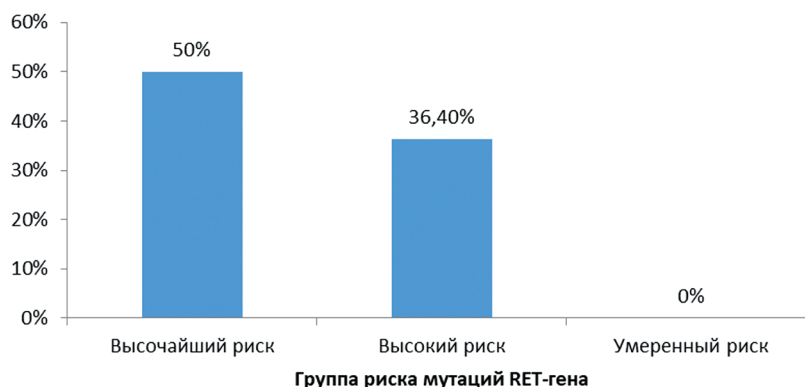


Рис. 3. Доля пациентов с установленным диагнозом ФХЦ в группах мутаций протоонкогена RET

Fig. 3. Proportion of patients with an established diagnosis of pheochromocytoma in RET proto-oncogene mutation groups

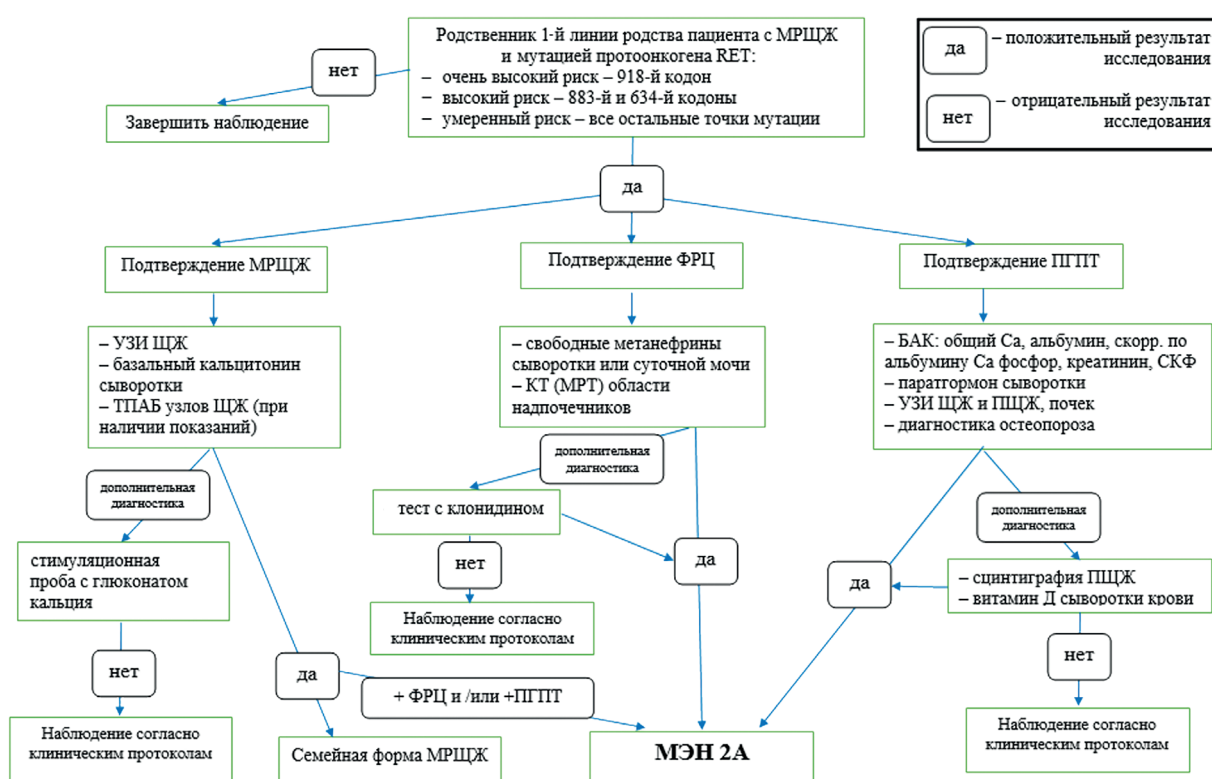


Рис. 4. Диагностика компонентов синдрома МЭН 2А у родственников первой линии родства пациентов с МРЦЖ

Fig. 4. Diagnosis of MEN 2A syndrome components in first-degree relatives of patients with MTC

На основании комплексного клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследования разработан алгоритм профилактики МРЦЖ у родственников первой степени родства пациентов с мутациями в протоонкогене RET (рис. 4).

Разработана и утверждена инструкция по применению «Метод определения патогенных мутаций протоонкогена RET для диагностики наследственного медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и первичного гиперпаратиреоза» (рег. № 017-0424 от 13.12.2024), в которой изложен метод диагностики наследственной формы МРЦЖ и синдрома МЭН 2А у родственников первой степени родства пациентов с МРЦЖ и наличием патогенных RET-мутаций, включающий следующие этапы:

I этап. Проведение молекулярно-генетического исследования в соответствии с инструкцией по применению «Метод определения мутаций в протоонкогене RET с применением методик

ПЩР и секвенирования» (рег. № 044-0523 от 27.10.2023) у родственников первой линии родства пациентов с МРЩЖ и наличием патогенных RET-мутаций.

II этап. Стратификация риска развития МРЩЖ при выявлении мутаций в протоонкогене RET: очень высокий риск – 918-й кодон; высокий риск – 883-й и 634-й кодоны; умеренный риск – все остальные точки мутации.

Наличие патогенной мутации протоонкогена RET определяет риск развития ФХЦ и ПППТ. При отсутствии в протоонкогене RET мутации исследование считается завершенным.

При наличии очень высокого риска (918-й кодон) пациент направляется на хирургическое лечение в возрасте до 2 лет или после выявления мутации. При наличии высокого риска (883-й и 634-й кодоны) пациент направляется на хирургическое лечение в возрасте до 5 лет или после выявления мутации.

При наличии мутации умеренного риска развития заболевания необходимо провести дополнительные исследования: УЗИ ЩЖ, определение уровня кальцитонина в сыворотке крови.

При отсутствии изменений в ЩЖ по данным УЗИ и уровне кальцитонина в пределах нормы носитель RET-мутации приглашается на контрольное исследование через 6 месяцев в Республиканский центр опухолей щитовидной железы при МГКОЦ. При выявлении узлового образования по данным УЗИ и (или) уровне кальцитонина выше нормы пациент направляется на диагностику МРЩЖ.

III этап. Выполнение исследования свободных метанефринов плазмы крови и визуализация надпочечников (методом выбора является компьютерная томография с ангиографией) для предотвращения развития ФХЦ. Если уровень свободных метанефринов плазмы в пределах нормы и не визуализируется патология надпочечников, носитель RET-мутации приглашается на контрольное исследование через 1 год.

Если уровень свободных метанефринов плазмы повышен не более чем в 3 раза и не визуализируется патология надпочечников, носитель RET-мутации приглашается на контрольное исследование через 6 месяцев. Если уровень свободных метанефринов плазмы повышен более чем в 3 раза и (или) визуализируется патология надпочечников, пациент направляется на диагностику ФХЦ.

IV этап. Осуществление мероприятий по профилактике развития ПППТ согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями паращитовидных желез (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021 № 85) и клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2019 № 90).

Выводы

1. В результате проведенного популяционного исследования генетически детерминированный МРЩЖ в Республике Беларусь выявлен в 15,1 % наблюдений и ассоциировался с мутациями, относящимися в 6,67 % случаев к наиболее высокой (918-й кодон), в 35,00 % – к высокой (883-й и 634-й кодоны) и в 58,33 % – к умеренной (все остальные кодоны) группам риска агрессивности заболевания.

2. Проведена оптимизация протокола пробы определения уровня стимулированного глюконатом кальция кальцитонина и продолжено ее клиническое внедрение.

3. Синдром МЭН 2А среди пациентов с МРЩЖ выявлен у 38,3 % (мужчины – 43,5 %; женщины – 56,5 %). В структуре синдрома МЭН 2А феохромоцитомы выявлена в 69,6 % случаев (16 пациентов), ПППТ – в 17,4 % случаев (4 пациента), сочетание трех нейроэндокринных опухолей имело место в 13,0 % случаев (3 пациента).

4. В подгруппе пациентов с синдромом МЭН 2А были определены генетические варианты агрессивности клинического течения МРЩЖ в зависимости от выявленных мутаций: в 8,2 % случаев выявлены мутации наиболее высокого риска, в 36,3 % – высокого риска, 55,5 % пациентов отнесены к умеренному уровню риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» на период 2019–2023 гг. по заданию 03.12 «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А типа».

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the state scientific and technical program “Scientific and technical support for the quality and availability of medical services”, subprogram “Malignant tumors” for the period 2019–2023 under task 03.12 “Develop and implement a method for diagnosing medullary thyroid cancer and multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A”.

Список использованных источников

1. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R. I. Haddad, L. Bischoff, D. Ball [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. – 2022. – Vol. 20, N 8. – P. 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>
2. Clinical utility gene card for: multiple endocrine neoplasia type 2 / F. Raue, S. Rondot, E. Schulze [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2012. – Vol. 20, N 3. – Art. 142. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.142>
3. 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine / S.-Y. Li, Y.-Q. Ding, Y.-L. Si [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 11. – Art. 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>
4. Nelkin, B. Recent advances in the biology and therapy of medullary thyroid carcinoma / B. Nelkin // *F1000Research*. – 2017. – N 6. – Art. 2184. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12645.1>
5. Клинические рекомендации «Медуллярный рак щитовидной железы» / Ассоц. онкологов России, Общерос. обществ. орг. «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи», Общерос. обществ. орг. «Рос. о-во клин. онкологии» [и др.]. – 2024. – 50 с. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/medullyarnyj_rak_shchitovidnoj_zhelezy.pdf (дата обращения: 02.12.2025).
6. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа: эпидемиологические аспекты и подходы к диагностике / А. П. Шепелькевич, Т. А. Леонова, В. В. Кондратович [и др.] // *Лечебное дело*. – 2019. – № 4. – С. 78–84.
7. Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в рамках синдрома МЭН 2А типа / А. П. Шепелькевич, В. А. Кондратович, Т. А. Леонова [и др.] // *Рецепт*. – 2021. – Т. 24, № 2, ч. 2. – С. 7–25.
8. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma / S. A. Wells, S. L. Asa, H. Dralle [et al.] // *Thyroid*. – 2015. – Vol. 25, N 6. – P. 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
9. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 6 июля 2018 г. № 60 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://prav.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (дата обращения: 03.12.2025).
10. Популяционные особенности мутационного спектра гена RET у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в Республике Беларусь / С. Ю. Смирнов, А. В. Шлома, Т. А. Чехович [и др.] // *Онкологический журнал*. – 2021. – Т. 15, № 3, прил.: Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей: материалы Респ. науч.-практ. конф., Минск, 24 дек. 2021 г. – С. 56.
11. Опыт диагностики наследственных опухолевых синдромов в Республике Беларусь / Е. И. Субоч, С. Ю. Смирнов, А. В. Медведь [и др.] // *Евразийский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. (online): Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29 апр. 2022 г., Казахстан. – С. 803. – URL: https://recipe.by/wp-content/uploads/woocommmerce_uploads/2022/05/YEL_OnkoTezisy_2022-2-tom-10.pdf (дата обращения: 03.12.2025).
12. Проба определения стимулированного уровня кальцитонина / Т. А. Леонова, В. А. Кондратович, И. И. Евтух [и др.] // *Рецепт*. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 675–684.

References

1. Haddad R. I., Bischoff L., Ball D., Bernet V., Blomain E., Busaidy N. L. [et al.]. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 2022, vol. 20, no. 8, pp. 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>
2. Raue F., Rondot S., Schulze E., Szpak-Ulczoek S., Jarzab B., Frank-Raue K. Clinical utility gene card for: multiple endocrine neoplasia type 2. *European Journal of Human Genetics*, 2012, vol. 20, no. 3, art. 142. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.142>
3. Li S.-Y., Ding Y.-Q., Si Y.-L., Ye M.-J., Xu C.-M., Qi X.-P. 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, vol. 11, art. 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>
4. Nelkin, B. Recent advances in the biology and therapy of medullary thyroid carcinoma. *F1000Research*, 2017, no. 6, art. 2184. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12645.1>
5. Association of Oncologists of Russia [et al.]. *Clinical guidelines «Medullary thyroid cancer»*, 2024, 50 p. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/11/medullyarnyj_rak_shchitovidnoj_zhelezy.pdf (accessed 02.12.2025) (in Russian).

6. Shepel'kevich A. P., Leonova T. A., Kondratovich V. V., Sosedkova A. V., Dydysenko Yu. V. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2: epidemiological aspects and approaches to diagnostics. *Lechebnoe delo* [General Medicine], 2019, no. 4, pp. 78–84 (in Russian).

7. Shepel'kevich A. P., Kondratovich V. A., Leonova T. A., Dydysenko Yu. V., Sosedkova A. V., Gradusha A. V., Luzan A. M. Interdisciplinary aspects of managing patients with medullary thyroid cancer in the context of MEN type 2A syndrome. *Retsept* [Recipe], 2021, vol. 24, no. 2, part 2, pp. 7–25 (in Russian).

8. Wells S. A., Asa S. L., Dralle H., Elisei R., Evans D. B., Gagel R. F. [et al.]. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 2015, vol. 25, no. 6, pp. 567–610. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>

9. On approval of the clinical protocol «Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms»: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 6, 2018 No. 60. *National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus*. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21833500p> (accessed 03.12.2025) (in Russian).

10. Smirnov S. Yu., Shloma A. V., Chekhovich T. A., Leonova T. A., Kondratovich V. A., Dydysenko Yu. V., Shepel'kevich A. P., Suboch E. I., Portyanko A. S. Population features of the mutation spectrum of the RET gene in patients with medullary thyroid cancer in the Republic Belarus. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncology journal], 2021, vol. 15, no. 3, suppl.: Current Trends in the Treatment of Skin and Soft Tissue Tumors: Proc. of the Rep. Scientific and Practical Conf., Minsk, December 24, 2021, pp. 56 (in Russian).

11. Suboch E. I., Smirnov S. Yu., Medved' A. V., Shloma A. V., Skachkova V. O., Khodasevich V. M., Chekun O. V., Karpeichik Yu. V., Gutkovskaya E. A., Portyanko A. S. Experience in diagnosing hereditary tumor syndromes in the Republic of Belarus. *Evrasiiskii onkologicheskii zhurnal = Eurasian journal of oncology*, 2022, vol. 10, no. 2, suppl. (online): Abstracts of the XIII Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS and Eurasia, Apr. 27–29, 2022, Kazakhstan, p. 803. Available at: https://recipe.by/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2022/05/YEL_OnkoTezisy_2022-2-tom-10.pdf (accessed 03.12.2025) (in Russian).

12. Leonova T. A., Kondratovich V. A., Evtukh I. I., Perkhova O. A., Ananich I. A., Dydysenko Yu. V., Shepel'kevich A. P. Test for Determining Stimulated Calcitonin Levels. *Retsept* [Recipe], 2023, vol. 26, no. 5, pp. 675–684 (in Russian).

Информация об авторах

Шепелькевич Алла Петровна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alla.shepelkevich@mail.ru

Дыдышко Юлия Васильевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yuliadydyshko@mail.ru

Юрения Елена Васильевна – главный врач. Минский городской клинический эндокринологический центр (ул. Маяковского, 31, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurenialena@gmail.com

Information about the authors

Alla P. Shepelkevich – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alla.shepelkevich@mail.ru

Yulia V. Dydysenko – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yuliadydyshko@mail.ru

Elena V. Yurenia – Chief Medical Officer. Minsk City Clinical Endocrinology Center (31, Mayakovsky Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurenialena@gmail.com