

## Мутации в гене *CDC73* у молодых пациенток с первичным гиперпаратиреозом (описание двух клинических случаев)

Е.О. МАМЕДОВА<sup>1</sup>, Н.Г. МОКРЫШЕВА<sup>1</sup>, Е.А. ПИГАРОВА<sup>1</sup>, Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ<sup>1</sup>, И.А. ВОРОНКОВА<sup>1</sup>,  
Е.В. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, В.М. ПЕТРОВ<sup>1</sup>, В.А. ГОРБУНОВА<sup>2</sup>, Л.Я. РОЖИНСКАЯ<sup>1</sup>, Ж.Е. БЕЛАЯ<sup>1</sup>, А.Н. ТЮЛЬПАКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

### Аннотация

Представлено описание двух клинических случаев первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) тяжелого течения у молодых больных раком околощитовидной железы, которым проведено молекулярно-генетическое исследование для исключения наследственных форм ПГПТ. Методом высокопроизводительного параллельного секвенирования на полупроводниковом секвенаторе Ion Torrent Personal Genome Machine (Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США) у обеих пациенток выявлены герминальные гетерозиготные нонсенс-мутации в гене — супрессоре опухолевого роста *CDC73*, кодирующем белок парафибромин: p.R91X и p.Q166X. В России мутации в указанном гене описываются впервые, одна из мутаций описывается впервые в мире. Выявление герминальных мутаций в гене *CDC73* у пациентов с ПГПТ требует пожизненного регулярного профилактического обследования для ранней диагностики компонентов синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome — HPT-JT), рецидива ПГПТ после хирургического вмешательства, в том числе вследствие рака околощитовидной железы, а также позволяет выявить носителей мутаций среди родственников первой линии родства.

*Ключевые слова:* первичный гиперпаратиреоз, синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, HPT-JT, *CDC73*, парафибромин, рак околощитовидной железы, секвенирование нового поколения, NGS.

## CDC73 mutations in young patients with primary hyperparathyroidism: A description of two clinical cases

Е.О. МАМЕДОВА<sup>1</sup>, N.G. МОКРЫШЕВА<sup>1</sup>, Е.А. ПИГАРОВА<sup>1</sup>, Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ<sup>1</sup>, И.А. ВОРОНКОВА<sup>1</sup>,  
Е.В. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, V.M. PETROV<sup>1</sup>, V.A. GORBUNOVA<sup>2</sup>, L.Ya. ROZHINSKAYA<sup>1</sup>, Zh.E. BELAYA<sup>1</sup>, A.N. TYULPAKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

The article describes two clinical cases of severe primary hyperparathyroidism (PHPT) caused by parathyroid carcinoma in young female patients who underwent molecular genetic testing to rule out the hereditary forms of PHPT. In both patients, heterozygous germline nonsense mutations of tumor suppressor gene *CDC73* encoding parafibromin (p.R91X and p.Q166X) were identified using next-generation sequencing with Ion Torrent Personal Genome Machine (Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, USA). It is the first description of *CDC73* mutations in Russia, one of the mutations is described for the first time in the world. Identification of germline mutations in the *CDC73* gene in patients with PHPT necessitates regular lifelong screening for other manifestations of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT), PHPT recurrence due to parathyroid carcinoma as well, and identification of mutation carriers among first-degree relatives.

*Keywords:* primary hyperparathyroidism, hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT, *CDC73*, parafibromin, parathyroid carcinoma, next-generation sequencing, NGS.

ИГХИ — иммуногистохимическое исследование  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография  
МЭН — множественные эндокринные неоплазии  
ОЩЖ — околощитовидные железы  
ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз  
ПТГ — паратиреоидный гормон  
ПТЭ — паратиреоидэктомия  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ЩФ — щелочная фосфатаза

ФНН (familial hypocalciuric hypercalcemia) — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия  
ФИНР (familial isolated hyperparathyroidism) — семейный изолированный гиперпаратиреоз  
HPT-JT (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome) — синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти  
NGS (next-generation sequencing) — высокопроизводительное параллельное секвенирование  
ТТФ-1 (thyroid transcription factor-1) — тиреоидный фактор транскрипции 1-го типа

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) чаще встречается у пациентов старшей возрастной группы, преимущественно у женщин в постменопаузе, тогда как у молодых — значительно реже [1, 2]. По данным В. Миллер и соавт. [3], соотношение женщин и мужчин с ПГПТ моложе 25 лет близко к 1, а после 25 лет частота ПГПТ начинает не-

уклонно увеличиваться как у мужчин, так и у женщин, при этом также значительно возрастает доля женщин по сравнению с мужчинами. В российском исследовании выявлено, что наиболее часто ПГПТ диагностируют у женщин в возрасте 50–59 лет (23,8%) и 60–69 лет (28,8%), в то время как у мужчин ПГПТ выявляют с одинаковой

частотой вне зависимости от возраста [4]. В этом же исследовании распространенность ПГПТ у женщин и мужчин моложе 40 лет составила соответственно 0,4 и 0,1% в группе 10—19 лет, 2,2 и 1,5% в группе 20—29 лет, 5,3 и 1,4% в группе 30—39 лет [4].

ПГПТ преимущественно бывает спорадическим, и лишь приблизительно 1 из 20 случаев может быть одним из компонентов некоторых наследственных синдромов [5]. К наследственным синдромам, в рамках которых может возникать ПГПТ, относят синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), 2А типа (МЭН-2А), 4-го типа (МЭН-4), синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome — НРТ-ЖТ), семейную гипокальциурическую гиперкальциемию (familial hypocalciuric hypercalcemia — ФНН) и семейный изолированный гиперпаратиреоз (familial isolated hyperparathyroidism — ФИП). К развитию указанных синдромов соответственно приводят мутации в генах *MEN1*, *RET*, *CDKN1B*, *CDC73*, *CASR*; мутации, приводящие к развитию ФИП, до сих пор неизвестны, однако у некоторых пациентов с ФИП могут выявляться мутации в генах *MEN1*, *CASR* или *CDC73* [6]. Следует отметить, что ПГПТ никогда не бывает первым проявлением синдрома МЭН-2А, а диагностируется либо одновременно с медулярным раком щитовидной железы, либо спустя время после тиреоидэктомии по поводу медулярного рака [6].

Дифференциальная диагностика между спорадическим ПГПТ у молодого пациента и возникновением ПГПТ как первого компонента одного из наследственных синдромов представляет значительные трудности. В то же время установление наследственной природы ПГПТ играет важную роль. В ряде случаев выявление герминативной мутации у пациента определяет объем хирургического вмешательства — тотальная или субтотальная паратиреоидэктомия (ПТЭ) при синдроме МЭН-1 и МЭН-4, отсутствие необходимости в хирургическом вмешательстве при ФНН, а также прогнозирует высокий риск развития рака околощитовидных желез (ОЩЖ) при синдроме НРТ-ЖТ, обуславливает необходимость регулярного пожизненного скринингового обследования для выявления других компонентов синдромов (аденом гипофиза и энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей при

синдромах МЭН-1 и МЭН-4, опухолей матки, верхней и нижней челюсти, патологии почек при НРТ-ЖТ), а также прогнозирует риск развития заболевания у потомков при всех наследственных формах ПГПТ [5, 6].

**Описание клинических случаев.** Описываемые больные включены в группу из 15 молодых (моложе 35 лет на момент диагностики ПГПТ) пациенток с различными формами заболевания (бессимптомной, с клиническими проявлениями), без семейного анамнеза ПГПТ, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование с целью исключения наследственных форм ПГПТ. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Набор исследуемых генов-кандидатов включал гены, герминальные мутации в которых приводят или предположительно могут приводить к развитию ПГПТ (*MEN1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *AIP*) и создан с помощью программы Ion AmpliSeq Designer (<https://www.ampliseq.com>). Геномная ДНК выделена из цельной крови с использованием набора MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I («Roche Diagnostics», Швейцария) с помощью MagNA Pure LC 2.0 Instrument («Roche Diagnostics», Швейцария). В дальнейшем проведены этапы подготовки проб перед высокопроизводительным параллельным секвенированием (next-generation sequencing — NGS) и собственно NGS на секвенаторе Ion Torrent PGM («Thermo Fisher Scientific — Life Technologies», США) в соответствии со стандартными протоколами (доступны на сайте <https://ioncommunity.thermofisher.com/community/protocols-home> или по запросу). Анализ данных NGS проводили с помощью программного обеспечения Torrent Suite («Thermo Fisher Scientific — Life Technologies», США). Аннотирование выявленных изменений выполняли с помощью программы ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>). В качестве референсной последовательности гена *CDC73* использовали ссылку Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM\_024529.

**Пациентка А.** Первые признаки ПГПТ появились в 24 года, когда во время беременности возникли боли в коленных суставах, рвота, полидипсия, снижение массы тела. В 26 лет в связи с усилением болей в правом коленном суставе пациентка направлена в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава выявлены очаги деструкции в эпиметафизе бедренной кости, надколеннике, признаки патологического перелома правой бедренной кости. При рентгенографии органов грудной клетки предположены метастазы в левую лопатку и левую плечевую кость. При инструментальном исследовании органов брюшной полости, малого таза, желудочно-кишечного тракта онкопатология не выявлена. Тогда же впервые исследован уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и констатировано его повышение до 1035 пг/мл (норма 15—65 пг/мл).

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациентка направлена в отделение ней-

#### Сведения об авторах:

Мокрышева Наталья Георгиевна — д.м.н., зам. дир. ФГБУ ЭНЦ

Пигарова Екатерина Александровна — к.м.н., в.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Пржиялковская Елена Георгиевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Воронкова Ия Александровна — к.м.н., врач отд. фундаментальной патоморфологии

Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., с.н.с. отд-ния наследственных эндокринопатий

Петров Василий Михайлович — к.х.н., с.н.с. отд-ния наследственных эндокринопатий

Горбунова Вера Андреевна — д.м.н., проф., зав. отд-нием химиотерапии

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., г.н.с. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий

Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий

Тюльпаков Анатолий Николаевич — д.м.н., зав. отд-нием наследственных эндокринопатий

#### Контактная информация:

Мамедова Елизавета Октаевна — аспирант отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: lilybet@mail.ru

роэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. При обследовании выявлено значительное повышение в крови уровня общего кальция — 3,36 ммоль/л (норма 2,15—2,55 ммоль/л), ионизированного кальция — 1,56 ммоль/л (норма 1,03—1,29 ммоль/л), ПТГ — 558,8 пг/мл (норма 15—65 пг/мл), остеокальцина — 229,9 нг/мл (норма 11—43 нг/мл), С-концевого телопептида коллагена 1-го типа ( $\beta$ -кросслапс) — 1,83 нг/мл (норма 0,01—0,69 нг/мл), щелочной фосфатазы (ЩФ) — 663 ед/л (норма 10—150 ед/л), снижение уровня фосфора — 0,57 ммоль/л (норма 0,74—1,52 ммоль/л), повышение суточной экскреции кальция с мочой — 9,42 ммоль/сут (норма 2,5—8 ммоль/сут). Таким образом, верифицирован диагноз ПГПТ. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ОЩЖ у нижнего полюса правой доли щитовидной железы и ниже обнаружено образование размером 3,3×2,3×1,8 см, с четкими контурами, пониженной эхогенности — образование правой нижней ОЩЖ. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки патологических образований в легких и средостении не выявлено, в грудине — картина гиперпаратиреоидной остеодистрофии. При УЗИ почек в обеих почках определялись множественные микролиты с четкой акустической тенью, справа диаметром до 0,6 см, слева до 0,5 см. По денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани до  $-3,0$  SD по Z-критерию в шейке бедренной кости,  $-3,2$  SD в общем показателе бедра,  $-1,9$  SD в поясничных позвонках  $L_1-L_{IV}$ ,  $-3,9$  SD в средней трети лучевой кости. Учитывая наличие абсолютных показаний к хирургическому лечению у молодой пациентки с костно-висцеральной формой ПГПТ, выполнено удаление образования правой нижней ОЩЖ. Наблюдалось интраоперационное снижение уровня ПТГ с 873 до 107,3 пг/мл (через 15 мин после удаления образования), с нормализацией уровней общего кальция (2,44 ммоль/л) и ионизированного кальция (1,23 ммоль/л). Через 2 дня после операции нормализовался уровень ПТГ (25,03 пг/мл) с сохранением нормокальциемии на фоне приема препаратов кальция и витамина D (общий кальций 2,24 ммоль/л, ионизированный кальций 1,16 ммоль/л). По результатам гистологического заключения, новообразование ОЩЖ из главных клеток солидно-трабекулярного строения с двумя типами клеток — с оптически более и менее плотной цитоплазмой, с наличием опухолевых эмболов в просвете сосуда капсулы образования, что позволило рассматривать данное образование как рак ОЩЖ. Сосудистая инвазия подтверждена результатами иммуногистохимического исследования (ИГХИ) с антителами к CD31 (маркер эндотелия сосудов). Экспрессия ПТГ была интенсивной диффузной в участках с оптически плотной цитоплазмой и очаговой — в фокусе с оптически менее плотной цитоплазмой. Индекс пролиферации Ki-67 гетерогенен, с максимальным значением 5% (см. рис. 1 на цв. вклейке). Пациентке рекомендован прием препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, на фоне чего через 1 мес после операции отмечался низконормальный уровень общего кальция 2,11 ммоль/л при повышенном уровне ПТГ 180,1 пг/мл, что расценено как развитие вторичного гиперпаратиреоза на фоне синдрома «голодных костей», и рекомендовано увеличение доз указанных препаратов. Кроме того, пациентка отмечала значительное улучшение общего самочув-

ствия и исчезновение болей в ногах. Через 11 мес после операции сохранялась ремиссия ПГПТ (общий кальций 2,27 ммоль/л, ионизированный кальций 1,1 ммоль/л, ПТГ 65 пг/мл) на фоне приема препаратов кальция (1000 мг/сут по элементарному кальцию) и 1 мкг альфакальцидола.

Молекулярно-генетическое исследование методом NGS проведено спустя год после операции; при этом выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация в 3-м экзоне гена *CDC73*: с.271C>T (p.R91X), приводящая к преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка — супрессора опухолевого роста парафибромина.

**Пациентка II.** В возрасте 20 лет прооперирована по месту жительства по поводу узлового зоба, однако при гистологическом исследовании ткани щитовидной железы в материале не обнаружено — определялись фрагменты, представленные преимущественно фиброзной тканью и комплексами клеток, не экспрессировавшими при проведении ИГХИ тиреоглобулин, тиреоидный фактор транскрипции 1-го типа (thyroid transcription factor-1 — TTF-1) и кальцитонин, но обладавшие интенсивной экспрессией ПТГ, в результате чего материал исходно расценен как аденома ОЩЖ. В 26 лет выявлен полип эндометрия, и при подготовке к хирургическому лечению на рентгенограмме легких обнаружено объемное образование в нижней доле правого легкого. Пациентка обследована в ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где при МСКТ органов грудной клетки в нижней доле правого легкого в  $S_{IX}$  и  $S_X$  выявлены 2 округлых образования с ровными четкими контурами размерами 2,9×2,8 и 2,2×2,0 см, а также мелкие аналогичные узлы: справа в  $S_{II}$  диаметром до 0,6 см, слева в  $S_{VIII}$  диаметром до 0,8 см. Обращали внимание множественные литические изменения в шейных и грудных позвонках, ребрах, грудине, лопатках, которые после радионуклидного исследования костной системы расценены как гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Выполнена трансторакальная пункция опухолевого узла в правом легком с ИГХИ материала, выявившем гиперплазию эпителия. Диагностика гиперпаратиреоидной остеодистрофии по скинтиграфии скелета послужила основанием для дополнительного обследования с целью подтверждения ПГПТ, по результатам которого обнаружено выраженное повышение уровня ПТГ — 2440 пг/мл (15—65 пг/мл), общего кальция — 4,19 ммоль/л (2,15—2,55 ммоль/л), ЩФ — 1721 (10—150 ммоль/л), креатинина — 100 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Для топической диагностики гиперфункционирующей ткани ОЩЖ проведено УЗИ шеи и скинтиграфия с технецием <sup>99m</sup>Tc сестамиби, однако данных, подтверждающих наличие объемного образования, не получено. По денситометрии выявлено снижение минеральной плотности костной ткани в области средней трети лучевой кости  $-5,1$  SD по Z-критерию, в шейке бедренной кости  $-2,9$  SD, поясничном отделе позвоночника  $L_1-L_{IV}$   $-2,1$  SD. В возрасте 27 лет при падении на лед произошел перелом мыщелка плечевой кости справа. При УЗИ почек выявлены признаки микролитов обеих почек. С целью предупреждения гиперкальциемического криза выполнена инфузия золедроновой кислоты 4 мг, на фоне чего отмечалось снижение уровня общего кальция до 2,8 ммоль/л.

Пациентка консультирована амбулаторно в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. Принимая во внимание наличие клинически выраженного ПГПТ с высокой гиперкальциемией, признаками фиброзного остеита в костях, миопатией, инсипидарным синдромом без визуализации источника продукции ПТГ, а также в связи с наличием опухоли легкого и подозрением на эктопическую продукцию ПТГ, пациентке рекомендовано хирургическое лечение с последующим подтверждением с помощью ИГХИ секреции ПТГ опухолью легкого. В ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнена торакоскопическая резекция нижней доли правого легкого. В послеоперационном периоде отмечалась выраженная гипокальциемия (общий кальций 1,9 ммоль/л), обусловившая необходимость инфузии раствора глюконата кальция.

После операции пациентка находилась на стационарном обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, где проводился подбор лекарственной терапии по поводу выраженной гипокальциемии — общий кальций 1,92 ммоль/л, ионизированный кальций 1,0 ммоль/л, снижение экскреции кальция в суточной моче 0,8 ммоль/сут (норма 2,5—8 ммоль/сут). Отмечалось повышение уровня ПТГ до 156 пг/мл (норма 15—65 пг/мл), что расценено как возможная ремиссия ПГПТ и развитие вторичного гиперпаратиреоза на фоне гипокальциемии вследствие синдрома «голодных костей». В ходе госпитализации подобрана доза препаратов кальция и колекальциферола (3500 мг/сут по элементарному кальцию + 2800 МЕ колекальциферола/сут) и активных метаболитов витамина D (альфакальцидол 3,5 мкг/сут), на фоне чего отмечалась нормализация уровня кальция в крови. Гистологические препараты консультированы в ФГБУ ЭНЦ Минздрава России с проведением ИГХИ. В препаратах щитовидной железы (после первой операции в 20 лет) обнаружены небольшие фокусы новообразования ОЩЖ из главных базофильных и хромофобных клеток (интенсивно экспрессирующие ПТГ при ИГХИ), заключенные в массивную фиброзную строму с наличием опухолевого эмбола в просвете единичного сосуда, что позволило классифицировать данное новообразование как рак ОЩЖ (см. рис. 2 на цв. вклейке); в препаратах в ткани легкого метастазов рака ОЩЖ (при ИГХИ отмечалась интенсивная диффузная экспрессия ПТГ, в отсутствие реакции с антителами к ТТФ-1, индекс пролиферации Ki-67 варьирующ с максимальным значением 19%) (см. рис. 3 на цв. вклейке). Таким образом, подтверждено, что рецидив ПГПТ развился вследствие метастазирования рака ОЩЖ в легкие.

Через 5 мес после удаления нижней доли правого легкого пациентка повторно госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России для динамического наблюдения. При этом отмечалось повышение уровня общего кальция в крови до 2,74 ммоль/л и ПТГ до 67,5 пг/мл при снижении уровня кальция в суточной моче 0,85 ммоль/сут, что обусловило необходимость снижения дозы альфакальцидола до 1,5 мкг/сут и дозы препаратов кальция до 2000 мг/сут (по элементарному кальцию). В условиях РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведена диффузионная МРТ органов грудной клетки, выявившая картину мелкоочагового метастатического поражения паренхимы легких (множество мелких очаго-

вых образований диаметром от 0,2 до 0,5 см), расцененную как метастазы в легких рака ОЩЖ. Совместно с онкологами ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина по жизненным показаниям начата молекулярно-направленная терапия мультикиназным ингибитором сорафенибом в дозе 400 мг 2 раза в сутки (не предусмотрен текущими рекомендациями по применению, а на основании описания успешного применения этого препарата при раке ОЩЖ [7]). Спустя 3 мес приема сорафениба по данным МРТ отмечено уменьшение размеров очаговых образований в легких, что может свидетельствовать об эффективности сорафениба.

При молекулярно-генетическом исследовании методом NGS спустя 6 мес после операции выявлена гетерозиготная нонсенс-мутация в 6-м экзоне гена *CDC73*: с.496С>Т (р.Q166X), также приводящая к преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка — супрессора опухолевого роста парафибромина.

## Обсуждение

Ген *CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog), расположенный на длинном плече 1-й хромосомы (1q31.2), впервые идентифицирован в 2002 г. [8]. Установлено, что ген содержит 17 экзонов и кодирует белок парафибромин, состоящий из 531 аминокислотного остатка [8]. Внутриклеточные функции парафибромина еще предстоит выяснить. Вероятно, в комплексе с другими белками парафибромин участвует в активации транскрипции (является транскрипционным фактором) [9]. Выявление потери гетерозиготности (loss of heterozygosity — LOH) в локусе 1q31.2 в опухолях ОЩЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене *CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена в опухоли и соответствует предположительной функции парафибромина как супрессора опухолевого роста [10]. К настоящему времени описано более 110 мутаций (из них  $\frac{2}{3}$  герминальные и  $\frac{1}{3}$  соматические) в гене *CDC73*. Около половины мутаций обнаружены в 1-м экзоне, остальные — во 2-м и 7-м экзонах. В 3—6, 8 и 14-м экзонах также обнаруживаются мутации, но в целом мутации ближе к 3'-концу кДНК встречаются гораздо реже [10]. Мутации могут передаваться по наследству или возникать *de novo* [5].

Герминальные мутации в гене *CDC73* могут приводить к развитию синдрома НРТ-ЖТ, наследуемому по аутосомно-доминантному типу, ФИНР или выявляться у больных с клинически sporadическим раком ОЩЖ [11]. ПГПТ служит первым проявлением синдрома НРТ-ЖТ в 95% случаев, при этом ПГПТ чаще возникает в юношеском или раннем молодом возрасте [11]. В 10—15% случаев при синдроме НРТ-ЖТ развивается рак ОЩЖ, что значительно превосходит его частоту среди пациентов со sporadическим ПГПТ (<1%) [5, 11]. Примечательно, что среди клинически sporadических случаев рака ОЩЖ герминальные мутации в гене *CDC73* встречаются в среднем в 30% [12].

ПГПТ в рамках НРТ-ЖТ имеет более агрессивное течение по сравнению с другими наследственными формами ПГПТ. Пациенты склонны к развитию тяжелой гиперкальциемии с гиперкальциемическими кризами, которые могут быть первым клиническим проявлением. К другим компонентам синдрома НРТ-ЖТ относятся оссифициру-

ющие фибромы нижней и/или верхней челюсти, доброкачественные (гамартомы) и злокачественные опухоли почек, в том числе опухоль Вильмса, поликистоз почек, доброкачественные (аденофибромы, лейомиомы) и злокачественные (аденосаркомы) опухоли матки. Поражения челюсти (оссифицирующие фибромы) гистологически отличаются от классических костных изменений, возникающих при ПГПТ (бурые опухоли) [11].

Методом выбора в лечении ПГПТ является хирургический. Хотя при НРТ-ЖТ все ОЩЖ подвержены риску развития новообразований, при ревизии во время операции можно обнаружить солитарное новообразование ОЩЖ, а не мультигандулярное поражение. В случае, если ПГПТ обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, возможно удаление только одной железы с опухолью. При мультигандулярном поражении проводится субтотальная ПТЭ или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией ткани ОЩЖ в предплечье. При наличии рака ОЩЖ методом выбора является резекция единым блоком первичной опухоли [6]. При синдроме НРТ-ЖТ рекомендуется регулярное скрининговое обследование для выявления образований ОЩЖ, почек, матки и верхней/нижней челюсти у носителей мутации, а также проведение молекулярно-генетического исследования у родственников первой линии родства [6].

У описываемых нами пациенток опухоли верхней и нижней челюсти клинически не проявлялись. Тем не менее ряд данных указывают в пользу именно НРТ-ЖТ, а не ГИНР. При тщательном сборе семейного анамнеза у пациентки А. установлено, что у ее матери более 40 лет назад диагностирован поликистоз почек, и в настоящее время она находится на программном гемодиализе. У пациентки Л. выявлен полип эндометрия, что также может быть проявлением синдрома НРТ-ЖТ. Учитывая, что рак ОЩЖ при НРТ-ЖТ встречается гораздо чаще, чем в популяции больных ПГПТ в целом, настороженность в плане наличия указанного синдрома у пациентов с раком ОЩЖ представляется целесообразной. Также следует отметить сложность постановки диагноза рака ОЩЖ в отсутствие

отдаленных метастазов, необходимость применения ИГХ исследования.

Мутации в гене *CDC73* описываются в России впервые. Одна из выявленных нами нонсенс-мутаций (с.271C>T р.Р91X) ранее описана в 2012 г. у 16-летнего юноши с нефролитиазом, уровнем ПТГ 859 пг/мл, гиперкальциемическим кризом и солитарной аденомой ОЩЖ [13]. Мутация у пациентки Л. (с.496C>T р.Q166X) описывается впервые. Обе мутации приводят к образованию стоп-кодонов и соответственно преждевременной остановке трансляции и синтезу укороченного белка с неизбежно нарушенной функцией супрессора опухолевого роста.

Ввиду того что мутации в гене *CDC73* у обеих пациенток выявлены после проведения ПТЭ, в дальнейшем планируется регулярное динамическое наблюдение за ними с целью исключения других компонентов синдрома НРТ-ЖТ с исследованием показателей фосфорно-кальциевого обмена 1 раз в 6–12 мес, проведением УЗИ почек, органов малого таза ежегодно, ортопантограммы челюстей приблизительно 1 раз в 5 лет [5, 11], а также планируется обследование родственников первой линии родства.

## Заключение

У молодых пациентов с тяжелым, агрессивно протекающим ПГПТ вследствие рака ОЩЖ возможно выявление герминальных мутаций в гене *CDC73*, что обуславливает необходимость в дальнейшем регулярного пожизненного скринингового обследования для ранней диагностики и лечения других компонентов синдрома НРТ-ЖТ, рецидива ПГПТ и исключения риска развития заболевания у родственников первой линии родства. Однако необходимость включения молекулярно-генетических исследований в алгоритм обследования всех молодых пациентов с агрессивно протекающим ПГПТ нуждается в дальнейшем изучении.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., Ростомян Л.Г., Мирная С.С., Пронин В.С., Маркина Н.В., Шебешева Е.Н., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16–20.
2. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, Kaplan EL. Primary Hyperparathyroidism in Adolescents: the Same but Different. *Pediatric Surg Int*. 2013;29:275–279. doi:10.1007/s00383-012-3222-3
3. Miller BS, Dimick J, Wainess R, Burney RE. Age- and Sex-related Incidence of Surgically Treated Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32:795–799. doi:10.1007/s00268-007-9427-2
4. Рожинская Л.Я., Ростомян Л.Г., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Кирдянкина Н.О. Эпидемиологические аспекты первичного гиперпаратиреоза в России. *Остеопороз и остеопатия*. 2010;3:3–18.
5. Hendy GN and Cole DE. Genetic Defects Associated with Familial and Sporadic Hyperparathyroidism. *Front Hormone Res*. 2013;41:149–165. doi:10.1159/000345675
6. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes. *J Clin Densitometry*. 2013;16(1):69–74. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.003
7. Busaidy NL, Cabanillas ME, Dadu R, Jimenez C, Habra MA, Vaporciyan A, Morris L, Perrier ND, Hoff AO. Metastatic Parathyroid Carcinoma and Hypercalcemia Responds to Treatment with Sorafenib. 16th International Congress of Endocrinology ENDO 2014 — Endocrine Society 96th Annual Meeting and Expo; June 21–24, 2014; Chicago, USA. Ссылка активна на 17.10.2015. Доступно по: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2014.tb.2.sun-0279>
8. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF, Gillanders EM, Kennedy AM, Chen JD, Agarwal SK, Sood R, Jones MP, Moses TY, Haven C,

- Petillo D, Leotlela PD, Harding B, Cameron D, Pannett AA, Höög A, Heath H 3rd, James-Newton LA, Robinson B, Zarbo RJ, Cavaco BM, Wassif W, Perrier ND, Rosen IB, Kristoffersson U, Turnpenny PD, Farnebo LO, Besser GM, Jackson CE, Morreau H, Trent JM, Thakker RV, Marx SJ, Teh BT, Larsson C, Hobbs MR. HRPT2, Encoding Parafibromin, is Mutated in Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome. *Nature Genet.* 2002;32(4):676-680.  
doi:10.1038/ng1048
9. Rozenblatt-Rosen O, Hughes CM, Nannepaga SJ, Shanmugam KS, Copeland TD, Guszczynski T, Resau JH, Meyerson M. The Parafibromin Tumor Suppressor Protein is Part of a Human Paf1 Complex. *Mol Cell Biol.* 2005;25(2):612-620.  
doi:10.1128/MCB.25.2.612-620.2005
10. Newey PG, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell Division Cycle Protein 73 Homolog (*CDC73*) Mutations in the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT) and Parathyroid Tumors. *Human Mutation.* 2010;31:295-307.  
doi:10.1002/humu.21188
11. Jackson MA, Rich TA, Hu MI, Perrier N, Waguespack SG. *CDC73*-Related Disorders. In: Padoa-Schioppa C, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015. Ссылка активна на 17.10.2015. Доступно по: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>
12. Shattuk TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME. Somatic and Germ-line Pathogenic Variants of the *HRPT2* Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma. *New Engl J Med.* 2003;349:1722-1729.  
doi:10.1056/NEJMoa031237
13. Starker LF, Åkerström T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, Carling T. Frequent Germ-line Mutations of the *MEN1*, *CASR*, and *HRPT2/CDC73* Genes in Young Patients With Clinically Nonfamilial Primary Hyperparathyroidism. *Hormones and Cancer.* 2012;3(1-2):44-51.  
doi:10.1007/s12672-011-0100-8

Поступила 10.12.2015