

# Семейный клинический случай синдрома множественных эндокринных неоплазий IIА: медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома

Н.И. Лян<sup>1</sup>, Ю.Г. Самойлова<sup>2</sup>, М.В. Матвеева<sup>2</sup>, Л.М. Шулико<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 115.

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2

**Реферат. Введение.** Множественная эндокринная неоплазия IIА – наследственный синдром, ассоциированный с мутацией RET-протоонкогена, характеризуется высокой агрессивностью эндокринных опухолей, риском рецидивов и внезапных жизнеугрожающих состояний. Основные компоненты синдрома: медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперпаратиреоз. **Цель исследования.** Описать клинические, диагностические и терапевтические особенности синдрома множественной эндокринной неоплазии IIА на примере семейного случая, проанализировать характер проявления синдрома в зависимости от типа мутации гена RET. **Материал и методы.** Представлены 2 клинических случая последовательного позднего выявления синдрома множественной эндокринной неоплазии IIА с разными клиническими проявлениями у родных сестер 39 и 42 лет. У младшей из сестер медуллярный рак щитовидной железы был выявлен случайно, при обследовании по поводу артериальной гипертензии. У второй пациентки новообразование щитовидной железы было выявлено в результате диагностического поиска после генетического обследования младшей сестры, которое показало мутацию гена RET Cys634Ser в 11 экзоне. Данная мутация ассоциирована с высоким риском агрессивного течения и ранней манифестацией медуллярного рака щитовидной железы. **Результаты и их обсуждение.** Обеим пациенткам выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Динамическое наблюдение за уровнем кальцитонина и раково-эмбрионального антигена в крови в комплексе с визуализирующими методами демонстрируют хорошую эффективность хирургического лечения. Во время предоперационного обследования младшей сестры было выявлено образование правого надпочечника и повышение уровней метанефринов в крови. При обследовании родственников первой линии у дочери старшей из сестер в 12 лет выявлено повышение кальцитонина и эхоскопические признаки узловых образований щитовидной железы. Исследуемый клинический случай демонстрирует разную вариабельность клинических проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазии IIА, что не исключает возможности комбинации мутаций в RET-протоонкогене. **Выводы.** Синдром множественной эндокринной неоплазии IIА требует междисциплинарного подхода как для диагностики, так в аспекте лечения. Пациенты с синдромом множественной эндокринной неоплазии IIА в течение всей жизни нуждаются в скрининговом обследовании на компоненты синдрома. Родственники первой линии родства таких пациентов должны проходить генетическое исследование вне зависимости от результатов, полученных при первичном выявлении случая.

**Ключевые слова:** множественная эндокринная неоплазия IIА, синдром Сиппла, феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, RET, Cys634Ser

**Для цитирования:** Лян Н.И., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Шулико Л.М. Семейный клинический случай синдрома множественных эндокринных неоплазий IIА: медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома // Вестник современной клинической медицины. – 2026. – Т. 19, вып. 1. – С. 157–165. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).157-165.

## A familial case of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome: Medullary thyroid cancer and pheochromocytoma

Nikolay I. Lyan<sup>1</sup>, Yuliya G. Samoilo<sup>2</sup>, Mariia V. Matveeva<sup>2</sup>, Lyudmila M. Shuliko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt str., 634050 Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Regional Oncology Hospital, 115 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russia

**Abstract. Introduction.** Multiple endocrine neoplasia type 2a is a hereditary syndrome associated with a mutation in the RET proto-oncogene, characterized by highly aggressive endocrine tumors, a high risk of recurrence, and sudden life-threatening conditions. Main components of the syndrome are medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and hyperparathyroidism. **Aim.** To describe the clinical, diagnostic, and therapeutic features of a familial case-based multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome and to analyze the manifestation patterns of the syndrome according to the RET gene mutation type. **Materials and Methods.** We present two clinical cases of late sequential diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome with different clinical manifestations in two sisters aged 39 and 42 years. In the younger sister, medullary thyroid carcinoma was detected incidentally during an examination for arterial hypertension. In the second patient, a thyroid tumor was identified during a diagnostic workup following genetic testing of the younger sister, which revealed a RET gene mutation, Cys634Ser, in exon 11. This mutation is associated with a high risk of aggressive disease progression and early manifestation of medullary thyroid carcinoma. **Results and**

**Discussion.** Both patients underwent total thyroidectomy with central lymph node dissection for medullary thyroid carcinoma. Dynamic monitoring of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the blood, combined with imaging methods, demonstrates good efficacy of surgical treatment. During preoperative evaluation, the younger sister was found to have a right adrenal mass and the elevated blood metanephrine levels. First-degree relative screening revealed the elevated calcitonin levels and the sonographic signs of thyroid nodules in the 12-year-old daughter of the older sister. This clinical case illustrates the variable expressivity of the multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome, which does not exclude the possibility of combined mutations in the RET proto-oncogene. **Conclusions.** Multiple endocrine neoplasia type 2a syndrome requires a multidisciplinary approach to both diagnosis and treatment. Patients with multiple endocrine neoplasia type 2a must be screened for the syndrome components on a lifelong basis. First-degree relatives of such patients should undergo genetic testing regardless of the initial case findings.

**Keywords:** multiple endocrine neoplasia type IIA, Sipple syndrome, pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, RET, Cys634Ser

**For citation:** Lyan, N.I.; Samojlova, Yu.G.; Matveeva, M.V.; Shuliko, L.M. A familial case of multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome: Medullary thyroid cancer and pheochromocytoma. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2026, 19 (1), 157-165. DOI: 10.20969/VSKM.2026.19(1).157-165.

**Введение.** Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) представляет собой группу редких наследственных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, общей чертой которых является предрасположенность к развитию новообразований гормонпродуцирующих тканей. Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа является наиболее распространенным, встречаемость составляет 1 случай на 30 000 населения. МЭН II разделяют на два фенотипических подтипа: МЭН IIA (синдром Сиппла) и МЭН IIB (синдром Горлина). Оба фенотипа связаны с высоким риском развития медуллярной карциномы щитовидной железы – кальцитонинпродуцирующая опухоль из парафолликулярных С-клеток, которая обнаруживается в 95-100% наблюдений и обычно является первым проявлением заболевания [1]. Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) отличается высокой частотой рецидивирования и агрессивного течения и по сравнению с другими карциномами органа, 10-летняя выживаемость составляет при метастазировании в регионарные лимфоузлы составляет 70%, при отдаленных метастазах 40% [2]. МРЩЖ при МЭН IIA у 10–20% людей встречается изолированно в нескольких поколениях (семейная форма медуллярного рака щитовидной железы), в 80–90% случаев сочетается с феохромоцитомой и первичным гиперпаратиреозом, реже с болезнью Гиршпрунга и кожным лихеноидным амилоидозом. Фенотип МЭН IIB, кроме МРЩЖ, включает в себя феохромоцитому, марфаноподобную внешность, множественные невриномы слизистых и ганглией-роматоз желудочно-кишечного тракта [3]. Синдром МЭН II обусловлен активирующими мутациями зародышевой линии в протоонкогене Rearranged during Transfection (RET), локализованном на длинном плече 10-й хромосомы. МЭН IIA ассоциирован с мутациями, влияющими на цистеиновый остаток в кодонах 609, 611, 618, 620 10 экзона и в 634 кодоне 11 экзона, которая встречается наиболее часто и характеризуется существенным риском агрессивного течения МРЩЖ. Феохромоцитомы и гиперпаратиреоз также, чаще сопровождаются мутацией в кодоне 634 (50%, 20-30% соответственно) [4,5]. Клиническая картина при МЭН IIA не является специфической, заболевание может носить бессимптомный характер, особенно на ранних стадиях МРЩЖ, что затрудняет диагностику синдрома. Сопутствующая

феохромоцитомы может проявляться пароксизмальным течением артериальной гипертензии, но чаще становится случайной находкой в процессе предоперационной подготовки к тиреоидэктомии по поводу МРЩЖ. Первичный гиперпаратиреоз может быть заподозрен при гиперкальциемии, мочекаменной болезни, остеопорозе, резистентной артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [6,7].

Представлен семейный клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии IIA типа с проявлением медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы.

#### **Материалы и методы.**

**Клинический случай №1.** У Пациентки А, 39 лет, в апреле 2024 года, во время обследования по поводу эпизодов повышения артериального давления (АД), при ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявлены гипозоногенные образования обеих долей с неровными, нечеткими контурами (справа 1,0\*0,6\*1,1 см, слева 0,7\*0,8\*0,9 см), соответствующие 5-й категории риска злокачественности по классификации TI-RADS. С результатами исследования пациентка была направлена к эндокринологу. Из анамнеза, собранного со слов, больной: с частотой 1-2 раза в месяц отмечалось повышение АД до 180-200/90-100 мм.рт.ст. отмечает с 2021 года. Эпизоды артериальной гипертензии сопровождались головной болью и головокружением, симптомы пациентка купировала приемом Моксонидина. Эффект действия препарата обычно наступал через 30 минут, снижение АД сопровождалось ознобом, дважды снизить АД самостоятельно не удавалось, и пациентка обращалась по скорой помощи. Другие гипотензивные препараты пациентка систематически не принимала, регулярный контроль АД не осуществляла. Гинекологический анамнез: беременности -1, роды-1, хирургическая менопауза в возрасте 19 лет (в 2004 году удаление матки вследствие кровотечения после кесарева сечения), менопаузальная гормональная терапия не проводилась. Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа, онкопатологии: брат дедушки по материнской линии – диагноз не верифицирован; мать умерла в 50 лет – диагноз не верифицирован, онкологическое заболевание выявлено на стадии метастазирования; тетя по материнской линии умерла в 60 лет – рак щитовидной железы;

двоюродная сестра и ее дочь – рак щитовидной железы, прооперированы. Стаж курения около 10 лет, не курит последние 3 года, пачка/лет: 5.

Объективные данные при осмотре эндокринологом от 05.04.2024: Рост 164 см, вес 75 кг, ИМТ 27,89 кг/м<sup>2</sup>, АД 140/100 мм.рт.ст. Ps 70 уд/мин. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, равномерно. Вторичные половые признаки развиты соответственно пола и возраста. Кожные покровы и видимые слизистые физиологичной окраски, умеренной влажности. Дыхание везикулярное без хрипов. Тоны сердца

ясные, ритмичные. Щитовидная железа локализована в типичном месте, не увеличена (0 степень по ВОЗ), при пальпации безболезненная, однородная, мягко-эластичной консистенции, подвижна при глотании, не спаяна с кожей и окружающими тканями. Передние шейные лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Глазные симптомы отрицательные. Периферических отеков не выявлено. Физиологические отправления в норме.

В рамках обследования в целях уточнения диагноза, выполнены лабораторные и инструментальные исследования (таблица 1). Учитывая повышение уровней базального кальцитонина,

Таблица 1  
Результаты лабораторных и инструментальных исследований Пациентки А

Table 1

Laboratory and imaging findings in Patient A

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
Тиреотропный гормон	3,39	0,4-4,0	мЕд/л
Свободный тироксин	11,59	9,00-19,05	пмоль/л
Антитела к тиреопероксидазе	<3,00	<4,11	мЕд/л
Тиреоглобулин	4,06	3,68-64,15	нг/мл
Паратгормон	11,27	2,00-9,40	пмоль/л
HbA1c	5,00	4,1-6,0	%
Кальций	2,45	2,10-2,55	ммоль/л
Кальций онизированный	1,17	1,17-1,37	ммоль/л
Альбумин	47,00	35,00-52,00	г/л
Витамин 25(OH) D	13,60	>30,00	нг/мл
Раково-эмбриональный антиген	11,70	<5,00	нг/мл
Кальцитонин	203,50	<6,40	пг/мл
Метанефрин	149,0	<100,00	пг/мл
Норметанефрин	208,40	<216,00	пг/мл
<b>Общий клинический анализ крови</b>			
Лейкоциты	5,75	4,00-10,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты абсолютное количество	1,99	0,80-4,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты относительное количество	34,62	20,00-40,00	%
Моноциты абсолютное количество	0,53	0,12-1,20	10 <sup>9</sup> /л
Моноциты относительное количество	9,21	3,00-12,00	%
Нейтрофилы абсолютное количество	3,08	2,00-7,00	10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы относительное количество	53,49	50,00-70,00	%
Эозинофилы абсолютное количество	0,13	0,02-0,50	10 <sup>9</sup> /л
Эозинофилы относительное количество	2,22	0,50-5,00	%
Базофилы абсолютное количество	0,03	0,00-0,10	10 <sup>9</sup> /л

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
Базофилы относительное количество	0,46	0,00-1,00	%
Эритроциты	5,05	3,50-5,00	10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	164,00	110,00-150,00	г/л
Гематокрит	47,30	35,00-49,00	%
Средний объем эритроцитов	93,70	80,00-100,00	фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	32,00	27,00-34,00	пг/мл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	347,00	320,00-360,00	г/л
Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему	57,50	35,00-56,00	фл
Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему	11,90	11,00-16,00	%
Тромбоциты	222,00	150,00-400,00	10 <sup>9</sup> /л
Ширина распределения тромбоцитов по объему в крови	7,20	9,00-17,00	фл
Средний объем тромбоцитов	6,80	6,50-12,00	фл
Крупные тромбоциты	23,80	11,00-45,00	%
Тромбоцитокрит	0,150	0,100-0,350	%
Скорость оседания эритроцитов	11,00	1,00-15,00	мм/ч
<b>Биохимический анализ крови</b>			
Глюкоза	6,5	4,20-6,40	ммоль/л
Аспартатамино-трансфераза	23,0	0,00-31,00	ед/л
Аланинаминотрансфераза	27,0	0,00-45,00	ед/л
Общий белок	83,6	66,00-83,00	г/л
Креатинин	105,0	62,00-106,00	мкмоль/л
Мочевина	4,59	1,70-8,30	ммоль/л
Билирубин общий	10,5	2,00-21,00	мкмоль/л

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
Холестерин	6,3	0,0-5,0	ммоль/л
Щелочная фосфатаза	147,0	64,0-306,0	ед/л
<b>УЗИ щитовидной железы</b>			
Правая доля 1,6*1,6*4,4 см, объем 6,3 см3, левая доля 1,5*1,7*4,0 см, объем 5,7 см3. Эхоструктура неоднородная, контур неровный, эхогенность нормальная. Справа в среднем сегменте гипозоногенное неоднородное образование 1,7*0,6 см, с четким, ровным контуром, перинодулярный тип кровотока. В среднем сегменте слева гипозоногенное неоднородное образование 0,8*0,9 см, без четких контуров с микрокальцинатами, с единичным интра-и перинодулярным типами кровотока, с распространением на капсулу железы, TI-RADS 4.			
<b>Тонкоигольная пункционная биопсия узла левой доли щитовидной железы</b>			
В препарате разрозненные и в комплексах полиморфные клетки, наслоенные друг на друга, нарушение архитектоники, единичные внутриядерные цитоплазматические включения. В препарате не исключается на фоне явлений тиреоидита папиллярная карцинома. Настораживают большинство клеток с эксцентрично расположенными ядрами, гигантские клетки, что не исключает медуллярную опухоль, Bethesda-5.			

раково-эмбрионального антигена и результаты тонкоигольной пункционной биопсии выставлен предварительный клинический диагноз. Основное заболевание: Злокачественное новообразование щитовидной железы. Подозрение на медуллярный рак Bethesda-5. Сопутствующее: Эссенциальная гипертензия. Гипертоническая болезнь 1 стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск 2.

В мае 2024 года, в отделении абдоминальной и торакальной онкологии Томского областного онкологического диспансера, Пациентке А. выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. По результатам спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в рамках предоперационного обследования, выявлено образование правого надпочечника. Протокол исследования представлен в таблице 2.

Гистологическое исследование и иммуногистохимический анализ операционного материала (таблица 3) показало соответствие медуллярной карциноме правой и левой доли щитовидной железы.

Пациентка А была переведена на заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, находится под наблюдением врачей эндокринолога и онколога. УЗИ щитовидной железы через 5 месяцев после операции не выявило патологических признаков в области удаленной щитовидной железы и в регионарных лимфоузлах. Уровень сывороточного кальцитонина снижался, через 9 месяцев после тиреоидэктомии показатель был равен 0,6 пг/мл (таблица 4).

### Результаты предоперационного обследования Пациентки А

Table 2

#### Preoperative examination findings in Patient A

<b>Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства</b>	
Печень размерами: Косой вертикальный размер правой доли- 164 мм, кранио-каудальный размер левой доли- 60 мм, передне-задний размер левой доли- 75мм, контуры ее ровные, четкие, структура однородная. Плотность печеночной паренхимы обычная. Холедох 3-4мм. Воротная вена 11 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенка не утолщена, содержимое однородное. Селезенка размерами: 39x77x92мм, структура однородная, плотностью до 45 ед.Н. Поджелудочная железа не увеличена, не деформирована, контуры четкие, ровные. Плотность обычная. Вирсунгов проток не расширен. Надпочечник слева не деформирован, не увеличен. Справа в медиальной ножке дополнительное гиперденсивное образование овальной формы, контуры четкие, ровные, размерами 16x12x17мм, нативной плотностью 45-50 ед.Н, в артериальную фазу 80-100 ед.Н, в венозную 70-80 ед.Н. Почки обычно расположены, нормальных размеров, контуры ровные, четкие, структура однородная. Аорта с четкими контурами. Крупные артериальные стволы отходят в типичных местах, без признаков дефектов наполнения. Увеличения лимфоузлов не выявлено. Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Костная структура тел позвонков без дополнительных образований. <b>Заключение.</b> КТ признаки дополнительного образования правого надпочечника.	

Таблица 3

### Иммуногистохимическое исследование операционного материала Пациентки А

Table 3

#### Immunohistochemical analysis of Patient A's surgical specimen

Антитела к	Клон	Оценка реакции	Распространенность	Интенсивность
Синаптофизин	27G12	+	Диффузная экспрессия	Умеренно-яркая
Кальцитонин	Polyclonal	+	В части опухолевых клеток	Умеренная
TTF1	SPT24	+	Диффузная экспрессия	Яркая
Хромогра-нин А	5H7	+	Диффузная экспрессия	Яркая

Примечание: TTF1-тиреоидный фактор транскрипции-1.  
Note: TTF 1-Thyroid transcription factor-1.

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей  
Пациентки А в послеоперационном периоде

Table 4

Postoperative dynamics of laboratory parameters  
in Patient A

Показатель	Значение	Референс-ные значения	Единицы измерения
<b>Июль 2024 года</b>			
Тиреотропный гормон	13,64	0,4-4,0	мЕд/л
Свободный тироксин	20,00	9,00-19,05	пмоль/л
Трийодтиронин свободный	1,40	2,50-7,50	пмоль/л
Тиреоглобулин	4,06	3,68-64,15	нг/мл
Кальций ионизированный	1,17	1,17-1,37	ммоль/л
Раково-эмбриональный антиген	1,10	<5,00	нг/мл
Кальцитонин	0,80	<10,00	пг/мл
<b>Август 2024 года</b>			
Кальцитонин	2,90	<10,00	пг/мл
<b>Ноябрь 2024 года</b>			
Кальцитонин	0,60	<10,00	пг/мл
<b>Февраль 2025 года</b>			
Кальцитонин	0,60	<10,00	пг/мл
Раково-эмбриональный антиген	1,10	<5,00	нг/мл
Тиреотропный гормон	0,72	0,4-4,0	мЕд/л

В сентябре 2024 Пациентке А проводилось медико-генетическое консультирование на предмет выявления семейного медуллярного рака щитовидной железы, поиск мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15 гена RET методом прямого автоматического секвенирования. В результате анализа в экзоне 11 гена RET обнаружен патогенный вариант с.1901G>C (p.Cys634Ser; CM941238), в гетерозиготном состоянии. У единственного сына Пациентки А (20 лет) исследован уровень базального кальцитонина, который составил 2,9 пг/мл, при нормальном значении <9,52 пг/мл.

**Клинический случай №2. Выявление медуллярного рака щитовидной железы у родной сестры Пациентки А.** В результате диагностического поиска медуллярного рака щитовидной железы среди родственников первой линии Пациентки А, в июле 2024 года выявлено повышение уровня базального кальцитонина (404 пг/мл) у ее родной старшей сестры (Пациентка Б, 42 года). Результаты исследований Пациентки Б представлены в *таблице 5*. Ранее Пациентка Б по поводу патологии щитовидной железы жалоб не предъявляла и не обследовалась. В анамнезе хронических заболеваний гепатит В вне активности. При подробном расспросе Пациентка Б предъявляла жалобы на периодические самокупируемые эпизоды повышения артериального давления до 150/70 мм.рт.ст., которые отмечались на протяже-

Таблица 5

Результаты лабораторных и инструментальных исследований Пациентки Б

Table 5

Laboratory and imaging findings in Patient B

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
Тиреотропный гормон	1,03	0,4-4,0	мЕд/л
Свободный тироксин	13,19	9,00-19,05	пмоль/л
Паратгормон	7,63	2,00-9,40	пмоль/л
HbA1c	5,00	4,1-6,0	%
Кальций	2,35	2,10-2,55	ммоль/л
Кальций ионизированный	1,17	1,17-1,37	ммоль/л
Альбумин	44,00	35,00-52,00	г/л
Витамин 25(ОН) D	21,50	>30,00	нг/мл
Раково-эмбриональный антиген	4,70	<5,00	нг/мл
Кальцитонин	404,5	<6,40	пг/мл
Метанефрин	94,20	<100,00	пг/мл
Норметанефрин	48,30	<216,00	пг/мл
<b>Общий клинический анализ крови</b>			
Лейкоциты	3,89	4,00-10,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты абсолютное количество	1,24	0,80-4,00	10 <sup>9</sup> /л
Лимфоциты относительное количество	31,90	20,00-40,00	%
Моноциты абсолютное количество	0,39	0,12-1,20	10 <sup>9</sup> /л
Моноциты относительное количество	10,00	3,00-12,00	%
Нейтрофилы абсолютное количество	2,19	2,00-7,00	10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы относительное количество	56,3	50,00-70,00	%
Эозинофилы абсолютное количество	0,05	0,02-0,50	10 <sup>9</sup> /л
Эозинофилы относительное количество	1,30	0,50-5,00	%
Базофилы абсолютное количество	0,02	0,00-0,10	10 <sup>9</sup> /л
Базофилы относительное количество	0,50	0,00-1,00	%
Эритроциты	4,63	3,50-5,00	10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	138,00	110,00-150,00	г/л
Гематокрит	42,00	35,00-49,00	%
Средний объем эритроцитов	90,70	80,00-100,00	фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	29,80	27,00-34,00	пг/мл
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	329,00	320,00-360,00	г/л
Стандартное отклонение ширины распределения эритроцитов по объему	47,10	35,00-56,00	фл

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов по объему	14,20	11,00-16,00	%
Тромбоциты	221,00	150,00-400,00	10 <sup>9</sup> /л
Ширина распределения тромбоцитов по объему в крови	7,20	9,00-17,00	фл
Средний объем тромбоцитов	12,40	6,50-12,00	фл
Тромбоцитокрит	0,27	0,100-0,350	%
Скорость оседания эритроцитов	7,00	1,00-15,00	мм/ч
<b>Биохимический анализ крови</b>			
Глюкоза	4,40	4,20-6,40	ммоль/л
Аспартатаминотрансфераза	15,00	0,00-31,00	ед/л
Аланинаминотрансфераза	7,00	0,00-45,00	ед/л
Общий белок	71,80	66,00-83,00	г/л
Креатинин	63,00	62,00-106,00	мкмоль/л
Мочевина	2,80	1,70-8,30	ммоль/л
Мочевая кислота	283,80	153-366	мкмоль/л
Билирубин общий	4,60	2,00-21,00	мкмоль/л
Холестерин	3,61	0,0-5,0	ммоль/л
Щелочная фосфатаза	65,00	64,0-306,0	ед/л
<b>УЗИ щитовидной железы</b>			
Щитовидная железа расположена обычно. Форма подковообразная. Контуры ровные, четкие. Предщитовидные мышцы и пищевод дифференцируются четко. Перешеек 3 мм. Правая доля 17x13x49 мм, объем 5,6 мл. Левая доля 15x12,5x44 мм, объем 4,3 мл. Общий объем 9,9 мл. Ткань обычной экзогенности, структура однородная. В левой доле в с/3 определяется кистозно-солидный узел пониженной экзогенности 9x13x19 мм, с четким, ровным контуром, с единичным кальцинатом 1,5 мм в структуре, со смешанным типом кровотока (TI-RADS 2); в н/полюсе левой доли визуализируется коллоидный узел 4,5x6,5x7 мм, аваскулярный (TI-RADS 2). В с/3 левой доли, подкапсульно, узел пониженной экзогенности 5,5x5,5x6,5 мм, с четким контуром, со смешанным типом кровотока, с мелкими кальцинатами. (TI-RADS 4). В правой доле визуализируются гипоехогенные узлы, прилежащие друг к другу, размерами 5,5x8x9 мм, 6x8,5x12 мм, с четкими, частично неровными контурами, с кальцинатами в структуре, со смешанным типом кровотока. (TI-RADS 4). Вазуляризация сохранена. Шейные лимфатические узлы с обеих сторон, не увеличены, видимые эхоскопически не изменены. <b>Заключение:</b> Диффузно-очаговые изменения щитовидной железы. Узлы обеих долей щитовидной железы (TI-RADS 2-4).			
<b>Тонкоигольная пункционная биопсия узла левой доли щитовидной железы</b>			
Фон – тиреоидит. В данном препарате однослойным пластом разрозненные клетки лежат в комплексах хаотично, клеточный полиморфизм, гипохромия. Не исключается NIFI (опухоль с неясным потенциалом злокачественности) Дифференциальная диагностика: гипертрофия клеток на фоне тиреоидита. Цитологическая картина аутоиммунного тиреоидита (лимфоцитарный вариант) Bethesda 2.			

нии 5-7 лет на фоне стрессовых ситуаций и сопровождались тремором рук, потливостью, слабостью и учащенным сердцебиением, которое приносили особый дискомфорт ввиду того, что у пациентки на протяжении всей жизни отмечалась синусовая брадикардия, которая подтвердилась на электрокардиографическом исследовании при госпитализации (ЧСС 53 удара в минуту). По результатам ЭхоКГ: полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена ФВ 68% по Симпсону. Нарушение локальной сократительной способности миокарда ЛЖ не выявлено. Регургитация митрального клапана 1 ст, трехстворчатого клапана 1-2 ст. Легочной гипертензии не выявлено.

На основании полученных данных Пациентка Б была направлена на хирургическое лечение в Томский областной онкологический диспансер, где в сентябре 2024 года, в плановом порядке, была проведена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. Результаты патологоанатомического исследования операционного материала подтвердили диагноз медуллярной карциномы щитовидной железы с поражением обеих долей, подробно протокол исследования представлен в *таблице 6*.

Динамическое наблюдение показало постепенную нормализацию тиреоидных гормонов на фоне заместительной терапии левотироксином натрия. Уровень базального кальцитонина через 2 месяца после тиреоидэктомии 5,6 пг/мл, через 5 месяцев – 6,9 пг/мл (*таблица 7*). Ультразвуковое исследование щитовидной железы в декабре 2024 года показало наличие анэхогенного образования 5,3x3,5 мм в

Таблица 6

**Протокол патологоанатомического исследования операционного материала пациентки Б**

Table 6

**Pathological examination protocol of Patient B' surgical specimen**

<b>Макроскопическое описание</b>
Правая доля щитовидной железы 2,5x3,0x2,0 см с перешейком 1,5x0,2 см. Правая доля на разрезе в средней части дольчатое желтое образование 1,5x0,6 см. На остальном протяжении щитовидная железа коричневая однородная. Левая доля 3,5x2,0x2,0 см. На разрезе 3 плотных желтых образования: №1 1,5x0,7 см; №2 0,5 см в диаметре; №3 0,7 см в диаметре.
<b>Микроскопическое описание</b>
Медуллярная карцинома правой доли щитовидной железы с мелким фокусом инвазии в капсулу железы, без признаков экстратиреоидной, невральской и сосудистой инвазии. Все 3 узла левой доли представлены медуллярной карциномой с наличием фокусов папиллярного строения, без убедительных признаков экстратиреоидной инвазии. В одном из сосудов паратиреоидной клетчатки опухолевый тромб. В жировой клетчатке 6 лимфоузлов без признаков метастатического поражения. В жировой клетчатке лимфоузла с метастазом медуллярной карциномы щитовидной железы, с полным замещением лимфоидной ткани. <b>Заключение:</b> Медуллярная карцинома щитовидной железы с поражением обеих долей, мультифокальный рост pT1a pN1a Mx.

Таблица 7

**Динамика лабораторных показателей Пациентки Б после тиреоидэктомии**

Table 7

**Post-thyroidectomy laboratory parameter dynamics in Patient B**

Показатель	Значение	Референсные значения	Единицы измерения
<b>Ноябрь 2024 года</b>			
Тиреотропный гормон	64,64	0,4-4,0	мЕд/л
Свободный тироксин	10,56	9,00-19,05	пмоль/л
Трийодтиронин свободный	2,88	2,50-7,50	пмоль/л
Антитела к тиреопероксидазе	<3,00	<4,11	мЕд/л
Тиреоглобулин	0,65	3,68-64,15	нг/мл
Паратгормон	3,58	2,00-9,40	пмоль/л
Кальций ионизированный	1,21	1,17-1,37	ммоль/л
Раково-эмбриональный антиген	1,10	<5,00	нг/мл
Кальцитонин	5,6	<10,00	пг/мл
<b>Январь 2025 года</b>			
Тиреотропный гормон	0,13	0,4-4,0	мЕд/л
Свободный тироксин	20,25	9,00-19,05	пмоль/л
Трийодтиронин свободный	4,45	2,50-7,50	пмоль/л
<b>Февраль 2025 года</b>			
Кальцитонин	6,9	<10,00	пг/мл

области ложа левой доли, предположительно лимфоузлы. Дополнительно проведена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам исследования, увеличенных лимфоузлов и дополнительных образований в средостении не выявлено.

**Результаты и их обсуждение.**

Известно, что от мутации и типа замены аминокислоты зависят возраст манифестации МРЦЖ и характер его течения [8]. В представленном клиническом случае у Пациентки А, с подтвержденной миссенс-мутацией высокого риска агрессивного течения и ранней манифестации МРЦЖ Cys634Ser (замена цистеина на серин в 634 кодоне), карцинома выявлена в 39 лет без признаков метастазирования. Учитывая генеалогический анамнез, при генетическом секвенировании, у Пациентки Б, 42 лет, с большой вероятностью будет выявлена та же самая миссенс-мутация в протоонкогене RET, в том числе, связанной с высокой пенетрантностью феохромоцитомы надпочечниковой локализации, степень которой увеличивается с возрастом: 25% в возрасте 30 лет, 52% в возрасте 50 лет и 88% в возрасте 77 лет. В свою очередь, у 50% пациентов с односторонней феохромоцитомой при МЭН IIA, феохромоцитомы контралатерального надпочечника выявляется, в среднем, через 10 лет [7,9]. Эти риски должен

учитывать дальнейший алгоритм наблюдения за пациентками и включать ежегодное определение содержания фракционированных метанефринов в плазме крови или в моче, а также использование топических методов диагностики. Согласно национальным и международным стандартам и протоколам, любые новообразования в надпочечниках при МЭН IIA должны трактоваться, как феохромоцитомы. В таком случае лечебная адреналэктомия выполняется перед хирургическим вмешательством по поводу медуллярного рака щитовидной железы или первичного гиперпаратиреоза [5].

После тиреоидэктомии по поводу МРЦЖ, пациентки, в рамках диспансерного наблюдения должны обследоваться на предмет рецидива опухоли сначала через 2-3 месяца, далее 1-2 раза в год – исследуются уровни кальцитонина и РЭА, выполняется УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфоузлов. Уровень базального кальцитонина менее 10 пг/мл расценивается как биохимическая ремиссия. Дополнительные исследования (КТ с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, МРТ головного мозга, сцинтиграфия костей скелета) проводятся при повышении уровня базального кальцитонина более 150 пг/мл или РАЭ [10].

У пациентов с МЭН IIA важно отслеживать функцию паращитовидных желез не только с целью ранней диагностики первичного гиперпаратиреоза, а также для предупреждения транзиторного и стойкого гипопаратиреоза, который наиболее часто встречается после тотальной тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией. Для этого проводится определение уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция) и/или ионизированного кальция, исследование уровня паратиреоидного гормона [5,11].

При исследовании уровня сывороточного кальцитонина у детей Пациентки Б, было выявлено повышение его уровня у дочери 12 лет – 20,6 пг/мл. У двух сыновей 14 и 19 лет показатель составил 4,0 пг/мл и 1,3 пг/мл соответственно, при норме <9,52 пг/мл. Ультразвуковое исследование щитовидной железы дочери выявило эхо-признаки объемных образований щитовидной железы в обеих долях (TI-RADS 3 слева, TI-RADS 4 справа). Девочка направлена в онкологический диспансер для определения дальнейшей тактики дообследования и лечения.

Кроме определения уровня базального кальцитонина, родственникам первой линии родства обеих пациенток целесообразно выполнение предиктивного генетического тестирования, так как стадия заболевания и возраст на момент постановки диагноза оказываются наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с МРЦЖ [12]. У потомков не могут исключаться более редкие мутации гена RET, в том числе их комбинации, с более тяжелыми клиническими проявлениями [13].

Представленный клинический случай также обращает внимание на важность исключения симптоматической этиологии врачами общетерапевтических специальностей при диагностике артериальной гипертензии. Первыми жалобами пациенток с МЭН IIA оказалось повышенное АД с эпизодами

кризов, при неосложненном семейном анамнезе по гипертонической болезни, что характерно для феохромоцитомы [14].

#### **Выводы.**

Проявления синдрома МЭН IIA легко подтвердить лабораторными методами, но крайне сложно заподозрить клинически на ранних стадиях. Поэтому чрезвычайно важна грамотная дифференциальная диагностика врачами-терапевтами, кардиологами, эндокринологами, которым такие пациенты встречаются в первую очередь. Лечение и диспансерное наблюдение за пациентами с МЭН IIA требует тщательной организации с учетом типа RET-мутации, от которого зависят клинические проявления синдрома, включая возраст манифестации и агрессивность течения.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы получили письменное согласие от пациентов на анализ и публикацию медицинских данных. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Демидова Т.Ю., Кишквич Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа // ПМЖ. – 2018. – Т. 2, вып. 11. – С. 116–121.  
Demidova TYu, Kishkovich YuS. Sindrom mnozhestvennyh endokrinnyh neoplazij 2-go tipa [Multiple endocrine neoplasia syndrome type 2]. RMJ [RMJ]. 2018;11(2):116–121. (In Russ.)  
Режим доступа [URL]: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Sindrom\\_mnogozhestvennyh\\_endokrinnyh\\_neoplaziy\\_2-go\\_tipa/](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Sindrom_mnogozhestvennyh_endokrinnyh_neoplaziy_2-go_tipa/)
2. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2013. – Т. 7, вып. 3. – С. 4–21.  
Gazizova DO, Bel'tsevich DG. Sovremennyy vzglyad na problemu diagnostiki i lecheniya medullyarnogo raka shchitovidnoj zhelezy [Uptodate view on diagnostics and treatment of medullary thyroid cancer]. Endokrinnyaya hirurgiya [Endocrine Surgery]. 2013;7(3):4–21. (In Russ.)  
DOI: 10.14341/serg201334-21
3. Eng C, Plitt G, Adam MP, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. GeneReviews University of Washington, Seattle. 2023.
4. Maciel RMB, Maia AL. Global endocrinology: Geographical variation in the profile of RET variants in patients with medullary thyroid cancer: a comprehensive review. Eur J Endocrinol. 2021;186(1): R15-R30.  
DOI: 10.1530/EJE-21-0753
5. Дедов И.И. (ред.), Мельниченко Г.А. (ред.) Эндокринология. Национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 1112 с.  
Dedov II, Mel'nichenko GA, ed. Endokrinologiya: Nacional'noe rukovodstvo [Endocrinology: National Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media], 2024; 1112 p. (In Russ.)
6. Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, вып. 6. – С. 21–26.  
Iukina Mlu, Goncharov NP, Bel'tsevich DG, Troshina EA. Mnozhestvennaya endokrinnyaya neoplaziya 2-go tipa [Multiple type 2 endocrine neoplasia]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2011;57(6):21–26. (In Russ.)  
Режим доступа [URL]: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2011/6/030375-9660201164>
7. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1999–2008.  
DOI: 10.1210/jcem.86.5.7496
8. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25(6):567–610.  
DOI: 10.1089/thy.2014.0335
9. Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al. MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol. 2013;168(5):683–7.  
DOI: 10.1530/EJE-12-1106
10. Станякина Е.Е., Ромнанов И.С., Кондратьева Т.Т., [и др.] Медуллярный рак щитовидной железы. К вопросу необходимости определения предоперационного базального уровня кальцитонина у пациентов с узловой патологией щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12, вып. 4. – С. 188–195.  
Stanyakina EE, Romanov IS, Kondratieva TT, et al. Medullyarnyj rak shchitovidnoj zhelezy. K voprosu neobходимости opredeleniya predoperacionnogo bazal'nogo urovnya kal'citonina u pacientov s uzlovoj patologiej shchitovidnoj zhelezy [Medullary thyroid cancer. Returning to the need to determine the preoperative basal calcitonin level in patients with thyroid nodular pathology]. Endokrinnyaya hirurgiya [Endocrine Surgery]. 2018;12(4):188–195. (In Russ.)  
DOI: 10.14341/serg10044
11. Горбач Ю.М., Марийко В.А. Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза и его лечение // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – вып. 10. – С. 100–104.  
Gorbach YuM, Mariyko VA. Profilaktika posleoperacionnogo gipoparatireoza i ego lechenie [Prevention and treatment of postoperative hypoparathyroidism]. Hirurgiya; Zhurnal imeni NI Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery]. 2021; 10: 100–104. (In Russ.)  
DOI:10.17116/hirurgia2021101100
12. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006;107(9):2134–42.  
DOI: 10.1002/cncr.22244
13. Северская Н.В., Поляков В.Г., Шишков Р.В. Три герминальные мутации в гене RET у членов одной семьи с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2А типа // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 28–32.  
Severskaya NV, Polyakov VG, Shishkov RV. Tri germinal'nye mutatsii v gene RET u chlenov odnoi sem'i s sindromom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazij 2A tipa [Three germinal mutations in RET gene in members of one family with multiple endocrine neoplasia type 2A]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2016;62(6):28–32. (In Russ.)  
DOI: 10.14341/probl201662628-32
14. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 63–71.  
Bel'tsevich DG, Troshina EA, Yukina MYu. Feokhromotsitoma [Pheochromocytoma]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2010;56(1):63–71. (In Russ.)  
DOI: 10.14341/probl201056163-71

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**ЛЯН НИКОЛАЙ ИГОРЕВИЧ**, ORCID: 0000-0002-9467-1192,  
e-mail: [nikolay.lyan@gmail.com](mailto:nikolay.lyan@gmail.com) ;  
врач-онколог, хирург-эндокринолог отделения абдоминальной и торакальной онкологии ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 115.

#### **ABOUT THE AUTHORS:**

**NIKOLAY I. LYAN**, ORCID: 0000-0002-9467-1192,  
e-mail: [nikolay.lyan@gmail.com](mailto:nikolay.lyan@gmail.com) ;  
Oncologist, Endocrine Surgeon at the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Tomsk Regional Oncology Hospital, 115 Lenina Ave., 634050 Tomsk, Russia.

**САМОЙЛОВА ЮЛИЯ ГЕННАДЬЕВНА**, ORCID: 0000-0002-2667-4842, SCOPUS Author ID: 6603015302, докт. мед. наук, профессор, e-mail: [samoilova\\_y@inbox.ru](mailto:samoilova_y@inbox.ru) ;

профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, руководитель центр клинических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2; главный внештатный специалист департамента здравоохранения Томской области по медицинской профилактике, Россия, 634041, Томск, пр. Кирова, 41.

**МАТВЕЕВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**, ORCID: 0000-0001-9966-6686, SCOPUS Author ID: 57191909736, докт. мед. наук, e-mail: [mariia@yandex.ru](mailto:mariia@yandex.ru);

профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2.

**ШУЛИКО ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА** ORCID: 0000-0001-5299-2097, SCOPUS Author ID: 57936779700, e-mail: [ludmila.shuliko.15@gmail.com](mailto:ludmila.shuliko.15@gmail.com);

лаборант кафедры педиатрии с курсом эндокринологии педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2.

**IULIA G. SAMOILOVA**, ORCID: 0000-0002-2667-4842, SCOPUS Author ID: 6603015302, Dr. sc. med., Professor, e-mail: [samoilova\\_y@inbox.ru](mailto:samoilova_y@inbox.ru) ;

Professor at the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology; Head of the Center for Clinical Research of the Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt str., 634050 Tomsk, Russia.

**MARIA V. MATVEEVA**, ORCID: 0000-0001-9966-6686, SCOPUS Author ID: 57191909736, Dr. sc. med., e-mail: [mariia@yandex.ru](mailto:mariia@yandex.ru) ;

Professor of the Department of Pediatrics with the course in Endocrinology, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt str., 634050 Tomsk, Russia.

**LYUDMILA M. SHULIKO**, ORCID: 0000-0001-5299-2097, SCOPUS Author ID: 57936779700,

e-mail: [ludmila.shuliko.15@gmail.com](mailto:ludmila.shuliko.15@gmail.com) ; Laboratory assistant of the Department of Pediatrics with the course of Endocrinology, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt str., 634050 Tomsk, Russia.