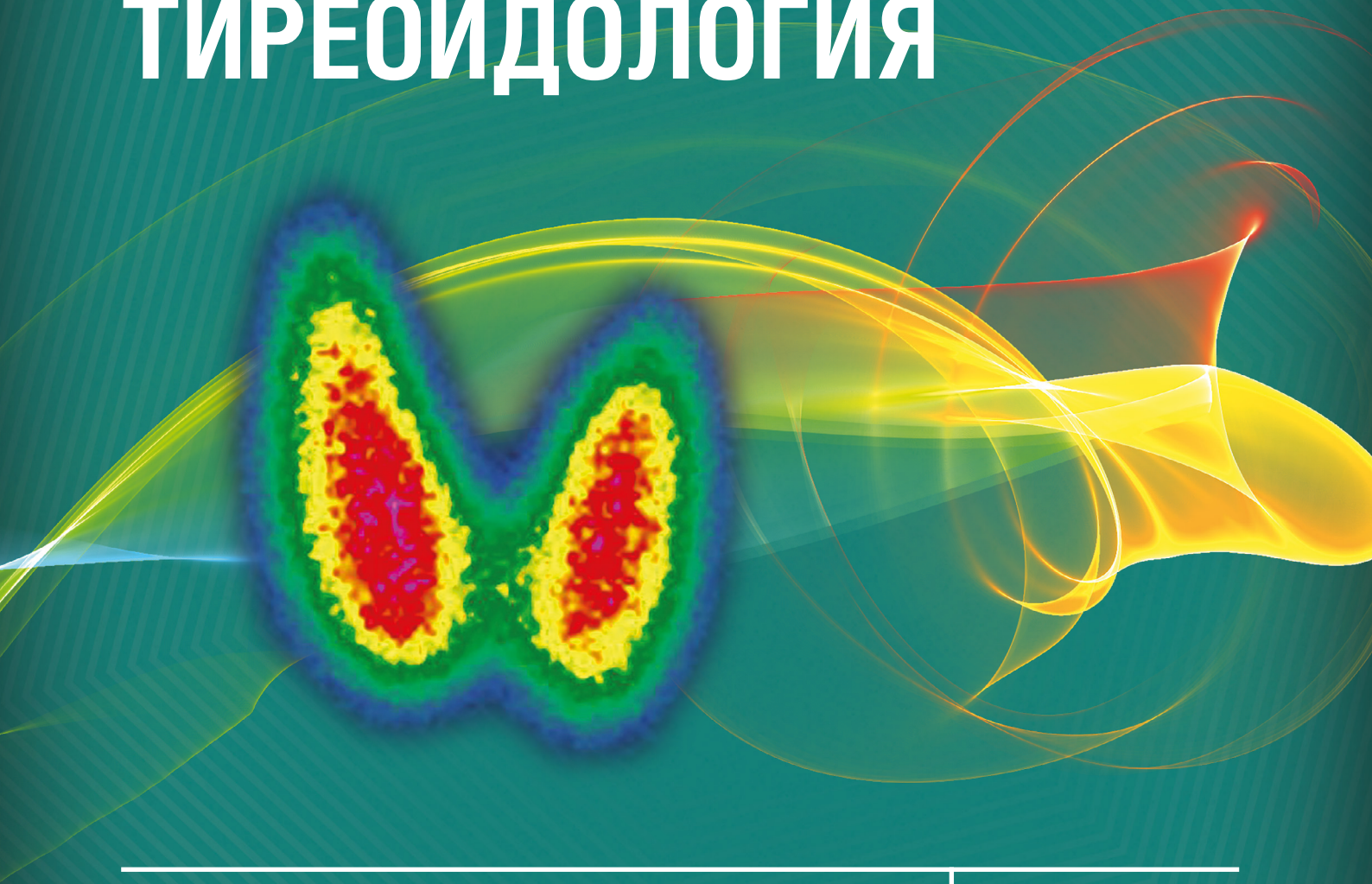
ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Научно-практический медицинский журнал

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and experimental thyroidology

ТОМ 20
2024
№3

Эндокринологический научный центр

Российская ассоциация эндокринологов

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:
ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:
Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:
Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021 **0,898**

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:
Адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 22.01.2025 г.
Подписано в печать 31.01.2025 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848 от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреоидология

Том 20, №3 Июль-Сентябрь 2024

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

ТРУХИНА Д.А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

КИМ И.В., к.м.н. (Москва)

МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)

МОРГУНОВА Т.Б., к.м.н. (Москва)

ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)

ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)

ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)

ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

ЦОЙ У.А., к.м.н. (С.-Петербург)

© ФГБУ "НМИЦ Эндокринологии" Минздрава России, 2024

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламе

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

«CLINICAL AND EXPERIMENTAL THYROIDOLOGY»:
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021 **0.898**

EDITORIAL CONTACT
Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292, Moscow, Russia
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

PRINTING HOUSE
LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage, Moscow, Russia, 109518

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 20 Issue 3 July-September 2024

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF
MEL'NICHENKO G.A.,
MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHEIF
FADEYEV V.V.,
MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR
TRUKHINA D.A., MD (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)
GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)
GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)
DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
KIM I.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)
MORGUNOVA T.B., MD, PhD (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)
TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)
TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)
TSOY U.A., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

© Endocrinology Research Centre, 2024

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		REVIEWS
А. Шевэ, Е.В. Бондаренко, К.Ю. Слащук, А.К. Эбзеева, К.Д. Вихирева, Д.Г. Бельцевич ***СЕМЕЙСТВО КАЛЬЦИТОНИНА И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ С-КЛЕТОК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ***	*4*	Chevais A., Bondarenko E.V., Slashchuk K.Y., Ebzeeva A.K., Vikhireva K.D., Beltsevich D.G. ***C-CELLS EMBRIOLOGY AND CALCITONIN/CGRP FAMILY OF PEPTIDES. LITERATURE REVIEW***
А.В. Дзодзаева, Е.В. Бондаренко, М.А. Терехова, А.В. Ванушко, В.Э. Ванушко, Е.А. Трошина ***СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРЕДИКТОРАХ ПРОГРЕССИИ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***	*14*	Dzodzaeva A.V., Bondarenko E.V., Terekhova M.A., Vanushko A.V., Vanushko V.E., Troshina E.A. ***CURRENT UNDERSTANDING OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREDICTORS OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA PROGRESSION***
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		**CASE REPORTS**
Х.В. Багирова, Е.И. Калетник, Е.И. Ким, Е.Е. Бибик, Д.А. Пастухова, Н.В. Тарбаева, Л.С. Урусова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева ***АТИПИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ В СТРУКТУРЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТА С МЭН-1 СИНДРОМОМ***	*21*	Bagirova H.V., Kaletnik E.I., Kim E.I., Bibik E.E., Pastuhova D.A., Tarbaeva N.V., Urusova L.S., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. ***ATYPICAL TUMORS IN MULTIPLE PARATHYROID GLAND LESIONS IN A PATIENT WITH MEN-1 SYNDROME***
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ		**SHORT**
М.П. Казакова, Е.А. Трошина ***ДАЙДЖЕСТ С 46-Й ЕЖЕГОДНОЙ ВСТРЕЧИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ***	*29*	Kazakova M.P., Troshina E.A. ***DIGEST FROM 46TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN THYROID ASSOCIATION***

СЕМЕЙСТВО КАЛЬЦИТОНИНА И ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ С-КЛЕТОК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© А. Шевэ[1]*, Е.В. Бондаренко[1], К.Ю. Слащук[1], А.К. Эбзеева[1], К.Д. Вихирева[2], Д.Г. Бельцевич[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая форма онкологического поражения, происходящая из парафолликулярных, или С-клеток. В настоящее время активно ведутся поиски предикторов течения МРЩЖ и маркеров, способных прогнозировать ответ на лечение. Ключ к пониманию поведения этой опухоли лежит на пересечении эмбриологии и генетики. Несмотря на то, что генетические аспекты развития МРЩЖ детально изучены, вопрос о происхождении С-клеток остается актуальным. На сегодняшний день преобладает теория их эктодермального происхождения, однако в последние годы получены данные об экспрессии у С-клеток факторов, характерных для клеток энтодермального происхождения. Эти данные углубляют понимание их биологической роли и дают основания для дальнейших исследований. С-клетки производят различные белковые пептидные гормоны, включая кальцитонин, а также несколько других. В данной работе акцент сделан на изучении пептидных гормонов семейства кальцитонина (кальцитонин ген-ассоциированный пептид, амилин, адреномедуллин и интермедин), которые играют важную роль во множестве физиологических процессов организма. Некоторые из этих белков и их рецепторов обнаруживаются в злокачественных опухолях и связаны с менее благоприятным прогнозом. В обзорной статье обобщены сведения о происхождении С-клеток и предшественников кальцитонина, а также других структурно схожих с ним пептидов, в контексте МРЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: С-клетки; парафолликулярные клетки; медуллярный рак; щитовидная железа.

C-CELLS EMBRIOLOGY AND CALCITONIN/CGRP FAMILY OF PEPTIDES. LITERATURE REVIEW

© Anastassia Chevais[1], Ekaterina V. Bondarenko[1], Konstantin Yu. Slashchuk[1], Aminat K. Ebzeeva[1], Ksenya D. Vikhireva[2], Dmitry G. Beltsevich[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare form of cancer derived from parafollicular or C cells. Currently, there is an active search for predictors of the course of MTC and markers that can predict the treatment response. Understanding the biological characteristics of the tumor requires insights from both embryology and genetics. While the genetic aspects of MTC are relatively well-studied, the embryonic origin of C-cells remains a subject of ongoing investigation. The prevailing hypothesis suggests an ectodermal origin, yet recent studies have identified the expression of markers in C-cells that are typical of cells with endodermal lineage. These data deepen the understanding of their biological role and provide reasons for further research. C-cells produce several essential hormones, including calcitonin, and possess a unique ability to synthesize and secrete other peptide hormones. This article focuses on members of the calcitonin family of hormones — calcitonin gene-related peptide, amylin, adrenomedullin, and intermedin — which regulate critical physiological processes. Some of these hormones and their receptors have been identified in malignant tumors and are associated with poorer prognosis. This review analyzes current findings on the origins of C-cells and calcitonin precursors, along with structurally similar peptides, highlighting their importance in the context of clinical oncology.

KEYWORDS: C-cells; parafollicular cells; medullary cancer; thyroid gland.

ВВЕДЕНИЕ

Первое указание на существование С-клеток восходит к 1876 г., когда E. Cresswell Baber опубликовал данные о выявлении в щитовидной железе (ЩЖ) собак паренхиматозных клеток, которые отличались от обычных фолликулярных [1]. Термин «парафолликулярная» клетка был предложен в 1932 г. Jose Nonidez и с тех пор широко используется в учебниках, хотя это, строго говоря, неверно, учитывая тот факт, что С-клетки ЩЖ дополнительно могут располагаться в прослойках соединительной ткани, а иногда и вовсе быть интегрированы с фолликулярным эпителием, т.е. внутрифолликулярно [2, 3]. Лишь в 1966 г. Anthony Pearse предложил наиболее подходящее название — С-клетки, исходя из специфической экспрессии гормона кальцитонина (КТ) [4].

С-клетки составляют меньше 0,1% эпителиальных клеток ЩЖ [5, 6]. В исследовании Das и соавт. выявлено,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 18.11.2024. Accepted: 24.12.2024.
CC BY NC ND

что парафолликулярные клетки плода появляются к 14-й неделе гестации и к 16-й неделе становятся морфологически и функционально зрелыми. Было также обнаружено, что по мере увеличения фолликулов интрафолликулярно расположенные парафолликулярные клетки, первоначально присутствующие группами, смещаются поодиночке между фолликулярными клетками [7]. Гены, участвующие в распределении С-клеток в паренхиме ЩЖ, являются паралогами Nkx2.1, Eya1, FRS2α и Hox3 [8]. С-клетки могут единично располагаться практически во всех частях ЩЖ, однако наибольшее количество клеток обнаруживается в средней трети долей ЩЖ.

ЭТИОЛОГИЯ

На сегодняшний день вопрос об эмбриологии С-клеток является предметом активных дебатов. Наиболее распространено мнение, что паренхима ЩЖ состоит из фолликулярных клеток энтодермального происхождения и эктодермальных парафолликулярных клеток. С-клетки относятся к клеткам нейроэндокринной системы и берут начало от эктодермы нервного гребня. Предполагается, что во время эмбрионального развития предшественники С-клеток мигрируют к одной из глоточных дуг, где они сливаются с энтодермой (первичной кишкой) и становятся частью ЩЖ. Это суждение основано на факте, что кальцитонин-секретирующие клетки и их гомологичные аналоги у низших позвоночных (у которых присутствуют С-клетки вне ЩЖ) имеют патогмоничные признаки, характеризующие нейроэндокринную систему в целом. У млекопитающих клетки-предшественники мигрируют из вагальной области нервного гребня (прилежащей 1-7-му сомитам), впоследствии дифференцируются серотонинергические клетки в кишечнике и ЩЖ [3, 9]. В кишечнике серотонинергические клетки — это скопление нейронов миентерального сплетения (скопление нервных волокон, расположенных между круговыми и продольными мышцами кишечника); в ЩЖ они расположены в везикулах и приобретают статус эндокринных. В нейронах кишечника и С-клеток ЩЖ имеется один и тот же тип серотонин-связывающего протеина (SBP). Этот факт позволяет предположить, что С-клетки ЩЖ имеют те же физиологические характеристики, что и нейроны кишечника. Они синтезируют полипептидные гормоны, которые способны к активному накоплению предшественников моноаминов и их декарбоксилированию, что позволяет относить их к нейроэндокринной системе [3]. Фактически это является основой гипотезы, что все нейроэндокринные клетки имеют происхождение из нервного гребня, однако данная теория была поставлена под сомнение [5].

Суть теории энтодермального происхождения С-клеток состоит в том, что тироксин-продуцирующие фолликулярные клетки и парафолликулярные клетки происходят из зачатка ЩЖ, который возникает в результате соединения глотки и ультимобранхиальных телец (УБТ). УБТ представляет собой скопление эпителиальных клеток глотки, формирующих у взрослых позвоночных (кроме млекопитающих) железы, секретирующие кальцитонин. УБТ формально происходят из пятого глоточного кармана, однако фактически их началом является вентральная часть четвертого глоточного кармана (поскольку пятый рудиментарен и сливается с четвертым). Четвертый глоточный карман дает начало верхним околощитовидным железам, гортанным хрящам и мышцам, а также УБТ. УБТ мигрируют каудально, проникают в развивающуюся ЩЖ, сливаются с ее зачатком и в итоге дают начало С-клеткам. У немлекопитающих позвоночных и однопроходных УБТ не сливаются с зачатком щитовидной железы, вместо этого остаются как отдельный орган, формируется ультимобранхиальная железа [10]. В свою очередь у млекопитающих С-клетки группируются вокруг гнезд твердых клеток, которые представляют собой остатки УБТ [5].

Первоначально данные о первостепенном значении УБТ в гистогенезе С-клеток основывались на наблюдениях пациентов с синдромом ДиДжорджа. Для данного синдрома характерно дефектное развитие третьего и четвертого глоточных карманов. Длительное время считалось, что данные пациенты вовсе лишены С-клеток ЩЖ. Однако в ходе количественного анализа в исследовании Pueblitz и соавт. было продемонстрировано присутствие С-клеток, хотя и в меньшем количестве, у пациентов с данной патологией. Это побудило авторов предположить наличие какого-то дополнительного источника С-клеток. Было предположено, что этим источником являлась энтодерма ЩЖ, аналогично эндокринным клеткам кишечника и дыхательных путей [11].

Если подойти к этому вопросу с точки зрения молекулярной биологии, заслуживает внимания тот факт, что неизмененные и неопластические С-клетки экспрессируют фактор транскрипции ЩЖ, также известный как Nkx2.1, Titf1 или T/ebp. Известно, что Ttf-1 играет важную роль в регуляции каскада экспрессии генов, участвующих в органогенезе ЩЖ и синтезе ее гормонов [12, 13]. Хотя изначально считалось, что Ttf1 экспрессируется только в фолликулярных клетках, в работе Mansouri и соавт., а также Meunier и соавт. в ходе иммуногистохимического исследования была выявлена реакция антител в С-клетках [14, 15]. Впоследствии было выявлено, что этот Ttf-1 важен для дифференцировки и миграции клеток УБТ [16]. В исследовании Johansson и соавт. было продемонстрировано, что эмбриональные С-клетки, как и многие производные энтодермы, коэкспрессируют транскрипционные факторы Foxa1 и Foxa2 до того, как происходит их нейроэндокринная дифференцировка. УБТ состоят из однородной популяции Foxa1+Foxa2+-позитивных эпителиальных клеток, которые после слияния зачатков диссеминируются в эмбриональной паренхиме ЩЖ и дифференцируются в С-клетки [17].

Наконец, развитие МРЩЖ обусловлено в большинстве случаев соматическими или зародышевыми мутациями в протоонкогене *RET* [18]. Белок Ret естественным образом экспрессируется во всех клетках, происходящих из нервного гребня. Ранее это служило доводом в пользу эктодермального происхождения С-клеток [19]. Однако в дальнейшем была выявлена экспрессия Ret и в других тканях, например, в мочеточнике, почке. Было установлено, что Ret-зависимые реципрокные сигналы имеют решающее значение для органогенеза почек и *RET*-мутации являются вероятной причиной односторонней агенезии почек, наблюдаемой у части пациентов с МЭН-2А [20]. Более того, глоточная энтодерма была включена в число Ret-транскрипт-положительных

тканей, что подтверждается наличием третьего компонента синдрома МЭН-2А — аденомы околощитовидных желез, клетки которых истинно энтодермальные [19, 21]. Таким образом, очевидно, что Ret-опосредованные нарушения клеточного развития при синдроме МЭН-2А не ограничиваются клетками, происходящими из нервного гребня.

Несмотря на вышеперечисленные факторы, научное сообщество по-прежнему склоняется к эктодермальному происхождению всех С-клеток, что на данный момент основывается на исследованиях гетеротрансплантатов цыпленка [44]. Однако следует отметить, что не было проведено ни одного исследования на культурах клеток или гетеротопической трансплантации нервного гребня. Недостаточно изучен и аспект сигнального каскада, который регулируется Ttf1 на ранних этапах развития ЩЖ.

КАЛЬЦИТОНИН

С-клетки не поглощают йод и относятся к нейроэндокринной системе. В отличие от тироцитов С-клетки совмещают синтез белковых пептидных гормонов КТ и соматостатина с образованием нейромедиаторов норадреналина и серотонина путем декарбоксилирования тирозина и 5-гидрокситриптофана, предшественников соответствующих нейроаминов [3].

Прогормоном КТ является *прокальцитонин (ПКТ)* — полипептид, который состоит из 116 аминокислот и имеет молекулярную массу 14,5 kDa [40]. Прокальцитонин образуется в результате разделения препрогормона после проникновения в эндоплазматический ретикулум. Далее в клетках прокальцитонин расщепляется под действием конвертазы на три молекулы: N-концевой фрагмент (N-концевой ПКТ), КТ и катакальцин. В свою очередь КТ представляет собой небольшой пептид (32 аминокислоты) с молекулярной массой около 3,6 kDa. КТ человека содержит дисульфидный мостик (между первым и седьмым минокислотными остатками), N-концевым цистеином и С- концевым пролинамидом [22]. Данный белок кодируется геном *CALC*, расположенным на коротком плече 11-й хромосомы, у которого существует несколько копий — *CALC I (CALCA)* и *CALC II (CALCB)* и др. Альтернативным процессингом РНК первичного транскрипта гена CALC, С-клетки генерируют мРНК КТ, а нервные клетки продуцируют мРНК кальцитонин ген-ассоциированного пептида (CGRP) (рис. 1, 2).

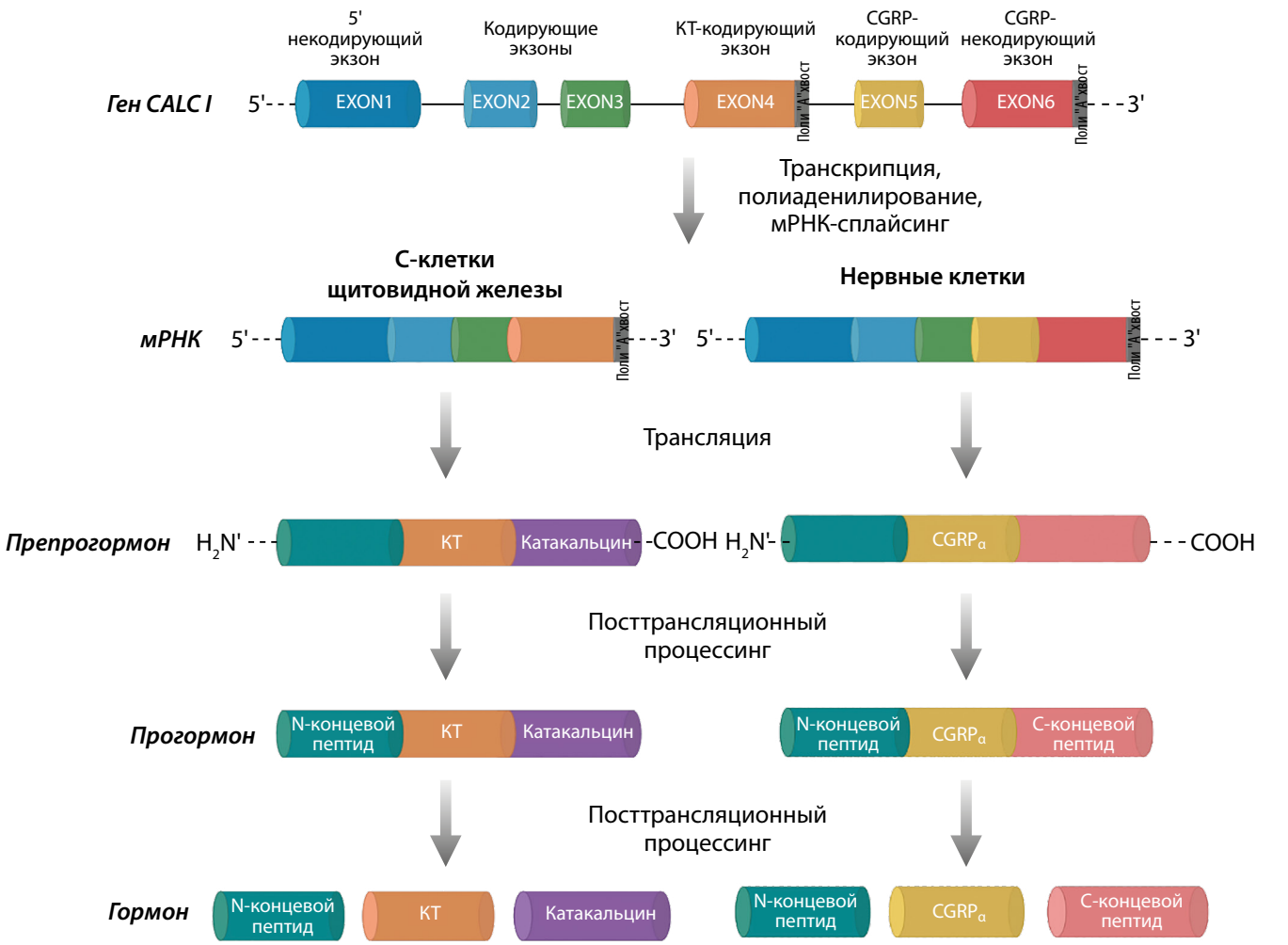


Рисунок 1. Биосинтез кальцитонина и кальцитонин ген-ассоциированного пептида на матрице гена *CALC I* (адаптировано из Russel F и соавт. (2014 г.)).

Ген *CALC I* содержит шесть экзонов: экзоны I–IV входят в состав мРНК предшественника кальцитонина — препрокальцитонина, в то время как препроCGRP кодируется экзонами I–III и V–IV. Альтернативный сплайсинг мРНК *CALC I* является тканеспецифичным: мРНК кальцитонина продуцируется в основном в С-клетках щитовидной железы, тогда как в нервной системе образуется мРНК CGRPα.
CGRPα — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; КТ-кальцитонин.
Изображение создано в программе Biorender.com.

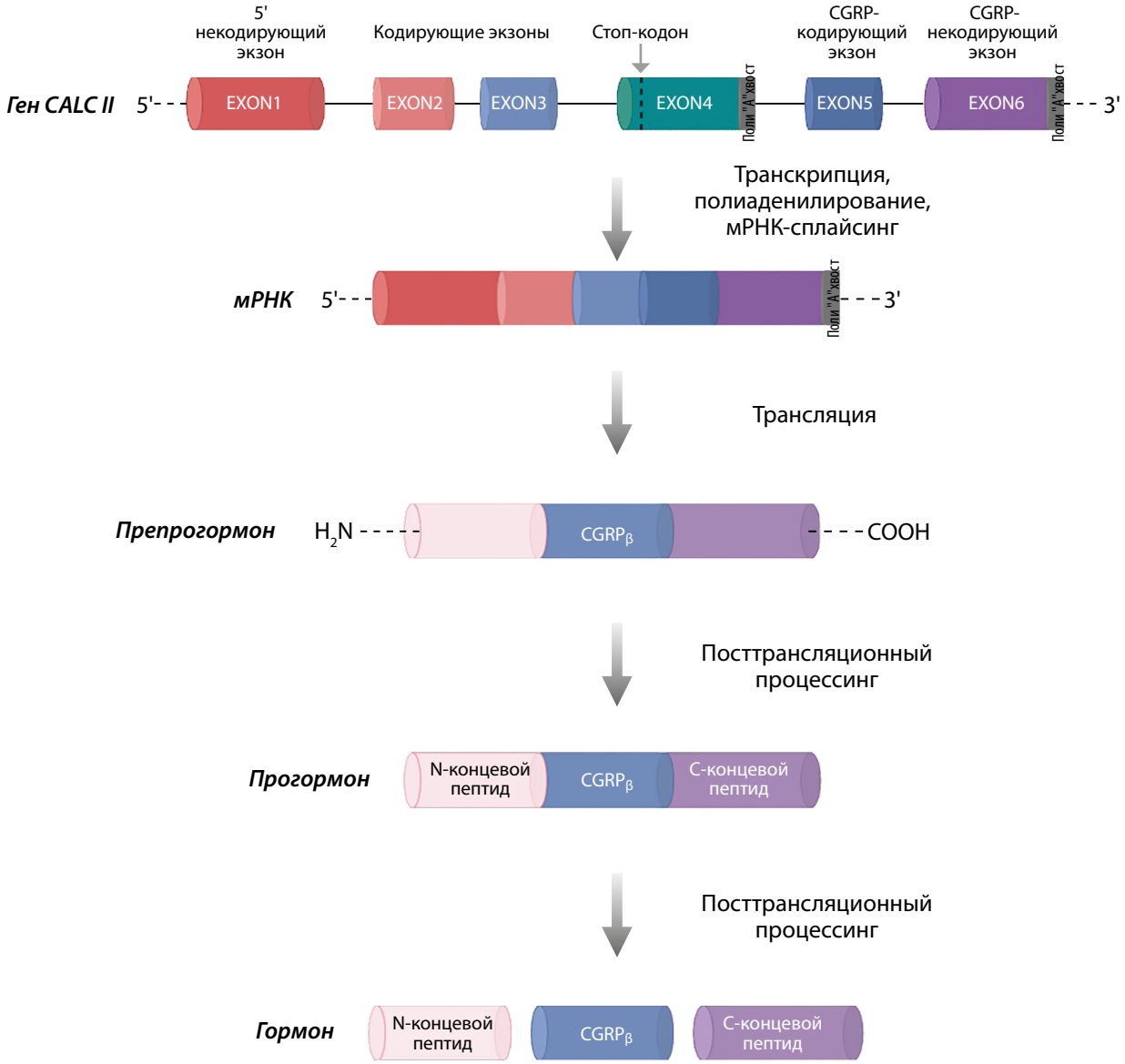


Рисунок 2. Биосинтез кальцитонин ген-ассоциированного пептида β ($CGRP_β$) на матрице гена *CALC II*.

CGRPβ — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; КТ-кальцитонин.
Изображение создано в программе Biorender.com.

Кальцитонин не экспрессируется из *CALC II* из-за наличия стоп-кодона в IV экзоне. При МРЩЖ наблюдается значительное повышение концентрации как КТ и катакальцина, так и CGRP [23, 24].

Секреция КТ С-клетками в первую очередь регулируется кальцием, однако выявлено влияние и других веществ (табл. 1). Необходимо отметить, что представленные литературные данные (табл. 1) датируются 80-90-ми годами прошлого столетия, имеют весьма ограниченную выборку и требуют верификации. Стимуляция выработки КТ происходит при увеличении концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Уровень секреции КТ и паратгормона обратно зависит друг от друга. Эти два гормона участвуют в регуляции транспорта кальция через клеточные мембраны. КТ снижает интенсивность активного транспорта кальция из клеток, переводя его в связанное состояние. Благодаря этому он осуществляет гормональный контроль кальциевой проницаемости клеточных мембран, содержания и внутриклеточного распределения кальция; именно в этих процессах кальцитонин взаимодействует с паратгормоном, являясь его антагонистом. Также известно, что кальций-регулирующий гормон катакальцин, синтезирующийся в эквимолярных количествах с КТ, увеличивает гипокальциемическое действие КТ в 5 раз [22, 24].

Физиологическая функция КТ в регуляции обмена кальция пока не до конца ясна. Известно, что удаление ЩЖ (включая С-клетки) у человека и животных не всегда приводит к заметному снижению уровня кальция в крови [33]. На сегодняшний день установлено, что КТ вызывает быстрое снижение уровня кальция в сыворотке крови за счет подавления резорбции костной ткани остеокластами, снижению абсорбции кальция в кишечнике, усилению клиренса и экскреции Ca2+, фосфатов, Mg2+, K+, Na+ в почках. В остеокластах КТ ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, активирует деятельность остеобластов. В силу этого тормозится резорбция костного минерала оксиапатита (фосфата кальция, соединенного с гидроксильными группами) и, наоборот, усиливается его отложение в органическом матриксе

Таблица 1. Факторы, регулирующие секрецию кальцитонина

Фактор	Влияние на КТ	Источники
Серотонин	↑	[25]
Глюкагон	↑	[26], [27], [28]
Холецистокинин	↑	[26], [28]
Церулеин	↑	[28]
Соматостатин	↓	[26], [27]
Эстрогены	↑	[29], [30]
Витамин Д3	↓	[31], [32]
Фосфор	↓	[30]

кости. Одновременное уменьшение фосфора в сыворотке крови происходит благодаря снижению мобилизации фосфора из кости и непосредственной стимуляции поглощения фосфора костной тканью [34]. Наряду с этим КТ предохраняет от распада органическую основу костной ткани через стимуляцию синтеза коллагена [35].

В контексте функции С-клеток стоит отметить, что увеличение внеклеточной концентрации кальция способствует секреции С-клетками не только КТ, но и серотонина. Этот биогенный амин играет здесь ту же роль, что и в других клетках нейроэндокринной системы — является «межклеточной сигнальной молекулой» между тироцитами и С-клеткам. На мембране парафолликулярных клеток экспрессируются серотониновые рецепторы (5-НТ-рецепторы). Образуя комплексы с рецепторами, серотонин способен усиливать метаболизм фосфоинозитидов и способствовать росту содержания кальция в парафолликулярных клетках. В эксперименте Tamir и соавт. представлена последовательность обмена серотонина в клетках ЩЖ. В первые окситриптофан (предшественник серотонина) поглощается С-клетками, где декарбоксилируется. Образовавшийся серотонин присоединяется к кальцитониновым гранулам и, высвобождаясь из С-клеток, поступает в тироциты [25].

ДРУГИЕ ПЕПТИДЫ СЕМЕЙСТВА КАЛЬЦИТОНИНА

Семейство кальцитонина включает группу пептидных гормонов, структурно схожих с КТ: α и β CGRP, амилин, адреномедуллин и интермедин [36].

CGRP или кокальцигенин — убиквитарный белок, который синтезируется многими нейроэндокринными клетками различной локализации. CGRP был наиболее изучен как нейропептид, учитывая его обильную экспрессию в сенсорных нейронах, но он также экспрессируется в ненейрональных клетках. Среди таких источников CGRP — С-клетки щитовидной железы, эпителий легких и дыхательных путей, эндокринные клетки слизистой оболочки тонкого кишечника, хромаффинные клетки надпочечников, клетки поджелудочной железы и клетки Меркеля в коже. Биологическое значение ненейронального CGRP неясно. Маловероятно, что CGRP обладает значительной эндокринной активностью, с учетом его довольно быстрой деградации в плазме крови человека. Отмечается, что уровень CGRP в плазме крови повышается при определенных условиях, включая сепсис и беременность [37]. CGRP является мощным вазодилататором периферических и церебральных кровеносных сосудов [38]. Он играет важную роль при нейрогенном воспалении — вызывает расширение сосудов и способствует экссудации жидкости из кровеносных сосудов. Недавно в ходе молекулярно-генетического исследования делеции генов было выявлено, что CGRP является важным физиологическим регулятором костеобразования, влияющим на активность остеобластов [39].

CGRP часто экспрессируется в МРЩЖ, в связи с чем была предпринята попытка измерения CGRP в плазме в качестве дополнительного маркера МРЩЖ. Впоследствии было обнаружено, что изменение данного маркера не имеет преимуществ по сравнению с измерениями КТ при мониторинге прогрессирования заболевания [40]. Так, в исследовании Pacini и соавт. у 18 пациентов с МРЩЖ в неопластической (первичной или метастатической) ткани ИГХ-методом и в плазме крови методом радиоиммуноанализа иммунореактивность КТ была обнаружена в 100% первичных и метастатических МРЩЖ, в то время как CGRP экспрессировался в 66% первичных опухолей и в 73% метастазов [40]. По данным литературы, обнаружена экспрессия данного пептида нейроэндокринной опухолью ЩЖ С-клеточного происхождения (кальцитонин-негативный МРЩЖ) [41–44].

Амилин (AM) — это полипептидный гормон, который вырабатывается преимущественно β-клетками поджелудочной железы, в меньшей степени в легких, трахее, задних корешковых ганглиях, центральной нервной системе. Он обладает аноректическими свойствами, участвует в физиологическом контроле эвакуаторной функции желудка. Также был выявлен его противоязвенный эффект, вероятно, связанный со стимуляцией высвобождения соматостатина, угнетения секреции гистамина и соляной кислоты. Стимулируя пролиферацию остеобластов и угнетая — остеокластов, АМ снижает уровень кальция в крови (за счет прямого влияния на захват кальция костной тканью) [45].

АМ составляет основу амилоидных накоплений и обозначается как IAPP (Islet amyloid polypeptide) и, вполне вероятно, связан с амилоидозом стромы при МРЩЖ, что подтверждается выявлением его экспрессии в клетках на уровне пептидов. В работе Alevizaki и соавт. сообщается, что мРНК IAPP экспрессируется на уровне белков в крупных опухолях МРЩЖ (>2,8 см), а также в некоторых метастатических лимфатических узлах. Механизмы/факторы, участвующие в активации *IAPP*-гена и экспрессии IAPP-пептида в тканях МРЩЖ, до сих пор неизвестны.

Выдвинуто предположение, что это может быть связано с факторами транскрипции, участвующими в регуляции генов КТ и IAPP. При этом необходимо отменить отсутствие корреляции между секрециями IAPP и кальцитонина в МРЩЖ [46].

Адреномедуллин (АДМ) обнаруживается преимущественно в сердечно-сосудистой системе (непосредственно в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки), мозговом веществе надпочечников, а также в легких, почках, печени, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и в ЦНС [47]. Уровень АДМ в сыворотке крови человека в норме составляет от 10 до 30 пг/мл [48–50]. Повышенный уровень АДМ в сыворотке крови ассоциируется с такими заболеваниями, как хроническая сердечная недостаточность (~50 пг/мл) и сепсис (~33-500 пг/мл) [49, 50]. Основными свойствами АДМ являются, в первую очередь, вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукции ангиогенеза и др. Было также выявлено, что АДМ и его рецепторы экспрессируются во многих типах злокачественных опухолей и обычно ассоциируются с худшим прогнозом. АДМ и его рецепторы секретируются и экспрессируются не только раковыми клетками, но и стромальными клетками, включая раково-ассоциированные фибробласты (CAFs), опухоль-ассоциированные макрофаги и тучные клетки. Частично через экспрессию АДМ и активацию его рецепторов происходят взаимодействия между раковыми и стромальными клетками, что приводит к изменению микроокружения опухоли. Было показано, что в результате повышения концентрации АДМ происходит пролиферация некоторых раковых клеток *in vitro* и *in vivo*. АДМ позволяет раковым клеткам избегать апоптоза путем повышения регуляции NF-κB и др. Также было показано, что АДМ активирует молекулы, связанные с инвазией и миграцией опухолевых клеток, включая повышение уровня интегринов α5β1 и фосфорилирование FAK и паксиллина. Эти факторы приводят приобретению раковыми клетками таких свойств, как инвазивность и способность метастазирования [51, 52].

Антагонисты АДМ используются при лечении различных видов рака, включая меланому, рак поджелудочной железы, молочной железы, яичников, почек и мезотелиомы. Известно, что антагонисты АДМ оказывают противоопухолевое действие, снижая пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, лимфангиогенез, проопухолевую дифференцировку макрофагов и пролиферации миеломоноцитарных клеток [51, 52]. Однако на сегодняшний день не изучена роль АДМ в биологии МРЩЖ, а также отсутствуют данные о механизмах, регулирующих экспрессию и функцию АДМ-рецепторов, хотя они представляют собой большой интерес при поиске новых вариантов противоопухолевой терапии при МРЩЖ.

Интермедин (адреномедуллин 2) еще один представитель семейства кальцитонина, который экспрессируется в различных тканях, таких как мозг, сердце, почки, печень, легкие, слюнные, щитовидная и поджелудочная железы и др. [53]. Его экспрессия в плазме крови относительно невелика, ее уровень составляет от 100 до 200 пг/мл [54, 55]. Как потенциальный сосудистый регулятор, интермедин играет важную роль в регулировании системной гемодинамики и электролитного баланса, а также в защите от ишемического повреждения и окислительного стресса. Повышенная проницаемость сосудов и цитокиновый шторм — две типичные патологические характеристики сепсиса. Xiao и соавт. обнаружили, что интермедин может обеспечить защиту от повреждения органов, вызванного повышенной проницаемостью сосудов и воспалительной реакцией, увеличивая транспорт кислорода, улучшая перфузию тканей и повышая сократительную способность миокарда, а также снижает экспрессию основных факторов воспаления при сепсисе (интерлейкин —1β) [56].

Впервые в 2008 г. было установлено, что уровень экспрессии интермедина повышен у пациентов с опухолями надпочечников [57]. Впоследствии было обнаружено, что по мере увеличения злокачественности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) экспрессия интермедина также возрастает. Примечательно, что данный пептид преимущественно обнаруживается вблизи кровеносных сосудов опухоли [58]. Так, в исследовании Wang и соавт. показано, что интермедин может регулировать экспрессию рецепторного комплекса CLR и β-аррестина1/Src, способствуя их транслокации в цитоплазму для активации сигнального пути ERK1/2. Эта активация может способствовать созреванию опухолевых кровеносных сосудов и улучшению перфузии крови. В работе Xiao и соавт. продемонстрировано, что интермедин стимулирует метастазирование и инвазию ГЦК через активацию сигнального каскада ERK1/2-EGR1/DDIT3 [59]. Исследования показали, что данный пептид увеличивает синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора VEGF-2 (VEGFR-2) [60]. IMD может напрямую активировать фосфорилирование VEGFR-2 через CGRP-рецепторы или AM-рецепторы, обеспечивая дополнительный механизм про-ангиогенеза [61]. Кроме того, Lu и соавт. сообщили, что уровень интермедина в периферической крови пациентов с раком молочной железы был значительно выше по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с более низкой 5-летней и общей выживаемостью, а также с повышенной частотой рецидивов [62].

На сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, посвященных экспрессии интермедина и его рецепторов в клетках ЩЖ. В работе Nagasaki и соавт. была выявлена экспрессия интермедина как в нормальной ткани ЩЖ, так и при болезни Грейвса. Однако между этими состояниями наблюдались различия в иммунореактивном статусе. В нормальной ЩЖ иммунореактивность к интермедину была преимущественно ограничена фолликулярными клетками, активирующимися под воздействием тиреотропного гормона. При болезни Грейвса иммунореактивность носила более диффузный характер, что может указывать на особенности патологического процесса [63]. На сегодняшний день роль данного пептида в течении злокачественных опухолей ЩЖ не исследовалась.

Рецепторы пептидов семейства кальцитонина представляют собой два трансмембранных рецептора, связанных с G-белком: рецептор кальцитонина (CTR) и рецептор, подобный рецептору кальцитонина (CLR), которые могут димеризоваться с тремя различными одиночными трансмембранными белками, относящимися к семейству RAMP. Данные рецепторы обнаруживаются в костях, почках, центральной нервной системе, клетках

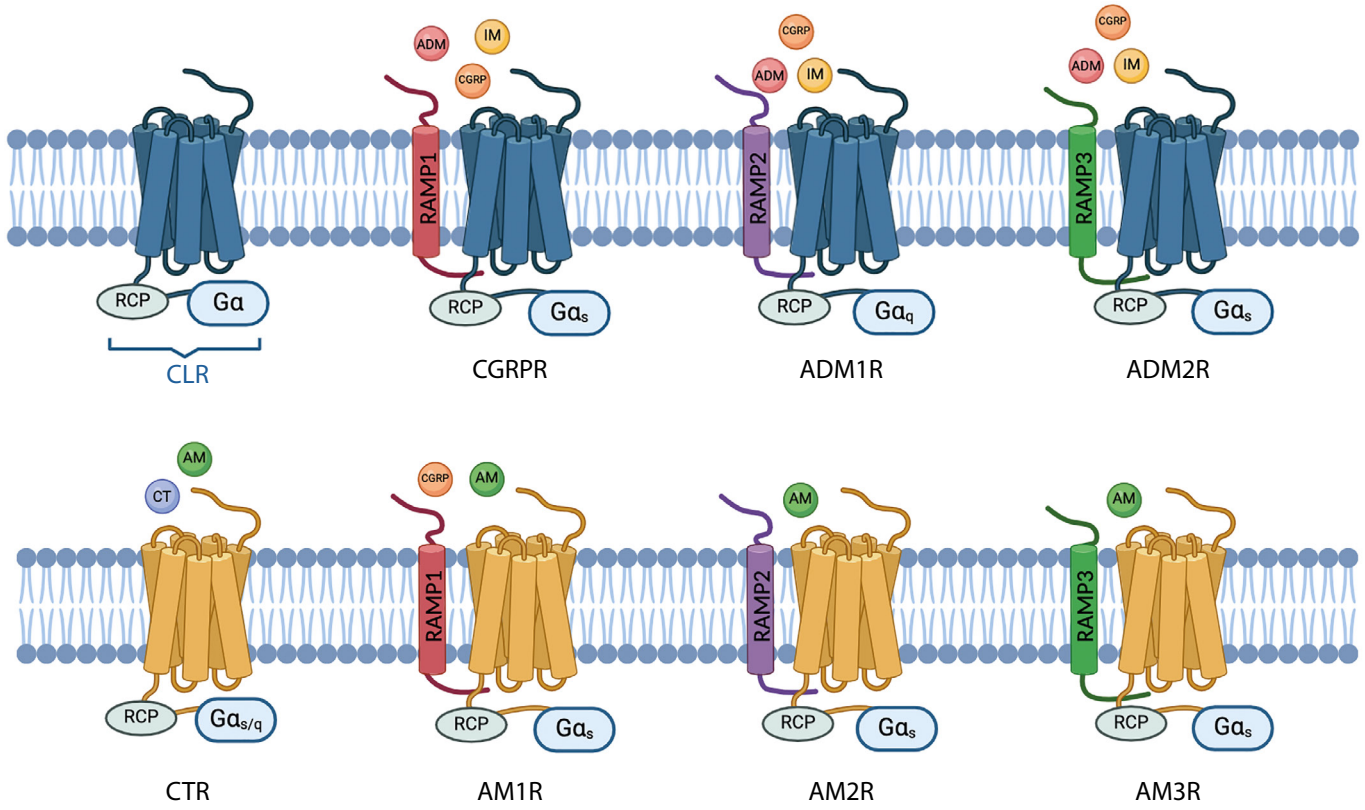


Рисунок 3. Рецепторы семейства кальцитонина, лиганды и их аффинность.

Лиганды (пептидные гормоны) обозначены сферами (близость к рецептору демонстрирует их относительную силу воздействия — чем ближе к сайту связывания рецептора, тем больше аффинность). ADM — адреномедуллин; AD1MR — рецептор адреномедуллина-1; AD1MR — рецептор адреномедуллина-2 (интермедина); AM — амилин; AM1R — рецептор амилина-1; AM2R — рецептор амилина-2; AM3R — рецептор амилина-3; CGRP — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; CGRPR — рецептор кальцитонин ген-ассоциированного пептида; CLR — рецептор, подобный рецептору кальцитонина; CT — кальцитонин; CTR — рецептор кальцитонина; Gα — альфа субъединица G-белка; RAMP1, 2, 3 — трансмембранные белки, относящиеся к семейству RAMP 1, 2, 3 типа; RCP — рецептор-связанный белое (receptor coupling protein). Изображение создано в программе Biorender.com.

желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринных клетках легких [64]. Существуют сплайс-варианты рецептора CTR (в зависимости от RAMP); они, в свою очередь, приводят к появлению вариантов рецептора амилина 1, 2, 3 типа (AM1R, AM2R, AM3R). В свою очередь существует два рецептора ADM — рецептор адреномедуллина-1 (ADM1R) и рецептор адреномедуллина-2 (ADM2R), которые образованы гетеромерами CLR/RAMP2 и CLR/RAMP3 соответственно. CLR/RAMP1 образует рецептор CGRP (CGRPR), с которым AM связывается слабее, чем с ADM1R и ADM2R. Рецепторы и их лиганды представлены на рис. 3. Дисрегуляция работы ADM1R и ADM2R может привести к каскаду взаимодействий между раковыми и стромальными клетками, что приводит к модуляции микросреды, развивающей опухоли [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выработка и секреция КТ в ответ на повышение уровня кальция в сыворотке крови остается единственной четко определенной ролью С-клетки ЩЖ. Конкретная привязка С-клетки к происхождению МРЩЖ послужила основным стимулом для понимания биологии этой клетки. К сожалению, мало что известно о других возможных физиологических ролях С-клетки и механизмах, лежащих в основе ее принадлежности к RET-опосредованному онкогенезу. Последние фундаментальные исследования поставили под сомнение происхождение данных клеток, при этом еще раз подчеркнули тесную взаимосвязь с фолликулярным эпителием, имеющим иной гистогенез.

Продолжается поиск предикторов течения заболевания, а также маркеров ответа на лечение. Несмотря на агрессивность этой формы рака ЩЖ, встречаются и индолентные случаи заболевания. Особенно важным представляется проведение комплексной оценки биологии и характера агрессивности МРЩЖ, включающей анализ не только морфологических и иммуногистохимических характеристик, но и молекулярно-генетических маркеров опухоли. С учетом многообразия клинических форм МРЩЖ представляется перспективным исследование характера и степени секреции предшественников КТ, а также ряда других гормонов семейства КТ. На данный момент проведено лишь ограниченное количество исследований, что не позволяет сделать однозначные выводы. В клинической практике корреляция между опухолевой нагрузкой и уровнем базального КТ не всегда наблюдается. Причины этого явления остаются не до конца понятными. Возможно, это связано с вариабельностью биологического поведения опухоли, различиями в секреции предшественников КТ или влиянием других факторов, которые пока не были учтены. Неясно, почему у некоторых пациентов с минимальной опухолевой массой могут наблюдаться высокие уровни КТ, в то время как у других, даже при значительной опухолевой нагрузке, уровни этого гормона остаются

относительно низкими. Это указывает на необходимость дальнейших исследований, направленных на выявление дополнительных маркеров и факторов, которые могли бы улучшить прогнозирование течения заболевания и эффективность его лечения.

Проведенные исследования позволяют предположить, что пептиды семейства кальцитонина могут играть значимую роль в прогрессировании различных злокачественных новообразований, способствуя выживанию и инвазии раковых клеток. Тем не менее дальнейшие исследования необходимы для более точного выяснения механизмов их участия в опухолевом процессе, в частности при МРЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант №075-15-2022-310 от 20 апреля 2022 г.)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Baber EC. XXI. Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1876;166:557-568. doi: https://doi.org/10.1098/rstl.1876.0021
2. Nonidez JF. The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. 1932;49(3):479-505. doi: https://doi.org/10.1002/aja.1000490307
3. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т.68. — №6. — С.49-55. [Lychkova AE. Nervous regulation of thyroid function. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(6):49-55. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.15690/vramn.v68i6.673
4. Pearse AG. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid 'C' cells, and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*. 1966;211(5049):598-600. doi: https://doi.org/10.1038/211598a0
5. Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):79-93. doi: https://doi.org/10.1159/00044733
6. Grevellec A, Tucker AS. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(3):325-332. doi: https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022
7. Das SS, Mishra S, Kaul JM. Development of Parafollicular Cells and their Relationship with Developing Thyroid Follicles in Human Foetuses. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):AC01-AC04. doi: https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26211.10225
8. Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian thyroid C cells. *Dev Dyn*. 2016;245(3):323-341. doi: https://doi.org/10.1002/dvdy.24377
9. Russo AF, Clark MS, Durham PL. Thyroid parafollicular cells. An accessible model for the study of serotonergic neurons. *Mol Neurobiol*. 1996;13(3):257-276. doi: https://doi.org/10.1007/BF02740626
10. Adams A, Mankad K, Offiah C, Childs L. Branchial cleft anomalies: a pictorial review of embryological development and spectrum of imaging findings. *Insights Imaging*. 2016;7(1):69-76. doi: https://doi.org/10.1007/s13244-015-0454-5
11. Pueblitz S, Weinberg AG, Albores-Saavedra J. Thyroid C cells in the DiGeorge anomaly: a quantitative study. *Pediatr Pathol*. 1993;13(4):463-473. doi: https://doi.org/10.3109/15513819309048236
12. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004;25(5):722-746. doi: https://doi.org/10.1210/er.2003-0028
13. Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;66:307-356. doi: https://doi.org/10.1016/s0079-6603(00)66033-6
14. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat Genet*. 1998;19(1):87-90. doi: https://doi.org/10.1038/ng0598-87
15. Meunier D, Aubin J, Jeannotte L. Perturbed thyroid morphology and transient hypothyroidism symptoms in Hoxa5 mutant mice. *Dev Dyn*. 2003;227(3):367-378. doi: https://doi.org/10.1002/dvdy.10325
16. Kusakabe T, Hoshi N, Kimura S. Origin of the ultimobranchial body cyst: T/ebp/Nkx2.1 expression is required for development and fusion of the ultimobranchial body to the thyroid. *Dev Dyn*. 2006;235(5):1300-1309. doi: https://doi.org/10.1002/dvdy.20655
17. Johansson E, Andersson L, Örnros J, et al. Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. *Development*. 2015;142(20):3519-3528. doi: https://doi.org/10.1242/dev.126581
18. Gimenez-Roqueplo AP, Robledo M, Dahia PLM. Update on the genetics of paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4):e220373. doi: https://doi.org/10.1530/ERC-22-0373
19. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development*. 1993;119(4):1005-1017. doi: https://doi.org/10.1242/dev.119.4.1005
20. Hibi Y, Ohye T, Ogawa K, et al. A MEN2A family with two asymptomatic carriers affected by unilateral renal agenesis. *Endocr J*. 2014;61(1):19-23. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0335
21. Jha S, Simonds WF. Molecular and Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Rev*. 2023;44(5):779-818. doi: https://doi.org/10.1210/endrev/bnad009
22. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(7):931-940. doi: https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.7.931
23. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev*. 1996;17(5):533-585. doi: https://doi.org/10.1210/edrv-17-5-533
24. Ali-Rachedi A, Varndell IM, Facer P, et al. Immunocytochemical localisation of katacalcin, a calcium-lowering hormone cleaved from the human calcitonin precursor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(3):680-682. doi: https://doi.org/10.1210/jcem-57-3-680
25. Tamir H, Hsiung SC, Yu PY, et al. Serotonergic signalling between thyroid cells: protein kinase C and 5-HT2 receptors in the secretion and action of serotonin. *Synapse*. 1992;12(2):155-168. doi: https://doi.org/10.1002/syn.890120209
26. Raue F, Zink A, Scherübl H. Regulation of calcitonin secretion in vitro. *Horm Metab Res*. 1993;25(9):473-476. doi: https://doi.org/10.1055/s-2007-1002152
27. Zink A, Scherubl H, Raue F, Ziegler R. Somatostatin acts via a pertussis toxin-sensitive mechanism on calcitonin secretion in C-cells. *Henry Ford Hosp Med J*. 1992;40(3-4):289-292
28. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1981;304(5):269-278. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM198101293040505
29. Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, et al. Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens. *Lancet*. 1981;1(8222):693-695. doi: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91973-5
30. Catherwood BD, Onishi T, Deftos LJ. Effect of estrogens and phosphorus depletion on plasma calcitonin in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1983;35(4-5):502-507. doi: https://doi.org/10.1007/BF02405084
31. Zabel M. Parafollicular cells of the rat thyroid gland after treatment with vitamin D. *Acta Anat (Basel)*. 1984;118(1):18-22. doi: https://doi.org/10.1159/000145816
32. Fernández-Santos JM, Utrilla JC, Conde E, Hevia A, Loda M, Martín-Lacave I. Decrease in calcitonin and parathyroid hormone mRNA levels and hormone secretion under long-term hypervitaminosis D3 in rats. *Histol Histopathol*. 2001;16(2):407-414. doi: https://doi.org/10.14670/HH-16.407

33. Deftos LJ, Weisman MH, Williams GW, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med*. 1980;302(24):1351-1353. doi: https://doi.org/10.1056/NEJM198006123022407
34. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2017. — №2. — С.38–46. [Akhpolova VO, Brin VB. Calcium exchange and its hormonal regulation. *Zurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2017;2:38–46. (In Russ).]
35. Maleitzke T, Hildebrandt A, Dietrich T, et al. The calcitonin receptor protects against bone loss and excessive inflammation in collagen antibody-induced arthritis. *iScience*. 2021;25(1):103689. doi: https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103689
36. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018;175(1):3-17. doi: https://doi.org/10.1111/bph.14075
37. Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1565-1644. doi: https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021
38. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор) // *Междунар. неврол. журн.; МНЖ*. — 2018. — №2 (96). — С.38–44. [Dubenko OYe. Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review). *International neurological journal*. 2018;2 (96):38–44. In Russ).] doi: https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481
39. Lerner UH. Deletions of genes encoding calcitonin/alpha-CGRP, amylin and calcitonin receptor have given new and unexpected insights into the function of calcitonin receptors and calcitonin receptor-like receptors in bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(1):87-95
40. Pacini F, Fugazzola L, Basolo F, Elisei R, Pinchera A. Expression of calcitonin gene-related peptide in medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(7):539-542. doi: https://doi.org/10.1007/BF03348802
41. Nakazawa T, Cameselle-Teijeiro J, Vinagre J, et al. C-cell-derived calcitonin-free neuroendocrine carcinoma of the thyroid: the diagnostic importance of CGRP immunoreactivity. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(6):530-535. doi: https://doi.org/10.1177/1066896914525228
42. Parmer M, Milan S, Torabi A. Calcitonin-Negative Neuroendocrine Tumor of the Thyroid. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(2):191-194. doi: https://doi.org/10.1177/1066896916670989
43. Kasajima A, Cameselle-Teijeiro J, Loidi L, et al. A Calcitonin Non-producing Neuroendocrine Tumor of the Thyroid Gland. *Endocr Pathol*. 2016;27(4):325-331. doi: https://doi.org/10.1007/s12022-016-9416-9
44. Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, Surks MI. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):337-341. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-3095
45. Волков В.П. Новые панкреатические гормоны: амилин (обзор литературы) // *Universum:* медицина и фармакология*:* электрон. научн. журн. — 2014. — № 11 (12). [Volkov VP. Novy`e pankreaticheskie gormony`: amilin (obzor literatury`). *Universum: medicina i farmakologiya: e`lektron. nauchn. zhurn*. 2014;11(12). In Russ.).] Доступно по: https://7universum.com/ru/med/archive/item/1721
46. Alevizaki M, Grigorakis SI, Tseleni-Balafouta S, et al. High plasma amylin/islet amyloid polypeptide levels in patients with residual medullary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(5):585-589. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1450585
47. Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):719-726. doi: https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2241
48. Kohno M, Hanehira T, Kano H, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27(1):102-107. doi: https://doi.org/10.1161/01.hyp.27.1.102
49. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(3):286-289. doi: https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.286
50. Chen YX, Li CS. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2013;31(7):1017-1021. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017
51. Jailani ABA, Bigos KJA, Avgoustou P, et al. Targeting the adrenomedullin-2 receptor for the discovery and development of novel anti-cancer agents. *Expert Opin Drug Discov*. 2022;17(8):839-848. doi: https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2090541
52. Fischer JP, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin - Current perspective on a peptide hormone with significant therapeutic potential. *Peptides*. 2020;131:170347. doi: https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170347
53. Yang Z, Li H, Wu P, et al. Multi-biological functions of intermedin in diseases. *Front Physiol*. 2023;14:1233073. doi: https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1233073
54. García-Ponce A, Chánez Paredes S, Castro Ochoa KF, Schnoor M. Regulation of endothelial and epithelial barrier functions by peptide hormones of the adrenomedullin family. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1228439. doi: https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1228439
55. DHay DL, Walker CS, Poyner DR. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges. *Endocr Relat Cancer*. 2010;18(1):C1-C14. doi: https://doi.org/10.1677/ERC-10-0244
56. Xiao F, Wang D, Kong L, et al. Intermedin protects against sepsis by concurrently re-establishing the endothelial barrier and alleviating inflammatory responses. *Nat Commun*. 2018;9(1):2644. doi: https://doi.org/10.1038/s41467-018-05062-2
57. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Expression of adrenomedullin 2/intermedin in human adrenal tumors and attached non-neoplastic adrenal tissues. *J Endocrinol*. 2008;198(1):175-183. doi: https://doi.org/10.1677/JOE-08-0103
58. Guo X, Schmitz JC, Kenney BC, Uchio EM, Kulkarni S, Cha CH. Intermedin is overexpressed in hepatocellular carcinoma and regulates cell proliferation and survival. *Cancer Sci*. 2012;103(8):1474-1480. doi: https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02341.x
59. Xiao F, Li H, Feng Z, et al. Intermedin facilitates hepatocellular carcinoma cell survival and invasion via ERK1/2-EGR1/DDIT3 signaling cascade. *Sci Rep*. 2021;11(1):488. doi: https://doi.org/10.1038/s41598-020-80066-x
60. Smith RS Jr, Gao L, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Intermedin is a new angiogenic growth factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(3):H1040-H1047. doi: https://doi.org/10.1152/ajpheart.00404.2009
61. Cai Y, Xu MJ, Teng X, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein. *Cardiovasc Res*. 2010;85(4):864-873. doi: https://doi.org/10.1093/cvr/cvp366
62. Lu YM, Zhong JB, Wang HY, Yu XF, Li ZQ. The prognostic value of intermedin in patients with breast cancer. *Dis Markers*. 2015;2015:862158. doi: https://doi.org/10.1155/2015/862158
63. Nagasaki S, Fukui M, Asano S, et al. Induction of adrenomedullin 2/intermedin expression by thyroid stimulating hormone in thyroid. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;395(1-2):32-40. doi: https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.008
64. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007;4(2):117-122

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия**, к.м.н. [**Anastassia Chevais**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5592-4794; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2122-2297; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekatwrina@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [**Konstantin Yu. Slashchuk**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3220-2438; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com
Эбзеева Аминат Канаматовна [**Aminat K. Ebzeeva**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3951-4338;
e-mail: ebzeeva3007@gmail.com
Вихирева Ксения Денисовна, студент [**Ksenya D. Vikhireva**, student]; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-1713-0314;
e-mail: kseniya.vikhireva@gmail.com
Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [**Dmitry G. Beltsevich**, MD, PhD];
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7098-4584; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.11.2024. Рукопись одобрена: 24.12.2024. Received: 18.11.2024. Accepted: 24.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бондаренко Е.В., Слащук К.Ю., Эбзеева А.К., Вихирева К.Д., Бельцевич Д.Г. Семейство кальцитонина и эмбриологическое происхождение С-клеток. Обзор литературы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 4-13. doi: https://doi.org/10.14341/ket12805

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Bondarenko EV, Slashchuk KYu, Ebzeeva AK, Vikhireva KD, Beltsevich DG. C-cells embriology and calcitonin/CGRP family of peptides. Literature review. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3): 4-13. doi: https://doi.org/10.14341/ket12805

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРЕДИКТОРАХ ПРОГРЕССИИ ПАПИЛЛЯРНОЙ МИКРОКАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© А.В. Дзодзаева[1]*, Е.В. Бондаренко[1], М.А. Терехова[1], А.В. Ванушко[2], В.Э. Ванушко[1], Е.А. Трошина[1]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия
[2]Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы (ПМЩЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ), характеризуется малым размером и как правило благоприятным прогнозом. Увеличение частоты выявляемости ПМЩЖ связано с совершенствованием высокоточных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Диагностические подходы включают использование системы EU-TIRADS и Bethesda для оценки риска, а также анализ молекулярных маркеров, таких как мутации в генах BRAF и перспективные исследования роли микроРНК в прогнозировании опухолевой прогрессии. Оптимальное ведение пациентов с ПМЩЖ требует индивидуализации терапевтических стратегий, ввиду различий в прогрессии заболевания. В статье проанализированы современные методы диагностики и лечения ПМЩЖ, включая использование молекулярно-генетических маркеров, минимально инвазивных технологий и стратегии активного наблюдения, с акцентом на индивидуальный подход к прогнозированию и терапии заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; папиллярный рак; микрокарцинома; микроРНК; активное наблюдение.

CURRENT UNDERSTANDING OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREDICTORS OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA PROGRESSION

© Aria V. Dzodzaeva[1]*, Ekaterina V. Bondarenko[1], Maria A. Terekhova[1], Aleksandra V. Vanushko[2], Vladimir E. Vanushko[1], Ekaterina A. Troshina[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Gland (PMTC) is the most common type of malignant thyroid neoplasm, characterized by its small size and generally favorable prognosis. The increased detection rate of PMTC is associated with advancements in high-precision diagnostic methods such as ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. Diagnostic approaches include the use of the EU-TIRADS and Bethesda systems for risk assessment, as well as the analysis of molecular markers, such as BRAF gene mutations and promising studies on the role of microRNAs in predicting tumor progression.

Optimal management of patients with PMTC requires an individualized therapeutic approach due to differences in disease progression. This article analyzes current diagnostic and treatment methods for PMTC, including the use of molecular-genetic markers, minimally invasive technologies, and active surveillance strategies, with an emphasis on a personalized approach to prognosis and therapy.

KEYWORDS: thyroid gland; papillary carcinoma; microcarcinoma; microRNA; active surveillance.

ВВЕДЕНИЕ

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием щитовидной железы (ЩЖ). Всемирная организация здравоохранения в классификации эндокринных и нейроэндокринных органов от 2022 г., описывает более чем 10 подтипов ПРЩЖ. В последней классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей, представленной Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г., выделено более 10 подтипов ПРЩЖ, среди которых особое место занимает папиллярная микрокарцинома щитовидной железы (ПМЩЖ), составляющая более 50% всех диагностируемых образований [1]. Основной особенностью ПМЩЖ является ее небольшой размер (менее 1 см) и, как правило, низкий уровень агрессивности.

В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение частоты выявления ПМЩЖ. Связано это в первую очередь с развитием высокоточных диагностических технологий и методов, таких как УЗИ и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), позволяющих достичь значимой чувствительности и специфичности при выявлении новообразований ЩЖ [2]. Данная тенденция

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 16.12.2024. Accepted: 14.01.2025.
CC BY NC ND

также связана с изменением подходов к плановым обследованиям, при которых особое внимание уделяется профилактическим осмотрам и раннему выявлению патологий как со стороны медицинских специалистов, так и со стороны пациентов, повышающих уровень ответственности за собственное здоровье.

Обзор современной литературы посвящен диагностике, лечению и прогностическим факторам ПМЩЖ. В нем также рассмотрены новые подходы к терапии, в том числе минимально инвазивные методы и активное наблюдение.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИАГНОСТИКА ПМЩЖ

С учетом вышеприведенных данных о значительном увеличении выявляемости ПМЩЖ в последние годы, особенно в странах с активными программами скрининга, возникает необходимость в детальном изучении факторов, способствующих росту распространенности этого заболевания. Внедрение современных методов визуализации, таких как высокочастотное ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), позволяет значительно повысить чувствительность диагностики, что особенно заметно в странах с высокоразвитыми системами здравоохранения, таких как Южная Корея и США. Результаты ряда масштабных эпидемиологических исследований подтверждают эту тенденцию [3, 1]. В странах Европейского Союза, включая Италию, также наблюдается рост диагностируемых случаев ПМЩЖ, что связывают с внедрением передовых диагностических технологий, обеспечивающих более точное выявление патологии на ранних стадиях [4]. В России также зафиксировано значительное увеличение числа выявленных случаев рака щитовидной железы, в том числе ПМЩЖ, что, вероятно, отражает как совершенствование диагностической базы, так и увеличение внимания к проблеме на уровне системы здравоохранения. Анализ эпидемиологических данных указывает на то, что средний возраст пациентов с ПМЩЖ составляет 54 года, при этом стандартизированный показатель заболеваемости достигает 138 случаев на 100 тысяч человек [4].

Выявляемость микрокарциномы ЩЖ в последние годы значительно увеличилась в связи с совершенствованием диагностических подходов и варьируется в зависимости от региона, методов диагностики и распространенности программ скрининга.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Учитывая небольшие размеры, ПМЩЖ как правило протекает бессимптомно и обнаруживается случайно либо во время УЗИ ЩЖ, либо с помощью визуализационных методов, прицельно не направленных на щитовидную железу вовсе — например, МРТ шеи. Значимая часть ПМЩЖ обнаруживается после хирургических вмешательств, выполненных по поводу других заболеваний ЩЖ. Результаты многочисленных исследований подтверждают как благоприятный прогноз для большинства пациентов с ПМЩЖ, так и отсутствие необходимости радикального хирургического лечения в подавляющем числе случаев [5].

Несмотря на малые размеры опухоли при ПМЩЖ, в редких случаях пациентам удается самостоятельно обнаружить узловые образования ЩЖ при пальпации [6]. Как правило при наличии агрессивных форм ПМЩЖ возможно увеличение шейных лимфатических узлов, вероятно отражающее метастатическое поражение этих структур [7]. Агрессивные проявления опухоли, такие как инвазия капсулы ЩЖ и прорастание в окружающие анатомические структуры, могут привести к клинически значимым симптомам, включая парез гортани и нарушения функций близлежащих органов [8].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ИХ РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ПМЩЖ

Более чем у 67% здоровых людей с помощью УЗИ возможно обнаружить образования ЩЖ [9]. Из них 10–15% оказываются злокачественными по результатам морфологического анализа, выполненного после операции, что подчеркивает важность точной диагностики злокачественного потенциала на этапе до хирургического вмешательства [10]. Система классификации TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), разработанная в 2009 г., помогает оценивать ультразвуковые признаки злокачественности узлов ЩЖ [11]. В 2017 г. Европейская ассоциация щитовидной железы представила обновленную версию этой системы — EU-TIRADS [12]. В рамках данной классификации учитываются такие ультразвуковые параметры, как форма узла, его края, эхогенность, структура, наличие кальцинатов и других гиперэхогенных включений. Узлам присваивается категория от 1 до 5, отражающая увеличивающийся риск злокачественности. Данная система показала эффективность, однако различия в описании результатов УЗИ между медицинскими учреждениями и специалистами могут снижать точность метода [13].

ТАБ с последующим цитологическим исследованием является ключевым методом дифференциальной диагностики ПМЩЖ. Согласно многочисленным исследованиям [14, 15], этот метод позволяет с высокой точностью выявить клетки, характерные для злокачественного образования, и провести цитоморфологический анализ для определения прогноза заболевания.

Одним из основных направлений современных исследований стало выявление цитологических предикторов агрессивности ПМЩЖ, позволяющих более точно прогнозировать поведение опухоли и подбирать персонализированные схемы лечения [16].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Анализ результатов аутопсий и гистологических исследований операционного материала ЩЖ, удаленной по поводу неопухолевой патологии, показал, что ПМЩЖ обнаруживается примерно у трети взрослых людей [17]. Эти данные подчеркивают частую встречаемость бессимптомного течения ПМЩЖ и, следовательно, необходимость индивидуализированного подхода к выбору хирургической тактики.

Основным методом лечения ПМЩЖ по-прежнему остается хирургическое вмешательство, оптимальный

объем которого выступает предметом дискуссий. По данным исследования Bi и Zhang и соавт. [1], выбор между тотальной тиреоидэктомией и гемитиреоидэктомией зависит от множества факторов, в том числе включающих предполагаемую агрессивность опухоли и соматическое состояние пациента. Считается, что долгосрочная выживаемость без рецидивов незначительно выше при тиреоидэктомии (*P*=0,003), однако выше и риск послеоперационных осложнений (*P*=0,009), таких как повреждение возвратного гортанного нерва и гипокальциемия.

Результаты метаанализа [18] показали, что у пациентов, перенесших гемитиреоидэктомию (ГТ), подобные осложнения наблюдались реже, чем у перенесших тотальную тиреоидэктомию (ТТ): временный парез гортани (3,3% против 4,5%), временный гипопаратиреоз (2,2% против 21,3%) и постоянный гипопаратиреоз (0% против 1,8%). Однако рецидив ПМЩЖ контралатеральной доли составил 2,3% в группе ГТ, тогда как в группе ТТ не наблюдался. Также при ГТ отмечалась более высокая общая частота рецидивов (3,8% против 1,0%) — данных за превалирующую частоту рецидивов в ложе ЩЖ или на шее не было получено. Таким образом, результаты метаанализа не позволяют сделать однозначный выбор между ГТ и ТТ, поэтому с целью минимизации рисков и улучшения прогноза объем оперативного вмешательства должен основываться на клинических характеристиках опухоли и общем состоянии пациента, расположения образования, риска осложнений.

Мультифокальность ПМЩЖ также является важным фактором, влияющим на выбор хирургической тактики. Как показывает исследование So и соавт. [19], у пациентов с мультифокальными поражениями ЩЖ чаще наблюдается метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Мультифокальные ПМЩЖ были обнаружены у 100 из 277 пациентов (36,1%), а среднее количество опухолей у каждого пациента составило 1,6±1,1. Обнаруженные опухолевые очаги оказались значительно меньше (0,32±0,18 см), чем первичные опухоли (0,63±0,22 см) (*P*<0,001). Значимой связи между размером первичной опухоли и увеличением риска формирования контралатеральных опухолей найдено не было, однако большее количество опухолевых образований в одной доле ЩЖ увеличивало этот риск: 18,8% — при единичном опухолевом очаге, 30,2% — при 2 опухолевых очагах и 46,2% — при 3 или более опухолевых очагах в одной доле. Чувствительность предоперационного УЗИ несколько различалась и составила 42,7% для мультифокальных опухолей и 49,0% — для двусторонних опухолей.

Однако данные других работ, таких как исследование Nagaoka и соавт. [20], указывают на отсутствие значительных различий между пациентами с уни- и мультифокальной ПМЩЖ в контексте 10-летней скорости увеличения опухоли (11,4% против 14,8%), развития метастазов в шейные лимфатические узлы (1,1% против 2,4%). Многофакторный анализ предикторов прогрессирования показал, что мультифокальность не является значимым фактором риска (коэффициент шансов 1,45; 95% доверительный интервал 0,79–2,54; P=0,22). Это ставит под сомнение необходимость тотальной тиреоидэктомии при мультифокальном типе роста опухоли.

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ

Интерес к минимально инвазивным методам лечения, таким как радиочастотная (РЧА), лазерная (ЛА) и микроволновая (МА) абляции, растет благодаря их эффективности и меньшему числу осложнений.

Farwell и соавт. [21] в своем исследовании отметили, что хирургическое лечение ПМЩЖ занимало больше времени, характеризовалось более длительным периодом госпитализации и являлось более дорогостоящим (все *p*<0,001) в сравнении с РЧА, показавшей высокую эффективность. В группе хирургического лечения наблюдались три осложнения: 2 (2,5%) односторонних пареза гортани и 1 (1,3%) случай стойкого гипопаратиреоза, тогда как в группе РЧА не было зарегистрировано ни одного (*p*=0,095).

ЛАЗЕРНАЯ АБЛЯЦИЯ

ЛА является перспективной альтернативой хирургическому лечению. Ji и соавт. [22] показали, что у большинства из 37 включенных в исследование пациентов с ПМЩЖ после применения ЛА наблюдалось значительное уменьшение размеров опухоли, при этом рецидивы встречались крайне редко. По результатам последнего контрольного визита было отмечено, что у 12 из 37 пациентов (32,4%) не наблюдалось ультразвуковых признаков первичного поражения ЩЖ. У 24 пациентов из 37 (64,9%) изменения, по данным УЗИ, соответствовали рубцовой гиперплазии. У одного пациента (2,7%) через 24 месяца после ЛА были обнаружены метастазы в шейных лимфатических узлах, и ему потребовалось оперативное лечение.

МИКРОВОЛНОВАЯ АБЛЯЦИЯ (МА)

МА является еще одним многообещающим методом лечения ПМЩЖ. В исследовании Yue и соавт. [23] длительность наблюдения после МА составила 37,2±20,9 месяца. Объем опухоли значительно уменьшился с 1,87±1,03 мл сразу после МА до 0,01±0,04 мл при окончательной оценке (P<0,001) со средним коэффициентом уменьшения объема 99,4±2,2%. В 107 случаях (93,9%) удалось достичь полной ремиссии. Спустя 26 месяцев наблюдения у 1 пациента были обнаружены метастазы в шейных лимфатических узлах. После верификации метастазов он успешно прошел дополнительный курс МА. Отдаленных метастазов не наблюдалось. Важно отметить, что МА может быть эффективна для пациентов с унифокальной ПМЩЖ, однако данные по ее результативности ограничены.

Минимально инвазивные методы лечения ПМЩЖ хотя и демонстрируют определенные технические преимущества, представляются нецелесообразными с клинической точки зрения, учитывая характерное для ПМЩЖ стабильное течение и крайне низкий риск прогрессии в большинстве случаев. Ввиду отсутствия значимых признаков агрессивности при данном типе новообразований, использование инвазивных процедур может рассматриваться как неоправданное вмешательство, не приводящее к улучшению долгосрочных исходов, особенно при наличии обоснованных и менее травматичных альтернатив, таких как методика активного наблюдения.

АКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (АН)

Активное наблюдение при ПМЩЖ рассматривается как альтернатива хирургическому вмешательству, особенно в случаях малых опухолей без признаков агрессивного течения и склонности к прогрессии [24, 25]. Основное преимущество данного подхода заключается в его высокой экономической эффективности: как показано в исследованиях Oda и соавт. [26] и Lai и соавт. [27], средние затраты на пациента при использовании АН значительно ниже по сравнению с расходами на проведение хирургического лечения и последующее динамическое наблюдение. Стоимость АН в течение 10 лет составила 1486 долларов на пациента. Стоимость оперативного лечения составила в среднем 6114 долларов на пациента, что в 4,1 раза превышало «общую стоимость» активного наблюдения. Учитывая отличия в стоимости оказания медицинских услуг в разных странах, проведение похожих исследований для конкретных регионов могло бы более точно охарактеризовать экономическую составляющую данного вопроса.

Несмотря на сказанное выше, следует учитывать, что АН на сегодняшний день не является стандартом в большинстве стран, включая Россию, где юридические и регуляторные аспекты данного метода не утверждены.

Кроме того, наряду с экономическими преимуществами, АН может вызывать у пациентов выраженное психологическое напряжение, обусловленное опасениями по поводу возможной прогрессии заболевания. В связи с этим ключевую роль в реализации данного подхода играет информирование пациентов: врачам необходимо детально разъяснять возможные риски и преимущества АН, чтобы минимизировать уровень тревожности и обеспечить оптимальное качество жизни, сохраняя при этом высокий стандарт медицинского ухода [28–30].

ПРЕДИКТОРЫ АГРЕССИВНОСТИ ПМЩЖ

Одной из приоритетных задач современной онкологии является идентификация надежных предикторов агрессивности ПР и ПМЩЖ. Определение таких предикторов позволяет не только улучшить точность прогноза, но и оптимизировать терапевтические стратегии с учетом индивидуальных характеристик пациента. В настоящее время существует множество исследований в отношении предполагаемых предикторов агрессивности и прогрессии ПМЩЖ, к которым относятся возраст, пол, различные молекулярные и генетические маркеры.

Возраст пациента является одним из ключевых факторов, влияющих на прогноз при ПМЩЖ [31]. Согласно исследованию Ito Y, Miyauchi и соавт. [24], молодые пациенты (до 40 лет) подвержены большему риску прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами старших возрастных групп. Этот факт подчеркивает необходимость более частого мониторинга состояния пациентов молодого возраста, находящихся в группе АН, с целью своевременного обнаружения возможных признаков прогрессии.

Помимо возраста, пол также оказывает значительное влияние на течение заболевания. У мужчин чаще наблюдаются более агрессивные формы ПМЩЖ, что ассоциируется с менее благоприятным прогнозом и повышенным риском метастазирования [32]. У женщин, напротив, отмечаются более благоприятные клинические исходы [33]. В ходе исследования размер опухоли (P=0,004) и пол (P=0,013) были обозначены в качестве основных прогностических факторов, влияющих на метастазирование в лимфатические узлы (ЛУ) в результате регрессионного анализа. Было отмечено, что метастатический процесс в шейные ЛУ встречается чаще у мужчин, чем у женщин, и наблюдается чаще по мере увеличения размера опухоли. Эти гендерные различия в прогнозе подчеркивают важность разработки персонализированных подходов к ведению пациентов, учитывающих как возрастные, так и гендерные характеристики, для более точного прогнозирования и эффективного управления заболеванием.

Современные исследования показывают, что молекулярные маркеры играют значительную роль в диагностике и прогнозировании злокачественных новообразований ЩЖ [34]. В частности, мутации в таких генах, как *BRAF V600E* и *TERT*, ассоциированы с более высоким риском рецидивирования и метастазирования, что делает их важными прогностическими маркерами агрессивного клинического течения. Согласно данным Kim и соавт. [35], мутация *TERT* выявляется у значительного числа пациентов с ПРЩЖ. В исследовании проанализированы случаи 7797 пациентов. Распространенность мутаций промотора BRAF V600E и TERT составила 84,0% и 1,1% соответственно. Сочетание мутаций *BRAF V600E* и промотора *TERT* усугубило все клинико-патологические характеристики. Мутации промотора *TERT* последовательно коррелировали с более агрессивными формами ПРЩЖ, и синергический эффект обеих мутаций был очевиден. Тем не менее в исследовании Lee J. и соавт. [36] было установлено, что у пациентов с ПМЩЖ мутации *TERT* и *BRAF V600E* не коррелируют с неблагоприятными клинико-патологическими признаками, включающими статус метастазов в лимфатических узлах.

Мутации в генах *RET/PTC* служат важными индикаторами агрессивного потенциала опухоли, особенно в случаях ПРЩЖ [37]. Хотя эти мутации обнаруживаются у значительного числа пациентов с ПРЩЖ и помогают оценить риск агрессивного поведения, их частота при ПМЩЖ значительно ниже, что ограничивает их прогностическую ценность для данной подгруппы пациентов [38]. Учитывая отличия в полученных данных в отношении частоты встречаемости генетических мутаций при ПРЩЖ и ПМЩЖ, вероятнее всего, можно предположить стадийность развития генетических изменений в ходе прогрессии заболевания или увеличения узлового образования.

С начала 2000-х годов все больше внимания привлекают микроРНК, поскольку исследования показали их способность модулировать активность онкогенов и супрессоров опухолей. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов, играя ключевую роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. В настоящее время микроРНК рассматриваются как перспективные биомаркеры для диагностики и прогноза различных злокачественных новообразований, включая ПМЩЖ, благодаря их высокой специфичности и устойчивости в биологических жидкостях [39].

Исследования демонстрируют, что изменения в экспрессии ряда микроРНК (микроРНК-146a, микроРНК-146b, микроРНК-221, микроРНК-187 и микроРНК-30d) тесно связаны с повышенным риском метастазирования и рецидивов злокачественных опухолей, включая ПМЩЖ [40, 41]. Кроме того, данные, полученные в исследовании Vriens и соавт. [42], подтверждают значимость микроРНК в дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы, что указывает на перспективу их использования в качестве прогностических маркеров. Несмотря на накопленные данные о роли микроРНК, на данный момент остаются нерешенными вопросы, касающиеся их внедрения в повседневную клиническую практику для прогнозирования агрессивного поведения ПМЩЖ. Дальнейшие исследования необходимы для точной идентификации наиболее значимых микроРНК, которые могли бы стать ключевыми инструментами в диагностике и разработке терапевтических стратегий.

Таким образом, демографические и клинические данные, а также молекулярно-генетический анализ представляют собой важнейшие инструменты диагностики и прогноза ПМЩЖ, позволяя не только подтвердить наличие заболевания, но и оценить риск его прогрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМЩЖ представляет собой наиболее распространенную форму злокачественного новообразования ЩЖ и характеризуется, как правило, благоприятным прогнозом. За последние годы частота выявляемости ПМЩЖ значительно возросла, что можно объяснить совершенствованием диагностических технологий и более тщательными скрининговыми мероприятиями. Несмотря на то, что основным методом лечения ПМЩЖ остается хирургическое вмешательство, минимально инвазивные методики завоевывают все большую популярность благодаря своей эффективности и минимальному риску осложнений. Для пациентов с низким риском прогрессии заболевания активное наблюдение расценивается как заслуживающая внимания альтернатива хирургическому лечению, хотя данная стратегия требует дальнейших исследований и внимательного внедрения в клиническую практику.

Изучение предикторов агрессивности ПМЩЖ, таких как молекулярные маркеры (например, мутации в генах *BRAF и TERT*), открывает новые возможности для более точного прогнозирования клинического течения и разработки персонализированных терапевтических подходов. Важным направлением исследований также является оценка роли микроРНК в качестве биомаркеров, способных объективно отражать агрессивный потенциал опухоли и прогнозировать риск ее прогрессии.

Таким образом, комплексный подход, включающий высокоточное ультразвуковое исследование, цитологические и молекулярно-генетические методы анализа, позволяет не только повысить точность диагностики и прогнозирования развития патологии, но и оптимизировать выбор тактики ведения пациентов с ПМЩЖ, обеспечивая более эффективное и персонализированное лечение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Не указаны.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bi J, Zhang H. A meta-analysis of total thyroidectomy and lobectomy outcomes in papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(50):e36647. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036647
2. Wang Y, Li L, Wang Y-XJ, et al. Ultrasound Findings of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Review of 113 Consecutive Cases with Histopathologic Correlation. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(10):1681-1688. doi: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.05.019
3. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-531. doi: https://doi.org/10.1007/s10552-008-9260-4
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с. [State of oncological care for the Russian population in 2023 / Ed. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoi. M.: P. A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2024. – 262p. (In Russ)]
5. Magra V., *et al.* Frequency of Thyroid Microcarcinoma in Patients Who Underwent Total Thyroidectomy with Benign Indication — A 5-Year Retrospective Review. *Medicina. 2024;60(3)*:468. doi: https://doi.org/10.3390/MEDICINA60030468
6. Arican CD, Ozturk T, Sager MS, et al. Incidental Papillary Microcarcinoma and Papillary Thyroid Carcinoma in Multinodular Goiter. Tuccari G, ed. *Anal Cell Pathol*. 2023;2023(1). doi: https://doi.org/10.1155/2023/2768344
7. El Omri M., *et al.* Aggressive papillary microcarcinoma: clinical manifestations and prognostic factors. *Endocrine Abstracts*. 2024;99. doi: https://doi.org/10.1530/ENDOABS.99.EP486
8. Yang F, Wang J, Rao Y, Feng Y, Meng L, Fang J. Predictive factors and risk analysis of recurrent laryngeal nerve invasion in papillary thyroid carcinoma ≤ 1 cm. *Arch Endocrinol Metab*. January 2023. doi: https://doi.org/10.20945/2359-3997000000537
9. Uppal N, Collins R, James B. Thyroid nodules: Global, economic, and personal burdens. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113977
10. Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(7):533-539. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00101-2
11. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748-1751. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724
12. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi: https://doi.org/10.1159/000478927
13. Trimboli P, Ngu R, Royer B, et al. A multicentre validation study for the EU-TIRADS using histological diagnosis as a gold standard. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):340-347. doi: https://doi.org/10.1111/cen.13997
14. Friguglietti CUM, Dutenhefner SE, Brandão LG, Kulcsar MAV. Classification of papillary thyroid microcarcinoma according to size and fine-needle aspiration cytology: Behavior and therapeutic implications. *Head Neck*. 2011. doi: https://doi.org/10.1002/hed.21517

15. Burgess JR, Tucker P. Incidence Trends for Papillary Thyroid Carcinoma and Their Correlation with Thyroid Surgery and Thyroid Fine-Needle Aspirate Cytology. *Thyroid*. 2006;16(1):47-53. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.47
16. Abrosimov AY, Abdulkhabirova FM, Shifman BM. Limitation of possibilities of cytological diagnosis of papillary thyroid cancer at the pre-surgery stage. *Arkh Patol*. 2020. doi: https://doi.org/10.17116/patol20208203124
17. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: A surgical perspective. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):423-438. doi: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.04.009
18. Hsiao V, Light TJ, Adil AA, et al. Complication Rates of Total Thyroidectomy vs Hemithyroidectomy for Treatment of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2022;148(6):531. doi: https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.0621
19. So YK, Kim MW, Son Y-I. Multifocality and Bilaterality of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(2):174. doi: https://doi.org/10.3342/ceo.2015.8.2.174
20. Nagaoka R, Ebina A, Toda K, et al. Multifocality and Progression of Papillary Thyroid Microcarcinoma During Active Surveillance. *World J Surg*. 2021;45(9):2769-2776. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-021-06185-2
21. Zhang M, Tufano RP, Russell JO, et al. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation Versus Surgery for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Results of Over 5 Years' Follow-Up. *Thyroid*. 2020;30(3):408-417. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2019.0147
22. Ji L, Wu Q, Gu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 37 patients. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):16. doi: https://doi.org/10.1186/s40644-019-0204-x
23. Yue W-W, Qi L, Wang D-D, et al. US-guided Microwave Ablation of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Longer-Term Results of a Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1791-1800. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa128
24. Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, Yamamoto M, Sasaki T. Active surveillance for adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma — a review focused on the 30-year experience of Kuma Hospital—. *Endocr J*. 2024;71(1):EJ23-0395. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0395
25. Sugitani I. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101630. doi: https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101630
26. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J*. 2017;64(1):59-64. doi: https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0381
27. Lai M, Zhang MM, Qin QQ, An Y, Li YT, Yuan WZ. Cost-effectiveness of active surveillance versus early surgery for thyroid micropapillary carcinoma based on diagnostic and treatment norms in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1166433
28. Moon JH, Ryu CH, Cho SW, et al. Effect of Initial Treatment Choice on 2-year Quality of Life in Patients with Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):724-735. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa889
29. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid*. 2019. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2018.0624
30. Nickel B, Brito JP, Moynihan R, Barratt A, Jordan S, McCaffery K. Patients' experiences of diagnosis and management of papillary thyroid microcarcinoma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):242. doi: https://doi.org/10.1186/s12885-018-4152-9
31. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27-34. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2013.0367
32. Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Age, and Tumor Size are Risk Factors for Progression During Active Surveillance of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Adults. *World J Surg*. 2023. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-022-06770-z
33. Kayhan Y, Azizova L, Yilmaz M, et al. Predictive factors affecting prognosis in papillary thyroid microcarcinomas. *Endocr Abstr*. May 2023. doi: https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P512
34. Аксенова Т.Н., Бондаренко Е.В., Иоутси В.А., Абдулхабирова Ф.М., Ванушко В.Э., и др. Потенциальные белковые маркеры для дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т.20. — №1. — С. 56-67. [Aksenova TN, Bondarenko EV, Ioutsi VA, Abdulkhabirova FM, Vanushko VE, et al. Potential protein markers for differential diagnosis of thyroid neoplasms. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):56-67. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/KET12786
35. Kim MJ, Kim JK, Kim GJ, et al. TERT Promoter and BRAF V600E Mutations in Papillary Thyroid Cancer: A Single-Institution Experience in Korea. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4928. doi: https://doi.org/10.3390/cancers14194928
36. Lee J, Ha EJ, Roh J, Kim HK. Presence of TERT ± BRAF V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surg (United States)*. 2021. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.03.056
37. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC Rearrangements and BRAF Mutations in Thyroid Tumorigenesis. *Endocrinology*. 2007;148(3):936-941. doi: https://doi.org/10.1210/en.2006-0921
38. Lukyanov SA, Titov SE, Kozorezova ES, Demenkov PS, Veryaskina YA, et al. Prediction of the Aggressive Clinical Course of Papillary Thyroid Carcinoma Based on Fine Needle Aspiration Biopsy Molecular Testing. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 28;25(13):7090. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25137090
39. Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, Paz-Cruz E, Tamayo-Trujillo R, Zambrano AK. Differential microRNA expression for diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer. *Front Med*. 2023;10. doi: https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1139362
40. Qiu Z, Li H, Wang J, Sun C. miR-146a and miR-146b in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep*. 2017;38(5):2735-2740. doi: https://doi.org/10.3892/or.2017.5994
41. Shen R, Liyanarachchi S, Li W, et al. MicroRNA Signature in Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology Applied to "Atypia of Undetermined Significance" Cases. *Thyroid*. 2012;22(1):9-16. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2011.0081
42. Vriens MR, Weng J, Suh I, et al. MicroRNA expression profiling is a potential diagnostic tool for thyroid cancer. *Cancer*. 2012;118(13):3426-3432. doi: https://doi.org/10.1002/cncr.26587

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дзодзаева Ария Валерьевна** [**Aria V. Dzodzaeva**, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-1009-1802; eLibrary SPIN: 2859-3311; e-mail: ariyadz@mail.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [**Ekaterina V. Bondarenko**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2122-2297; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru
Терехова Мария Александровна, [**Maria A. Terekhova**, MD,]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6420-8674; eLibrary SPIN: 1619-0505; e-mail: terexova@list.ru
Ванушко Александра Владимировна, студент [**Aleksandra V. Vanushko**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7224-4411; e-mail: alex.vanushko@gmail.com
Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н. [**Vladimir E. Vanushko**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6338-7490; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko.vladimir@endocrincentr.ru
Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 16.12.2024. Рукопись одобрена: 14.01.2025. Received: 16.12.2024. Accepted: 14.01.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзодзаева А.В., Бондаренко Е.В., Терехова М.А., Ванушко А.В., Ванушко В.Э., Трошина Е.А. Современное представление о диагностике, лечении и предикторах прогрессии папиллярной микрокарциномы щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 14-20. doi: https://doi.org/10.14341/ket12813

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzodzaeva AV, Bondarenko EV, Terekhova MA, Vanushko AV, Vanushko VE, Troshina EA. Current understanding of diagnosis, treatment and predictors of papillary thyroid microcarcinoma progression. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3): 14-20. doi: https://doi.org/10.14341/ket12813

АТИПИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ В СТРУКТУРЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТА С МЭН-1 СИНДРОМОМ

© Х.В. Багирова*, Е.И. Калетник, Е.И. Ким, Е.Е. Бибик, Д.А. Пастухова, Н.В. Тарбаева, Л.С. Урусова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) — наследственная патология, ассоциированная с мутациями в гене *MEN1* и характеризующаяся «классической триадой»: поражением околощитовидных желез (ОЩЖ), островковых клеток поджелудочной железы и передней доли гипофиза. Пенетрантность первичного опухолевого поражения ОЩЖ в рамках МЭН-1 с возрастом достигает 90–100%. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в рамках МЭН-1 синдрома сопровождается полигландулярным поражением, причем опухоли не всегда развиваются синхронно, что обуславливает высокую частоту послеоперационных рецидивов заболевания. При МЭН-1-ассоциированном ПГПТ наиболее часто определяются гиперплазии, реже встречаются множественные аденомы. Рост гиперплазированных клеток при этом может быть диффузным, узловым или диффузно-узловым, что затрудняет дифференциальную диагностику между аденомой и диффузно-узловой гиперплазией с наличием одного доминантного узла. Карциномы и атипические опухоли при МЭН-1 встречаются казуистически редко. Мы представляем описание уникального случая молодого пациента с герминальной мутацией в гене *MEN1* (c.684dup), клинически «агрессивным» течением ПГПТ вследствие атипических опухолей ОЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; первичный гиперпаратиреоз; атипическая опухоль; парафибромин; MEN1.

ATYPICAL TUMORS IN MULTIPLE PARATHYROID GLAND LESIONS IN A PATIENT WITH MEN-1 SYNDROME

© Hanum V. Bagirova, Elena I. Kaletnik, Ekaterina I. Kim, Ekaterina E. Bibik, Dariya A. Pastuhova, Natalya V. Tarbaeva, Liliya S. Urusova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1) is an inherited disorder associated with mutations in the *MEN1* gene and characterized by the «classic triad»: involvement of the parathyroid gland, pancreatic islet cells and anterior pituitary. The penetrance of primary hyperparathyroidism (PHPT) in MEN-1 reaches 90-100% with age. Primary hyperparathyroidism in MEN-1 is associated with polyglandular lesions, and tumors do not always develop synchronously, leading to a high incidence of disease recurrence after surgery. In MEN-1-associated PHPT, hyperplasia is most common and multiple adenomas are less common. The growth of hyperplastic cells may be diffuse, nodular or diffuse-nodular, which complicates the differential diagnosis between adenoma and diffuse-nodular hyperplasia with the presence of a single dominant nodule. Carcinomas and atypical tumors in MEN-1 are casuistically rare. We present the unique case of a young patient with a germline mutation in the *MEN1* gene (c.684dup) and clinically «aggressive» course of PHPT due to atypical parathyroid tumors.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; primary hyperparathyroidism; atypical parathyroid tumors; parafibromin; MEN1.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сочетанным развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), нейроэндокринных новообразований (НЭН) желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и аденом передней доли гипофиза [1]. Развитие заболевания обусловлено гетерозиготной мутацией в гене-онкосупрессоре *MEN1*, расположенном на хромосоме 11q13 [2, 3]. ПГПТ чаще всего является первым проявлением синдрома МЭН-1 и характеризуется высокой пенетрантностью, развиваясь практически у 100% пациентов к 55 годам. Панкреатодуоденальные НЭН и аденомы гипофиза встречаются реже — в 60 и 40% случаев соответственно [4].

К отличительным признакам ПГПТ, обусловленного МЭН-1, относят ранний возраст манифестации, множественное синхронное или метахронное поражение ОЩЖ, а также отсутствие гендерных различий [5–7].

ПГПТ у молодых пациентов с МЭН-1 чаще протекает бессимптомно, хотя в педиатрической практике продемонстрирована высокая частота рахита и остеомаляции

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 29.11.2024. Accepted: 09.12.2024.

при этом заболевании [8]. Описан случай тяжелого течения МЭН-1-ассоциированного ПГПТ у 14-летнего подростка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения [9]. Как правило, частота и степень гиперкальциемии нарастает с возрастом, и уже к 50 годам повышение уровня кальция крови ожидается практически у всех пациентов с МЭН-1. Информация по осложнениям ПГПТ в рамках МЭН-1 остается неоднозначной. В литературе представлены данные о более выраженных костных нарушениях и большей частоте нефролитиаза/нефрокальциноза по сравнению со спорадической формой заболевания, однако описаны и противоположные результаты [10].

Мы представляем описание уникального случая молодого пациента с герминальной мутацией в гене *MEN1* (c.684dup) и клинически агрессивным течением ПГПТ вследствие атипических опухолей ОЩЖ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Г., 25 лет, длительно (более 10 лет) наблюдался по поводу рецидивирующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Кроме того, около 8 лет назад у пациента было выявлено объемное образование гипофиза, неоднократно фиксировалась гиперпролактинемия, другая гормональная активность не исключалась, медикаментозная терапия не назначалась.

В октябре 2023 г. пациент в очередной раз был госпитализирован по поводу желудочно-кишечного кровотечения. При ЭГДС были выявлены язва луковицы ДПК с кровотечением, новообразование желудка, при биопсии и гистологическом исследовании которого верифицирована высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль Grade 2 (Ki-67 10%). Тогда же впервые было зафиксировано повышение сывороточной концентрации хромогранина А и гастрина. В дальнейшем язвенное поражение осложнилось формированием стеноза пищевода. Пациенту назначен октреотид короткого действия.

Тогда же впервые было выявлено повышение сывороточной концентрации ПТГ до 1147 пг/мл, ионизированного кальция до 2,08 ммоль/л, кальциурии — до 8,28 ммоль/л (референсные диапазоны для данных параметров в документации не представлены). При МСКТ органов брюшной полости в подвздошных костях, ребрах визуализированы многочисленные «бурые» опухоли.

Наследственный анамнез пациента со стороны матери не был отягощен состояниями, подозрительными в отношении компонентов синдрома МЭН-1. Наследственный анамнез со стороны отца пациента неизвестен.

В январе 2024 г. пациент был госпитализирован в отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с предварительным диагнозом «Синдром МЭН-1 (клинически)».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

На момент поступления отмечено нормостеническое телосложение пациента (масса тела — 72,0 кг, рост — 173 см, индекс массы тела (ИМТ) — 24,0 кг/м^2), обращали на себя внимание множественные образования по всему телу по типу нейрофибром (преимущественно в области живота), а также бочкообразная деформация грудной клетки.

Первичный гиперпаратиреоз

При лабораторном обследовании на фоне приема 60 мг цинакальцета в сутки отмечалось повышение сывороточной концентрации до 460 пг/мл, при нормокальциемии (альбумин-скорректированный кальций — 2,32 ммоль/л), нормофосфатемии (0,96 ммоль/л), подробнее результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. Оценка суточной кальциурии

Таблица 1. Показатели кальций-фосфорного обмена пациента Г.

Показатель/Дата	Референсные значения	январь 2024 г.	февраль 2024 г.		июль 2024 г.
		при поступлении (цинакальцет 60 мг/сут)	до операции	после операции	послеоперационный гипопаратиреоз (альфакальцидол 4,5 мкг/сут, кальция карбонат 360 мг/сут)
Кальций ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,15	-	0,94	-
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	2,15–2,55	2,36	-	-	2,33
ПТГ, пг/мл	15–65	460,5	555,7	6,95	4,4
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,96	-	-	1,35
СКФ (EPI), мл/мин/1,73 м^2		56	-	-	78

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

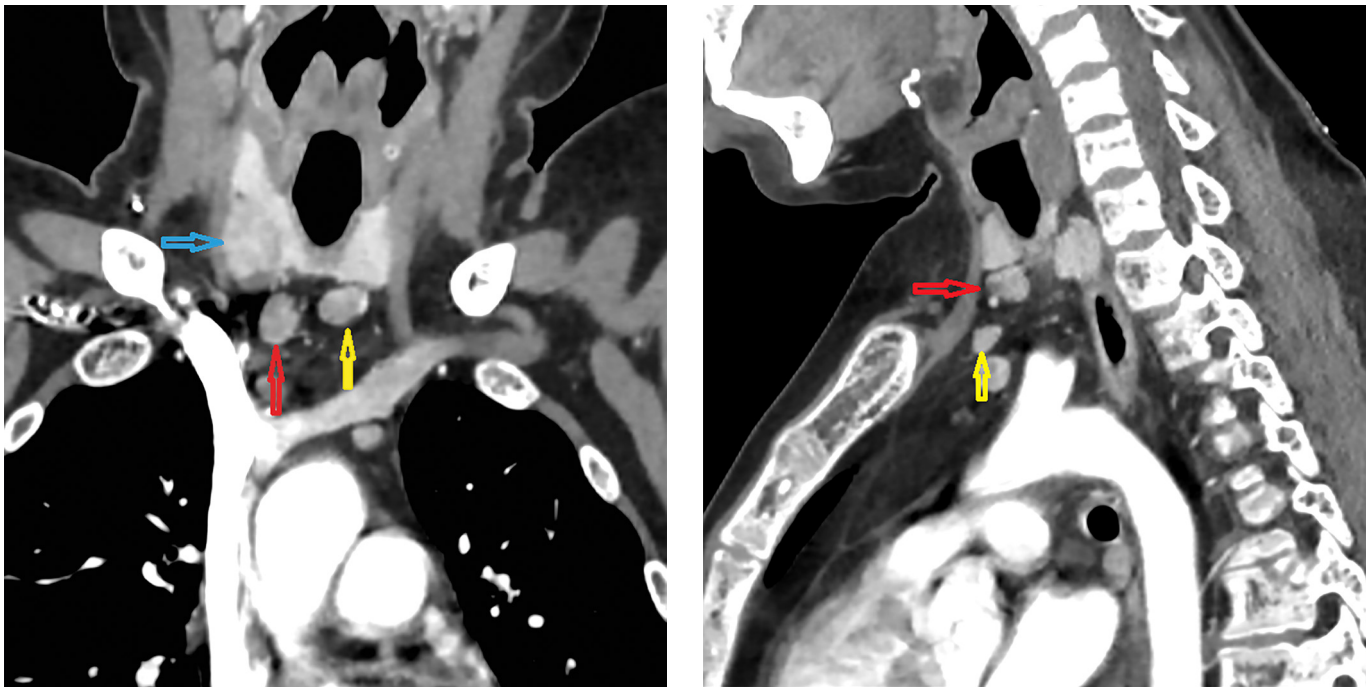


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография шеи и верхнего средостения с внутривенным контрастированием (стрелками отмечены образования околощитовидных желез).

не проводилась в связи со снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2. При скрининге осложнений структурной патологии почек не выявлено. По результатам рентгеновской денситометрии было выявлено снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) по Z-критерию ниже ожидаемых по возрасту значений в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) до -2,6 SD, в проксимальном отделе правой бедренной кости — до -2,8 SD, в левой лучевой кости — до -3,4 SD соответственно. При рентгенографии выявлены начальные компрессии тел Th_{4-7} (до 10–15% потери плотной массы), компрессионные переломы тел Th_{8-12} (20–23%), L_{1-5} (20–40%) позвонков. При МСКТ визуализированы признаки фиброзно-кистозного остеита в области тазовых и бедренных костей, грудной клетки.

В ходе топической диагностики были визуализированы 4 гипоэхогенных образования с интранодулярным кровотоком максимальными р. до 2,7 см в типичных местах расположения ОЩЖ и одно дополнительное образование в верхней части средостения загрудинно. Результаты УЗИ были сопоставимы с результатами МСКТ органов шеи с контрастированием (рис. 1).

Нейроэндокринные образования ЖКТ

На вторые сутки госпитализации пациент отметил острую боль в области эпигастрия, нарастающую слабость. При ЭГДС диагностированы эрозивный эзофагит стадии D по Лос-Анджелесской классификации, кровотечение из эрозий пищевода Форест 1В, эпителиальные образования в области кардио-эзофагеального перехода (по результатам цитологического исследования, данных за цитологические признаки злокачественности не обнаружено, цитограмма более всего характерна для репаративных изменений слизистой оболочки). Проводилась гемостатическая терапия, назначены ингибиторы протонной помпы, при контрольной ЭГДС определялась стадия рубцевания. При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием визуализированы несколько новообразований хвоста и головки поджелудочной железы р. до 16х13х12 мм, что соотносилось с данными МРТ. Отмечалось повышение сывороточной концентрации гастрина до 859,0 пг/мл (13–115).

Онкологическим консилиумом пациенту был рекомендован переход на аналоги соматостатина длительного действия, в условиях отделения проведена первая инъекция октреотида-депо в дозе 30 мг.

Аденома гипофиза

При МРТ гипофиза с контрастированием визуализировано кистозно-солидное образование селлярной области р. 29х19х24 мм с супра-, анте-, инфра-, латероселлярным распространением без компрессии хиазмы (рис. 2). Лабораторно определялась гиперпролактинемия (1796 мЕд/л), вероятнее всего, обусловленная масс-эффектом, пациенту был рекомендован прием каберголина 0,5 мг в неделю, при оценке других тропных гормонов данных за гипопитуитаризм не получено. По результатам осмотра офтальмолога и периметрии диагностирована битемпоральная гемианопсия. При дополнительной оценке совместно с нейрохирургом компрессии перекреста зрительного нерва не наблюдалось, ввиду отсутствия убедительных данных о наличии гормональной активности образования гипофиза было рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, у пациента была выявлена классическая «триада» проявлений МЭН-1. При секвенировании гена *MEN1* по Сэнгеру у пациента Г. в гене *MEN1* (NM 001370259.2) в 4 экзоне была выявлена дупликация одного нуклеотида c.684dup p.(Arg229AlafsTer3) в гетерозиготном состоянии, мутация была описана ранее как патогенная [11].

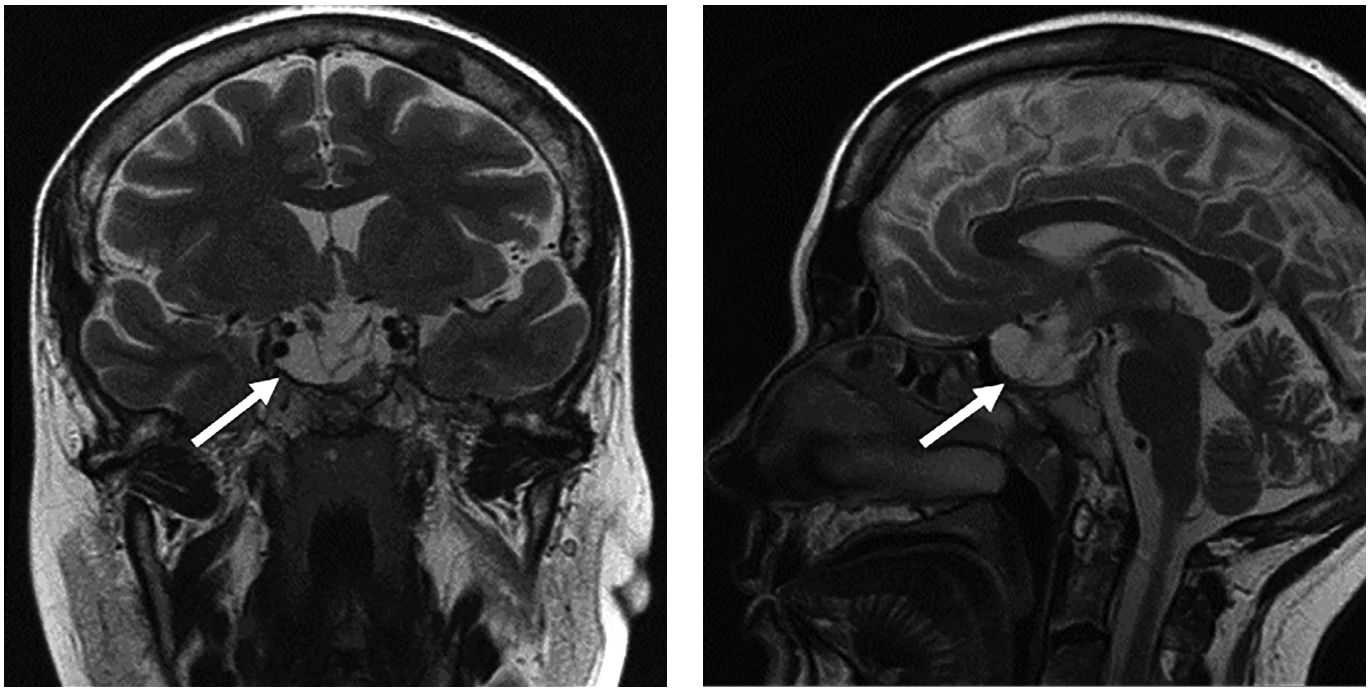


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием. Стрелкой отмечено образование хиазмально-селлярной области.

Выбранная тактика

Принимая во внимание наличие нескольких компонентов МЭН-1, которые требовали лечения, в том числе хирургического, учитывая длительный период реабилитации и риски пери- и послеоперационных осложнений при хирургическом вмешательстве по поводу НЭН поджелудочной железы в сравнении с ПГПТ, литературные данные о более тяжелом течении синдрома Золлингера-Эллисона на фоне активного ПГПТ, принято решение о тотальной паратиреоидэктомии как первом этапе лечения после стабилизации состояния пациента (при полном рубцевании язв пищевода и устранении стеноза пищевода перед операцией путем баллонной дилатации).

В феврале 2024 г. было проведено хирургическое удаление пяти измененных ОЩЖ. При морфологическом исследовании послеоперационного материала образования левой нижней, правой нижней и атипично расположенной левой ОЩЖ были классифицированы как аденомы. Изменения в левой верхней ОЩЖ соответствовали атипической опухоли, изменения в правой верхней ОЩЖ потребовали проведения дифференциальной диагностики между атипической опухолью и карциномой.

Иммуногистохимическое исследование правой верхней ОЩЖ с антителами CD34 не выявило признаков опухолевой инвазии в кровеносные сосуды. В опухолевых клетках была выявлена диффузная, умеренно выраженная экспрессия паратиреоидного гормона, слабопозитивная экспрессия хромогранина А, отсутствие экспрессии менина, также отмечена умеренно выраженная ядерная экспрессия парафибромина (отсутствие выпадения). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) не превышал 2% (рис. 3). Таким образом, образование правой верхней ОЩЖ было классифицировано как атипическая опухоль.

В раннем послеоперационном периоде у пациента развился послеоперационный гипопаратиреоз: было отмечено снижение ПТГ до 6,95 пг/мл, ионизированного кальция крови — до 0,94 ммоль/л, кальция общего — до 1,78 ммоль/л. Была инициирована терапия альфакальцидолом — 2 мкг в сутки, кальция карбонатом — 3000 мг в сутки с достижением нормокальциемии.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса в феврале 2024 г. была выполнена ПЭТ-КТ всего тела с ^{68}Ga-DOTA-TATE, определялось наличие опухолевой ткани с высокой активностью РФП в поджелудочной железе, в парагастральном лимфоузле.

При последующей госпитализации в стационар в июле 2024 г. на фоне терапии альфакальцидолом 4,5 мкг в сутки, кальция карбонатом 3600 мг в сутки отмечена медикаментозная компенсация послеоперационного гипопаратиреоза. По данным МРТ головного мозга с контрастированием, отрицательной динамики размеров макроаденомы не выявлено. В связи с повышением биоактивного пролактина до 4650,0 мЕд/л (рекомендованную ранее терапию не получал) реинициирована терапия каберголином 0,25 мг 2 раза в неделю. Уровень гастрина составил 32,6 пг/мл (в пределах референсного интервала). По согласованию с онкологом рекомендовано продолжить консервативную терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия с оценкой очагов в динамике при ПЭТ-КТ с ^{68}Ga-DOTA-TATE. Пациент продолжает наблюдение под контролем мультидисциплинарной команды специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения ОЩЖ при синдроме МЭН-1 могут быть очень вариабельными. Наблюдается как умеренное увеличение размеров всех желез (гистологически чаще по типу гиперплазии главных клеток), так и значительное увеличение размеров одной или нескольких желез (гистологически — псевдоаденоматозная

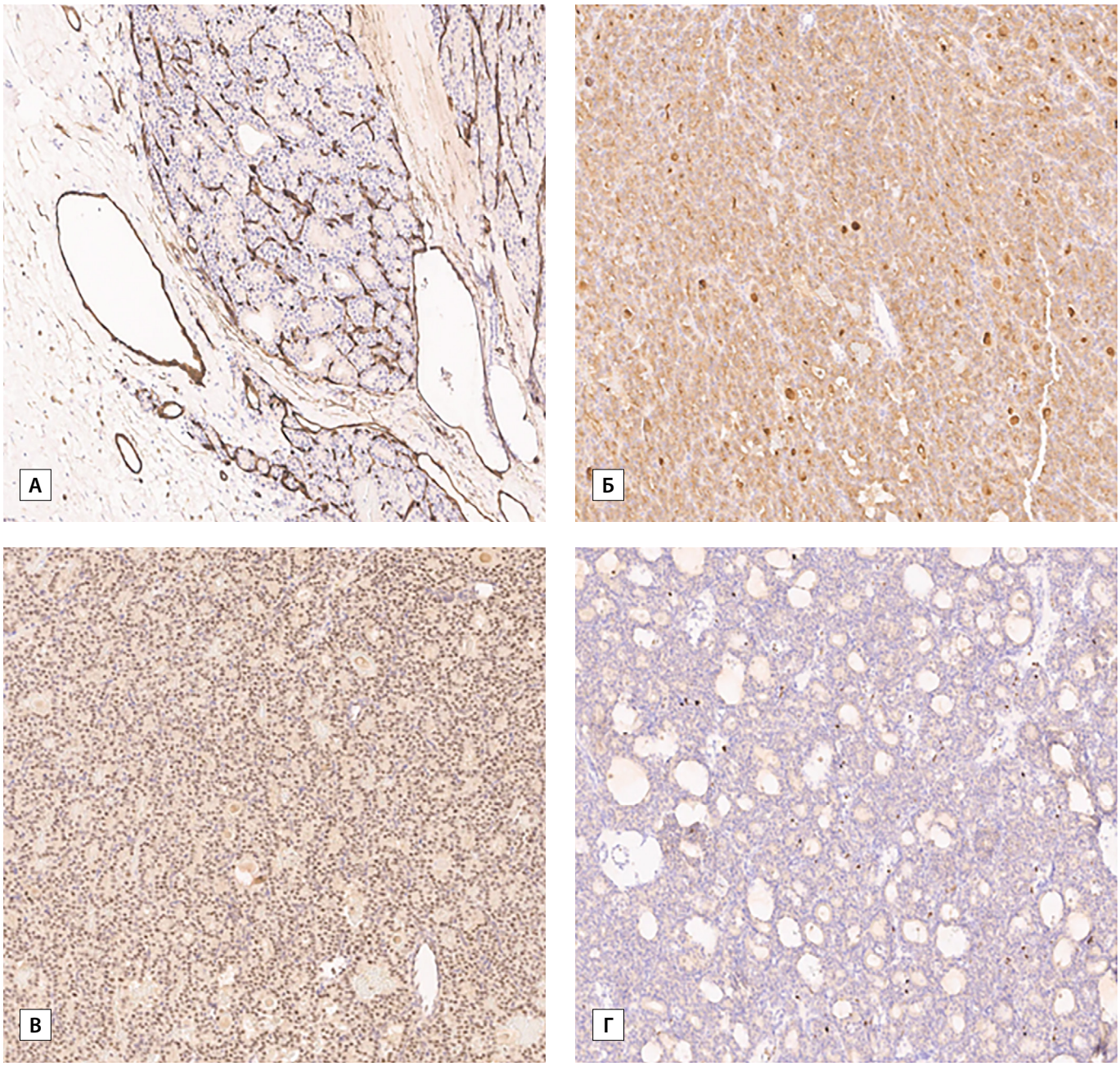


Рисунок 3. Атипическая опухоль правой верхней ОЩЖ.

А — без признаков опухолевых эмболов в просветах при окрашивании с CD34; Б — умеренно выраженное окрашивание цитоплазмы антителами к паратиреодному гормону; В — умеренно выраженное ядерное окрашивание с антителами к парафибромину; Г — индекс пролиферативной активности (Ki-67) не превышал 2%.

гиперплазия). Гиперплазия главных клеток может быть диффузной, узловой или диффузно-узловой.

Несмотря на традиционную трактовку изменений в ОЩЖ при МЭН-1 как гиперплазию, во многих случаях отдельные патологически трансформированные ОЩЖ представляют собой клональные образования, более специфичные именно для аденом. Фундаментальные исследования подтверждают, что измененные ОЩЖ при МЭН-1 состоят из множественных моноклональных очагов пролиферации, соответствующих в большей степени множественным микроаденомам [12].

Представленный клинический случай описывает множественное поражение околощитовидных желез у пациента с генетически верифицированным синдромом МЭН-1, при этом по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, 2 из 5 удаленных образований ОЩЖ соответствовали атипическим опухолям. Насколько нам известно, в мире описаны единичные случаи атипических опухолей при верифицированных мутациях гена *MEN1* [13, 14].

Злокачественное поражение ОЩЖ при МЭН-1 также встречается редко: в литературе описано около 20 случаев рака ОЩЖ в рамках данного синдрома [15].

Согласно критериям, предложенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г., атипическая опухоль ОЩЖ определяется как новообразование с атипичными цитологическими и архитектурными особенностями, вызывающими подозрение на карциному, но без однозначных признаков капсулярной, сосудистой или периневральной инвазии, а также без инвазии в соседние анатомические структуры. Молекулярный фенотип таких образований занимает промежуточное положение

между аденомами и карциномами [16]. Учитывая их редкость, ограниченность данных о происхождении и риск малигнизации, эти опухоли классифицируются как новообразования с неопределенным злокачественным потенциалом и требуют длительного динамического наблюдения [17].

Дифференциальная диагностика между атипической опухолью и карциномой ОЩЖ остается актуальной проблемой [18], особенно в случаях, когда подозрительное образование не демонстрирует признаков метастазирования при стандартных гистологических исследованиях. Многочисленные исследования, направленные на поиск специфических биомаркеров, не привели к однозначным выводам, однако ряд подходов способствовал улучшению диагностических алгоритмов. В качестве дополнительных иммуногистохимических маркеров, которые могут использоваться для уточнения диагноза, рассматриваются Ki67, APC, RB, E-кадгерин, p27, Bcl-2a, mdm-2 и 5-hmC, PGP9.5, галектин-3, hTERT и p53 [17].

Одним из значимых маркеров в диагностике карцином ОЩЖ является утрата экспрессии парафибромина, что крайне редко наблюдается при аденомах (до 76% РПЖ против 0,8–1,8% аденом) [19]. По данным литературы, для атипических опухолей отмечается значительная гетерогенность в утрате потери иммунореактивности парафибромина, варьирующая от 0 до 50% [20–22]. В двух исследованиях экспрессия парафибромина выявлялась как в атипических опухолях, так и в доброкачественных аденомах, при этом парафибромин-дефицитные опухоли в 100% и 31% случаев соответствовали карциномам [23, 24]. Потеря экспрессии парафибромина может в том числе происходить вследствие инактивации гена *CDC73* — главного патогенетического механизма развития синдрома HPT-JT (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти) и рака ОЩЖ [25]. Однако положительное окрашивание на парафибромин опухолевых клеток не полностью исключает возможность инактивации *CDC73*, поскольку сохранение экспрессии данного белка может наблюдаться и при точечных мутациях, а не только при биаллельной потере экспрессии [26, 27].

По данным литературы, парафибромин также может использоваться для прогнозирования исхода при атипических опухолях ОЩЖ. Снижение экспрессии парафибромина в атипических опухолях коррелирует с возможностью потенциальной малигнизации. Kruiff и соавт. выдвинули предположение, что все атипические опухоли с отсутствием экспрессии парафибромина на самом деле являются карциномами без видимой гистопатологической инвазии (в проведенном исследовании рецидив наблюдался в 10% случаев), в то время как опухоли с положительной иммунореактивностью имеют низкий риск злокачественного течения [28, 29].

Еще одним надежным критерием диагностики карцином ОЩЖ является выявление ангиоинвазии, для чего оценивается экспрессия эндотелиальных маркеров — CD34 и CD31 [30]. В дополнение, повышенный индекс пролиферативной активности Ki-67 выявляется в опухолях ОЩЖ в отличие от неизмененных желез [31]. Кроме того, в карциномах статистически отмечалась более высокая пролиферативная активность по сравнению с аденомами. Таким образом, в настоящее время принято считать, что Ki-67 более 5% является отличительным признаком карцином ОЩЖ [17].

В представленном нами клиническом случае диагноз атипической опухоли был установлен на основании отсутствия достоверных признаков инвазии в том числе при окрашивании с CD34, положительного окрашивания опухолевых клеток на парафибромин, Ki-67 не превышал 2%.

Недавно было опубликовано аналогичное нашему описание пациента 50 лет с гиперкальциемией до 3,33 ммоль/л, гиперфосфатемией, повышением уровня ПТГ (до 215 пмоль/л) и ИФР-1 (с отсутствием подавления СТГ в ходе ОГТТ). При МРТ головного мозга была выявлена микроаденома гипофиза. В рамках топической диагностики ПГПТ в средостении была обнаружена эктопическая аденома ОЩЖ. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена MEN1. Пациенту была проведена срединная стернотомия, в ходе которой было удалено образование р. 3х3 см. Морфологическая картина соответствовала атипической опухоли [32].

Ведение и лечение пациентов с атипическими опухолями ОЩЖ затруднено в связи с лимитированностью информации, орфанностью патологии и неопределенным злокачественным потенциалом этих образований. Тем не менее Henry et al. в 2007 г. установили, что спорадические атипические аденомы не метастазируют и не рецидивируют [33]. В то же время необходимо помнить, что в некоторых случаях первоначальный диагноз атипичной аденомы может быть реклассифицирован в карциному из-за возникновения местных или отдаленных метастазов за все время наблюдения [34].

Вопрос о том, могут ли атипические опухоли ОЩЖ представлять собой раннюю стадию карциномы, которая хирургически иссекается до этапа злокачественной трансформации, остается до сих пор открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипические опухоли ОЩЖ представляют собой промежуточную форму новообразований неопределенного злокачественного потенциала, демонстрирующие некоторые атипичные гистологические особенности, что создает определенные трудности для дифференциальной диагностики с карциномой. Несмотря на то, что чаще всего в рамках синдрома МЭН-1 морфологическая картина образований соответствует гиперплазии и/или множественным аденомам ОЩЖ, стоит помнить, что существует риск развития атипической опухоли или карциномы, требующих более строгого динамического контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ 24-15-00269 «Геномный, транскриптомный и иммуногистохимический профиль при первично множественном поражении околощитовидных желез».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все

аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Багирова Х.В. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Калетник Е.И. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Ким Е.И. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Бибик Е.Е. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Пастухова Д.А. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Тарбаева Н.В. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Урусова Л.С. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Еремкина А.К. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker R V. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133-170. doi: https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA031
2. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-406. doi: https://doi.org/10.1126/SCIENCE.276.5311.404
3. Nelakurti DD, Pappula AL, Rajasekaran S, Miles WO, Petreaca RC. Comprehensive Analysis of MEN1 Mutations and Their Role in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):1-19. doi: https://doi.org/10.3390/CANCERS12092616
4. Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN I, Wermer Syndrome). *StatPearls*. Published online 2020. Accessed November 25, 2024. https://www.researchgate.net/publication/350807815_4112021_Multiple_Endocrine_Neoplasia_Type_1_-StatPearls_-NCBI_Bookshelf_Multiple_Endocrine_Neoplasia_Type_1_Continuing_Education_Activity
5. Thakker R V, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: https://doi.org/10.1210/JC.2012-1230
6. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: https://doi.org/10.1359/JBMR.090304
7. Lourenço DM, Coutinho FL, Toledo RA, Gonçalves TD, et al. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):99-108. doi: https://doi.org/10.6061/CLINICS/2012(SUP01)17
8. Wang W, Kong J, Nie M, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):865-873. doi: https://doi.org/10.1111/CEN.13453
9. Mitre N, Mack K, Babovic-Vuksanovic D, Thompson G, Kumar S. Ischemic Stroke as the Presenting Symptom of Primary Hyperparathyroidism Due to Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Pediatr*. 2008;153(4):582-585. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.070
10. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: https://doi.org/10.3390/cells10081895
11. Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Henderson WJ, Williams GA. Parathyroid hormone secretion: Effect of estradiol and progesterone. *Metabolism*. 1987;36(2):151-154. doi: https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90009-6
12. Voronkova IA, Eremkina AK, Krupinova YuA, Gurevich LE, Mokrysheva NG. Neuroendocrine markers in parathyroid tumors. *Arkh Patol*. 2020;82(6):70. doi: https://doi.org/10.17116/patol20208206170
13. Cinque L, Pugliese F, Clemente C, et al. Rare Somatic MEN1 Gene Pathogenic Variant in a Patient Affected by Atypical Parathyroid Adenoma. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-5. doi: https://doi.org/10.1155/2020/2080797
14. Christakis I, Busaidy NL, Cote GJ, et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinicopathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. *International Journal of Surgery*. 2016;31:10-16. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.05.035
15. Pylina SV, Kim EI, Bondarenko EV, Krupinova JA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the MEN1 gene. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):15-27. doi: https://doi.org/10.14341/probl13176
16. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern Pathology*. 2011;24:S78-S93. doi: https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132
17. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: https://doi.org/10.1007/S12022-022-09709-1
18. DeLellis RA. Parathyroid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):53-61. doi: https://doi.org/10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4
19. Cetani F, Pardi E, Borsari S, et al. Genetic Analyses of the *HRPT2* Gene in Primary Hyperparathyroidism: Germline and Somatic Mutations in Familial and Sporadic Parathyroid Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5583-5591. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2004-0294
20. Hosny Mohammed K, Siddiqui MT, Willis BC, et al. Parafibromin, APC, and MIB-1 Are Useful Markers for Distinguishing Parathyroid Carcinomas From Adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(10):731-735. doi: https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000378
21. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441-R464. doi: https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135
22. Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2016;27(2):87-96. doi: https://doi.org/10.1007/s12022-016-9426-7
23. Karaarslan S, Yurum FN, Kumbaraci BS, et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman Med J*. 2015;30(6):421-427. doi: https://doi.org/10.5001/OMJ.2015.84
24. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, et al. Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. *Cancer*. 2009;115(2):334-344. doi: https://doi.org/10.1002/CNCR.24037
25. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene*. 2005;24(7):1272-1276. doi: https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208274
26. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, et al. Loss of Nuclear Expression of Parafibromin Distinguishes Parathyroid Carcinomas and Hyperparathyroidism-Jaw Tumor (HPT-JT) Syndrome-related Adenomas From Sporadic Parathyroid Adenomas and Hyperplasias. *Am J Surg Pathol*. Published online September 2006:1140-1149. doi: https://doi.org/10.1097/01.pas.0000209827.39477.4f

27. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management. *Surgery*. 2014;156(6):1315-1325. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.004
28. Juhlin CC, Nilsson IL, Johansson K, et al. Parafibromin and APC as Screening Markers for Malignant Potential in Atypical Parathyroid Adenomas. *Endocr Pathol*. 2010;21(3):166-177. doi: https://doi.org/10.1007/s12022-010-9121-z
29. Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative Parafibromin Staining Predicts Malignant Behavior in Atypical Parathyroid Adenomas. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):426-433. doi: https://doi.org/10.1245/s10434-013-3288-8
30. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):113-129. doi: https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6
31. Thomopoulou G, Tseleni-Balafouta S, Lazaris A, Koutselini H, Kavantzas N, Davaris P. Immunohistochemical detection of cell cycle regulators, Fhit protein and apoptotic cells in parathyroid lesions. *Eur J Endocrinol*. Published online January 1, 2003:81-87. doi: https://doi.org/10.1530/eje.0.1480081
32. Pal R, Bhadada SK, Dutta P, et al. Ectopic Atypical Parathyroid Neoplasm in a Patient With Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *AACE Clin Case Rep*. 2018;4(5):e383-e387. doi: https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0002
33. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *British Journal of Surgery*. 2007;94(5):566-570. doi: https://doi.org/10.1002/bjs.5570
34. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):594-598. doi: https://doi.org/10.1007/BF00353773

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Багирова Ханум Вугаровна** [**Hanum V. Bagirova**, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0383-5583; e-mail: hb1998@mail.ru

Калетник Елена Игоревна [**Elena I. Kaletnik**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6013-1462; e-mail: helen2000hkalietnik@gmail.com
Ким Екатерина Игоревна [**Ekaterina I. Kim**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7879-8495; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru
Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [**Ekaterina E. Bibik**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5952-5846; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru
Пастухова Дария Алексеевна [**Dariya A. Pastuhova**, MD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6822-0435; eLibrary SPIN: 8146-9880; pastuhova.dariya@endocrincentr.ru
Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [**Natalya V. Tarbaeva**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7965-9454; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru
Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [**Liliya S. Urusova**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6891-0009; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [**Anna K. Eremkina**, MD, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Natalia G. Mokrysheva**, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 29.11.2024. Рукопись одобрена: 09.12.2024. Received: 29.11.2024. Accepted: 09.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Багирова Х.В., Калетник Е.И., Ким Е.И., Бибик Е.Е., Пастухова Д.А., Тарбаева Н.В., Урусова Л.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Атипические опухоли в структуре множественного поражения околощитовидных желез у пациента с МЭН-1 синдромом // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 21-28. doi: https://doi.org/10.14341/ket12811

TO CITE THIS ARTICLE:

Bagirova HV, Kaletnik EI, Kim EI, Bibik EE, Pastuhova DA, Tarbaeva NV, Urusova LS, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Atypical tumors in multiple parathyroid gland lesions in a patient with MEN-1 syndrome. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3):21-28. doi: https://doi.org/10.14341/ket12811

ДАЙДЖЕСТ С 46-Й ЕЖЕГОДНОЙ ВСТРЕЧИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

© М.П. Казакова*, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В сентябре 2024 г. прошла 46-я ежегодная встреча Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA–2024), посвященная актуальным вопросам клинической и экспериментальной тиреоидологии. Краткий обзор тем представлен в данном дайджесте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; европейская тиреоидологическая ассоциация; тиреоидология.

DIGEST FROM 46th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN THYROID ASSOCIATION

© Maria P. Kazakova*, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

46th Annual Meeting of the European Thyroid Association was held in September 2024 where topical issues of clinical and scientific thyroidology were discussed. This article provides a brief overview of the event.

KEYWORDS: thyroid gland; European Thyroidological Association; Thyroidology.

С 7 по 10 сентября 2024 г. прошла 46-я ежегодная встреча Европейской тиреоидологической ассоциации (ETA–2024) — второй по величине организации, занимающейся проблемами патологий щитовидной железы (ЩЖ) в мире. Ежегодная встреча проходила в г. Афины, Греция, в очном формате. Были освещены как клинические, так и фундаментальные вопросы современной тиреоидологии, краткий обзор которых представлен в данном дайджесте.

Сессия «Последние достижения клинической тиреоидологии» была посвящена проблемам тиреотоксикоза. В рамках сессии были рассмотрены вопросы, касающиеся развития осложнений, связанных с тиреотоксикозом, включая его субклинические формы; обсуждалась тактика ведения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом; представлены особенности течения и управления тиреотоксикозом у различных групп пациентов, включая беременных женщин, пожилых людей и детей. Дополнительно были представлены алгоритмы оказания неотложной помощи при тиреотоксическом кризе.

Григорис Эффраймидис, специалист отделения эндокринологии и заболеваний обмена веществ Университетской больницы, г. Лариса, Греция, представил доклад об осложнениях тиреотоксикоза, в котором особое внимание уделил кардиологическим осложнениям — хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП). Состояние декомпенсированного тиреотоксикоза ассоциировано с развитием ХСН и ее прогрессированием. Достижение эутиреоза сопровождается улучшением функционального класса ХСН, что подчеркивает важность раннего и эффективного контроля уровней гормонов ЩЖ. В докладе были представлены основные факторы риска развития ФП у пациентов с тиреотоксикозом: возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета (СД), ХСН и патологии клапанов сердца в анамнезе. В 2/3 случаев у пациентов с тиреотоксикозом и ФП наблюдается спонтанное восстановление синусового ритма (в среднем через 4–6 месяцев) после достижения эутиреоидного состояния. Субклинический тиреотоксикоз также ассоциирован с развитием ФП: чем ниже уровень ТТГ, тем выше риск развития ФП и ХСН. При достижении эутиреоза у данной группы пациентов 60% из них продолжают находиться в зоне риска развития ФП. Тиреотоксикоз ассоциирован с высоким риском развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследований, проведенных на крупных когортах пациентов, указывают на то, что радикальные методы лечения, такие как радиойодотерапия и тиреоидэктомия, способствуют снижению данных рисков. У лиц моложе 65 лет рекомендовано рассматривать тиреотоксикоз как независимый фактор смертности. В докладе было отмечено, что субклинический тиреотоксикоз является независимым фактором риска смертности от любых сердечно-сосудистых событий. В связи с чем важен своевременный и эффективных контроль, достигнутый персонализированным подходом к лечению в каждом клиническом случае [1]. Григорис Эффраймидис в своем докладе обратил внимание на нарушения минеральной плотности костной ткани у пациентов с тиреотоксикозом, отметив, что тиреотоксикоз является хорошо известным фактором риска вторичного остеопороза. У женщин с тиреотоксикозом в менопаузальном периоде наблюдается снижение плотности костной ткани и увеличение риска возникновения низкотравматических переломов шейки бедра и позвоночника в 3–4 раза. Таким образом, тирео-

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2024
Received: 04.11.2024. Accepted: 18.12.2024.

токсикоз в анамнезе следует рассматривать как фактор риска остеопороза, что необходимо учитывать при принятии решения о назначении терапии.

Луиджи Барталена, специалист отдела медицины и хирургии Университета Инсубрии, Варезе, Италия, посвятил свое выступление ведению пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом (АИТ). Особое внимание было уделено главной парадигме: что первично в лечении данной группы пациентов: сердце или ЩЖ? Уделено внимание значимости междисциплинарного подхода к ведению этих пациентов и обозначена необходимость выбора лечебной тактики в зависимости от степени нарушений сердечно-сосудистой системы. Это особенно актуально в случаях значительного ухудшения функции левого желудочка, когда одним из приоритетных методов лечения является тотальная тиреоидэктомия. Луиджи Барталена анонсировал выход обновленных клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией, которые мы ожидаем в конце 2024 г.

В ходе сессии Мэгали Хайссагерре, специалист отделения эндокринологии Университета Бордо, Пессак, Франция, представила доклад о тиреопатиях, развивающихся на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО). 25–56% случаев применения данной терапии сопровождаются нарушениями функции ЩЖ, а степень и форма нарушения зависят от вида терапии. Нарушения функции ЩЖ в большинстве случаев являются транзиторными — тиреотоксикоз может наблюдаться до 45–60 дня после старта терапии ИКТИО, а гипотиреоз может наблюдаться с 45 до 190 дня. В некоторых случаях отмечается атипичное течение тиреопатий, сопровождающееся очень редкими симптомами, например, болезненностью в области шеи, признаками эндокринной офтальмопатии. Рекомендации Европейской тиреоидологической ассоциации по ведению пациентов, получающих терапию ИКТИО, были выпущены в 2022 г., в ходе сессии были обсуждены основные пункты — оценка ТТГ и свТ4 у пациентов перед стартом терапии ИКТИО, динамический контроль в течение 6–12 месяцев с целью своевременной диагностики нарушений функции ЩЖ. В отношении тиреотоксикоза рекомендована наблюдательная тактика в течение 3–6 месяцев, при выраженной клинической картине возможно назначение бета-блокаторов. Однако при персистенции тиреотоксикоза более 3 месяцев рекомендована оценка АТ к рТТГ и проведение сцинтиграфии ЩЖ для дифференциальной диагностики нарушений функции ЩЖ под влиянием терапии ИКТИО и болезни Грейвса (БГ) и назначения своевременного лечения. В случае атипичного течения тиреоидитов на фоне терапии ИКТИО возможно применение глюкокортикостероидов. Развитие тиреотоксикоза может рассматриваться как маркер успешной активации иммунной системы и быть ассоциировано с увеличением общей выживаемости. Таргетная терапия и химиотерапия не приводят к развитию тиреотоксикоза; напротив, для этих методов характерно возникновение гипотиреоза в 20–60% случаев, что зависит от используемого противоопухолевого препарата. Недавние исследования тиреопатий, развивающихся на фоне применения моноклонального антитела к антигену лимфоцитов CD52 — алемтузумаба, который используется в лечении В-клеточных лимфом и рассеянного склероза, показали, что при использовании данного препарата в среднем в течение 25 месяцев у 41% пациентов наблюдаются нарушения функции ЩЖ. Кроме того, у 32% пациентов развилась БГ, а 16% случаев нарушения функции ЩЖ сочетались с ЭОП. Учитывая это, перед назначением данной терапии целесообразно провести оценку уровня ТТГ и определить риск развития болезни Грейвса. В процессе терапии необходимо контролировать уровень ТТГ каждые 3 месяца в течение последующих 4 лет.

Саймон Пирс, специалист Института трансляционных и клинических исследований Университета Ньюкасл, Великобритания, представил доклад о рецидивирующем течении гипертиреоза. Для оценки риска рецидива болезни Грейвса Саймон Пирс отметил важность использования шкалы Great, включающей 4 критерия: возраст, уровень свТ4, ТТГ, объем ЩЖ, наличие *HLA, PTPN22* полиморфизмов. В ходе своего доклада стремился ответить на вопрос: какой же метод лечения БГ предпочтителен? Согласно данным международного исследования паттернов клинической деятельности в ведении пациентов с БГ, опубликованных в The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism в 2024 году. 59% пациентов с рецидивом БГ принимали тиреостатическую терапию, 37% пациентов находились в состоянии после радиойодтерапии и 3,1% пациентов после тиреоидэктомии [2]. Были представлены результаты исследования Jin M. с соавт. (2023 г.), в котором приняли участие 1718 человек с БГ, принимавших тиреостатическую терапию. По результатам исследования было показано, что после 1 курса тиреостатической терапии (в течение 23 месяцев) ремиссия наблюдалась у 56% пациентов, больным с рецидивом тиреотоксикоза повторно была назначена тиреостатическая терапия (в течение 21 месяцев), после 2 курса еще 54% пациентов достигли ремиссии, а после проведение 3 курса (в течение 21 месяцев) ремиссия достигнута еще в 39% случаев. Актуальным и требующим проведения дальнейших исследований является вопрос о длительности и частоте проведения тиреостатической терапии. Суждение о том, что более успешное достижение ремиссии БГ развивается после проведения длительной медикаментозной терапии, подтверждено некоторыми исследованиями, однако большая часть из них обладает низким уровнем доказательности в связи с небольшой выборкой исследуемых и отсутствием контрольных групп.

В настоящее время приоритетным методом лечения рецидивирующей БГ является радиойодтерапия (РЙТ). В исследовании, проведенном в клинике в г. Гонконг, Китай, результаты которого опубликованы в журнале Thyroid в 2024 г., приняли участие 100 пациентов с рецидивирующим течением БГ, небольшим объемом ЩЖ, без признаков эндокринной офтальмопатии. Пациентам была проведена однократно РЙТ, наблюдение осуществлялось в течение 24 месяцев. Результаты исследования показали, что однократное проведение РЙТ может привести к ремиссии заболевания в 56,7% случаев, а у пациентов с небольшим объемом ЩЖ (менее 20 см^3) — в 100% случаев [3].

Проблемы тиреотоксикоза в детской клинической практике представил в своем докладе Марек Недзиела, специалист отделения детской эндокринологии

и ревматологии Института педиатрии, Клинической больницы Кароля Йоншера, Познань, Польша. Определение приоритетного метода лечения БГ у детей осложнено высокой частотой папиллярного рака ЩЖ в данной группе пациентов. Кроме того, Марек Недзиела обратил внимание на важность достижения эутиреоидного состояния перед проведением РЙТ для снижения риска развития тиреотоксического криза.

Стине Линдинг Андерсен, специалист Университета Ольборг, Дания, в докладе о тиреотоксикозе во время беременности отметила, что не каждый тиреотоксикоз требует медицинского вмешательства. Важно проводить дифференциальную диагностику гестационного тиреотоксикоза, являющегося вариантом нормы и требующего наблюдения без назначения тиреостатической терапии, и развития БГ во время беременности, учитывая семейный анамнез, наличие симптомов тиреотоксикоза до наступления беременности, уровни свободных Т4 и Т3, наличие глазных симптомов и увеличение объема ЩЖ. Согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций тиреоидологов, ввиду тератогенного эффекта тиреостатической терапии важен ранний перевод беременных пациенток на пропилтиоурацил, являющийся наиболее безопасным видом терапии. Согласно данным исследований, проведенных в Дании, Швеции, Норвегии и Корее, у детей, рожденных после беременности на фоне пропилтиоурацила, наблюдаются врожденные дефекты, в основном связанные с развитием мочевыделительной системы. Учитывая отсутствие медикаментозной тиреостатической терапии, не обладающей тератогенным эффектом, важно подходить к планированию беременности у пациенток с БГ осторожно и рассматривать возможности радикального лечения тиреотоксикоза перед наступлением беременности. С целью сбора клинических и биохимических данных о беременных пациентках с 2021 г. в Дании начато многоцентровое исследование PRETHYR, посвященное изучению заболеваний ЩЖ во время беременности [4]. В первой части исследования приняли участие беременные пациентки с БГ и тиреотоксикозом по другим причинам. Результаты пока не представлены, но мы ожидаем их в ближайшее время.

Диана Ван Хемст, специалист отделения внутренних болезней кафедры геронтологии и гериатрии Университетского медицинского центра, Лейден, Нидерланды представила доклад о течении тиреотоксикоза у пожилых людей. Для пожилого возраста характерна менее выраженная клиническая картина, а дифференциальная диагностика проводится среди многих возможных причин, требующих разного подхода к лечению: БГ, токсические аденомы ЩЖ, избыточное поступление йода с медикаментозными препаратами (амиодарон и др.), тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, тиреопатии, развивающиеся вследствие терапии ИКТИО. С возрастом распространенность субклинических форм тиреотоксикоза увеличивается в связи со снижением тиреоидного метаболизма, данное состояние ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и требует более частого контроля.

Питер Копп, специалист отделения эндокринологии, диабета и обмена веществ Медицинского центра Университета Водуа, Лозанна, Швейцария, представил доклад об алгоритме неотложной помощи пациентам с тиреотоксическим кризом. Для оценки состояния пациентов и выбора оптимальной тактики ведения рекомендовано использовать шкалы «Burch-Wartofsky» и «Akamizu creteria». Питер Копп представил результаты проспективного мультицентрового исследования, посвященного ведению пациентов с тиреотоксическим кризом на основе алгоритмов, предложенных специалистами из Японии, которые показали свою эффективность [5]. Основные выводы из представленных алгоритмов: 1) необходим мультимодальный подход с использованием тиреостатической терапии, калия йодида, глюкокортикостероидов и бета-блокаторов, а также антипиретической терапии; 2) терапия метимазолом обладает схожей эффективность с пропилтиоурацилом; 3) терапию йодидом калия назначают совместно с антитиреоидными препаратами; 4) тахиаритмию рекомендовано контролировать с использованием бета1- селективных блокаторов (ландиолол, эсмолол, бисопролол и др.).

На конференции в рамках сессии «Ведение пациентов с дифференцированным раком ЩЖ» были представлены доклады по теме ведения пациентов с дифференцированным раком ЩЖ. На секции особое внимание было уделено активному наблюдению за данной группой пациентов, обсуждены обновления рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации по изменению частоты наблюдения за пациентами с низким риском рецидива рака ЩЖ [6]. Данные рекомендации будут представлены в 2024-м — начале 2025 гг. В рекомендациях будет обновлена шкала по оценке риска рецидива рака ЩЖ, представлены изменения в частоте выполнения УЗИ ЩЖ и оценке лабораторных показателей у пациентов с низким риском рецидива рака ЩЖ после выполнения тотальной тиреоидэктомии, как с последующей РЙТ, так и без нее рекомендовано продолжить выполнение УЗИ ЩЖ в течение 5–8 лет, а лабораторные показатели оценивать каждые 1–2 года. Если данные пациенты в течение 10–15 лет имеют биохимические показатели, отражающие ремиссию, то можно установить окончательную ремиссию и приостановить мониторинг.

Также в рамках ETA–2024 были обсуждены Руководство по ведению пациентов с узловыми образованиями ЩЖ (2023 г.) и Руководство по диагностике и лечению генетических нарушений транспорта, метаболизма и действия гормонов ЩЖ (2024 г.).

В 2025 г. ETA пройдет с 18–22 июня в Рио де Жанейро, Бразилия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств гранта РНФ №22-15-00135.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Peng CC, Lin YJ, Lee SY, Lin SM, Han C, et al. MACE and Hyperthyroidism Treated With Medication, Radioactive Iodine, or Thyroidectomy. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e240904. doi: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.0904
2. Villagelin D, Cooper DS, Burch HB. A 2023 International Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease: A Decade of Change. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024:dgae222. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgae222
3. Fung MHM, Luk Y, Yuen KKW, Lang BHH. The Two-Year Results of Using Radiofrequency Ablation as a Novel Treatment for Persistent or Relapsed Graves' Disease: A Prospective Study. *Thyroid*. 2024;34(8):1017-1026. doi: https://doi.org/10.1089/thy.2024.0177
4. Uldall Torp NM, Liew Z, Carlé A, et al. Hyperthyroidism in Danish Pregnant Women During a 20-Year Period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):e370-e378. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgad410
5. Furukawa Y, Tanaka K, Isozaki O, Suzuki A, Iburi T, et al. Prospective Multicenter Registry-Based Study on Thyroid Storm: The Guidelines for the Management from Japan are Useful. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024:dgae124. doi: https://doi.org/10.1210/clinem/dgae124
6. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024;331(5):425-435. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2023.26348

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Казакова Мария Петровна** [**Maria P. Kazakova**, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9963-6783; eLibrary SPIN: 6205-5170; e-mail: impdoctorx@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Ekaterina A. Troshina**, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.11.2024. Рукопись одобрена: 18.12.2024. Received: 04.11.2024. Accepted: 18.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Казакова М.П., Трошина Е.А. Дайджест с 46-й ежегодной встречи Европейской Тиреоидологической Ассоциации // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 29-32. doi: https://doi.org/10.14341/ket12804

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazakova MP, Troshina EA. Digest from 46th Annual Meeting of the European Thyroid Association. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3):29-32. doi: https://doi.org/10.14341/ket12804