

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659>

Тронько М.Д., Кваченюк А.М., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охрімчук О.О.  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

## Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані)

**Резюме.** Медико-соціальне значення орфанних захворювань обумовлене труднощами в діагностиці й лікуванні, а також несприятливим прогнозом і високою частотою інвалідизації пацієнтів. Ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування орфанних захворювань в Україні свідчить про визнання проблеми на державному рівні та дає можливість вирішення питань своєчасного виявлення рідкісних захворювань, лікування й забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами.

**Ключові слова:** ендокринологія; орфанні захворювання; акромегалія; множинна ендокринна неоплазія

В 1983 році в США було прийнято законодавчий акт «Orphan Drug Act», завдяки якому вперше прозвучав термін «орфанні хвороби» та визначено 1600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Орфанними (від англ. *orphan* — «сирота, сирітський») названо захворювання, частота поширення яких не перевищує 1 випадок на 2000 населення. На сьогодні Європейським комітетом експертів із рідкісних захворювань зареєстровано приблизно 5000–8000 різних рідкісних захворювань, із них лише 250 орфанних захворювань мають свій шифр у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ).

Вважається, що показник поширеності орфанних захворювань не є уніфікованим. У різних країнах/регіонах критерій «орфанності» захворювання відрізняються і їх частота може коливатися. Рівень поширеності даних патологій може бути низьким в одному регіоні (чи популяції) та високим — в іншому. Згідно з даними офіційного веб-сайту Європейського Союзу (ЄС), в Європі будь-яке захворювання, що вражає менше 5 осіб на 10 000, вважається рідкісним [1]. У більшості ж випадків захворювання вважаються орфанними, коли вражається 1 людина на 100 000 і більше. У країнах ЄС від рідкісних захворювань страждає 6–8 % населення, тобто від 27 до 36 мільйонів людей [1]. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань коливається від 0,08 до 64 випадків на 100 000 осіб [2].

Вік манифестації орфанних захворювань може бути різний, більшість з них діагностують у ранньому віці.

Враховуючи труднощі в діагностиці, встановлення правильного діагнозу може бути відтерміновано.

Близько 80 % рідкісних захворювань є результатом генних і хромосомних мутацій, інші обумовлені інфекційними (віруси, бактерії), алергічними агентами або факторами зовнішнього середовища. Для багатьох орфанних захворювань характерна поліорганна ураженість, яка потребує кваліфікованої допомоги лікарів різних спеціальностей.

Таким чином, труднощі в діагностиці, дороге, специфічне та часто пожиттєве лікування, несприятливий прогноз, висока частота інвалідизації пацієнтів обумовлюють медико-соціальне значення орфанних захворювань.

За підтримки ЄС в Європі існує спеціальна програма, що направлена на вирішення різноманітних питань щодо діагностики, лікування й соціального забезпечення хворих з орфанними захворюваннями. В 1997 році Французьким національним інститутом охорони здоров'я та медичних досліджень був створений проєкт «Орфанет» ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). На сьогодні це консорціум із 40 країн, який об'єднує інформацію щодо орфанних захворювань практично в усіх країнах Європи. За даними звіту Orphanet про реєстри захворювань, який опубліковано в травні 2019 року, загальна кількість реєстрів становила: 60 європейських, 80 регіональних, 58 інтернаціональних та 535 національних. З них 1 реєстр з України — це реєстр пацієнтів зі спінальною м'язовою атрофією [2].

© «Практична онкологія» / «Практическая онкология» / «Practical oncology» («Praktična onkologija»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Кваченюк Андрій Миколайович, професор, доктор медичних наук, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: [kvachenyuk1970@gmail.com](mailto:kvachenyuk1970@gmail.com)

For correspondence: Andrey Kvachenyuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: [kvachenyuk1970@gmail.com](mailto:kvachenyuk1970@gmail.com)

У 2014 році прийнято Закон України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань», яким визначено поняття «рідкісне (орфанне) захворювання» — це захворювання, яке загрожує життю людини або яке хронічно прогресує, призводить до скорочення тривалості життя громадянина або до його інвалідності, поширеність якого серед населення не частіше ніж 1 : 2000.

27.10.2014 року в Україні опубліковано Наказ МОЗ № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань» (із змінами, внесеними згідно з

Наказами Міністерства охорони здоров'я № 919 від 30.12.2015, № 731 від 29.06.2017, № 2664 від 24.12.2019). У переліку вказано орфанні захворювання, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Таким чином, в Україні офіційно затверджено 302 нозології, які віднесено до рідкісних захворювань [3]. Серед них 61 рідкісна ендокринна хвороба (в тому числі розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [4].

**Таблиця 1. Розрахункова поширеність орфанних ендокринних захворювань**

ОРФНА-номер	Захворювання або група захворювань	Розрахункова поширеність/ захворюваність (на 100 000)
963	Acromegaly	0,47 I
99892	ACTH-dependent Cushing syndrome	0,55 I
85138	Addison disease	12,5 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,75 P*
1501	Adrenocortical carcinoma	0,03 I*
418	Congenital adrenal hyperplasia	10,0 P*
418	Congenital adrenal hyperplasia	6,7 BP*
418	Congenital adrenal hyperplasia	13,35 I*
54595	Craniopharyngioma	2,0 P*
54595	Craniopharyngioma	1,0 I
96253	Cushing disease	4,0 P*
96253	Cushing disease	0,2 I*
553	Cushing syndrome	5,9 P
553	Cushing syndrome	0,15 I*
189427	Cushing syndrome due to macronodular adrenal hyperplasia	0,08 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	5,0 P*
1332	Medullary thyroid carcinoma	0,22 I*
652	Multiple endocrine neoplasia type 1	3,3 P*
653	Multiple endocrine neoplasia type 2	2,9 P*
877	Neuroendocrine neoplasm	2,53 I*
97253	Neuroendocrine tumor of pancreas	0,21 I*
2965	PRLoma	
314769	Somatoprolactinoma	
97283	Somatostatinoma	0,0025 I*
100088	Thyroid carcinoma	12,7 P
100088	Thyroid carcinoma	3,1 I
95712	Thyroid ectopia	14,3 P*
95720	Thyroid hypoplasia	3,5 P
100087	Thyroid tumor	3,2 I
182130	Tumor of endocrine glands	64,0 P*
182130	Tumor of endocrine glands	3,75 I*

**Примітки:** \* — європейські дані; P — поширеність; I — захворюваність; BP — поширеність у новонароджених.

Таблиця 2. Перелік орфанних захворювань, що зареєстровані в Україні та потребують ендокринологічної допомоги [3]

Нозологія	МКХ-10
Гіперінсулінізм	E16.1
Псевдогіпопаратиреоз	E20.1
Гіпопаратиреоз, інші форми гіпопаратиреозу	E20.8
Акромегалія та гіпофізарний гігантизм	E22.0
Передчасне статеве дозрівання центрального походження	E22.8
Гіпопітуїтаризм	E23.0
Діабет нецукровий	E23.2
Хвороба Іценка — Кушинга гіпофізарного походження	E24.0
Ектопічний АКТГ-синдром	E24.3
Природжені адреногенітальні порушення, пов'язані з ферментною недостатністю	E25.0
Первинна недостатність кіркової речовини надниркових залоз, адреналовий криз	E27.1, E27.2
Гіпофункція яєчок, синдром андрогенної резистентності, тестикулярна фемінізація (синдром)	E29.1, E34.5
Передчасне статеве дозрівання	E30.1
Автоімунна полігландулярна недостатність (автоімунний полігландулярний синдром, тип I)	E31.0
Карликовість, не класифікована в інших рубриках, тип Ларона (синдром Ларона)	E34.3
Цукровий діабет новонароджених (неонатальний цукровий діабет; постійний діабет новонароджених; синдром проксимальної тубулопатії — цукрового діабету — мозочкової атаксії; синдром постійного цукрового діабету, панкреатичного та мозочкового агенезу; діабет новонароджених, вроджений гіпотиреоз, вроджена глаукома, печінковий фіброз, синдром полікістозних нирок; DEND-синдром; проміжний DEND-синдром; синдром первинної мікроцефалії, епілепсії, постійний діабет новонароджених)	P70.2
Інсулінонезалежний цукровий діабет з ураженням нирок (автосомно-домінантна тубулоінтерстиціальна хвороба нирок, пов'язана з HNF1B)	E11.2
Інсулінонезалежний цукровий діабет з неуточненими ускладненнями (успадковані від матері діабет і глухота (мітохондріальний діабет))	E11.8
Інсулінонезалежний цукровий діабет без ускладнень (діабет зрілого віку в молодих людей (MODY))	E11.9
Інші уточнені форми цукрового діабету (синдром Уолкотта — Ралісона)	E13
Інші уточнені ендокринні порушення (синдром Вольфрама)	E34.8
Чиста гіперхолестеринемія (гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія)	E78.0
Ахондрогенезія	Q77.0
Ахондроплазія, гіпохондроплазія	Q77.4
Спондилоепіфізарна дисплазія	Q77.7
Інша остеохондродисплазія з дефектами росту трубчастих кісток і хребетного стовпа	Q77.8
Незавершений остеогенез	Q78.0
Нейрофіброматоз (незлаякісний)	Q85.0
Синдроми природжених вад, що проявляються переважно карликовістю	
Синдром Рассела — Сільвера, синдром Прадера — Віллі	Q87.1
Синдром Тернера (синдром Шерешевського — Тернера)	Q96.0–96.4, Q96.8, Q96.9
Інші аномалії статевих хромосом, жіночий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q97.0–97.3, Q97.8
Інші аномалії статевих хромосом, чоловічий фенотип, не класифіковані в інших рубриках	Q98.0–98.8
Гіперпролактинемія (пролактинома)	D35.2, E22.1
Краніофарингіома	D44
Злаякісне новоутворення підшлункової залози	C25
Злаякісне новоутворення яєчка	C62
Злаякісне новоутворення щитоподібної залози	C73
Злаякісне новоутворення наднирника	C74

Деякі орфанні захворювання досить часто зустрічаються в практиці ендокринолога. Наприклад, частота виявлення пролактиноми становить 1/1600 осіб (у Бельгії, Великій Британії, Швейцарії та інших країнах ЄС). Від захворювання страждають переважно жінки, особливо пременопаузального віку. Пролактинома становить 66 % клінічно значущих випадків аденоми гіпофіза [5]. Лабораторні та інструментальні методи діагностики дають можливість встановити діагноз пролактиноми, провести диференційну діагностику, а наявність препаратів агоністів дофаміну — призначити коректне лікування.

У випадках підозри інших орфанних захворювань ситуація може бути інакшою. Наприклад, діагностика акромегалії не викликає великих труднощів на момент появи клінічних проявів. Лабораторні методики визначення інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1), соматотропного гормону (СТГ) дозволяють діагностувати гіперсоматотропінемію, а магнітно-резонансна томографія (МРТ) гіпофіза — виявити соматотропіному [6]. На сьогодні в Україні офіційно зареєстровано 844 пацієнти з акромегалією, хоча розрахункова кількість пацієнтів з акромегалією в Україні може сягати приблизно 2500. Більш точну цифру поширеності акромегалії спрогнозувати складно, крім того, невідома кількість пацієнтів з неконтрольованою акромегалією. З лікуванням акромегалії в Україні ще складніше, чим зі статистикою, оскільки препарати, що використовуються для корекції гіперсоматотропінемії, дорогі та потребують позитивного призначення. Багато пацієнтів зі встановленим діагнозом не забезпечені медикаментозними препаратами, що призводить до подальшого прогресування захворювання. І це при тому, що в світову клінічну практику впроваджено цілу низку фармакологічних засобів (аналоги соматостатину, антагоністів рецепторів гормону росту та дофамінових рецепторів), які дозволяють значно підвищити ефективність комбінованого лікування аденом гіпофіза. За останні десятиліття в багатьох країнах світу були створені або створюються національні реєстри пацієнтів з різними соціально значущими захворюваннями, включаючи акромегалію, що дає можливість планувати та забезпечувати хворих необхідними препаратами. Оpubліковані дані бельгійських (Vex M. et al., 2007), британських (Jenkins et al., 2006), фінських (Kauppinen-Makelin et al., 2005), іспанських (Mestron et al., 2004) та інших національних реєстрів хворих на акромегалію. Низка інших європейських країн ініціювали створення даних національних реєстрів. На жаль, в Україні на сьогодні реєстр хворих на акромегалію не створено, що призводить до зниження якості життя та розвитку ускладнень.

Наводимо клінічний випадок діагностики та тактики ведення хворої на акромегалію.

Пацієнтка К., 1962 р.н., звернулася за консультацією в червні 2020 року зі скаргами на періодичний головний біль, виражену слабкість, підвищену втомлюваність, незначну (2 кг за 6 міс.) втрату ваги.

Вважає себе хворою з 2016 року, коли почала відмічати зміну рис обличчя (збільшення хрящів носа та

вусних раковин), збільшення розмірів кистей і стоп (за рік змінила кілька розмірів взуття), періодичний головний біль. З даними скаргами в травні 2017 року звернулася до ендокринолога, який порекомендував лабораторне обстеження та проведення МРТ гіпофіза. За результатами лабораторного обстеження виявлено гіперсоматотропінемію (СТГ — 16,2 нг/мл, ІФР-1 — 628 (норма 36–200) нг/мл, пролактин — норма). При прицільній МРТ гіпофіза: розташування турецького сідла звичайне, його порожнина асиметрично розширена. Краї його дна та стінок чітко відмежовані від оточуючих тканин. Гіпофіз збільшений, розмірами 15,5 × 19,0 × 9,6 мм. Диференціація долей збережена. Нейрогіпофіз без видимих змін. Структура аденогіпофіза на нативних зображеннях неоднорідна за рахунок наявності в правих відділах патологічного об'ємного утворення загальними умовними розмірами 12,0 × 12,7 × 8,6 мм, що має дещо неоднорідний ізоінтенсивний МР-сигнал на T2WI та помірно гіпоінтенсивний МР-сигнал на T1WI. При проведенні динамічного дослідження з внутрішньовенним болюсним введенням контрастної речовини вказане утворення з ознаками уповільненого та значно зниженого накопичення контрасту, яке зберігається на відтермінованих зображеннях, що характерно для аденоми. Латеральний контур аденоми досягає медіального контура інтракавернозного сегмента внутрішньої сонної артерії (ВСА) праворуч, але ознак компресії артерії та інвазії процесу в кавернозний синус не виявлено, медіальний контур аденоми пролабує в супраселлярну цистерну, стебло гіпофіза деформоване, з девіацією ліворуч. Без відхилень від норми визначаються ділянки перехресту зорових нервів та надсідлоподібної цистерни підоболонкового простору, заповненого спинномозковою рідиною. Кавернозний синус, кавернозний відділ ВСА без видимих змін. Прилегли відділи головного мозку не змінені.

Проведено додаткові діагностичні дослідження.

Аналіз крові: тиреотропний гормон (ТТГ) — 1,34 МОД/л (норма 0,4–4,0), тироксин вільний (Т<sub>4</sub> вільн.) — 1,42 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 16,5 нг/мл (норма 2,8–29,2).

Загальний аналіз крові: еритроцити —  $4,44 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін — 139 г/л, гематокрит — 37,1, тромбоцити —  $215 \times 10^9/л$ , лейкоцити —  $3,2 \times 10^9/л$ , швидкість осідання еритроцитів — 10 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 69,3 г/л (норма 65–86), сечовина — 3,4 ммоль/л (норма 2,1–8,2), креатинін — 112 мкмоль/л (норма 71–115), холестерин загальний — 4,61 ммоль/л, білірубін загальний — 20,0 мкмоль/л (норма 0–21), аланінамінотрансфераза — 12,8 о/л (норма 0–45), аспартатамінотрансфераза — 14,9 о/л (норма 0–40), глюкоза — 4,8 ммоль/л.

Електрокардіографія: синусова аритмія із схильністю до сповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Електрична вісь серця відхилена вліво. Порушення провідності за правою ніжкою пучка Гіса. Помірні зміни міокарда. Не виключена гіпертрофія лівого шлуночка.



Рентгенографія органів грудної клітки: інфільтративно-вогнищевої патології не виявлено.

Дослідження функції зовнішнього дихання: нормальна спірометрія.

Ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, збільшена за рахунок обох часток. В обох частках визначаються утворення: у правій частці — множинні, розмірами від 4 до 11 мм, у лівій частці — 4, розмірами від 5 до 12 мм, правильної форми, з чіткими межами. Тканина утворень ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок ділянок кістоподібної дегенерації. Інша тканина залози помірно гіпоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності множинних дрібних анехогенних включень. Регіонарні лімфатичні вузли не візуалізуються. Сумарний об'єм за методом  $V_{\text{гупп}}$  ( $\text{см}^3$ ) — 18,89. Права частка — 9,61  $\text{см}^3$ , ліва частка — 9,28  $\text{см}^3$ . Висновок: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня.

УЗД органів черевної порожнини: УЗ-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту.

На основі результатів лабораторних та інструментальних досліджень встановлено клінічний діагноз «ендосупраселярна СТГ-продукуюча аденома гіпофіза. Синдром акромегалії. Змішаний зоб II ст. Еутиреоз».

Зважаючи на наявність об'ємного утворення, з найбільшою ймовірністю аденоми гіпофіза (соматотропіноми), та враховуючи результати обстеження, пацієнтка направлена на консультацію до нейрохірурга з метою хірургічного лікування. 8.08.2017 року проведено трансназальне трансфеноїдальне ендокapsулярне видалення аденоми гіпофіза. Патогістологічний висновок: морфологічна картина відповідає ацидофільній аденомі гіпофіза. Післяопераційний період — без особливостей. Медикаментозне лікування не призначено.

Через 3 міс. (листопад 2017 р.) після оперативного втручання пацієнтка пройшла контрольне обстеження. Результати лабораторних досліджень: СТГ — 0,4 нг/мл, ІФР-1 — 204 нг/мл (норма 36–200), ТТГ — 0,9 мОД/л (норма 0,4–4,0),  $T_4$  вільн. — 0,8 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 5,4 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 8,6 мкг/дл (норма 4,3–22,4). МРТ гіпофіза: турецьке сідло сплющене, розміри в межах норми. Патологічних об'ємних утворень у гіпофізарній зоні не виявлено. Гіпофіз розташований на дні турецького сідла, злегка деформований. Розміри гіпофіза — 3,8 × 12,0 × 10 мм. Воронка злегка відхилена вліво. Надселярна група цистерн без особливостей. Хіазма не змінена. Параселярні структури без особливостей. Висновок: стан після трансназальної трансфеноїдальної аденомектомії ендосупраселярної аденоми гіпофіза. Враховуючи виявлення у хворої вторинного гіпотиреозу, призначено L-тироксин 50 мкг/добу.

Восени 2019 року пацієнтка почала відмічати повернення симптомів: головний біль, збільшення розмірів стоп, виражена слабкість, підвищена втомлюваність. Приймає 50 мкг/добу L-тироксину. При лабораторному обстеженні: СТГ — 3,3 нг/мл, ІФР-1 — 288,4 нг/мл

(норма 36–200), ТТГ — 0,6 мОД/л (норма 0,4–4,0),  $T_4$  вільн. — 1,2 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 6,2 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 5,1 мкг/дл (норма 4,3–22,4). При проведенні МРТ головного мозку виявлено ознаки рецидиву аденоми гіпофіза: у селярній ділянці візуалізується утворення неправильної форми 7 × 4 × 6 мм. У плановому порядку в січні 2020 року пацієнтці проведено повторне трансназальне трансфеноїдальне видалення аденоми гіпофіза. Операція та післяопераційний період — без особливостей. Пацієнтка продовжувала приймати L-тироксин 50 мкг/добу.

У зв'язку з епідеміологічною ситуацією контрольне обстеження пацієнтка пройшла в червні 2020 року та звернулася за консультацією в НДІ ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка.

Об'єктивний статус: ріст — 167 см, маса тіла — 84 кг, індекс маси тіла — 30,1  $\text{м}^2/\text{кг}$ . Тілобудова нормостенічна. Підвищеного харчування. Шкіра помірно вологості. Язик вологий, збільшений в розмірах, з відбитками зубів. Кістково-суглобовий апарат: збільшені лобні горби, вилицеві дуги, прогнатизм, діастема на верхній і нижній щелепах, збільшені ступні та кисті. Щитоподібна залоза II ст., неоднорідна. Дихання везикулярне. Тони серця звучні. ЧСС — 88 уд/хв. Артеріальний тиск — 130/80 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Екзофтальму немає. Очні симптоми негативні.

Результати лабораторних досліджень. Аналіз крові: СТГ — 5,09 нг/мл, ІФР-1 — 465,7 нг/мл (норма 36–200), ТТГ — 0,4 мОД/л (норма 0,4–4,0),  $T_4$  вільн. — 0,98 нг/дл (норма 0,89–1,76), пролактин — 5,1 нг/мл (норма 2,8–29,2), кортизол — 6,0 мкг/дл (норма 4,3–22,4), гемоглобін — 5,4 %, глюкоза — 4,93 ммоль/л. Аналіз добової сечі на кортизол — 64 мкг/добу (норма 58–403).

Консультація невропатолога: дисциркуляторна енцефалопатія II ст., астеноневротичний, цефалгічний, вестибулоатаксічний синдроми. Поширений остеохондроз хребта.

Консультація окуліста: ангіопатія сітківки обох очей.

Консультація гінеколога: менопауза.

Консультація кардіолога: ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2-го функціонального класу (ФК). Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2-ї стадії, 2-й ступінь, ризик 3 (високий). Серцева недостатність (СН) І.

Діагноз: рецидив аденоми гіпофіза (соматотропіноми). Акромегалія, пухлинна стадія, активна форма. Стан після повторних операцій з приводу аденоми гіпофіза (2017, 2020 р.). Післяопераційний гіпопітуїтаризм: вторинний гіпотиреоз у стані медикаментозної компенсації. Змішаний зоб II ст. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги 2-го ФК. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти. Гіпертонічна хвороба 2-ї стадії, 2-й ступінь, ризик 3 (високий). СН І. Дисциркуляторна енцефалопатія II ст., астеноневротичний, цефалгічний, вестибулоатаксічний синдроми. Поширений остеохондроз хребта. Хронічний холецистит в стадії ремісії. Хронічний панкреатит в стадії ремісії.

Враховуючи прогресування хвороби, збереження гіперсоматотропінемії, пацієнтці рекомендовано лікування аналогами соматостатину. Проведено триденний тест з аналогом соматостатину короткої дії (октреотид 1,0 підшкірно 3 р/добу) з подальшим контрольним визначенням рівнів СТГ та ІФР-1. Враховуючи позитивний результат триденного тесту з октреотидом (зниження рівня ІФР-1 з 465,7 — 15.06.2020 р. до 267 — 25.06.2020 р.), пацієнтці рекомендована тривала супресивна терапія пролонгованим аналогом соматостатину (ланреотид) — 120 мг підшкірно 1 раз на 28 днів під контролем СТГ та ІФР-1. Також рекомендовано продовжити прийом тироксину в дозі 50 мкг/добу за 30 хв до сніданку.

Не менш складною є ситуація при орфанних спадкових синдромах поєданого пухлинного ураження різних ендокринних залоз — множинних ендокринних неоплазіях (МЕН, поліендокринопатії). Виділяють такі форми синдромів: МЕН1, МЕН2А (4 варіанти), МЕН2В, МЕН4, хвороба фон Гіппеля-Ліндау, нейрофіброматоз 1-го типу, комплекс Карнея та синдром Макк'юна — Олбрайта.

Множинна ендокринна неоплазія 1-го типу (МЕН1) — ендокринний пухлинний синдром, викликаний інактивуючими мутаціями пухлинного гена-супресора MEN1 у 11q13 локусі. Успадковується автосомно-домінантно, але також може виникати спорадично (без сімейного анамнезу) як результат нових мутацій. МЕН1 характеризується комбінацією паратиреоїдних пухлин, пухлин острівцевих панкреатичних клітин і пухлин аденогіпофіза. Більшість МЕН1 пухлин неагресивні, багато з них мають тривалий повільно прогресуючий розвиток, залишаючись безсимптомними роками. Але пацієнти з нелікованою МЕН1 мають зменшену тривалість життя з 50% ймовірністю смерті до 50 років [7].

Первинний гіперпаратиреоз внаслідок гіперплазії і/або аденоми прищитоподібних залоз — найбільш частий прояв МЕН1 і виникає у близько 90 % пацієнтів [8]. Первинний гіперпаратиреоз при МЕН1 має тривалий безсимптомний перебіг і зазвичай діагностується як випадкова знахідка підвищеного рівня паратгормона у плазмі у пацієнтів з гіперкальціемією і, у деяких випадках, з нормокальціемією. Клінічні прояви можуть включати гіперкальціемію, нефролітіаз, порушення будови кісткової тканини (генералізована фіброзна остеодистрофія). Первинний гіперпаратиреоз у складі МЕН1 відрізняється від не-МЕН1 первинного гіперпаратиреозу [9]:

- молодший вік початку захворювання (20–25 років);
- залученість декількох прищитоподібних залоз;
- високий рівень рецидиву гіперкальціемії після паратиреоїдектомії (50 % через 8–12 років після оперативного втручання).

Пухлини острівцевих клітин підшлункової залози являють собою другий найбільш частий прояв МЕН1, виникаючи у 30–80 % пацієнтів, та можуть бути представлені такими варіантами [7]:

- гастриноми;
- інсуліноми;

- глюкагономи;
- вазоактивні інтестинальні поліпептидоми (ВІП);
- панкреатичні поліпептидоми.

Для цих пухлин характерна мультицентричність і здатність проходити злоякісне переродження. Найчастіше пухлини підшлункової залози у складі МЕН1 є гормонально неактивними. Вони або не виділяють гормони, або виділяють гормонально неактивні пептиди, такі як панкреатична поліпептидаза, хромогранін А, нейротензин, нейрон-специфічна енолаза, або грелін. Гормонально неактивні пухлини підшлункової залози, особливо малого розміру (< 2 см), складно діагностувати стандартними візуалізаційними методами. В таких випадках є ефективним чутливий радіологічний скринінг. Вчасна діагностика цих пухлин дуже важлива, тому що до віку 80 років пенетрантність панкреатичних пухлин становить більше 80 %, а найбільш частою причиною смертності, пов'язаної з МЕН1, є метастатичне ураження [10, 11].

Гастрономи — найбільш часті серед гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин і виникають у 40–55 % пацієнтів [12]. Розвитку гастрином передують багатофокусна гіперплазія гастрин-продукуючих клітин. Порівняно з не-МЕН1 гастриномами при синдромі Золлінгера — Еллісона (ЗЕС) гастриноми при МЕН1 часто невеликого розміру (< 0,5 см), мультицентричні і локалізовані у дванадцятипалій кишці, що зменшує ймовірність успішного хірургічного лікування. Близько 20–30 % пацієнтів із ЗЕС мають МЕН1. Серед пацієнтів із МЕН1 ЗЕС з'являється тільки у пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом [7]. Тривала МЕН1 і ЗЕС можуть призвести до розвитку карциноїдних пухлин шлунка, які можуть бути високоагресивними [13].

Інсуліноми — на другому місці за частотою з гормонально активних панкреатичних нейроендокринних пухлин при МЕН1. Вони розвиваються у молодому віці (< 35 років) у близько 10–30 % пацієнтів. Інсуліноми при МЕН1 можуть маніфестувати як одиничні макроаденоми підшлункової залози (> 2 см) або, частіше, як множинні мікроаденоми (< 2 см), розкидані по всій підшлунковій залозі [14]. Інсуліноми можуть бути мультицентричними і метастазувати у регіонарні лімфовузли або печінку [7].

Глюкагономи у пацієнтів з МЕН1 виникають рідко (< 3 %) і можуть перебігати без змін вуглеводного обміну або з гіперглікемією. У деяких пацієнтів спостерігається типове ураження шкіри, відоме як некролітична мігруюча еритема. Іншими симптомами можуть бути: анемія, стоматит, втрата ваги, але часто вони відсутні.

У менше 1 % пацієнтів з МЕН1 у підшлунковій залозі виникають ВІП, пухлини, що секретують панкреатичний поліпептид, та пухлини, що виділяють гормон росту [7].

МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза найбільш часто секретують пролактин (60 %) і гормон росту (25 %). Менше ніж 5 % секретують кортикотропін, інші пухлини гормонально неактивні [7]. Порівняно з не-МЕН1 пухлинами аденогіпофіза МЕН1 пухлини аденогіпофіза є більшими (макроаденоми) і більш

агресивними, з більшим рівнем інфільтрації пухлинних клітин у нормальну тканину аденогіпофіза. МЕН1-асоційовані пухлини аденогіпофіза важче піддаються лікуванню. При цьому вираженої гістологічної різниці між МЕН1 і не-МЕН1 пухлинами аденогіпофіза немає [15].

Також у пацієнтів з МЕН1 можуть виникати карциноїдні пухлини у бронхах, шлунково-кишковому тракті, підшлунковій залозі та тимусі. Карциноїд тимуса, асоційований з МЕН1, часто гормонально неактивний і високоагресивний [16]. Карциноїди можуть активно секретувати серотонін, соматостатин, кортикотропін і гормон росту.

Для МЕН1 характерні шкірні прояви. Підшкірні ліпони виявляються у третині пацієнтів з МЕН1. Ці новоутворення мають втрату гетерозиготності у сегменті 11q12-12 і асоційовані з дефективним функціонуванням глобулярного протеїну. Ліпони при МЕН1 можуть бути ретроперитонеальними, вісцеральними або плевральними. Наявність ангіофібром і колагеном на обличчі може дозволити досимптомне встановлення діагнозу МЕН1 у родичів пацієнта із встановленим діагнозом [7].

Пухлини надниркових залоз виникають у 20–40 % пацієнтів з МЕН1. Ці пухлини, як правило, доброякісні і представлені гормонально неактивними кортикальними аденомами або дифузною або нодулярною гіперплазією [17, 18]. Адренкортикальні карциноми при МЕН1 зустрічаються рідко.

Аденома щитоподібної залози зустрічається у 5–30 % пацієнтів і не має специфічних, пов'язаних з МЕН1 ознак.

Зустрічаються менінгіоми та інші пухлини центральної нервової системи.

Нейроендокринна пухлина тимуса — рідкісний (3,7 % пацієнтів з МЕН1), але фатальний компонент МЕН1, на рахунок якого майже 20 % МЕН1-асоційованої смертності [19].

Ген, який відповідає за розвиток МЕН1, локалізований у сегменті 11q13 і кодує білок менін. Менін задіяний у регуляції транскрипції і геномної стабільності. Втрата гетерозиготності цієї ділянки асоційована з МЕН1, що дає підстави вважати, що ген має пухлиносупресорну функцію. Пацієнти успадковують одну мутовану копію гена, і їм залишається отримати соматичну мутацію другої копії для розвитку пухлини. МЕН1 — автосомно-домінантне захворювання, але спорадичні мутації виникають також. Ідентифікація і генетична характеристика причинного гена відкрили можливість генетичного тестування і ранньої діагностики захворювання. Аналіз послідовності у гені МЕН1 для виявлення мутацій забезпечує найточніше підтвердження статусу носія гена. З розвитком нових технологій, таких як мультиплексна ампліфікація лігованих зондів (MLPA), були відкриті нові мутації у гені МЕН1, що підвищує чутливість генетичного аналізу. В минулому генетичне тестування не знаходило мутації МЕН1 у 10–30 % пацієнтів, в яких були клінічні критерії для діагнозу МЕН1 (наявність щонайменше двох МЕН1-асоційованих пухлин: первинний гіперпаратиреоз,

дуоденопанкреатичні нейроендокринні пухлини, пухлини аденогіпофіза) [20]. Таких пацієнтів називають фенокопіями. Наявність фенокопії передбачається при негативному тесті МЕН1 за послідовністю, генною дозою й аналізом гаплотипу 11q13. Фенокопії нараховують до 5 % МЕН1-подібних випадків, у більшості випадків пов'язані з захворюваннями прищитоподібних залоз та аденогіпофіза [21].

Відповідно до даних рандомізованих досліджень, частота МЕН1 становить від 1 випадку на 10 000 чол. до 1 випадку на 100 000 чол. [7, 22]. Характерне формування географічних кластерів як наслідок ефекту засновників (у популяційній генетиці — явище втрати генетичної мінливості при формуванні нової популяції невеликою кількістю людей з більшого числа населення) [23]. Ген МЕН1 має високу пенетрантність. До віку 20 років ген пенетрантний у 50 % і до віку 40 років пенетрантний у 95 %. Не було ідентифіковано випадків типових ознак, асоційованих зі статусом носія гена МЕН1 у пацієнтів молодше 5 років, таким чином, ген не пенетрантний до цього віку [7, 8].

Тактика лікування при МЕН1 залежить від наявних ендокринопатій і стратифікації ризиків. Основним методом лікування пацієнтів з МЕН1 є хірургічне видалення пухлин, у низці випадків показані превентивні втручання [24].

Неліковані пацієнти з МЕН1 мають знижену тривалість життя з 50% ймовірністю смерті до 50 років. Причини смерті пов'язані зі злоякісними пухлинами або наслідками ендокринних порушень [7]. Злоякісні нейроендокринні пухлини підшлункової залози або карциноїдні пухлини тимуса пов'язані зі зростанням ризику смерті у пацієнтів з МЕН1. Близько 70 % пацієнтів з МЕН1 помирають від причин, прямо пов'язаних з МЕН1 [12].

Синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН2) — спадкове захворювання, що характеризується розвитком медулярної карциноми щитоподібної залози, пухлин прищитоподібних залоз і феохромоцитом. МЕН2 виникає внаслідок мутацій у RET-протоонкогені і передається автосомно-домінантно.

Є два синдроми МЕН2 — МЕН2А і МЕН2В (раніше мав назву МЕН3).

МЕН2А далі класифікується на 4 варіанти, відповідно до наявності її складових. Класична МЕН2А характеризується медулярною карциномою щитоподібної залози, первинним гіперпаратиреозом і феохромоцитомою. Три додаткові варіанти становлять: МЕН2А з вузликосим амліодозом шкіри, МЕН2А з хворобою Гіршпрунга і сімейна медулярна карцинома, яка діагностується, коли у пацієнта є патологічний RET геном, і медулярна карцинома, але у сімейному анамнезі відсутня феохромоцитома або гіперпаратиреоз [25].

МЕН2В менш часта, ніж МЕН2А, нараховуючи 5 % випадків МЕН2. Вона характеризується більш агресивною медулярною карциномою (яка виникає у 100 % випадків), феохромоцитомою (50 %), мукозними невромами (95–98 %) і гангліоневромами (40 %). Гіпер-



паратиреоз відсутній. Крім того, майже в усіх пацієнтів виявляється марфаноїдна тілобудова: високе піднебіння, лікоподібна деформація грудної клітки, високе склепіння стоп, сколіоз, виступаючі губи. Часто виникають невроми на повіках, кон'юнктиви, слизовій носа та гортані, язика та губах [26].

Медулярна карцинома розвивається фактично в усіх пацієнтів з МЕН2. Найчастіше це перший прояв синдрому, який виникає впродовж першої — третьої декади життя. У пацієнтів з МЕН2А медулярна карцинома, як правило, двостороння і багатофокусна, її розвитку передують гіперплазія С-клітин на відміну від спорадичної медулярної карциноми, яка є односторонньою [27].

Обґрунтування генотип-фенотипової кореляції спадкової медулярної карциноми може скерувати розвиток індивідуального підходу до оцінки і контролю ризиків у дітей-носіїв генотипу. Для довгострокового запобігання розвитку медулярної карциноми у пацієнтів з МЕН2 є ефективною рання тотальна тиреоїдектомія [28–30].

Феохромоцитоми присутні у близько половини МЕН2А пацієнтів. Вони двосторонні у 60–80 % випадків, в той час як спорадичні феохромоцитоми двосторонні у 10 %. Феохромоцитоми діагностуються одночасно з медулярною карциною або через декілька років. Феохромоцитоми у складі МЕН2А майже завжди доброякісні. Але вони можуть спричинити загрозливі для життя гіпертонічні кризи або напади аритмії.

Гіперпаратиреоз присутній у близько половини пацієнтів з МЕН2А, але виявляється рідше, ніж феохромоцитоми. Найчастіше проявляється у пацієнтів після 30 років. Гістологічно прищитоподібні залози при МЕН2А складаються з гіперплазованих головних клітин, ця гіперплазія є асиметричною відносно розмірів прищитоподібної залози. Спостерігається підвищена частота додаткових прищитоподібних залоз [31]. Персистуючий або рецидивуючий гіперпаратиреоз не характерний для МЕН2А на відміну від пацієнтів з МЕН1.

МЕН2 спричиняють мутації у трансмембранному протоонкогені RET, локалізовані у 10q11.21. Функція білка, закодованого RET, залишається невизначеною, але відомо, що він є важливим під час ембріонального розвитку нервової системи кишечника і нирок. RET складається з 3 доменів, включаючи домен цистеїнмісного позаклітинного рецептора, гідрофобний трансмембранний домен і внутрішньоклітинний тирозинкіназний каталітичний домен [32, 33].

Позаклітинний домен взаємодіє з одним з чотирьох лігандів, відомих сьогодні. Ці ліганди — гліальна клітинна лінія — похідне нейротропного фактора (GDNF), нейротурин, персефін і артемін — також взаємодіють з одним з чотирьох корецепторів сімейства рецепторів GDNF-альфа. GDNF відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні шляхів, задіяних у нейрогенезі нервової системи кишечника і ниркового органогенезі. Тирозинкіназний каталітичний центр знаходиться у внутрішньоклітинному домені і викликає низхідні сигнальні впливи через різні молекули — вторинні месенджери [34].

Точкові мутації, асоційовані з МЕН2А і її підтипом сімейною медулярною карциною, ідентифіковані в екзонах 10 і 11. Доведена генотипно-фенотипна кореляція. Класична МЕН2А асоційована з місенс-мутацією зародкової лінії у кодонах 609, 611, 618 або 620 екзона 10 або кодона 634 екзона 11 у RET-протоонкогені. МЕН2А з вузликосим амілоїдозом шкіри майже завжди асоційована з мутацією кодона 634, в той час як пацієнти з МЕН2А і хворобою Гіршпрунга типово мають мутації у екзоні 10 RET [35].

Є дані, що пацієнти з мутацією у кодоні А883F мають більш латентний розвиток захворювання порівняно з носіями М918Т з більш пізньою маніфестацією феохромоцитом [36].

Близько 75 % випадків МЕН2В спорадичні, і пацієнти мають RET-мутації *de novo*, в той час як 25 % випадків виникають в родинах з проявами МЕН2В в минулому або в даний час. Майже 95 % пацієнтів з МЕН2В мають мутацію зародкової лінії RET в екзоні 16 (кодон М918Т) і менше ніж 5 % мають мутацію зародкової лінії RET в екзоні 15 (кодон А883F) [25].

Загальна частота МЕН2 становить 1 випадок на 30 000–50 000 чол. [37, 38].

Найбільш частими видами МЕН2 є МЕН2А, МЕН2А з сімейною медулярною карциною і МЕН2В.

Серед пацієнтів із МЕН2А з мутацією гена RET до 50 років захворювання виявляється у 50 %, і до 70 років захворювання розвивається у 70 %. Медулярна карцинома у пацієнтів з МЕН2В зустрічається у ранньому дитячому віці.

Лікування МЕН2 хірургічне. До проведення паратиреоїдектомії або тиреоїдектомії обов'язково потрібно виключити феохромоцитому. Якщо феохромоцитомі діагностована, втручання з її приводу проводиться першочергово, з огляду на можливу гемодинамічну нестабільність [39, 40]. При метастатичних ураженнях можуть бути застосовані інгібітори тирозинкінази.

При МЕН2 раннє лікування медулярної карциноми щитоподібної залози може запобігти смерті, а ретельний моніторинг феохромоцитомі може зменшити ризик гіпертензивних кризів. Враховуючи, що пенетрантність медулярної карциноми при МЕН2 становить близько 100 %, у пацієнтів з високим ризиком мутацій RET профілактична тиреоїдектомія показана у немовлячому віці, а у дітей з виявленими мутаціями RET — до 5-річного віку [41, 42].

МЕН4 має клінічні прояви, подібні до МЕН1, але викликана мутаціями у іншому гені. Найбільш типовим проявом МЕН4 є гіперпаратиреоз, на другому місці — пухлини аденогіпофіза. Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів з МЕН4 значно нижчий, ніж у пацієнтів з МЕН1 [43].

При МЕН4 виникають мутації у гені цикліназалежного інгібітора кінази (CDKN1B). Цей ген відповідає за синтез білка p27. Як і менін (який кодується геном MEN1), p27 — пухлинний супресор, що допомагає контролювати ріст і ділення клітин. Мутації у гені CDKN1B зменшують кількість функціонуючого p27, що призводить до неконтрольного росту та розмно-



ження клітин. Таке некероване ділення клітин може призвести до розвитку пухлин в ендокринних залозах та інших тканинах.

Задokumentовано 12 підтверджених випадків МЕН4, за розрахунковими даними, її частота у загальній популяції може складати менше 1 випадку на 1 млн чол.

Хвороба фон Гіппеля-Ліндау (ФГЛ) — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується вісцеральними кістами і доброякісними пухлинами у багатьох органах, які мають потенціал до злоякісного переродження. Клінічні прояви хвороби ФГЛ включають розвиток гемангіом сітківки та центральної нервової системи, феохромоцитом, множинних кіст у підшлунковій залозі та нирках і підвищений ризик трансформації ниркових кіст у рак нирки [44, 45]. Широкий діапазон віку і різноманітність форм, у яких проявляється хвороба ФГЛ, утруднює діагностику і лікування уражених пацієнтів, а також їх родичів. Гемангіоми сітківки діагностуються у 50 % пацієнтів з хворобою ФГЛ. Пухлини центральної нервової системи та інших органів виникають у 25 % пацієнтів з хворобою ФГЛ. Пацієнти з хворобою ФГЛ мають підвищений ризик розвитку феохромоцитом, які можуть бути двосторонніми. Феохромоцитом виникають у 10–50 % пацієнтів з хворобою ФГЛ, залежно від субтипу, обумовленого видом мутації у причинному гені. Більшість (70 %) панкреатичних уражень є простими кістами і рідко бувають з клінічними проявами або перероджуються у злоякісні пухлини.

Хвороба ФГЛ успадковується автосомно-домінантно. Нові мутації виникають у близько 1 : 4,4 мільйона новонароджених і становлять 20 % випадків. Загальна частота хвороби ФГЛ у світі 1 : 32 000 новонароджених, у США — 1 : 36 000 новонароджених. Вік встановлення діагнозу коливається від раннього дитячого до 60–70 років і в середньому становить 26 років [46].

Ген фон Гіппеля-Ліндау — VHL, розміщений на короткому плечі 3-ї хромосоми (3p25.3) і кодує широко експресовану іРНК, що кодує 3 екзони з альтернативним сплайсингом [47]. У результаті два синтезовані білки фон Гіппеля-Ліндау (pVHL), 30 кДа форма (30p) і 19 кДа форма (p19), становлять човниковий механізм між ядром та цитоплазмою, де вони утворюють комплекси з іншими білками. Ці білкові комплекси мають багато функцій: регуляція старіння, кисне-чутливий шлях, мікротубулярна стабільність та орієнтація, формування війок, цитокінова сигнальна система, збирання колагену IV типу у позаклітинному матриксі, регуляція збирання нормального позаклітинного фібронектинового матриксу і пухлинна супресія [46].

Середня тривалість життя у пацієнтів з хворобою ФГЛ становить 49 років, в основному через високу частоту асоційованого світлоклітинного раку нирки. Але ретельні обстеження, що дозволяють провести ранні втручання, можуть подовжити тривалість життя таких пацієнтів.

Нейрофіброматоз 1-го типу (НФ1) — мультисистемне генетичне захворювання, що характеризується

шкірними проявами у вигляді плям кольору кави з молоком і паховим лентіго, кістковими дисплазіями й розвитком доброякісних і злоякісних пухлин нервової системи, найчастіше нейрофібром. Ендокринологічний інтерес у НФ1 являють собою феохромоцитом, що зустрічаються у близько 5 % пацієнтів [48, 49].

НФ1 виникає внаслідок мутації або делеції у гені NF1. Нейрофібромін, який кодується геном NF1, є пухлинним супресором, зменшена продукція цього білка результує численними клінічними проявами [50].

Розрахункова частота НФ1 становить 1 випадок на 3000, але насправді може бути більшою через неповне виявлення легких форм захворювання. Близько половини пацієнтів є першим випадком у сім'ї як результат нової генетичної мутації [49].

Середня тривалість життя пацієнтів з НФ1 скорочується на 8 років порівняно з загальною популяцією [51].

Комплекс Карнея — автосомно-домінантний синдром, який проявляється плямистою пігментацією шкіри, ендокринопатіями, ендокринними та неендокринними пухлинами [52]. Ці пухлини включають міксому шкіри, серця, молочних залоз та інших локалізацій: первинну пігментовану нодулярну адренкортикальну хворобу (PPNAD), псаммоматозні меланотичні шваноми; аденоми аденогіпофіза, що продукують гормон росту, тестикулярні пухлини клітин Сертолі, пухлини щитоподібної залози, аденоми проток молочних залоз, акромегалію внаслідок соматомаотрофної гіперплазії і аденом, незалежних від соматоліберину.

Комплекс Карнея успадковується автосомно-домінантно з варіативною пенетрантністю. Вважається, що кардіальні міксому виникають з субендотендокардіальних мезенхімальних мультипотентних клітин-попередників. Комплекс Карнея виникає внаслідок мутацій у гені PRKARIA, який кодує регуляторну субодиницю протеїнкінази A R1α [53]. PRKARIA може відігравати роль гена — пухлинного супресора, регулюючи активність протеїнкінази A, що, у свою чергу, може стимулювати або пригнічувати ріст і диференціювання клітин. Гени комплексу Карнея асоційовані з геномною нестабільністю, клітинні лінії, отримані з пухлин комплексу Карнея, накопичують хромосомні перебудови, включаючи асоціації теломер і дицентричні хромосоми [54].

Пухлини первинної пігментованої нодулярної адренкортикальної хвороби характеризуються ліпофусцин-вмісними, кортизол-продукуючими вузлами, які оточені атрофованою адренкортикальною і нормальною адреномедулярною тканиною. Природа виникнення цих пухлин не зрозуміла [55]. Макроскопічно поверхня вкрита множинними маленькими вузликами чорного або коричневого кольору. Позапухлинна тканина кори надниркових залоз атрофічна. Мікроскопічно множинні вузлики визначаються в усій товщі кори. Клітини у цих вузликах позитивно фарбуються реактивом Шиффа. Поза корою відмічається інтенсивна дезорганізація без нормального зонування.

У близько 75 % пацієнтів з комплексом Карнея зустрічається багатовузловий зоб.

З моменту виділення комплексу Карнея в окрему клінічну категорію в 1985 році цей діагноз був встановлений близько 600 пацієнтам у світі [56].

Середня тривалість життя пацієнтів з комплексом Карнея становить 50–55 років, 25 % смертності пацієнтів з цим синдромом обумовлені кардіальними міксомами. Тривалість життя таких пацієнтів може бути подовжена за умови регулярних обстежень і своєчасних втручань [57].

Синдром Макк'юна — Олбрайта діагностується за наявності щонайменше двох з трьох критеріїв: 1) поліоссальна фіброзна остеодисплазія; 2) пігментація шкіри у вигляді плям кольору кави з молоком; 3) автономна ендокринна гіперфункція (наприклад, гонадотропін-незалежне передчасне статеве дозрівання). Також можуть бути присутніми інші ендокринні синдроми, включаючи гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію, гіперпаратиреоз, гінекомастію та гіпофосфатемічну остеомалію [58].

Синдром Макк'юна — Олбрайта розвивається внаслідок постзиготичної активуючої мутації гена *GNAS1* у локусі 20q13.1-13.2, який кодує протеїн G субодиниці *Gs* альфа в уражених тканинах. Клінічні прояви синдрому дуже варіативні, залежно від того, які з можливих компонентів домінують [59].

Синдром Макк'юна — Олбрайта — дуже рідкісне спорадичне захворювання. Його частота у популяції оцінюється між 1 випадком на 100 000 чол. і 1 випадком на 1 млн чол. [60].

Тяжкі випадки синдрому з залученням множинних ендокринних тканин розпізнаються у період новонародженості. Випадки синдрому Кушинга і гіпертиреозу також були зафіксовані у періоді новонародженості. Менш тяжкі форми проявляються у ранньому дитинстві від 0,3 до 9 років. Аденоми гіпофіза, що продукують гормон росту і токсичні аденоми щитоподібної залози, внаслідок *GNAS1*-мутацій можуть виникати у будь-якому віці. Захворювання з більш пізнім дебютом асоціюються з клінічно більш латентними фенотипами [61].

На сьогодні лікування, спрямованого на причинну молекулярну проблему синдрому, немає. Застосовуються різні препарати для корекції різних ендокринних і метаболічних порушень, включаючи інгібітори ароматази, стероїди, аналоги соматостатину, агоністи дофаміну, бісфосфонати, антагоністи рецепторів естрогену, антигипертензивні препарати.

При переломах кісток внаслідок диспластичного ураження показане хірургічне втручання. За наявності вузлового або багатовузлового зоба з тиреотоксикозом показане проведення гемітиреоїдектомії або тиреоїдектомії. Лікування синдрому Кушинга у складі синдрому Макк'юна — Олбрайта передбачає двосторонню адреналектомію з подальшою стероїдною заміною терапією [62].

Окремо від невеликої підгрупи пацієнтів з підвищеною періопераційною летальністю і зі злоякісними новоутвореннями, синдром Макк'юна — Олбрайта не пов'язаний з підвищеною смертністю. Захворюваність

і втрата працездатності у таких пацієнтів можуть бути високими внаслідок хронічного болю і деформацій кісткової тканини, а також мультигормональних ендокринопатій. Таким чином, прогноз сильно залежить від проявів синдрому Макк'юна — Олбрайта [63].

Враховуючи, що МЕН є мультисистемними захворюваннями з низкою різноманітних проявів, тактика ведення таких пацієнтів є нестандартною і потребує мультидисциплінарного підходу.

Генетичне тестування — базовий елемент у діагностиці МЕН-синдромів. Генетичний скринінг мутацій проводиться у пацієнтів з відповідними клінічними критеріями. Якщо мутація ідентифікована, тим членам сім'ї, які знаходяться у зоні ризику, також проводиться скринінг. Ретельні динамічні обстеження пацієнтів з МЕН, а також безсимптомних носіїв дозволяють виявляти новоутворення на ранній досимптомній стадії і своєчасно провести оперативне лікування, що може зменшити ризик пов'язаної смертності.

Останнім часом прослідковується тенденція до збільшення частоти виявлення орфанних захворювань. Причиною даної ситуації може бути покращення методів лабораторної та інструментальної діагностики, використання генетичних методів діагностики й більш широка обізнаність лікарів щодо орфанних захворювань.

У хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 по 2020 р. з множинними ендокринними неоплазіями пройшли лікування 29 пацієнтів. З них МЕН1 була діагностована у 10, МЕН 2А — у 13, МЕН2В — у 5 і синдром фон Гіппеля-Ліндау — в 1 пацієнта.

У травні 2020 р. МОЗ України ініціювало ухвалення Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні. Таким чином, визначено не тільки перелік орфанних захворювань, але й прийнято рішення щодо важливості лікування рідкісних (орфанних) захворювань і забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами та спеціальним харчуванням. Для реалізації Національної стратегії важливим є збір статистичної інформації про орфанні захворювання в Україні, впровадження ефективних методів ранньої діагностики, лікування та реабілітації хворих, а також підготовка кваліфікованих фахівців. Шлях вирішення даного питання — це забезпечення доступу пацієнтів до високоспеціалізованої медичної допомоги, розробка вітчизняних стандартів з імплементацією міжнародних протоколів діагностики та лікування орфанних захворювань, проведення наукових досліджень у сфері рідкісних орфанних захворювань, а також поглиблення національної і міжнародної співпраці в питаннях тактики ведення пацієнтів з орфанними захворюваннями.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Non-communicable diseases. [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/rare\\_diseases\\_en](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en).
2. "Prevalence of rare diseases: Bibliographic data", Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2020, Number 2: Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf).
3. Що таке орфанні хвороби і як змінюється доступ до лікування. <https://moz.gov.ua/article/news/scho-take-orfanni-hvorobi-i-jak-zminjuetsja-dostup-do-likuvannja>.
4. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>.
5. Пролактинома. Номер статті: ORPHA 2965. [https://www.orpha.net/data/patho/RU/ProLactinoma-RUrusAbs2965\\_.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/RU/ProLactinoma-RUrusAbs2965_.pdf).
6. Katznelson L., Atkinson John L.D. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment guideline of acromegaly — update 2011. *Endocr. Pract.* 2011 Jul-Aug. 17(Suppl. 4). 1-44.
7. [Guideline] Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R. et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Sep. 97(9). 2990-3011. [Medline]
8. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Pecoz P., Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Dec. 86(12). 5658-71. [Medline]
9. 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 Aug. 24(8). 1404-10. [Medline]
10. Triponez F., Dosseh D., Goudet P. et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* 2006 Feb. 243(2). 265-72. [Medline]
11. Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B., Penfornis A., Cardot-Bauters C., Baudin E. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am. J. Gastroenterol.* 2006 Feb. 101(2). 266-73. [Medline]
12. Goudet P., Murat A., Binquet C., Cardot-Bauters C., Costa A., Ruszniewski P. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J. Surg.* 2010 Feb. 34(2). 249-55. [Medline]
13. Anlauf M., Perren A., Meyer C.L. et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005 May. 128(5). 1187-98. [Medline]
14. Marini F., Giusti F., Tonelli F., Brandi M.L. Management impact: effects on quality of life and prognosis in MEN1. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017 Oct. 24 (10). T227-T242. [Medline] [Full Text]
15. Trouillas J., Labat-Moleur F., Sturm N., Kujas M., Heymann M.F., Figarella-Branger D. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008 Apr. 32(4). 534-43. [Medline]
16. Ferolla P., Falchetti A., Filosso P. et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 May. 90(5). 2603-9. [Medline] [Full Text]
17. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. Классификация злокачественных опухолей надпочечников. *Клінічна хірургія.* 2004. 9. 25-27.
18. Kvacheniuk A. Malignant tumors of the adrenal glands without hormonal activity. *Likars'ka sprava.* 2004. 2. 39-42.
19. Ye L., Wang W., Ospina N.S., Jiang L., Christakis I., Lu J. et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: A single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2017 Sep 20. [Medline]
20. De Laat J.M., van der Luijt R.B., Pieterman C.R., Oostveen M.P., Hermus A.R., Dekkers O.M. et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 Nov 15. 14(1). 182. [Medline] [Full Text]
21. Turner J.J., Christie P.T., Pearce S.H., Turnpenny P.D., Thakker R.V. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). *Hum. Mutat.* 2010 Jan. [Medline]
22. Giusti F., Marini F., Brandi M.L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2005 Aug 31 [Updated 2017 Dec 14]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>.
23. Carroll R.W. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2013. 9. 297-309. PubMed PMID: 23279763.
24. Anastasopoulou C. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)/eMedicine. Retrieved 1/08/2020 from <https://emedicine.medscape.com/article/126438-overview>.
25. [Guideline] Wells S.A. Jr, Asa S.L., Dralle H. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun. 25(6). 567-610. [Medline] [Full Text]
26. [Guideline] American Society of Clinical Oncology. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Cancer.net*. Available at <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-endocrine-neoplasia-type-2>. November 2015; Accessed: July 30, 2020.
27. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2108. NCCN.org. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf). May 4, 2018; Accessed: July 30, 2020.
28. Raue F., Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. *Hormones (Athens)*. 2009 Jan-Mar. 8(1). 23-8. [Medline] [Full Text]
29. Moley J.F., Skinner M., Gillanders W.E., Lairmore T.C., Rowland K.J., Traugott A.L. et al. Management of the Parathyroid Glands During Preventive Thyroidectomy in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Ann. Surg.* 2015 Oct. 262(4). 641-6. [Medline]
30. Kluijfhout W.P., van Beek D.J., Verrijn Stuart A.A., Lodevijk L., Valk G.D., van der Zee D.C. et al. Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul. 94(29). 1108. [Medline]
31. Yoshida S., Imai T., Kikumori T. et al. Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr. J.* 2009 Aug. 56(4). 545-51. [Medline]
32. Verrienti A., Carbone A., Bellitti P., Fabiano M.C., De Rose R.F., Maranghi M. et al. A novel double mutation VAL648ILE and VAL804LEU of ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocr. Pract.* 2015 Aug 6. [Medline]



33. Zupan A., Glavač D. The development of rapid and accurate screening test for RET hotspot somatic and germline mutations in MEN2 syndromes. *Exp. Mol. Pathol.* 2015 Aug 29. [Medline]
34. National Cancer Institute. Genetics of Endocrine and Neuroendocrine Neoplasias (PDQ®) — Health Professional Version. Cancer.gov. Available at [https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/medullary-thyroid-genetics-pdq#link/\\_114\\_toc](https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/medullary-thyroid-genetics-pdq#link/_114_toc). May 15, 2018; Accessed: July 30, 2020.
35. Li Y., Simonds W.F. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016 Jun. 23(6). R229-47. [Medline] [Full Text]
36. Mathiesen J.S., Habra M.A., Bassett J.H.D., Choudhury S.M., Balasubramanian S.P., Howlett T.A., et al. Risk Profile of the RET A883F Germline Mutation: An International Collaborative Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Jun 1. 102(6). 2069-2074. [Medline] [Full Text]
37. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. Pathology and Genetics: Tumours of the Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours Series. Vol 8. Lyon, France: IARC Press, 2004.
38. Castinetti F., Maia A.L., Peczkowska M., Barontini M., Hasse-Lazar K., Links T.P., Toledo R.A., Dvorakova S., Mian C., Bugalho M.J., Zovato S., Alevizaki M., Kvachenyuk A., Bausch B., Loli P., Bergmann S.R., Patocs A., Pfeifer M., Costa J.B., Dobschuetz E., Letizia C., Valk G., Barczynski V., Czetwertynska M., Plukker J.T.M., Sartorato P., Zelinka T., Vlcek P., Yaremchuk S., Weryha G., Canu L., Wohlk N., Sebag F., Walz M.K., Eng C., Neumann H.P.H. The penetrance of MEN2 pheochromocytoma is not only determined by RET mutations. *Endocrine-Related Cancer.* 2017. 24(8). L63-L67.
39. Richards M.L. Editor: Griffing G.T. (2018, May 31) Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)/eMedicine. Retrieved 1/08/2020 from <https://emedicine.medscape.com/article/123447-overview>.
40. Neumann H.P.H., Tsoy U., Bancos I. et al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open.* 2019. 2(8). e198898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8898.
41. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 1998 Jun. 33(6). 846-8. [Medline]
42. Van Heurn L.W., Schaap C., Sie G. et al. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J. Pediatr. Surg.* 1999 Apr 34(4). 568-71. [Medline]
43. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014 April. 386(1-2). 2-15. [Medline]
44. Von Hippel-Lindau Syndrome overview. American Society of Clinical Oncology. Cancer.net Editorial Board April 2013. Available at <http://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome>. Accessed: Aug 3, 2020.
45. Krauss T. et al. Preventive medicine of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer.* 25(9). 783-793. Retrieved Aug 4, 2020. From <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/9/ERC-18-0100.xml>.
46. Nordstrom-O'Brien M., van der Luijt R.B., van Rooijen E., van den Ouweland A.M., Majoor-Krakauer D.F., Lolkema M.P. et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum. Mutat.* 2010 May. 31(5). 521-37. [Medline]
47. Frantzen C., Links T.P., Giles R.H. Von Hippel-Lindau Disease. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2012. [Full Text]
48. Hari Kumar K.V., Shaikh A., Sandhu A.S., Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011 Oct. 15(Suppl. 4). S406-8. [Medline] [Full Text]
49. Porter D.E., Prasad V., Foster L., Dall G.F., Birch R., Grimer R.J. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma.* 2009. 7563-95. [Medline] [Full Text]
50. Karagiannis A., Mikhailidis D.P., Athyros V.G. et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007 Dec. 14(4). 935-56. [Medline]
51. Wilding A., Ingham S.L., Laloo F. et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J. Med. Genet.* 2012. 49. 264-9. [Medline]
52. Bosco Schamun M.B., Correa R., Graffigna P., de Miguel V., Fainstein Day P. Carney complex review: genetic features. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* 2018 Jan. 65(1). 52-9. [Medline]
53. Salpea P., Horvath A., London E. et al. Deletions of the PRKARIA locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014 Jan. 99(1). 183-8. [Medline] [Full Text]
54. Casey M., Vaughan C.J., He J. et al. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J. Clin. Invest.* 2000 Sep. 106(5). R31-8. [Medline] [Full Text]
55. Urban C., Weinhausel A., Fritsch P. et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and pituitary adenoma in a boy with sporadic Carney complex due to a novel, de novo paternal PRKARIA mutation (R96X). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007 Feb. 20(2). 247-52. [Medline]
56. National Organization for Rare Disorders; Carney J.A. Carney complex. NORD. Available at <https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/>. 2017; Accessed: Aug 3, 2020.
57. Correa R., Salpea P., Stratakis C.A. Carney complex: an update. *Eur. J. Endocrinol.* 2015 Oct. 173(4). M85-97. [Medline] [Full Text]
58. Boyce A.M., Florenzano P., de Castro L.F. et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2018 Aug 16]. [Medline] [Full Text]
59. Chapurlat R.D., Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008 Mar. 22(1). 55-69. [Medline]
60. Dumitrescu C.E., Collins M.T. McCune-Albright syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2008 May 19. 3. 12. [Medline] [Full Text]
61. De Sanctis C., Lala R., Matarazzo P., Balsamo A., Bergamaschi R., Cappa M. et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999 Nov-Dec. 12(6). 817-26. [Medline]
62. Riminucci M., Robey P.G., Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2007 Aug. 4(Suppl. 4). 401-11. [Medline]
63. Boyce A.M., Florenzano P., de Castro L.F. et al. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2018 Aug 16]. [Medline] [Full Text]; Cavanah S.F., Dons R.F. McCune-Albright syndrome: how many endocrinopathies can one patient have? *South Med. J.* 1993 Mar. 86(3). 364-7. [Medline]

Отримано/Received 23.09.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2020 ■



Тронько М.Д., Кваченюк А.Н., Луценко Л.А., Супрун І.С., Охримчук А.А.  
ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

### Орфанные заболевания в онкоэндокринологии (обзор литературы и собственные данные)

**Резюме.** Медико-социальное значение орфанных заболеваний обусловлено трудностями в диагностике и лечении, а также неблагоприятным прогнозом и высокой частотой инвалидизации пациентов. Принятие Национальной стратегии по профилактике, диагностике и лечению орфанных заболеваний в Украине свидетельствует о признании проблемы на

государственном уровне и дает возможность решения вопросов своевременного выявления редких заболеваний, лечения и обеспечения пациентов жизненно необходимыми лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** эндокринология; орфанные заболевания; акромегалия; множественная эндокринная неоплазия

---

M.D. Tronko, A.M. Kvachenyuk, L.A. Lutsenko, I.S. Suprun, O.O. Ohrimchuk  
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Kyiv, Ukraine

### Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience)

**Abstract.** Orphan diseases are of medical and social importance as they are difficult to diagnose and treat. Moreover, they have poor prognosis and are frequently the cause of patients' disability. The adoption of National strategy for prevention, diagnosis and treatment of orphan diseases in Ukraine is the evidence of the recogni-

tion of this problem on the country level and makes it possible to resolve the issues of timely detection of rare diseases, treatment of patients and providing them with the necessary medications.

**Keywords:** endocrinology; orphan disease; acromegalia; multiple endocrine neoplasia