

Осложнения периода гестации у пациенток с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Ю.А. Петров[✉], А.Д. Купина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

[✉]mr.doktorpetrov@mail.ru

Аннотация

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа является генетически детерминированным аутосомно-доминантным заболеванием и проявляется развитием злокачественной трансформации и/или гиперплазии двух и более желез внутренней секреции. Нарушение репродуктивного здоровья женщин в основном обусловлено поражением паращитовидных желез, гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Гиперпаратиреоз наблюдается у 90–100% пациенток и приводит к развитию нефрокальциноза, пиелонефрита, острой почечной недостаточности, патологических переломов костей, сердечно-сосудистой недостаточности, повышению артериального давления, преэклампсии, что сопровождается гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития, а также возможен летальный исход как для плода, так и для матери. Пролактинсекретирующая аденома гипофиза нарушает функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. У пациенток наблюдаются гипогонадотропный гипогонадизм, олигоменорея, аменорея, галакторея, снижение либидо, синдром поликистозных яичников, бесплодие.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, гиперпаратиреоз, нарушение менструального цикла, бесплодие.

Для цитирования: Петров Ю.А., Купина А.Д. Осложнения периода гестации у пациенток с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 15–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200140

Review

Complications of the gestational period in patients with type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome

Yuri A. Petrov[✉], Anastasia D. Kupina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

[✉]mr.doktorpetrov@mail.ru

Abstract

Type 1 endocrine neoplasia syndrome is a genetically determined autosomal dominant disease and is manifested by the development of malignant transformation and/or hyperplasia of two or more endocrine glands. Women's reproductive health problems are mainly caused by damage to the parathyroid glands, pituitary gland, thyroid gland and adrenal glands. Hyperparathyroidism is observed in 90–100% of patients and leads to the development of nephrocalcinosis, pyelonephritis, acute renal failure, pathological bone fractures, cardiovascular failure, increased blood pressure, preeclampsia, which are accompanied by fetal hypoxia, intrauterine growth retardation, and a lethal outcome is possible, such as death for the fetus, and for the mother. Prolactin-secreting pituitary adenoma disrupts the functioning of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Patients have hypogonadotropic hypogonadism, oligomenorrhea, amenorrhea, galactorrhea, decreased libido, polycystic ovary syndrome, infertility.

Key words: hyperprolactinemia, hyperparathyroidism, menstrual irregularities, infertility.

For citation: Petrov Yu.A., Kupina A.D. Complications of the gestational period in patients with type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 15–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200140

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) является достаточно редким наследственным заболеванием, в патогенез которого может быть вовлечено несколько желез внутренней секреции, подвергшихся опухолевой трансформации или гиперплазии. Большинство синдромов МЭН – семейные, так как обусловлены развитием точечных генетических мутаций, а клинические проявления заболевания определяются тем, какие железы внутренней секреции вовлечены в патологический процесс [1]. Выделяют следующие типы МЭН: 1-й (известный также как синдром Вермера), 2-й, который подразделяется на подтипы А и В (2В – синдром Горлина, обозначается также как 3-й тип), и 4-й [2, 3]. Сходство данных типов синдрома МЭН заключается в том, что в их основе лежит атипичное увеличение ткани эндокринных желез опухолевого или неопухолевого генеза с обязательным увеличением количества продуцируемых ими гормонов [1]. Генетические альтерации, приводящие к развитию МЭН 1-го типа, хорошо известны, в то время как мутация гена RET (REarranged during Transfection) может приводить к возникновению у пациентов как 2А, так и 2В типа [3, 4]. У пациентов с синдромом Вермера развиваются 2 опухоли или более в следующих железах: паращитовидные (85–96%), поджелудочная (30–80%), гипофиз (30–42%), реже в щитовидной и надпочечниках [5–7]. Синдром МЭН 2А типа, или синдром Сиппла, характеризуется развитием злокачественных опухолей щитовидной железы, в частности медулярным раком, регистрируемым

у 95% больных, феохромоцитомы – у 1/2 пациентов, опухолей паращитовидных желез – у 15–19% [8, 9]. 2В типу свойственны аналогичная частота и морфология опухолей щитовидной железы, а также развитие невром до 100% случаев и марфаноподобного синдрома (95–99% случаев) [10–12].

Синдром Вермера является самой распространенной формой МЭН и представляет собой семейное аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное со злокачественной эндокринной гормонпродуцирующей неоплазией [13]. Кроме опухолей эндокринной природы, у пациентов могут обнаруживаться опухоли соединительной, мышечной, жировой и нервной ткани: ангиофибромы, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и эпендимомы [14]. Частота встречаемости синдрома Вермера невелика и составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения [13]. По данным аутопсии МЭН 1-го типа обнаруживается у 0,20–0,25% населения. Частота выявления синдрома Вермера не имеет значительной разницы у представителей разных полов [7, 15].

В основе данного заболевания лежит мутация гена MEN-1, являющегося супрессором опухолевого роста. Ген MEN-1 ответственен за синтез белка менина. Генетическая альтерация MEN-1 приводит к делециям и/или усечению протеина [13]. На современном этапе неизвестна точная роль менина в патогенезе полиэндокринных опухолей, однако установлено, что он взаимодействует с большим количеством регуляторных белков, принимающих участие в процессах транскрипции, делении клеток, контроле клеточного цикла и стабили-

зации генома [4]. В недавних исследованиях также была выявлена роль MEN-1 в функционировании других органов и тканей, а именно клетках печени и костной ткани, где менин способствует дифференцировке клеток мезенхимы в остеобласты [16]. Менин взаимодействует с рецепторами витамина D, приводя к активации или подавлению экспрессии генов, разрушает некоторые факторы роста, например инсулиноподобный фактор роста-1, 2, оказывает прямое влияние на клеточный цикл, тем самым препятствуя избыточной пролиферации и злокачественной трансформации клеток [17].

Первые клинические симптомы синдрома МЭН 1-го типа в 90–100% случаев связаны с развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) и в большинстве случаев проявляются в молодом возрасте – у 80–83% пациенток после 21 года [18]. Гиперфункция паращитовидных желез может протекать бессимптомно, что обусловлено физиологическими изменениями в организме беременной: гипоальбуминемия, транспорт кальция через плаценту и увеличение скорости клубочковой фильтрации способствуют снижению сывороточного кальция и маскировке симптомов ПГПТ [19, 20]. В период гестации гиперпаратиреоз (ГПТ) может повышать риск акушерских и перинатальных осложнений, что выявляется в 60–70% случаев [21]. Нарушение нормального течения беременности связано с развитием у матери нефрокальциноза, пиелонефрита, острой почечной недостаточности, патологических переломов костей, сердечно-сосудистой недостаточности, а степень выраженности данных нарушений коррелирует с уровнем кальция в крови беременной женщины [22]. Остеопения приводит к поражению костей таза и изменению оси позвоночного столба, что сопровождается нарушением биомеханизма родов, может стать причиной невозможности проведения эпидуральной анестезии, является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности и отслойки плаценты и может быть причиной переломов костей таза беременной [17, 21]. Вследствие достаточного редкого проявления ГПТ среди беременных протоколы по тактике ведения данной группы больных не разработаны, однако установлено, что без лечения в 20–30% случаев наблюдается летальный исход для матери и плода [20, 23].

По данным наблюдений выявлено, что почечнокаменная болезнь при ПГПТ диагностируется у каждой 3-й женщины в период гестации, артериальная гипертензия – у каждой 4-й [17]. Повышение артериального давления (АД) у беременной сопровождается сужением кровеносных сосудов, что приводит к формированию неполноценности плацентарного ложа, нарушению инвазии трофобласта и микроангиопатиям [21]. Данные изменения повышают риск возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острой почечной недостаточности, преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных и стремительных родов [24]. Также сохранение АД >180/100 мм рт. ст. после родов или наличие повреждений органов-мишеней (головной мозг, сердце, почки, сетчатка, кровеносные сосуды) является противопоказанием к сохранению лактации и грудному вскармливанию. В то же время патогенез развития преэклампсии основан на развитии ишемии плацентарного ложа в результате нарушения трансформации α_1 -спиралей, увеличения антиангиогенных факторов в организме беременной, что приводит к уменьшению сосудистой сети плаценты, а также снижению простагландина I_2 , что сопровождается увеличением агрегации тромбоцитов и вазоконстрикцией. В современных исследованиях доказано, что дефицит витамина D в организме матери также является одним из звеньев патогенеза преэклампсии [24]. Данные изменения приводят к еще большему повышению АД, вазоконстрикция нарастает, трофика плода становится недостаточной, и порочный круг замыкается [20]. Дальнейшее увеличение системного АД вызывает нарушение функ-

ции почек, а затем и печени, повышается риск развития кровоизлияний и отслойки сетчатки, отека легких, отслойки плаценты, HELLP-синдрома, кровоизлияния в головной мозг, сердечной недостаточности, гипоксии плода, задержки внутриутробного развития, а также летального исхода как для плода, так и для матери [21].

Особую опасность в период гестации представляет собой гиперкальциемический криз, который может провоцироваться инфекционно-воспалительным процессом, переломами, а также самой беременностью, и возникает при содержании кальция в сыворотке крови более 14–15 мг/дл [24, 25]. Это неотложное состояние может привести к возникновению уремии, комы, остановки сердца, гибели матери и плода, которая наблюдается в 25% случаев [26]. В исследованиях показано, что при лечении ПГПТ удается снизить риск развития осложнений у плода и матери с 80 до 50–53%. При отсутствии терапии возможно возникновение таких нарушений беременности, как внутриутробная задержка развития плода, гипотрофия, преждевременные роды и внутриутробная гибель плода [21]. Примерно у 1/2 новорожденных определяется гипокальциемия, которая вызвана внутриутробным подавлением функционирования паращитовидных желез. В большинстве случаев гипокальциемия носит транзиторный характер и легко купируется дополнительным введением кальция ребенку. Однако в литературе описаны случаи, когда гиперпаратиреоз у новорожденных длился несколько месяцев или оставался в течение всей жизни [19]. Предполагают, что это связано с тератогенным действием повышенного уровня кальция в крови плода, что приводит к нарушению процессов эмбриогенеза. Также ГПТ является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках [20, 25]. При ПГПТ самопроизвольный выкидыш регистрируется в 3–5 раз чаще, и в большинстве случаев прерывание беременности отмечается во II триместре [21]. При этом около 70% прерываний беременности наблюдается при достижении уровня кальция в крови 11,4 мг/дл или более, в то время как при содержании кальция более 11 мг/дл у пациенток отмечаются лишь общие симптомы в виде повышенной утомляемости, снижения массы тела, тошноты, рвоты, запоров [27].

Таким образом, при выявлении гиперкальциемии необходимо искать причину повышения уровня кальция вследствие высокого риска развития ряда осложнений в период беременности и родов у матери и плода. Диагностика ПГПТ заключается в оценке содержания ионизированного кальция, так как в период гестации происходит увеличение внеклеточного объема и наблюдается гипоальбуминемия, что приводит к снижению общего кальция и может затруднить постановку диагноза [28, 29]. Кроме того, исследуется содержание N-терминальных фрагментов интактного паратиреоидного гормона, обладающих более длительным периодом полужизни [29]. Определение C-терминальных фрагментов обладает меньшей информативностью, так как этот показатель может быть ложно повышен у пациентов с почечной недостаточностью из-за увеличенного периода полувыведения [20, 30]. «Золотым стандартом» топической диагностики ПГПТ является радиоизотопное исследование с ^{99m}Tc , которое противопоказано в период гестации [31]. Беременным выполняется ультразвуковое исследование, чувствительность которого составляет 69%, а специфичность – 94% при диагностике опухолевых образований паращитовидных желез. Единственным эффективным методом лечения является паратиреоидэктомия, которую предпочтительно проводить во II триместре, когда органогенез плода завершен [27]. Хирургическое вмешательство в 4,5 раза позволяет снизить частоту осложнений со стороны плода по сравнению с медикаментозной терапией, обладающей тератогенным воздействием. При выявлении опухоли в III триместре вопрос о целесообразности хирургического

вмешательства должен решаться индивидуально [20]. В наблюдениях установлено, что одновременное выполнение хирургического удаления околощитовидных желез и операции кесарева сечения позволяет снизить риск перинатальных и акушерских осложнений [27, 28].

Для синдрома МЭН 1-го типа характерно нарушение функционирования репродуктивной системы вследствие поражения высших звеньев регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [32]. Аденомы гипофиза выявляются у 20–65% пациентов с данным заболеванием, при этом у 25% синдром Вермера манифестирует с появлением симптомов поражения гипофиза [33, 34]. У большинства пациентов аденомы передней доли гипофиза представляют собой микроаденомы (менее 1 см в диаметре). В морфофункциональной структуре опухолей у пациентов с синдромом МЭН 1-го типа преобладает пролактинома [31]. Основным патофизиологическим нарушением при формировании у пациенток стойкой гиперпролактинемии является развитие гипогонадотропного гипогонадизма, который обусловлен подавлением пульсового характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [33]. Клинически повышение уровня пролактина у женщин проявляется олигоменореей, аменореей, галактореей, снижением либидо, бесплодием и изменением процессов костеобразования, а также синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [35, 36]. Длительный гипоестрогенизм, возникающий при гиперпролактинемии, может привести к остеопении. Минеральная плотность позвоночника (bone mineral density) у данной группы женщин значительно снижается, что также связано с гиперфункцией паращитовидных желез [30]. У пациенток могут наблюдаться признаки хронического гиперандрогенизма, такие как гирсутизм и акне, обусловленные увеличением секреции дегидроэпандростерон-сульфата в коре надпочечников, а также снижением глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона [31, 37]. Макропролактиномы обычно проявляются неврологическими симптомами, вызванными действием опухоли на ближайшие ткани. У пациентов наблюдаются головные боли, выпадение полей зрения, симптомы поражения черепных нервов, гипопитуитаризм, судороги и назальная ликворея [28, 38].

Гиперпролактинемия у пациенток с синдромом МЭН 1-го типа приводит к подавлению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), что делает овуляцию невозможной и проявляется развитием бесплодия [32]. Уменьшение пульсового выделения ЛГ как по частоте, так и по количеству связывают с тормозным действием пролактина на гипоталамус [35, 39]. В результате нарушаются процессы созревания фолликулов и развивается ановуляторный цикл. Блок синтеза эстрогенов и отсутствие пикового повышения ЛГ нарушают формирование желтого тела, что сопровождается снижением секреции прогестерона [32]. У пациенток отмечаются патологические изменения менструального цикла – олиго- или полименорея, пройоменорея, увеличивается риск развития новообразований в ткани молочной железы и матки [12]. Вследствие дисбаланса тропных гормонов гипофиза, гиперандрогенизма и гипоестрогенизма происходят склерозирование стромы и белочной оболочки, кистозная атрезия фолликулов, что проявляется возникновением у пациенток вторичного СПКЯ и хронических ановуляторных циклов [32]. Диагностика лактотропной аденомы заключается в определении уровня пролактина и тропных гормонов гипофиза в сыворотке крови, исследовании полей зрения, а также проведении топической диагностики с помощью магнитно-резонансной томографии [31, 33, 38]. Необходимо учитывать, что в период гестации возможно прогрессирование опухоли из-за повышения уровня эстрогена, оказывающего стимулирующее воздействие на лактотрофы гипофиза [37]. В большинстве

случаев лактотропные аденомы чувствительны к действию блокаторов дофаминовых рецепторов [30]. При неэффективности консервативного лечения или при наличии опухоли размером более 3 см рекомендуется рассмотреть возможность проведения трансфеноидального оперативного вмешательства. Другие опухоли гипофиза, возникающие в рамках синдрома МЭН 1-го типа, менее чувствительны к фармакологической терапии и часто требуют хирургического лечения [28].

Таким образом, исходя из изложенного, можно сделать вывод, что синдром МЭН 1-го типа оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Несмотря на то что синдром Вермера представляет собой достаточно редкое заболевание, он приводит к нарушениям полового созревания девушек, патологическим изменениям менструального цикла, бесплодию, самопроизвольным абортam и значительно увеличивает риск развития акушерских и перинатальных осложнений. Пациенткам с этим заболеванием на этапе планирования беременности необходимы прегравидарная подготовка и выявление всех очагов эндокринной неоплазии. В случае наступления беременности женщину должна наблюдать команда специалистов: врач акушер-гинеколог, невролог, эндокринолог, онколог, что поможет снизить риск развития осложнений и сохранить жизнь матери и ребенку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier Publ 2014; 1311–13.
- Agarwal SK. Exploring the tumors of multiple endocrine neoplasia type 1 in mouse models for basic and preclinical studies. *Int J Endocr Oncol* 2014; 1: 153–61. DOI: 10.2217/ije.14.16
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386: 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002
- Khatami F, Tavangar SM. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes from Genetic and Epigenetic Perspectives. *Biomark Insights* 2018; 13: 1177271918785129. DOI: 10.1177/1177271918785129.
- Lodewijk LBP, Kist JW, Conemans EB et al. Thyroid incidentalomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 337–42. DOI: 10.1530/EJE-14-0897.
- Jeong YJ, Oh HK, Bong JG. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with breast cancer: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 8: 230–234. DOI: 10.3892/ol.2014.2144.
- Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.4.59-62 [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.4.59-62 (in Russian).]
- Khatami F, Tavangar SM. Current diagnostic status of pheochromocytoma and future perspective: a mini review. *Iran J Pathol* 2017; 12: 313–22.
- Valdés N, Navarro E, Mesa J et al. RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 301–7. DOI: 10.1530/EJE-14-0818
- Купина А.Д., Петров Ю.А., Березовская К.Е. Особенности патогенеза и диагностики феохромоцитомы и паранглиомы во время беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; (3). www.science-education.ru/ru/article/view?id=28778. [Kupina A.D., Petrov Yu.A., Berезovskaya K.E. Osobennosti patogeneza i diagnostiki feokhromotsitomy i paragangliomy vo vremya beremennosti. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; (3). www.science-education.ru/ru/article/view?id=28778 (in Russian).]
- Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
- Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Endocrinology. National leadership. Pod red. I.I. Dedova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (in Russian).]
- Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics & Clinical Management. *Surgl Oncol Clin N Am* 2015; 24 (4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
- Bartsch DK, Albers M, Knoop R et al. Higher risk of aggressive pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients with MEN1 mutations affecting the CHES1 interacting MENIN domain. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2387–2391. DOI: 10.1210/jc.2013-4432
- Древалъ АВ. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Drevall A.V. Endocrinology: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]

16. Chung YJ, Hwang S, Jeong JJ et al. Genetic and epigenetic analysis in Korean patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab* 2014; 29: 270–9. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.270
17. Di Meo G, Sgarrella LI, Ferraro V et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: case report and systematic literature review. *Clin Exp Med* 2018; 18: 585–93. DOI: 10.1007/s10238-018-0512-7
18. Goudet P, Le Bras A, Cardot-Bauters C et al. MEN1 disease occurring before 21 years old. A 160-patient cohort study from the GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
19. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57 (6): 365–76.
20. Мокрышева Н.Г., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с тремя классическими компонентами и глиомой хиазмы: особенности поражения органов-мишеней (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 122–7. [Mokrysheva N.G., Mamedova E.O., Pigarova E.A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome with three classical components and chiasm glioma: Specific features of target organ lesions and a clinical observation. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (12): 122–7 (in Russian).]
21. Mistry M, Gupta M, Kaler M. Pregnancy in multiple endocrine neoplasia type 1 equals multiple complications. *Obstet Med* 2014; 7 (3): 123–5. DOI: 10.1177/1753495X14532634
22. Singh Ospina NTG, Lee RA, Reading CC et al. Safety and efficacy of percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with recurrent primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E87–90. DOI: 10.1210/jc.2014-3255
23. Montenegro FLM, Brescia MDG, Lourenco DM Jr et al. Could the less-than subtotal parathyroidectomy be an option for treating young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism? *Front Endocrinol* 2019; 10: 123. DOI: 10.3389/fendo.2019.00123
24. Hultin H, Hellman P, Lundgren E et al. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with pre-eclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3394–9. DOI: 10.1210/jc.2009-0012
25. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины. 2014; 32: 101–4. [Kalinina A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. et al. Giperkal'tsiemicheskii kriz. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2014; 32: 101–4 (in Russian).]
26. Tonelli F, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Total and subtotal parathyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism: potential post-surgical benefits and complications. *Front Endocrinol* 2018; 9: 558. DOI: 10.3389/fendo.2018.00558
27. Lairmore TCGC, Quinn CE, Sigmund BR et al. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2014; 156 (6): 1326–34. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.006
28. Daglar HK, Kirbas A, Biberoglu E et al. Management of a multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Exp Ther Oncol* 2016; 11 (3): 217–20.
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии*. 2016; 60 (6): 40–77. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. i dr. Pervichnyi giperparatireoz: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Klinicheskie rekomendatsii. Problemy endokrinologii*. 2016; 60 (6): 40–77 (in Russian).]
30. De Laat JM, van Leeuwen RS, Valk GD. The importance of an early and accurate MEN1 diagnosis. *Front Endocrinol* 2018; 9: 533. DOI: 10.3389/fendo.2018.00533
31. Kamilaris C, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol* 2019; 10: 1–15. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339
32. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2016; 10: 18–25. DOI: 10.18565/aig.2016.10.18-25 [Mokrysheva N.G., Lipatenkova A.K., Taler N.A. Pervichnyi giperparatireoz i beremennost'. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 10: 18–25. DOI: 10.18565/aig.2016.10.18-25 (in Russian).]
33. Nunes VSSG, Perone D, Conde SJ, Nogueira CR. Frequency of multiple endocrine neoplasia type 1 in a group of patients with pituitary adenoma: genetic study and familial screening. *Pituitary* 2014; 17: 30–37. DOI: 10.1007/s11102-013-0531-z
34. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А. и др. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2016; (4): 4–10. [Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A. i dr. Fenokopii sindroma mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 1 tipa: rol' genov, assotsirovannykh s razvitiem adenom gipofiza. *Problemy endokrinologii*. 2016; (4): 4–10 (in Russian).]
35. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Human Reprod Sci* 2013; 6 (3): 168–75. DOI: 10.4103/0974-1208.121400
36. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. М.: Медицинская книга, 2018. [Petrov Y.A. Family health – health of the nation. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2018. (in Russian)].
37. Тевосян Л.Х., Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай. *РМЖ*. 2017; 1: 61–3. [Tevosyan L.Kh., Dreval A.V., Kriukova I.V., Barsukov I.A. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 1-go tipa: klinicheskii sluchai. *RMZh*. 2017; 1: 61–3 (in Russian).]
38. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение). *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; 3 (2): 61–5. [Vetrov V.V., Vasil'ev V.E., Ivanov D.O. i dr. Sindrom giperstimulatsii yaichnikov (klinicheskoe nabludenie). *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012; 3 (2): 61–5 (in Russian).]
39. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 5. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29200> [Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. Rol' prolaktinomy v razvitiі reproductivnykh narushenii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019; 5. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29200> (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петров Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Купина Анастасия Дмитриевна – соискатель каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Yuri A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Anastasia D. Kupina – Clinical Resident, Rostov State Medical University. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020