

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра эндокринологии

М.Л. Лущик В.М. Дрозд Л.И. Данилова

**СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ
НЕОПЛАЗИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2019

УДК 616.4-006(075.9)

ББК 54.15я73

Л 87

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»
протокол № 3 от 23.04.2019

Авторы:

Лущик М.Л., доцент кафедры эндокринологии БелМАПО, к.м.н., доцент
Дрозд В.М., д.м.н., профессор, директор международного фонда помощи
больным раком щитовидной железы «Арника»
Данилова Л.И., заведующий кафедрой эндокринологии БелМАПО, д.м.н.,
профессор

Рецензенты:

Прохоров А.А., заведующий кафедрой онкологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор;
Совет государственного научного учреждения «Институт физиологии
Национальной академии наук Беларуси»

Лущик М. Л.

Л 87

Синдромы множественных эндокринных неоплазий в клинической
практике: учеб.-метод. пособие /М. Л. Лущик, В. М. Дрозд, Л. И. Данилова.
– Минск: БелМАПО, 2019. – 27 с.

ISBN 978-985-584-346-8

В учебно-методическом пособии обобщены современные представления о
классификациях, диагностических критериях и лечебных подходах при синдромах множественных
эндокринных неоплазий.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание
образовательных программ: переподготовки по специальностям «Эндокринология» (дисциплина
«Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, половых желез»), «Общая
врачебная практика» (дисциплина «Внутренние болезни»); «Терапия» (дисциплина
«Дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний»); «Онкология» (дисциплина
«Опухоли различных локализаций»); а также повышения квалификации врачей-эндокринологов,
врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-хирургов, врачей-
онкологов.

УДК 616.4-006(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-584-346-8

© Лущик М.Л. [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ	7
МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 1 типа	8
МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 2 А/2 типа	16
МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 2 В/3 типа	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	26

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	адренокортикотропный гормон
ГР	гормон роста
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон
КТ/СТ	компьютерная томография
МЭН	множественные эндокринные неоплазии
ПЭТ/РЕТ	позитронно-электронная томография
ПРЛ/PRL	пролактин
СД	сахарный диабет
ОТ	окружность талии
ИМТ	индекс массы тела
HU	Хаунсфилд единицы /Hounsfield units
HbA _{1c}	гликированный гемоглобин
BMD	минеральная плотность костной ткани
<i>MEN1</i>	ген <i>MEN1</i> (при МЭН 1 типа)
<i>RET</i>	протоонкоген <i>RET</i> (при МЭН 2/2А и 3 типа/2В)

ВВЕДЕНИЕ

Синдромы множественных эндокринных неоплазий – моногенные наследственные или спорадические неопластические заболевания с вовлечением в патологический процесс двух и более эндокринных органов.

Несмотря на то, что синдромы множественных эндокринных неоплазий были описаны более 60 лет назад, сохраняется проблема поздней диагностики компонентов синдромов в клинической практике, что определяет актуальность разработки алгоритмов ранней диагностики и превентивного лечения.

Множественные эндокринные неоплазии остаются междисциплинарной проблемой, затрагивающей совершенствование молекулярно-генетической диагностики всех типов и вариантов синдромов множественных эндокринных неоплазий, обследования членов семей, где зарегистрированы случаи данной патологии.

Выявление заболевания, которое входит в список компонентов синдромов множественных эндокринных неоплазий предполагает изучение семейного анамнеза и обследование пациента с целью исключения или подтверждения наличия врожденной или спорадической мутации генов *MEN1* или *RET*, наличие других заболеваний-компонентов синдромов неоплазий.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – группа генетически наследуемых пролиферативных заболеваний нескольких эндокринных желез, обусловленных неоплазией специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, а также - иных типов клеток – нейронов, адипоцитов, адренокортикальных, тироидных фолликулярных клеток и клеток тимуса.

Множественные эндокринные неоплазии – моногенные наследственные или спорадические неопластические заболевания с вовлечением в патологический процесс двух и более эндокринных органов.

При множественных эндокринных неоплазиях помимо паращитовидных и щитовидной желез, неопластические преобразования имеют место в гипофизе, поджелудочной железе, надпочечниках, гастроэнтерологическом тракте, нервной системе, легких, тимусе и жировой ткани.

Неоплазии, характерные для МЭН синдромов, происходят в одних случаях из клеток диффузной нейроэндокринной системы, в других – из иных типов клеток, таких как нейроны, адипоциты, адренокортикальные и тироидные фолликулярные клетки.

Все синдромы МЭН наследуются аутосомно-доминантно, характеризуются высокой пенетрантностью. Часть регистрируемых случаев МЭН возникает спорадически, что обусловлено вновь появившейся мутацией в герминативных или соматических клетках. Риск заболевания у ребенка, один из родителей которого имеет спорадический МЭН синдром, достигает 50%, а при семейном анамнезе МЭН – более 75%. На настоящий момент верифицированы основные мутации, лежащие в основе известных типов МЭН синдромов - мутации MEN-1 гена и RET-гена.

МЭН 4 типа. Герминативные мутации *CDKN1B* (cyclin-dependent kinase inhibitor / ингибитор циклинзависимой киназы) ассоциированы с предрасположенностью к развитию аденом паращитовидных желез, питуитарных аденом и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Эта «фенотипическая копия» МЭН 1 известна как МЭН4/ MEN4, хотя клинически данный вариант не отличим от МЭН1. Несколько патогенетических мутаций в *CDKN1B* идентифицированы, но распространенность, пенетрантность и экспрессивность МЭН4 остаются не известными.

Обсуждается возможность наличия этого варианта МЭН синдрома среди тех случаев МЭН1, где не обнаруживают *MEN1* патогенетическую мутацию.

Уточняя характер мутаций в каждом конкретном случае, можно оценить индивидуальный и семейный риск МЭН-синдромов, время клинического дебюта и вероятный спектр патологии, возможные ростовые и метастатические характеристики опухолей.

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМОВ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Код, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году 43-й Всемирной Ассамблеей здравоохранения (далее МКБ-10): E31.0 Множественные эндокринные неоплазии.

Выделяют следующие основные типы МЭН синдромов:

множественные эндокринные неоплазии 1 типа

множественные эндокринные неоплазии 2А/2 типа;

множественные эндокринные неоплазии 2В/3 типа;

множественные эндокринные неоплазии 4 типа.

Выделение вариантов МЭН 3 и МЭН 4 признается не всеми центрами, аккумулирующими случаи МЭН синдромов.

Историческое название МЭН-1 – синдром Вермера/ Wermer по имени автора, впервые его описавшего в 1954 году. Джон Г. Сиппл (J.H.Sipple) - описал МЭН-синдром (в 1959 г.), включающий медулярный рак ЩЖ и феохромоцитому. Сегодня данный синдром принято называть МЭН-2А. R.N.Schimke описал разновидность этого синдрома, проявляющуюся множественными невромами и другими пролиферативными нарушениями МЭН 2 б. Синдром МЭН-2б или синдром невром слизистых оболочек, был выделен в качестве самостоятельной нозологической единицы в 1975 году. Описания фенотипа МЭН2В были опубликованы также Вильямсом/D.C. Williams D.C. и Поллоком/ D.Pollock ранее, в 1966 г.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА

Множественные эндокринные неоплазии 1 типа – редкое аутосомно-доминантное моногенное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс паращитовидных желез, аденогипофиза, клеток поджелудочной железы, реже – надпочечников, щитовидной железы. Могут наблюдаться карциноидные опухоли, липомы.

Гиперпаратироз регистрируется в 85-95% случаев (типичный возраст начала – 20-25 лет), аденома гипофиза – 30%; функционально активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (из не В-клеток и В-клеток) – в 40%, карциноид (гастроинтестинальный, тимический, бронхогенный) – 3-5%.

Моногенное заболевание. Ген, ответственный за развитие МЭН-1 (MEN-1), локализован на хромосоме 11q13. Состоит из 10 экзонов (более 9 Кб геномной ДНК), его генный продукт – нуклеарный протеин менин/менin, содержащий 610 аминокислот. Протеин менин/менin локализуется в ядре, вовлечен в сложные механизмы регуляции процессов транскрипции, включая репликацию ДНК и контроль клеточного цикла. Описано большое число герминативных и соматических мутаций MEN-1 гена.

Клинические критерии МЭН 1:

старт в молодом возрасте с наличия начальных признаков гиперпаратироза;

вовлечение в неопластический процесс двух и более эндокринных органов (клинические проявления синдрома МЭН-1 появляются в возрасте 20-30 лет).

Наиболее частые компоненты МЭН-1 – гиперпаратироз, гормонально активная или неактивная аденома гипофиза, опухоль из В-клеток и не В-клеток поджелудочной железы, реже – опухоль надпочечников (кортикостерома, инсиденталома), щитовидной (папиллярный рак, Гюртле-клеточные опухоли). Могут наблюдаться карциноидные опухоли, липомы.

Гиперпаратироз регистрируется у 85-95% пациентов с МЭН1, аденома гипофиза – у 30%; функционально активные опухоли поджелудочной железы – у 40%.

По структуре и ультраструктуре эндокринные опухоли у лиц с МЭН-1 в целом не отличаются от своих спорадических аналогов, хотя в большинстве случаев характеризуются следующими особенностями: мультифокальностью, билатеральностью при парных органах, наличием предшествующей стадии в виде гиперплазии эндокринных клеток.

Для наследуемых форм МЭН-1 характерен более ранний возраст дебюта эндокринных опухолей, чем для спорадических вариантов. Гастронома и инсулинома, но не пролактинома, стартуют на десятилетие раньше в случае наследуемого МЭН-1. Следующая особенность – множественный дебют первой опухоли в нескольких множественных органах, затем – в единичном органе множественные очаги.

Отличительная характеристика МЭН 1 типа – склонность к рецидивам после хирургического удаления (послеоперационные рецидивы гиперпаратироза в 50% случаев через 8-10 лет). Доказано, что липома при МЭН 1 типа, действительно является результатом экспрессией гена МЭН-1, а также - ангиофиброма и коллагинома.

Основные злокачественные образования при МЭН-1 – гастриномы, другие опухоли из клеток поджелудочной железы, карциноиды (тимический, бронхогенный, гастроинтестинальный).

Злокачественные образования, ассоциированные с МЭН-1, в первую очередь – гастринома и тимический карциноид – основная причина смерти пациентов при этом варианте МЭН-1 синдрома.

Имеет место более мягкое течение гиперпаратироза при МЭН-1 по сравнению с первичным гиперпаратирозом как монозаболеванием, особенно в случае сочетания с опухолями поджелудочной железы, которые сопровождаются возрастанием продукции кальцитонина, оказывающего гипокальциемическое действие.

Почки вовлекаются в патологический процесс, однако, как правило, не наблюдается их тяжелого поражения (крупных коралловидных камней) с нарушением азотовыделительной функции.

Диагностика

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
Клинические критерии: - чаще молодой возраст старта первых	Генотипирование (молекулярно-генетическое исследование мутации)

Обязательная	Дополнительная
<p>клинических гиперпаратироза (20-25 лет);</p> <ul style="list-style-type: none"> - сочетание нескольких эндокринных неоплазий гиперпаратироза, гормонально активной аденомы гипофиза (соматотропинома, кортикотропинома, пролактинома) или не гормонально активной аденомы гипофиза); - опухоли из В-клеток поджелудочные железы (инсулинома) или не В-клеток поджелудочные железы (гастринома, вилома, глюкагонома, РР-ома, соматостатинома); - аденокарцинома поджелудочной железы; - карциноид (тимический, бронхогенный, гастроинтестинальный); - наиболее частый фенотип синдрома – опухоли паращитовидных желез, соматотропинома (чаще – макроаденома гипофиза), опухоль из не В-клеток поджелудочные железы – гастринома (в таком сочетании МЭН-1 регистрируется в возрасте около 40 лет). У пациентов моложе 40 лет чаще диагностируют инсулиномы; - анализ семейного анамнеза эндокринных опухолей 	<p>гена <i>MEN 1</i>;</p> <p>скрининг-тестирование на мутации гена <i>MEN 1</i> у лиц со стартом гиперпаратироза в возрасте моложе 30-40 лет</p>
<p>Общий анализ крови Общий анализ мочи</p>	<p>Ретикулоциты, тромбоциты</p>
<p>Биохимический анализ крови: Са 2++, Са общий, К+, Na+, мочевины, креатинин, СКФ, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, Mg, Fe; HbA1c</p>	<p>Билирубин, протеинограмма, коагулограмма</p>
<p>Анализ крови на гормональные и иммунологические показатели:</p> <ul style="list-style-type: none"> - паратироидный гормон (ПТГ/PTH); - тиротропный гормон (ТТГ/TSH); - свободный Т4; - инсулин; - С-пептид 	<p>- Тест с голоданием при подозрении на органический гиперинсулинизм: заборы биоматериала для определения гликемии, инсулинемии, концентрации проинсулина, С-пептида в ходе теста;</p> <p>- дифференциальная диагностика гиперкортизолизма: определение содержания свободного кортизола из суточного количества мочи – 2-3</p>

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
	<p>определения; малый дексаметазоновый тест, концентрация свободного кортизола в слюне в 24:00;</p> <ul style="list-style-type: none"> - тест с кортиколиберином в ходе селективного забора биоматериала (АКТГ) из нижних каменистых синусов (см. гл. Гиперкортизолизм); - определение концентрации хромогранина А в сыворотке крови; - ИФР-1 в сыворотке крови - концентрация гастрина в сыворотке крови; - концентрация глюкагона в сыворотке крови; - концентрация вазо-интестинального пептида /ВИП в сыворотке крови
<p>УЗИ щитовидной и паращитовидных желез; УЗИ органов брюшной полости; ЭКГ</p>	<p>Визуализация органов брюшной полости, органов грудной клетки (КТ/ПЭТ); МРТ гипофиза; фиброгастроскопия; колоноскопия; биопсия образований ЖКТ</p>
<p>Сцинтиграфия паращитовидных желез с радиофармпрепаратами технеция</p>	<p>Прием (осмотр, консультация) врача-онколога</p> <p>Прием (осмотр, врачебная консультация) врача-гастроэнтеролога</p> <p>Прием (осмотр, врачебная консультация) врача-невролога/нейрохирурга</p> <p>Прием (осмотр, врачебная консультация) врача-гематолога при коагулопатиях</p>

Верифицировать переход от поликлонального состояния гиперплазии к моноклональному – неоплазии – с помощью существующих гистопатологических критериев – невозможно. В конкретных ситуациях подтверждение моноклонального состояния с помощью клонального исследования паращитовидных, поджелудочной желез гистологически имеет черты гиперплазии.

Тяжесть МЭН-1 определяет фенотип заболевания, клинико-гормональная активность нейроэндокринных заболеваний – компонентов синдрома, метастатический потенциал опухолей.

Худший прогноз – у пациентов с дуоденогастральными нейроэндокринными опухолями, множественными злокачественными опухолями из В и не В-клеток поджелудочной железы (инсулинома, гастринома, глюкагонома и др.), а также – карциноидными опухолями (тимический, гастроинтестинальный, бронхогенный карциноид).

Клинические варианты МЭН 1

Выделяют классическую форму МЭН 1 типа (ранний старт заболевания – в возрасте 20-25 лет) и неклассическую (поздний старт – после 40 лет, смазанный фенотип МЭН 1 с длительной клиникой моноэндокринного неопластического заболевания – первичного гиперпаратироза с вовлечением в процесс всех паращитовидных желез.

Формулировка диагноза МЭН 1 с примерами

Пример 1:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Первичный гиперпаратироз на фоне множественных аденом паращитовидных желез (субкомпенсация гиперкальциемии на фоне лечения бисфосфонатами). Акромегалия на фоне макроаденомы гипофиза (соматотропиномы), размерами 15x18 мм. Высокая клинико-лабораторная активность процесса (ИФР-1 950 МЕ/л). Висцеромегалия. Гипертрофическая миокардиопатия. N1. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 4. Специфический тип сахарного диабета, клинико-метаболическая декомпенсация (HbA1c 8,5%). Полинодулярный узловый зоб (размеры доминантного образования 15x12 мм), субклинический гипотироз.

Пример 2:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Первичный гиперпаратироз, клинико-гормональная и метаболическая субкомпенсация на фоне корригирующей терапии. Микропролактинома гипофиза (впервые выявленная). Гиперпролактинемический гипогонадизм. Гипогликемическая болезнь на фоне органической гиперинсулинемии, отсутствием визуализации инсулиномы. Постгипогликемическая энцефалопатия с начальными

когнитивными нарушениями. Ожирение 2 ст. (ИМТ 37,5 кг/м²; ОТ 104 см), экзогенное на фоне колебаний параметров гликемии и высокой гиперинсулинемии, как компонент приобретенного метаболического синдрома с артериальной гипертензией 2, риск 4; гипертриацилглицеролемией.

Лечение МЭН 1

Цель лечения: достижение клинико-гормональной и метаболической компенсации функций эндокринных органов, медикаментозной и хирургической коррекции неопластических процессов, минимизация рисков прогрессирования и метастазирования множественных эндокринных неоплазий, формирования гормонально-активных опухолей, сочетанных заболеваний и метаболических нарушений.

Показания для госпитализации при МЭН 1:

- клинико-гормональная активность нейроэндокринных опухолей – компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, нарушение метаболических и гомеостатических параметров, угрожающих здоровью и жизни пациента с МЭН 1 типа;
- гиперкальциемический криз;
- интраоперационная ревизия паращитовидных желез;
- тяжелые гипогликемические реакции/гипогликемическая кома на фоне органического гиперинсулинизма (единичной или множественных инсулином);
- дегидратация, дисэлектролитные нарушения на фоне нейроэндокринных опухолей из не В-клеток поджелудочной железы (випома, РР-ома, глюкагонома, соматостатинома, гастринома);
- желудочно-кишечные кровотечения;
- коагулопатии, множественные тромбозы (глюкагонома).

Лечебные мероприятия при МЭН1:

- коррекция острой и хронической гиперкальциемии;
- хирургическое лечение гиперпаратироза;
- коррекция гиперпролактинемии при микропролактиноме лекарственными средствами агонистов дофамина;

- нейрохирургическое лечение гормонально-активных аденом гипофиза;
- химиотерапевтическое лечение карциноида (тимический, бронхогенный, др.), аденокарциномы поджелудочной железы, злокачественных опухолей из В-клеток (инсулиномы) и не В-клеток поджелудочной железы (гастриномы, виомы, соматостатиномы, глюкагономы, РР-омы);
- коррекция постнейрохирургического снижения/выпадения тропных функций гипофиза;
- заместительная инсулиноterapia после тотальной панкреатэктомии;

Лечение пациентов с МЭН 1 типа целесообразно начинать с паратиреоидэктомии, а затем решать проблемы, связанные с наличием опухолей из В- и не-В-клеток поджелудочной железы. В случае их злокачественного характера в послеоперационном периоде проводят курсы химиотерапии.

Соматостатинома. Лечение соматостатиномы комплексное. Протокол химиотерапевтического лечения проводится онкологом. Применяют стрептозотозин, дикарбазин, доксорубицин, 5-фторурацил. Из хирургических методов лечения в зависимости от локализации опухоли осуществляют панкреатодуоденэктомию, дистальную панкреатэктомию, энуклеация соматостатиномы.

Глюкагономы. В химиотерапии глюкагоном используют диаминотриазеноимидазола карбоксимид. Параллельно корригируют аминокислотный состав крови, свертываемость крови - вводят препараты низкомолекулярных гепаринов. При возможности проводят радикальное удаление опухоли. В лечении пациентов с глюкагономой при МЭН-1 используют стрептозотозин, аналоги соматостатина.

Гастринома. Идеальным в лечении синдрома Золлингера-Эллисона является радикальное удаление опухоли, что часто нереально из-за злокачественности гастрином, их множественности и варьирующих размеров. Методом выбора является тотальная гастрэктомия в сочетании с удалением большой опухоли и метастазов; ваготомия и пилоропластика как альтернативный метод, если гастринома не полностью удалена. Порой выполняют тотальную гастрэктомию с гемипанкреатэктомией.

Виома. Поскольку летальность больных при этой патологии чрезвычайно высока вследствие быстро нарастающей дегидратации, ацидоза, электролитных нарушений и почечной недостаточности, то после проведения

регидратационных мероприятий и медикаментозной подготовки стрептозотоцином, аналогами соматостатина, либо метоклопрамидом, которые несколько уменьшают проявления заболевания. Осуществляют субтотальная/тотальную панкреатэктомию.

РР-ома. Основной метод лечения – хирургический. Медикаментозная терапия проводится стрептозотоцином (внутриартериально либо внутривенно), дикарбазином. После хирургического удаления РР-омы целесообразна химиотерапия 5-фторурацилом, адриамицином.

Инсулинома. Лечение органического гиперинсулинизма при МЭН-1 – хирургическое. Чаще выполняют субтотальную или тотальную панкреатэктомию. Из медикаментозных средств применяют стрептозотин, диазоксид, бензотиазин, глюкагон, селективные аналоги соматостатина.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Нейрохирургический метод является основным в лечении этой патологии. Используют как транскраниальный, так и трансфеноидальный доступы. Выжидательная тактика проводится в отношении аденом малых размеров (<10 мм), выявляемых при КТ либо МРТ с контрастированием, которые характеризуются торпидным ростом и отсутствием признаков сдавления окружающих тканей, нарушения тропных функций гипофиза. В ряде случаев для снижения ростового потенциала назначают каберголид.

Гормонально-активные аденомы гипофиза. Соматотропинома. Прولاктинома. Кортикотропинома.

Диспансерное наблюдение при МЭН 1

Обследуются все члены семьи пациента с верифицированным диагнозом МЭН1 однократно для уточнения наличия или отсутствия мутаций *MEN1* гена. В случае подтверждения таких мутаций персонифицируют протокол наблюдения.

Пациент с МЭН1 наблюдается эндокринологом не менее 2-х раз/год для достижения клинико-гормональной компенсации утраченных эндокринных функций (заместительная терапия первичного послеоперационного гипопаратироза, послеоперационного гипопитуитаризма, специфического типа СД). На этапе подбора заместительной терапии и титрации доз лекарственных средств – ежемесячно.

Прием (осмотр, консультация) врача- онколога – при наличии нейроэндокринных опухолей ЖКТ в анамнезе. Протокол наблюдения и лечения персонализируют.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 2А/2 ТИПА

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2А/2 типа (МЭН 2А) – моногенное заболевание, в основе лежит мутация *RET* онкогена и неоплазия специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, а также - иных типов клеток (адипоцитов, клеток тимуса и др.), с вовлечением в неопластический процесс нескольких эндокринных желез, в первую очередь, паращитовидных желез (гиперпаратироз), С-клеток щитовидной железы (медуллярная карцинома), клеток хромаффинной ткани (единичные и множественные феохромоцитомы).

RET (Rearranged during Transfection) – ген, определяющий восприимчивость к развитию МЭН-2. Локализован на хромосоме 10q11.2, имеет 21 экзон. RET протоонкоген кодирует рецепторную тирозинкиназу, экспрессируемую в нервах, нейроэндокринных органах и нейроэндокринных опухолях. Герминативные мутации RET протоонкогена являются основным этиологическим фактором развития МЭН-2 синдромов, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Герминативные RET-мутации ассоциированы со всеми подтипами МЭН-2. Были верифицированы мутации как экстраклеточного, так и цитоплазматического доменов. Идентифицированы мутации в экзоне 13 (E768D), 14 (V804M, V804L) при семейной медуллярной карциноме, а также – у членов семьи с унилатеральной феохромоцитомой и семейной медуллярной карциномой. Верифицированы герминативные мутации, затрагивающие RET экзоны 10,11,13,14,15 и 16, ассоциированные с развитием синдромов МЭН 2 типа. Клинически значимыми кодонами являются: - 609, 611, 618, 620 (экзон10), 883 и 891 (экзон15) и 918.

Клинические критерии МЭН 2А:

- старт в детском и молодом возрасте;
- наличие вовлечения в неопластический процесс клеток паращитовидной и С-клеток щитовидной желез, клеток хромаффинной ткани;
- наиболее частые компоненты МЭН 2А типа – гиперпаратироз, медуллярная карцинома, феохромоцитомы.

Медуллярная карцинома щитовидной железы – одно из первых и основных проявлений синдрома множественной эндокринной неоплазии 2А/МЭН 2 типа. Длительность латентного доклинического периода, характеризующегося С-клеточной гиперплазией (мультифокальной с микроочагами медуллярного рака) определяется типом герминативных *RET*-мутаций. Доклинический период медуллярной карциномы при МЭН 2А в среднем варьирует у разных лиц от 3-5 до 10 лет. Описан и поздний дебют – в 70 лет. Феохромоцитомы чаще стартует последней. К частым сочетаниям МЭН 2А с другими заболеваниями относят вариант сочетания МЭН 2А и болезни Гиршпрунга, МЭН 2А и подошвенного амилоидного гиперкератоза.

Диагностика МЭН 2А

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
<p>Клинические критерии: возраст старта первых клинических проявлений как моно эндокринной патологии в детстве или молодом возрасте; возраст наличия двух и более компонентов МЭН 2А/МЭН2 (медуллярная карцинома, гиперпаратироз) зависит от характера мутации <i>RET</i>-онкогена; наиболее частые компоненты МЭН 2А/МЭН2 – медуллярная карцинома, гиперпаратироз, феохромоцитомы; - анализ семейного анамнеза эндокринных неоплазий/опухолей; - оценка поражения органов–мишеней при феохромоцитоме; оценка кожных проявлений подошвенного гиперкератоза амилоидного</p>	<p>Генотипирование - <i>RET</i>-онкоген; Для МЭН2А/МЭН2 характерны С634У, С634R мутации; - Мутации С634У – решение вопроса о профилактической тироектомии в раннем детском возрасте</p>
<p>Общий анализ крови Общий анализ мочи</p>	<p>Ретикулоциты, тромбоциты Микроальбуминурия/ суточная протеинурия</p>
<p>Биохимический анализ крови:</p>	<p>Билирубин,</p>

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
Са 2++, Са общий, К+, Na+, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, мочеви́на, креатинин, СКФ НьАс	протеинограмма, коагулограмма
Анализ крови на гормональные, нейроиммунные и метаболические показатели: - кальцитонин, - паратиреоидный гормон(ПТГ/PTH); - тиротропный гормон (ТТГ/TSH); - концентрация метанефринов в суточном количестве мочи	Визуализация гипофиза, надпочечников, органов брюшной полости, органов грудной клетки (КТ/ПЭТ) Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога; Оценка сосудов глазного дна;
УЗИ щитовидной и паращитовидных желез; УЗИ органов брюшной полости; ЭКГ, мониторинг АД	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга
	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога Фиброгастроскопия Колоноскопия Биопсия слизистой кишечника

RET тестирование членов семей с анамнезом МР ЩЖ позволяет выявить индивидуумов с высоким риском развития МЭН 2А; оценить возможный агрессивный потенциал мутаций и выполнить профилактическую экстирпацию ЩЖ.

Клинические варианты МЭН 2А/2

Выделяют варианты МЭН 2А типа со стартом медуллярной карциномы в раннем детском возрасте и варианты более позднего старта медуллярной карциномы и феохромоцитомы – во взрослом возрасте.

К классическим вариантам МЭН 2А/2 относят клинические проявления данного типа МЭН и наличие кожных изменений по типу подошвенного амилоидного гиперкератоза, а также сочетание МЭН 2А/ МЭН 2 и болезни Гиршпрунга.

Тяжесть МЭН 2А/МЭН 2 типа определяет фенотип заболевания, возраст старта медуллярной карциномы и наличие метастазов, наличие

феохромоцитомы и ее осложнений. Десятилетняя выживаемость среди лиц с медуллярной карциномой при МЭН 2А/2 составляет 47-60%.

Формулировка диагноза при МЭН 2А с примерами

Пример 1:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа. Медуллярная карцинома щитовидной железы (старт в 5 лет). Состояние после тотальной тироектomie. Первичный гиперпаратироз, состояние клинко-гормональной и метаболической субкомпенсации после паратироектomie.

Пример 2:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа. Первичный гиперпаратироз с вовлечением в процесс всех паращитовидных желез, состояние клинко-гормональной и метаболической субкомпенсации. Медуллярная карцинома, начальные проявления (возраст верификации 4 года).

Лечение МЭН 2А

Цель лечения: минимизация рисков прогрессирования и метастазирования множественных эндокринных неоплазий. Тотальная тироектomie и паратироектomie по поводу медуллярной карциномы и множественного вовлечения в процесс паращитовидных желез. При наличии феохромоцитомы – данная опухоль удаляется первой.

Показания для госпитализации при МЭН2А/ МЭН2:

- кризовое течение симптоматической артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней (верификация диагноза/дифференциальная диагностика, коррекция медикаментозной терапии);
- проведение хирургического удаления феохромоцитомы (односторонней или множественной);
- проведение тироектomie, паратироектomie;
- острая и хроническая гиперкальциемия;
- химиотерапия.

Лечебные мероприятия при МЭН 2А/ 2:

- хирургическое лечение одиночной или множественной феохромоцитомы;

- хирургическое и химиотерапевтическое лечение медуллярной карциномы щитовидной железы (тотальная тиройдэктомия);
- коррекция латентного гиперпаратироза;
- хирургическое лечение гиперпаратироза;
- коррекция послеоперационного первичного гипотироза и гипопаратироза.

Современный лечебный протокол основывается на результатах RET-тестирования. Стандартный подход заключается в проведении профилактической тиройдэктомии в возрастном интервале 5-10 лет у асимптомных детей с положительным заключением о наличии герминативных RET-мутаций, за исключением индивидуумов с M918T или A883F мутациями, ассоциированными с МЭН 2В/3, когда профилактическая тиройдэктомия проводится ранее 3-х лет. Данная стратегия особенно верна при высокопенетрантных мутациях в кодонах 918, 883 и 664, либо семейном анамнезе раннего дебюта медуллярной карциномы.

Ингибиторы тирозинкиназы (sorafenib и др.) применяют у пациентов с метастазированием медуллярной карциномы ЩЖ.

Если пациенты с МЭН 2А/МЭН 2 имеют хромоффиному (особенно при кризовом ее течении), то лечение данного синдрома начинают с удаления этой опухоли, а затем выполняют экстирпацию ЩЖ по поводу медуллярной карциномы.

Проводится симптоматическая коррекция артериальной гипертензии в предоперационном периоде. Используют лекарственные средства доксазозина с титрацией дозы в течение не менее месяца от 1-2 мг до 16 мг и более. Применяют химиотерапию при злокачественных феохромоцитомах алфа-метилпаратирозином в дозе 1-2 г/сут. для уменьшения размеров феохромоцитомы, снижения уровня АД, содержания метанефринов в крови и моче.

При наличии множественных феохромоцитом выполняют билатеральную адреналэктомию. В случае солитарной опухоли – унилатеральную. Однако у части пациентов в ближайшие после операции 10 лет приходится удалять оставшийся надпочечник в связи с развитием и в нем опухоли из хромоффинной ткани.

В случае гиперпаратироза – лечение хирургическое с обязательным удалением всех паращитовидных желез (четырёх/шести). Симптоматическая

коррекция гиперкальциемии проводится в дооперационном периоде, гипокальциемии – в постоперационном.

Диспансерное наблюдение при МЭН2А/ 2

Обследуются все члены семьи пациента с верифицированным диагнозом МЭН2А/ МЭН2 для уточнения наличия мутаций *RET* онкогена. В случае подтверждения таких мутаций персонифицируют протокол наблюдения и план профилактической тиреоидэктомии. Подходы к генотипированию и скринингу постоянно совершенствуются.

Пациент с МЭН 2А/ МЭН2 после выполненного билатерального удаления адреналовой феохромоцитомы, экстирпации щитовидной железы наблюдается эндокринологом не менее 2-х раз/год при достижении клинико-гормональной компенсации утраченных эндокринных функций (заместительная терапия первичных послеоперационных гипотироза, надпочечниковой недостаточности). На этапе подбора заместительной терапии и титрации доз лекарственных средств – 1-2 раза/месяц.

Прием (осмотр, консультация) врача- онколога – 1 раз/год при отсутствии метастазов в анамнезе, при наличии – протокол наблюдения и лечения персонифицируют.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ НЕОПЛАЗИИ 2 В/3 ТИПА

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В типа (МЭН 2В или МЭН 3) – моногенное заболевание с вовлечением в неопластический процесс нескольких эндокринных желез, в первую очередь, С-клеток щитовидной железы (медуллярная карцинома), обусловленных неоплазией специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, а также иных типов клеток – нейронов, адипоцитов, адренкортикальных, тироидных фолликулярных клеток и клеток тимуса.

Правомочность выделения МЭН 3 – по-прежнему признается не всеми центрами. Идет накопление материала и вариантов корреляций фенотип-генотип.

Клинические критерии МЭН 2В/3 типа:

- старт МЭН 2В/МЭН 3 типа в детском возрасте;
- как правило, первым проявлением МЭН 2В/МЭН 3 является

марфаноподобный фенотип пациента, появление невром слизистых ротовой полости, языка, конъюнктивы;

- наличие вовлечения в множественный неопластический процесс одного или нескольких эндокринных органов;

- наиболее частые компоненты МЭН 2В/ МЭН 3 типа – медуллярная карцинома, феохромоцитома;

- сочетание с нейрофиброматозом, липоматозом, развитие мегаколона.

Диагностика МЭН 2В/3 типа

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
<p>Клинические критерии: возраст старта первых клинических проявлений как моно эндокринной патологии в детстве или молодом возрасте. Возраст наличия двух и более компонентов МЭН 2В (медуллярная карцинома) зависит от характера мутации <i>RET</i>-онкогена. Наиболее частые компоненты МЭН 2В - медуллярная карцинома, феохромоцитома</p> <ul style="list-style-type: none"> - Анализ семейного анамнеза эндокринных неоплазий/опухолей - Оценка фенотипа пациента: особое внимание уделяется марфаноподобному фенотипу, наличию невром слизистых - Оценка поражения органов–мишеней при феохромоцитоме - Оценка патологии кишечника (развитие мегаколона) 	<p>Генотипирование - <i>RET</i>-онкоген; преимущественно – М918Т мутации <i>RET</i>-онкогена</p>
<p>Общий анализ крови Общий анализ мочи</p>	<p>Ретикулоциты, тромбоциты</p>
<p>Биохимический анализ крови: Са 2⁺⁺, Са общий, К⁺, Na⁺, АСАТ, АЛАТ; глюкоза, мочевины, креатинин, СКФ</p>	<p>Билирубин, протеинограмма, коагулограмма HbA1c</p>
<p>Анализ крови на гормональные, нейроиммунные и метаболические показатели:</p> <ul style="list-style-type: none"> - кальцитонин; - паратиреоидный гормон (ПТГ/PTH); - тиротропный гормон (ТТГ/TSH); - концентрация метанефринов в суточном 	<p>Визуализация надпочечников, органов брюшной полости, органов грудной клетки (КТ/ПЭТ)</p>

<i>Обязательная</i>	<i>Дополнительная</i>
количестве мочи	
УЗИ щитовидной и паращитовидных желез; УЗИ органов брюшной полости	Прием (осмотр, консультация) врача- онколога
ЭКГ, мониторинг АД	

Тяжесть МЭН 2В/МЭН 3 типа определяет фенотип заболевания, возраст старта множественных эндокринных неоплазий.

При МЭН 2В/МЭН 3 – наихудший прогноз в группе МЭН-синдромов, что связано с ранним дебютом медуллярной карциномы щитовидной железы (до 3-5-летнего возраста).

Наличие двух таких тяжелых заболеваний как медуллярная карцинома ЩЖ и феохромоцитомы определяет серьезность прогноза синдрома МЭН 2В/3.

Прогноз ухудшается при сочетании медуллярной карциномы и феохромоцитомы, особенно при кризовом течении последней, когда возрастает риск сосудистых катастроф, развития терминальных нарушений сердечного ритма, острой сердечной недостаточности.

Клинические варианты МЭН 2В/3.

Выделяют классический вариант МЭН 2В – старт в детском возрасте у пациента с марфаноподобным фенотипом, единичными невромами слизистых. Субклиническая медуллярная карцинома с умеренной гиперкальцитонинемией.

При неклассическом варианте МЭН 2В/МЭН 3 – клинический дебют в более старшем возрасте с осложнениями феохромоцитомы.

Некоторые центры, аккумулирующие случаи МЭН синдромов, описывают единичные случаи аденом паращитовидных желез при МЭН2В/МЭН3, другие центры – указывают на отсутствие такой ассоциации.

Формулировка диагноза с примерами при МЭН 2В/3 типа

Пример 1:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2В типа. Медуллярная карцинома щитовидной железы (старт в 7 лет), метастазирование в региональные лимфатические узлы шеи. Множественные невромы слизистых ротовой полости, конъюнктивы.

Пример 2:

Синдром множественных эндокринных неоплазий 2В типа. Медуллярная карцинома. Невромы конъюнктивы. Билатеральная феохромоцитома, адреналовая локализация.

Лечение МЭН 2В/3 типа

Цель лечения: минимизация рисков прогрессирования и метастазирования множественных эндокринных неоплазий (из С-клеток щитовидной железы, клеток паращитовидных желез, клеток хромаффинной ткани) – тотальная тироедэктомия по поводу медуллярной карциномы. При наличии феохромоцитомы – данная опухоль удаляется первой.

Показания для госпитализации:

- симптоматическая артериальная гипертензия, кризовое течение с поражением органов мишеней;
- удаление феохромоцитомы (односторонней или множественной);
- проведение тироедэктомии;
- химиотерапия.

Лечебные мероприятия:

- предоперационная медикаментозная подготовка к хирургическому лечению одиночной или множественной феохромоцитомы;
- хирургическое лечение одиночной или множественной феохромоцитомы;
- хирургическое лечение медуллярной карциномы щитовидной железы (тотальная тироедэктомия);
- медикаментозное (химиотерапевтическое) лечение медуллярной карциномы щитовидной железы;
- медикаментозная коррекция послеоперационного первичного гипотироза.

Современный лечебный протокол основывается на результатах *RET*-тестирования. Стандартный подход заключается в проведении профилактической тироедэктомии в возрастном интервале 5-10 лет у асимптомных детей с положительным заключением о наличии герминативных *RET*-мутаций, за исключением индивидуумов с *M918T* или *A883F* мутациями,

ассоциированными МЭН 3, когда профилактическая тиреоидэктомия проводится ранее 3-х лет (стратегия при высокопенетрантных мутациях в кодонах 918, 883 и 664, либо семейном анамнезе раннего дебюта медуллярной карциномы).

Основной метод лечения медуллярной карциномы при МЭН 2В/МЭН3 - тиреоидэктомия (экстрафасциальное удаление всей железы). При наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы выполняется операция Крайля (иссекается клетчатка шеи с внутренней яремной веной и грудино-сосцевидной мышцей). В ряде случаев у пациентов с метастазированием медуллярной карциномы ЩЖ применяют лекарственные средства из группы ингибиторов тирозинкиназы (sorafenib и др.).

Диспансерное наблюдение при МЭН 2В/3 типа

Обследуются все члены семьи пациента с верифицированным диагнозом МЭН 2В однократно для уточнения наличия мутаций RET онкогена. В случае подтверждения таких мутаций персонифицируют протокол наблюдения и план профилактической тиреоидэктомии (ранее 5 или 3-х лет).

Пациент с МЭН 2В/МЭН 3 после выполненного билатерального удаления адреналовой феохромоцитомы, экстирпации щитовидной железы наблюдается эндокринологом не менее 2-х раз/год для достижения клинико-гормональной компенсации утраченных эндокринных функций (заместительная терапия первичных послеоперационных гипотироза, адреналовой недостаточности). На этапе подбора заместительной терапии и титрации доз лекарственных средств – 1-2 раза/месяц.

Прием (осмотр, консультация) врача-онколога. При наличии метастазов в анамнезе – протокол наблюдения и лечения персонифицируют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилова, Л. И. Множественные эндокринные неоплазии / Л.И. Данилова // в кн. Болезни щитовидной железы и ассоциированные заболевания. – Нагасаки, 2004. – гл.23. – С. 345-360.
2. Лущик, М.Л. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа / М.Л. Лущик, Ю.Е. Демидчик, В.М. Дрозд // *Ars Medica*. 2012. – N. 3. – P.13-19.
3. Al-Salameh, A. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. / A. Al-Salameh, C. Baudry, R. Cohen // *Presse Med*. (2018) : <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.005>
4. Concolino, P. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) : An update of 208 new germline variants reported in the last nine years / P. Concolino, A. Costella, E. Capoluongo // *Cancer Genet*, 2016. – Vol.209 (1–2). – P.36-41.
5. Elisei, R. Fifty years after the first description, the MEN 2B syndrome diagnosis is still late : description of two recent cases / R.Elisei, A. Matrone, L. Valerio, [et al.] // *J Clin Endocrin Metab*, 2018 Dec 28. doi:10.1210/jc.2018-02102.
6. Falconi, M. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. / M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas [et al.] // *Neuroendocrinology*, 2016. – Vol. 103. – P.153-171.
7. Febrero, B. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2 (MEN2) patients with the C634Y mutation : A long-term follow-up in a large single-center cohort / B. Febrero, J.M. Rodríguez, A. Ríos, P. Segura [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. 2018. – 2018 Oct 17. pii: S0748-7983(18)31420-3. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.00
8. Goudet, P. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d’Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. / P. Goudet, A. Murat, C. Biquet [et al.] // *World J Surg*, 2010. – Vol. 34 (2). – P.249-255.
9. Qiu, W. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients / W. Qiu, I. Christakis, A. Silva [et al.] // *Clin Endocrinol*, 2016. – Vol. 85 (3). – P.400-407.

10. Hyde, S.M. Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 / Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes / S.M. Hyde, G.J. Cote, E. G. Grubbs [et al.] // *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017. – Vol.46. – P. 491-502.
11. Machens, A. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. / A. Machens, P. Niccoli-Sire, J. Hoegel [et al.] // *N Engl J Med*, 2003. – Vol. 349 (16). – P. 1517-1525.
12. Thakker, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) / R.V.Thakker // *Mol Cell Endocrinol*, 2014. – Vol. 386 (1–2). – P. 2-15.
13. Raue, F. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2 / F. Raue, K. Frank-Raue // *Clinics*, 2012. – Vol. 67 (Suppl 1). – P. 69-75.
14. Sipple, J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland // *Am J Med*, 1961. – Vol. 31. – P. 163-166.
15. Wermer, P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. // *Am J Med*, 1954. – Vol. 16 (3). – P. 363-371.
16. Williams, D.C., Pollock D.F. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors : a syndrome allied to von Recklinghausen's disease / D.C. Williams, D.F. Pollock // *J Pathol Bact*, 1966. – Vol. 91. – P. 71-80.

Учебное издание

Лущик Максим Леонидович
Дрозд Валентина Михайловна
Данилова Лариса Ивановна

**СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.04.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman»

Печ. л. 1,69. Уч.- изд. л. 1,29. Тираж 100 экз. Заказ 65.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

