

DOI: 10.56871/МТР.2023.32.47.065
УДК 616.37-006.04-07-079.4-071-072

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПОРАДИЧЕСКИХ И АССОЦИИРОВАННЫХ С МЭН-1 НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Яна Вячеславовна Соусова^{1, 2}, Дали Вахтанговна Махароблишвили¹,
Александра Александровна Холкина³, Маргарита Максимовна Светлова¹,
Ксения Олеговна Матвеева¹, Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2, 4}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Городская Мариинская больница. 191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

⁴ Институт экспериментальной медицины. 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург,
ул. Академика И.П. Павлова, д. 12

Контактная информация: Яна Вячеславовна Соусова — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана СПбГПМУ Минздрава России; ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3588-9669 SPIN: 2912-1030 Author ID 990694

Для цитирования: Соусова Я.В., Махароблишвили Д.В., Холкина А.А., Светлова М.М., Матвеева К.О., Барышникова Н.В. Сложности дифференциальной диагностики спорадических и ассоциированных с МЭН-1 нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 4. С. 352–360.
DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.32.47.065>

Поступила: 01.08.2023

Одобрена: 04.09.2023

Принята к печати: 09.11.2023

РЕЗЮМЕ: Актуальность проблемы. Рак поджелудочной железы ежегодно выявляют более чем у 200 тысяч человек в мире. В России к 2019 году заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями (НЭН) увеличилась до 5,19 случаев на 100 тысяч населения (в 2001 году число новых случаев выявления НЭН составляло около 0,03 случаев на 100 тысяч населения [1]). Менее 10% инсулином носят злокачественный характер, при этом только 5–10% из них ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Сложность при постановке диагноза заключается в минимальном количестве патогномичных симптомов заболевания. Нередко синкопальные состояния расцениваются как следствие эпилепсии, в связи с чем диагностика может занимать от 3 до 10 лет с момента появления первых клинических проявлений. В то же время средняя выживаемость пациентов со злокачественной инсулиномой, ассоциированной с МЭН-1, составляет 4 года [2, 3]. **Цель:** осветить трудности в проведении дифференциальной диагностики между спорадическими и ассоциированными с МЭН-1 НЭН поджелудочной железы на клиническом примере. **Задача исследования.** Провести ретроспективный анализ истории болезни, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентки с эпизодами синкопальных состояний на фоне гипогликемии, обусловленной повышенной секрецией инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; злокачественное новообразование поджелудочной железы; множественная эндокринная неоплазия 1 типа (МЭН-1); дифференциальная диагностика, клинический случай.

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SPORADIC AND MEN-1 ASSOCIATED NEUROENDOCRINE NEOPLASIA OF THE PANCREAS

© Iana V. Sousova^{1, 2}, Dali V. Makharoblishvili¹, Aleksandra A. Kholkina³,
Margarita M. Svetlova¹, Ksenia O. Matveeva¹, Natalia V. Baryshnikova^{1, 2, 4}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Lithuania, 2

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo st., 6–8

³ City Mariinsky Hospital. 191014, Russian Federation, Saint Petersburg, Liteyny Ave., 56

⁴ Institute of Experimental Medicine. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Academician Pavlov st., 12

Contact information: Iana V. Sousova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman SPbSPMU; Assistant at the Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry Pavlov First Saint Petersburg State Medical University E-mail: i.v.sousova@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-3588-9669 SPIN: 2912-1030 Author ID: 990694

For citation: Sousova IV, Makharoblishvili DV, Kholkina AA, Svetlova MM, Matveeva KO, Baryshnikova NV. Difficulties in differential diagnosis of sporadic and MEN-1 associated neuroendocrine neoplasia of the pancreas. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(4):352-360. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.32.47.065>

Received: 01.08.2023

Revised: 04.09.2023

Accepted: 09.11.2023

ABSTRACT: Diagnosis of neuroendocrine tumors (NEN) is a difficult task due to the lack of pathognomonic symptoms of the disease. Often the presence of insulinoma is manifested by syncope, which is explained by other somatic causes, which leads to late verification of the disease. Less than 10% of insulinomas are malignant, with 5–10% of them associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1). One of the primary tasks when examining patients with pancreatic NEN is to conduct a differential diagnosis between sporadic and MEN-1-associated variants, which determines further treatment tactics. As an example of such a diagnostic search, a clinical case of a 53-year-old patient admitted to the St. Petersburg City Mariinsky Hospital with recurrent hypoglycemia, complicated by the development of syncope, is given. Based on laboratory data (assessment of the concentration of total plasma calcium and protein fractions in the blood, hormonal levels) and instrumental research methods (ultrasound of the abdominal organs and thyroid gland, MSCT of the abdominal organs and brain, MRI of the pituitary gland with intravenous contrast and FGDS) the diagnosis of MEN-1 was excluded. Against the background of intravenous administration of a 5% glucose solution, therapy with octreotide according to the regimen: 300 mcg — 1 ml, 1 ampoule 3 times a day subcutaneously, hypoglycemic conditions did not recur, and a decrease in the concentration of insulin in the blood was observed compared with the initial data. A robot-assisted wedge resection of the pancreas was performed, and histological and immunohistochemical studies of the biopsy material were performed. The patient was discharged in satisfactory condition for further treatment under the supervision of an oncologist and endocrinologist with a diagnosis of neuroendocrine pancreatic cancer (insulinoma) T1N0M0. Hyperinsulinemia. Recurrent hypoglycemic conditions. During further outpatient observation, no data were obtained for recurrence of the tumor process, the presence of secondary changes in the organs of the thoracic, abdominal cavity and retroperitoneal space.

KEY WORDS: insulinoma, malignant neoplasm of the pancreas, multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), differential diagnosis, clinical case.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Рак поджелудочной железы ежегодно выявляют в мире более чем у 200 тысяч человек. В России к 2019 году заболеваемость нейроэндокринными новообразованиями (НЭН) увеличилась до 5,19 случаев на 100 тысяч населения (в 2001 году число новых случаев выявления НЭН составляло около 0,03 случаев на 100 тысяч населения) [1]. Менее 10% инсулином носят злокачественный характер, при этом только 5–10% из них ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Сложность при постановке ди-

агноза заключается в минимальном количестве патогномоничных симптомов заболевания. Нередко синкопальные состояния расцениваются как следствие эпилепсии, в связи с чем диагностика может занимать от 3 до 10 лет с момента появления первых клинических проявлений. В то же время средняя выживаемость пациентов со злокачественной инсулиномой, ассоциированной с МЭН-1, составляет 4 года [2, 3].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 53 лет, прежде у эндокринолога не наблюдалась. Машиной скорой помо-

щи в бессознательном состоянии доставлена 03 сентября 2021 года в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Из анамнеза заболевания известно, что днем ранее у больной впервые отмечался эпизод синкопального состояния, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи (бСМП). При измерении концентрации глюкозы в крови отмечалось её снижение до 1,0 ммоль/л. На фоне внутривенного введения 40% раствора глюкозы гипогликемия была купирована. От предложенной госпитализации пациентка отказалась. Ввиду развития во время сна повторного эпизода гипогликемии в ночь с 30 на 31 августа 2021 года, сопровождавшегося возникновением судорог и мышечного спазма, супруг вызвал бСМП, пациентка была доставлена в больницу с направительным диагнозом «Сахарный диабет, гипогликемия?». При об-

следовании выявлено повышение уровня инсулина в крови — 88,8 мкЕд/мл, гипогликемическое состояние купировано. С рекомендациями по обследованию больная выписана на амбулаторный этап лечения. На протяжении последующих трёх дней симптомы гипогликемического состояния, которые пациентка купировала приёмом легкоусвояемых углеводов, наблюдались ежедневно. В связи с очередным эпизодом синкопального состояния на фоне гипогликемии была повторно госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Из анамнеза жизни известно, что в течение нескольких лет отмечает периодическое повышение артериального давления (АД) до 180/120 мм рт.ст. Адаптирована к АД 120/70–80 мм рт.ст. Инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения не переносила. Постоянно принимает Амлодипин 5 мг по 1 таблетке

Таблица 1

Показатели суточного колебания глюкозы в крови с 03.09.2021 по 21.09.2021 г., ммоль/л

Table 1

Indicators of daily fluctuations in blood glucose from 09/03/2021 to 09/21/2021, mmol/l

Дата \ Время	07:00	13:00	17:00	21:00
03.09.2021	–	–	3,40	3,10
04.09.2021	0,54	1,80	4,00	20,00
05.09.2021	13,41	–	–	–
06.09.2021	8,28	–	7,00	7,00
07.09.2021	–	–	–	–
08.09.2021	10,80	5,40	–	6,90
09.09.2021	5,60	7,80	8,70	5,40
10.09.2021	–	–	8,10	4,90
11.09.2021	5,50	5,60	–	4,20
12.09.2021	5,50	6,90	7,90	6,60
13.09.2021	7,00	–	–	–
14.09.2021	–	6,40	6,70	6,90
15.09.2021	6,60	6,50	6,30	4,00
16.09.2021	4,80	6,20	6,20	6,40
17.09.2021	6,20	6,60	7,60	6,90
18.09.2021	5,20	3,80	6,20	4,80
19.09.2021	5,00	5,00	8,00	5,80
20.09.2021	4,70	6,40	8,20	5,80
21.09.2021	5,20	–	–	–

Примечание: «–» — мониторинг уровня гликемии осуществлялся при помощи глюкометра Accu-Chek в терапевтическом отделении, в электронной истории болезни данные не представлены.

Note: «–» — monitoring of glycemic levels was carried out using an Accu-Chek glucometer in the therapeutic department; data is not presented in the electronic medical record.

1 раз в день (вечер), Бисопролол 2,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день (утро), Кардиомагнил 15,2+75 мг по 1 таблетке 1 раз в день (вечер). Сахарный диабет, другие хронические заболевания отрицает. Гинекологический анамнез: без особенностей, менопауза с 50 лет, дату последнего осмотра гинекологом уточнить не может. Наследственность неотягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Эпидемиологический анамнез спокойный: инфекционные заболевания, гепатиты, ВИЧ, туберкулез, переливания крови отрицает. Привычные интоксикации: не курит, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Профессиональные вредности отрицает. Социально-бытовые условия удовлетворительные, питание регулярное.

Данные *объективного осмотра* без особенностей. При лабораторном исследовании в *общем и биохимическом анализах крови, коагулограмме* на протяжении всего периода наблюдения с 03.09.2023 по 22.09.2023 г. клинически значимых изменений не отмечалось. Показатели общего анализа мочи находились в пределах референсных значений.

Проводился также мониторинг суточного колебания уровня глюкозы в крови натощак, динамики изменения уровня инсулина в крови на фоне начатых лечебных мероприятий. Наиболее выраженное снижение концентрации глюкозы в крови отмечалось 04.09.2023 г. и составило 0,54 ммоль/л (результаты представлены в таблицах 1, 2).

На фоне внутривенного введения 5% раствора глюкозы, начатой терапии синтетическими аналогами соматостатина по схеме: октреотид 300 мкг — 1 мл по 1 ампуле 3 раза в день (07:00, 15:00, 23:00) подкожно, в указанный период наблюдения гипогликемические состояния не рецидивировали, наблюдалось снижение концентрации инсулина в крови по сравнению с данными от 31.08.2021 г. Эпизоды повышения уровня глюкозы в крови были расценены как реакция на введение октреотида.

В целях верификации причин гиперинсулинизма проводилась оценка концентрации общего кальция плазмы и белковых фракций в крови, показателей гормонального фона (табл. 3, 4), выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости и головного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с внутривенным контрастированием и видеоэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС).

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза [4] произведен расчет альбумин-скорректированного кальция по формуле:

Общий кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + $0,02 \cdot (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$.

Скорректированная концентрация кальция в плазме крови составила 2,30 ммоль/л, что соответствовало границам референсных значений.

Результаты инструментальных исследований. МСКТ органов брюшной полости от 03.09.2021 г. по стандартной программе толщиной срезов 1,0 мм с внутривенным болюсным контрастированием: на границе тела и головки (по верхнему контуру) поджелудочной железы визуализируется округлое образование размерами 14×14 мм с неровными четкими контурами, изоденсное в нативную фазу к паренхиме железы, однородно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу до +160 HU с минимальной гиподенсной зоной в его центральной части, в венозную фазу — однородно до +110 HU, в паренхиматозную фазу — до +95 HU, и до +80 HU в отсроченную фазу контрастирования. В теле левого надпочечника визуализируется образование размерами 16×13 мм, жировой плотностью, накапливающее контрастное вещество по периферии с его 80% вымыванием в отсроченную фазу. Заключение: КТ-картина малого образования паренхимы головки/тела поджелудочной железы с вымыванием контрастного вещества до 80%, образования левого надпочечника — аденома?

УЗИ органов брюшной полости от 04.09.2021 г.: структура поджелудочной железы с признаками жировой инфильтрации, в области головки определяется анэхогенное образование размерами 15×14 мм. Заключение: сонографические признаки липоматоза, образования головки поджелудочной железы.

УЗИ щитовидной железы от 04.09.2021 г.: в правой доле щитовидной железы лоцируется анэхогенное образование размерами 3,5×2 мм с ровными контурами, в левой доле щитовидной железы лоцируется гипоехогенное жидкостное образование диаметром 5 мм без кровотока при цветовом доплеровском картировании, структура железы диффузно изменена. Заключение: единичные кисты обеих долей щитовидной железы.

МСКТ головного мозга от 04.09.2021 г. по стандартной программе без внутривенного контрастирования: патологические объемные образования и гиподенсивные участки, подозрительные на очаги ишемии не визуализи-

Таблица 2

Показатели изменения концентрации инсулина в крови, мкЕд/мл

Table 2

Indicators of changes in insulin concentration in the blood, $\mu\text{U/ml}$

Показатель	31.08.2021	04.09.2021	06.09.2021
Инсулин	88,80	18,10	4,5

Таблица 3

Результаты оценки содержания белкового обмена, г/л

Table 3

Results of assessing the content of protein metabolism, g/l

Показатель	Результат	Референсные значения
Альбумины	38,32	35,00–50,00
Альфа-1-глобулины	4,50	1,00–4,00
Альфа-2-глобулины	11,85	5,00–11,00
Бета-глобулины	10,59	6,00–12,00
Гамма-глобулины	13,75	5,00–15,00

Таблица 4

Показатели гормонального фона пациентки К.

Table 4

Hormonal profile of patient K.

Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Пролактин	885,20	102,00–496,00	мМЕд/л
Кортизол	07:00	79,00–477,80	нмоль/л
	21:00		нмоль/л
Тиреотропный гормон	0,49	0,35–4,94	мкМЕд/мл
Паратиреоидный гормон	54,40	15,00–68,30	пг/мл

руются. Срединные структуры не смещены. Ликворосодержащие пространства и полости не расширены, гиперденсивную кровь не содержат. Заключение: данных за патологические изменения головного мозга не получено.

МРТ гипофиза с внутривенным контрастированием от 05.09.2021 г.: на T1- и T2-взвешенных томограммах в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях хиазмально-селлярной области визуализируется гипофиз с переднезадним размером 11,5 мм, поперечным размером 5 мм, вертикальным размером до 8 мм (правая половина) и до 7,7 мм (левая половина). Диафрагма гипофиза минимально приподнята, воронка не отклонена. Структура аденогипофиза диффузно неоднородная, узловые очаговые включения не определяются. При динамическом контрастном усилении отмечается интенсивное, неравномерное накопление контрастного препарата всем веществом гипофиза без отграниченных очагов

замедленного накопления парамагнетика. Супраселлярная цистерна, топография перекреста зрительных нервов не изменена. Основная пазуха воздушна. Заключение: данных за наличие микроаденомы гипофиза не получено.

ФГДС от 13.09.2021 г.: в головке поджелудочной железы, ближе к передней поверхности и верхнему краю, лоцируется гипоехогенное образование однородной структуры размером 15×11 см, окрашивающееся при эластографии в сине-зеленый цвет. Усиление кровотока по цветному доплеровскому картированию нет. Заключение: эндоскопическая ультрасонографическая картина нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы?

Полученные результаты обследования не в полной мере соответствовали диагностическим критериям МЭН-1 [5]:

1) наличие двух и более образований органов-мишеней;



Рис. 1. Общий вид операционной при выполнении робот-ассистированной клиновидной резекции поджелудочной железы

Fig. 1 Robot-assisted resection of the pancreas

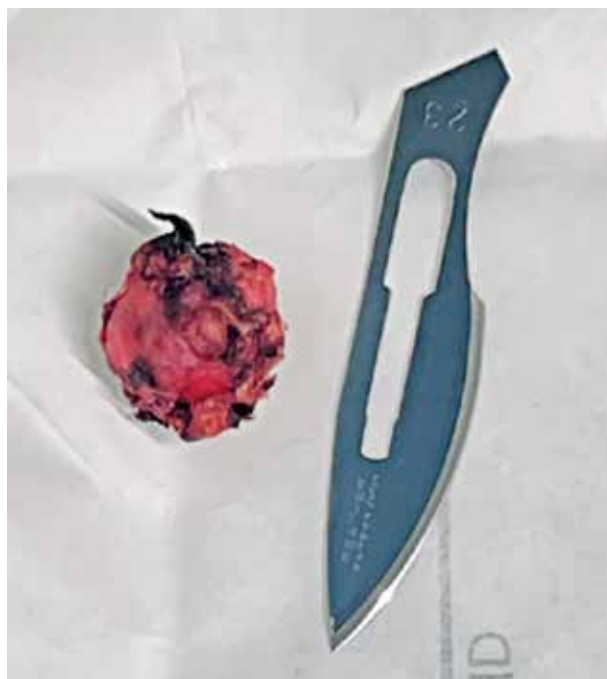


Рис. 2. Макропрепарат образования поджелудочной железы

Fig. 2. Macroreparation of the pancreatic neoplasm



- 2) наличие родственника 1-й линии родства с диагностированным МЭН-1;
- 3) мутация в расположенном на хромосоме 11q13 гене-супрессоре опухолевого роста МЭН-1, обнаруженная при молекулярно-генетическом исследовании (данный критерий диагностики считается наиболее достоверным ввиду гетерогенности клинических проявлений синдром и наличия большого количества его фенотипов).

По данным гормонального обследования повышение уровня пролактина составило менее 2000 мМЕ/л, что обычно характерно для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [6]. Проведенные впоследствии МСКТ головного мозга и МРТ гипофиза исключили наличие аденомы. Выявленное на МСКТ образование левого надпочечника было расценено как инциденталомы, тем не менее необходимо дальнейшее обследование в целях нозологической конкретизации. Таким образом, инсулин-продуцирующее образование поджелудочной железы было расценено как нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы спорадического характера.

Пациентка переведена в хирургическое отделение, выполнена *робот-ассистированная клиновидная резекция поджелудочной железы* 24.09.2023 г. (рис. 1): под общей анестезией под пупком по Хассену выполнен лапароскопический, инсуффляция. Роботические порты в типичных местах. Ассистентский порт в правом мезогастрин. Вскрыта сальниковая сумка, единичные спайки между желудком и поджелудочной железой рассечены. Обнажена передняя поверхность тела и головки поджелудочной железы. Опухоль не визуализируется, обнаружена при интраоперационном УЗИ. По верхнему краю головки поджелудочной железы расстояние между краем образования и главным панкреатическим протоком (ГПП) 2–3 мм. Выполнена клиновидная резекция с опухолью. Во время вмешательства проводилось многократное УЗИ с контролем границ опухоли и ГПП. Травмирования ГПП не производилось. Гемостаз. Поджелудочная железа ушита нитью Вилок. Установлены два дренажа к поджелудочной железе через контрапертуру в левом подреберье. Контроль гемостаза и инородных тел верен. Послойный шов ран. Йод, наложены асептические повязки. Кровотеря минимальная.

Полученный биопсийный материал — макропрепарат, инсулинома головки поджелудочной железы размерами 15 мм в диаметре (рис. 2), отправлен на гистологическое исследова-

ние. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Заключение *гистологического исследования* от 24.09.2021 г.: умеренно дифференцированный нейроэндокринный рак поджелудочной железы с инфильтрацией капсулы.

Результаты *иммуногистохимического исследования биопсийного материала* от 07.10.2021 г.: нейроэндокринная опухоль, Grade 2, Ki-67 — 4%.

Окончательный диагноз:

Основное заболевание: Нейроэндокринный рак поджелудочной железы (инсулинома) T1N0M0. Гиперинсулинемия. Рецидивирующие гипогликемические состояния.

Сопутствующие заболевания: Инциденталомы левого надпочечника. Узлы щитовидной железы. Гипертоническая болезнь II ст. Риск ССО 3.

В результате проведенного лечения синкопальные состояния не рецидивировали, отмечалась нормализация показателей уровня глюкозы в крови (в пределах 4,9–7,8 ммоль/л), в контрольном анализе крови от 25.09.2021 г. уровень инсулина составил 17,7 мкЕд/мл. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения под наблюдением онколога и эндокринолога.

В рамках динамического наблюдения выполнена *позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)* лицевого черепа и шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, а также костной системы от 02.02.2022 г.: убедительных признаков локального рецидива или вторичных изменений в зоне исследования не получено, визуализируются ДОФА-негативные образования обоих надпочечников, консолидирующие переломы 6, 7 ребер справа.

Заключение *онкологического консилиума* от 03.03.2022 г.: рекомендовано продолжить наблюдение в динамике — выполнение МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 3 месяца в течение года, затем 1 раз в 6 месяцев, контроль анализов крови на серотонин, нейронспецифическую энолазу (NSE), хромогранин А, инсулин, анализа мочи на 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-ГИУК), наблюдение эндокринолога по месту жительства.

На *контрольной МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства* от 07.07.2022 г.: данных за рецидив опухолевого процесса, наличие вторичных изменений органов грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно имеющимся научным данным, ассоциированные с МЭН-1 инсулиномы носят более злокачественный характер по сравнению со спорадическими НЭН поджелудочной железы и являются наиболее распространенной причиной смерти данной категории пациентов. В свою очередь, злокачественные новообразования поджелудочной железы имеют более благоприятный прогноз [7]. Неспецифическая симптоматика, гетерогенность проявлений МЭН-1 и широкая вариативность его фенотипов, ограниченные возможности в назначении молекулярно-генетического исследования создают трудности в проведении дифференциальной диагностики между указанным синдромом и нейроэндокринным раком поджелудочной железы. Это обстоятельство нередко приводит к недостоверной оценке прогнозируемых исходов заболевания.

Обращаясь к описанным в литературе клиническим случаям позднего обнаружения МЭН-1 у пациентов с первичной клинической манифестацией синдрома в виде диффузного, узлового или диффузно-узлового эутиреоидного зоба [8], косвенных признаков синдрома (язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, пептической стриктуры пищевода и уретеролитиаза) [9], можно сделать вывод, что достаточно редкие случаи диагностики МЭН-1 частично обусловлены неспецифическими проявлениями поражения органов эндокринной системы в начале заболевания, а также невозможностью точно дифференцировать данное состояние с ненаследственными формами первично-множественных эндокринных опухолей. На данный момент молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *MEN1* по-прежнему остаётся наиболее объективным методом, позволяющим поставить достоверный диагноз и исключить необходимость в ежегодном скрининге пациентов с НЭН в целях раннего выявления компонентов синдрома и своевременной диагностики МЭН-1, однако это не гарантирует благоприятного исхода. Напротив, ненаследственные варианты НЭН поджелудочной железы при своевременном лечении имеют хорошие прогностические показатели, что и было продемонстрировано на данном клиническом примере.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ястребова Е.С., Простов М.Ю., Комарова Л.Е. и др. Эпидемиология нейроэндокринных опухолей и социально-клинический портрет пациентов по данным Государственного ракового регистра и федерального регистра пациентов медицинского общества по лечению нейроэндокринных опухолей. В кн. «Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство». Под ред. В.А. Горбуновой. М: ГЭОТАР-Медиа; 2021. С. 45-57.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник для вузов. М: ЛитТерра; 2024. 416 с.
3. Цыганкова О.В., Антипенко А.Г., Байрамова С.С. и др. Архитектоника клинических, гормональных и инструментальных методов диагностики инсулиномы и возможности ее лечения. Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 24-29. DOI: 10.26295/ OS.2020.49.55.005.
4. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021; 67(4): 94-124. DOI: 10.14341/probl12801.
5. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). The Journal of clinical endocrinology

- and metabolism. 2012; 97(9): 2990-3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023; 20(2): 170-188. DOI: 10.14341/omet13002.
 7. 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): 122-127. DOI: 10.17116/terarkh20158712122-127.
 8. Пылина С.В., Ким Е.И., Бондаренко Е.В. и др. Казуистические случаи карциномы околощитовидной железы при верифицированной мутации в гене MEN1. Проблемы Эндокринологии. 2023; 69(1): 15-27. DOI: 10.14341/probl13176.
 9. Демидова Т.Ю., Кишкovich 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.
 3. Tsygankova O.V., Antipenko A.G., Bayramova S.S. i dr. Arkhitektonika klinicheskikh, gormonal'nykh i instrumental'nykh metodov diagnostiki insulinomy i vozmozhnosti ee lecheniya. Lechashchiy Vrach. 2020; 12 (23): 24-29. DOI: 10.26295/ OS.2020.49.55.005 (in Russian).
 4. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po pervichnomu giperparatireozu, kratkaya versiya. Problemy Endokrinologii. 2021; 67(4): 94-124. DOI: 10.14341/probl12801 (in Russian).
 5. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012; 97(9): 2990-3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
 6. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K. i dr. Klinicheskie rekomendatsii «Giperprolaktinemiya» (proekt). Ozhirenie i metabolism. 2023; 20(2): 170-188. DOI: 10.14341/omet13002 (in Russian).
 7. Mokrysheva N.G., Mamedova E.O., Pigarova E.A. i dr. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplaziy 1-go tipa s tremya klassicheskimi komponentami i gliomoy khiazmy: osobennosti porazheniya organov-misheney (obzor literatury i klinicheskoe nablyudenie). Terapevticheskii Arkhiv. 2015; 87(12): 122-127. DOI: 10.17116/terarkh20158712122-127 (in Russian).
 8. Pylina S.V., Kim E.I., Bondarenko E.V. i dr. Kazuisticheskie sluchai kartsinomy okoloshchitovidnoy zhelezy pri verifitsirovannoy mutatsii v gene MEN1. Problemy Endokrinologii DOI: 10.14341/probl13176 (in Russian).
 9. Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplaziy 1-go tipa. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62 (in Russian).

REFERENCES

1. Yastrebova E.S., Prostov M.Yu., Komarova L.E. i dr. Epidemiologiya neyroendokrinnykh opukholey i sotsial'no-klinicheskii portret patsientov po dannym Gosudarstvennogo rakovogo registra i federal'nogo registra patsientov meditsinskogo obshchestva po lecheniyu neyroendokrinnykh opukholey. V kn. «Neyroendokrinnye opukholi. Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya. Prakticheskoe rukovodstvo». Pod red. V.A. Gorbunovoy. M: GEOTAR-Media; 2021. P. 45-57 (in Russian).
2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. Endokrinologiya. Uchebnik dlya vuzov. M: LitTerra; 2024. 416 (in Russian).