

© CC Коллектив авторов, 2023
УДК [616.447+616.37+616.432]-006-07-089
DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-6-36-43

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 1 ТИПА

П. Н. Ромашенко, Н. А. Майстренко, Д. С. Криволапов, Е. Б. Киреева,
М. С. Симонова*, А. К. Алиев

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 19.11.2023 г.; принята к печати 03.04.2024 г.

Представлен клинический случай обследования и лечения пациентки 29 лет с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа с кальцитонин-продуцирующими опухолями поджелудочной железы. Показаны трудности современной комплексной диагностики, а также эффективность многоэтапной хирургической тактики с привлечением специалистов различного профиля. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование, включающее весь арсенал высокотехнологичных методик, позволило своевременно диагностировать сочетанное поражение нескольких эндокринных органов. На основании оценки функциональной активности выявленных опухолей обоснована очередность этапов оперативного лечения. Реализация предложенной хирургической тактики способствовала нормализации гормонального статуса пациентки и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии, нейроэндокринные опухоли, медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, поджелудочная железа, кальцитонин-продуцирующая опухоль

Для цитирования: Ромашенко П. Н., Майстренко Н. А., Криволапов Д. С., Киреева Е. Б., Симонова М. С., Алиев А. К. Особенности диагностики и хирургического лечения пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2023;182(6):36–43. DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-6-36-43.

* **Автор для связи:** Мария Сергеевна Симонова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: mariasimonova62@gmail.com.

FEATURES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

Pavel N. Romashchenko, Nikolay A. Maistrenko, Denis S. Krivolapov, Elena B. Kireeva,
Maria S. Simonova*, Arsen K. Aliev

Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Received 19.01.2024; accepted 03.04.2024

A clinical case of examination and treatment of a 29-year-old female patient with type 1 multiple endocrine neoplasia with calcitonin-secreting pancreatic tumors is presented. The difficulties of modern complex diagnostics are shown, as well as the effectiveness of multi-stage surgical tactics involving specialists of various profiles. The conducted laboratory and instrumental examination, which included the entire arsenal of high-tech methods, made it possible to timely diagnose a combined lesion of several endocrine organs. Based on the assessment of the functional activity of the identified tumors, the order of the stages of surgical treatment was substantiated. The implementation of the proposed surgical tactics contributed to the normalization of the patient's hormonal status and improved quality of life.

Keywords: multiple endocrine neoplasia, neuroendocrine tumors, medullary thyroid cancer, primary hyperparathyroidism, pancreas, calcitonin-secreting tumor

For citation: Romashchenko P. N., Maistrenko N. A., Krivolapov D. S., Kireeva E. B., Simonova M. S., Aliev A. K. Features of diagnosis and surgical treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023;182(6):36–43. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2023-182-6-36-43.

* **Corresponding author:** Maria S. Simonova, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: mariasimonova62@gmail.com.

Введение. Обследование и лечение больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) является одним из наиболее сложных разделов эндокринной хирургии и онкологии. Распространенность МЭН 1 (синдрома Вернера) составляет 1–10 случаев на 100 тыс. населения. Трудности диагностики и хирургического лечения указанной патологии обусловлены вариабельностью сочетания различных клинических проявлений в связи с одновременным поражением разных эндокринных органов [1, 2]. Опухолевое поражение околощитовидных желез с развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) встречается в 90 % случаев, поджелудочной железы (ПЖ) – в 80 %, передней доли гипофиза – в 65 %. Реже диагностируют опухоли надпочечников, щитовидной железы (ЩЖ) (за исключением медуллярной карциномы), тимуса, легких, желудка [3, 4]. При этом у большинства пациентов диагноз заболевания устанавливается спустя годы от его первичных проявлений в связи с нередким метакронным поражением эндокринных органов, а также отсутствием своевременного мультидисциплинарного подхода к данной проблеме ввиду низкой настороженности в отношении МЭН [5–8].

На сегодняшний день в мировой научной литературе имеются единичные публикации, касающиеся вопросов диагностики и лечения кальцитонин-продуцирующих опухолей ПЖ, что свидетельствует о редкости таких клинических наблюдений и обуславливает общую низкую осведомленность врачей [9–11]. При этом наибольшие сложности дифференциальной диагностики данных образований возникают при наличии синхронного поражения ЩЖ [12, 13]. Указанные черты патологии диктуют необходимость комплексного применения исчерпывающих методов диагностики и своевременного многоэтапного хирургического лечения с привлечением специалистов различного профиля [14–16].

Клиническое наблюдение. Пациентка Б., 29 лет, поступила на лечение в клинику факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова в плановом порядке с жалобами на периодически возникающие головные боли, общую слабость, вздутие живота, неустойчивость стула, нарушение менструального цикла. Из анамнеза известно, что в 2020 г. при комплексном обследовании по поводу нарушения менструального цикла у пациентки был выявлен повышенный уровень пролактина, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностировано образование гипофиза с инфра-супра-параселлярным ростом вправо. По данным гормонального исследования отмечен также повышенный уровень соматотропного гормона (СТГ) до 49 нг/мл (норма – 0–8 нг/мл), инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) до 457 нг/мл (норма – 117–329 нг/мл). В клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова выполнено эндоскопическое трансфеноидальное удаление новообразования гипофиза. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала верифицировано наличие соматотропиномы. В 2021 г. в связи с наличием остаточной ткани опухоли проведен сеанс стереотак-

сической радиохирургии. В мае 2021 г. пациентка обратилась к травматологу по поводу боли в правом тазобедренном суставе. По результатам компьютерной томографии (КТ) отмечена картина двустороннего деформирующего артроза тазобедренных суставов 1 степени, кисты левой подвздошной кости, выявлены признаки двустороннего сакроилеита 1 степени и остеопороза. По данным оценки минеральной плотности костной ткани посредством денситометрии диагностирован остеопороз (наименьший Т-критерий отмечен на уровне L1-L4 – –4,1 SD). При этом патологических переломов в анамнезе не было. В сентябре 2021 г. пациентка отметила ухудшение общего самочувствия в виде нарастания выраженности головной боли, в связи с чем была госпитализирована в Военно-медицинскую академию имени С. М. Кирова, где продолжила комплексное обследование и лечение в клиниках военно-полевой терапии и факультетской хирургии.

При оценке гормонального статуса ЩЖ и ОЩЖ выявлены изменения, характерные для ПГПТ: повышение уровня общего и ионизированного кальция до 3,14 ммоль/л (норма – 2,02–2,60 ммоль/л) и 1,81 ммоль/л (норма – 1,16–1,32 ммоль/л) соответственно, повышение паратиреоидного гормона до 221,3 пг/мл (норма – 15,0–65,0 пг/мл), У больной имелся эутиреоз без признаков аутоиммунного тиреоидита и отмечен высокий уровень базального кальцитонина в крови – до 344 пг/мл (норма – 0–5 пг/мл).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ и шеи визуализированы множественные узловатые образования обеих долей ЩЖ: в правой доле – гипозоногенное образование размером 9×5×6,6 мм со смешанным кровотоком – TIRADS 4; в левой доле – гипозоногенное образование размером 21×13×20 мм неоднородной структуры за счет анэхогенного включения 14×11 мм – TIRADS 4; мелкие узлы обеих долей (n=7) размерами до 7 мм – TIRADS 2. Лоцированы боковые шейные лимфатические узлы неизменной структуры: справа – до 20×4 мм, слева – до 22×4,3 мм. По задней поверхности нижнего полюса левой доли визуализирована увеличенная до 1,0 см ОЩЖ. Другие ОЩЖ не лоцировались.

При УЗИ живота, фиброгастродуоденоскопии и денситометрии установлено наличие вторичного остеопороза и мочекаменной болезни, что позволило верифицировать манифестную (костную и висцеральную) форму ПГПТ.

С целью более детальной топической диагностики паратиреомы выполнена динамическая двухиндикаторная скинтиграфия с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-технетрилом, по результатам которой выявлены признаки неоднородного функционирования участков долей ЩЖ и аденомы левой нижней ОЩЖ – выявлен очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в проекции нижней трети левой доли ЩЖ размером около 1,0 см в раннюю и позднюю фазы сканирования (рис. 1).

Полученные данные о поражении нескольких эндокринных органов определили показания для проведения дифференциальной генетической диагностики синдромов множественных эндокринных неоплазий (MEN 1, 2A, 2B), по результатам которой обнаружен патогенный вариант гена MEN 1 (гетерозиготный вариант p.E491X), при этом патогенных вариантов в экзонах 10, 11, 13–16 гена RET выявлено не было.

Учитывая наличие узловых образований ЩЖ с подозрительными в отношении злокачественности эхографическими характеристиками, выполнена пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ). По результатам цитологического исследования материала, полученного при ПТАБ из образования левой доли диаметром 2,1 см, выявлена картина фолликулярной опухоли (Bethesda IV), а из узла правой доли диаметром 9 мм – доброкачественного коллоидного узла

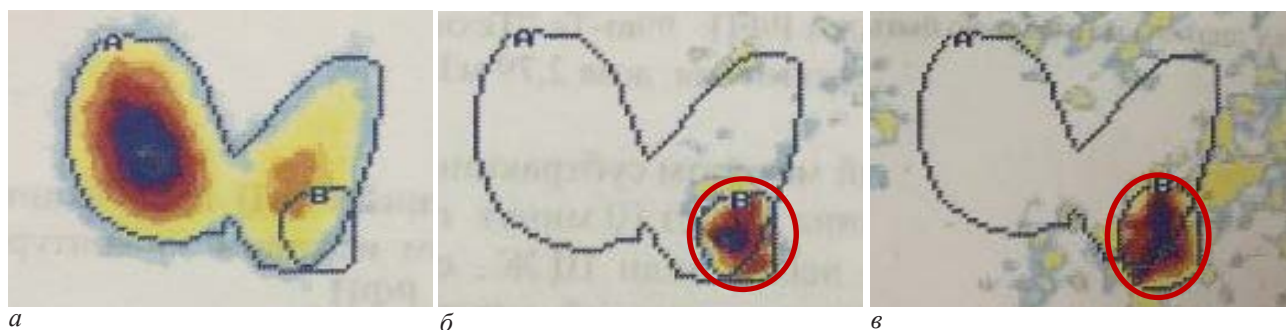


Рис. 1. Сцинтиграммы больной Б.: при исследовании с ^{99m}Tc -пертехнетатом (а); при исследовании с ^{99m}Tc -технетрилом отмечен участок патологически повышенного накопления РФП в нижнем полюсе левой доли ЩЖ в раннюю (б) и позднюю (в) фазы сканирования

Fig. 1. Scintigrams of patient B.: in the study with ^{99m}Tc -pertechnetate (a); in the study with ^{99m}Tc -technetritol, a site of pathologically increased accumulation of radiopharmaceutical in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland in the early (b) and late (c) phases of scanning was noted



Рис. 2. Образование хвоста поджелудочной железы размером 3,0 см (отмечено кругом). Добавочная долька селезенки? (указана стрелкой)

Fig. 2. Formation of the tail of the pancreas measuring 3.0 cm (marked with a circle). An additional lobule of the spleen? (indicated by an arrow)

(Bethesda II). Однако высокий уровень базального кальцитонина в крови (до 344 пг/мл) и в смывах из пунктата образования левой доли – до 534 пг/мл, а также низкий уровень гормона из контра- и ипсилатеральной доли (15,5 и 7,8 пг/мл соответственно) и из боковых лимфатических узлов шеи (9,5 пг/мл) позволили заподозрить наличие спорадической медуллярной карциномы ЩЖ.

С учетом верифицированного синдрома МЭН 1 и с целью оценки ПЖ на предмет наличия образований выполнено КТ живота с контрастным усилением. В хвосте ПЖ лоцировано образование с четкими ровными контурами, неоднородной структуры за счет наличия гиподенсных участков, неравномерно накапливающее контрастное вещество, размерами 22×29×30 мм. Также обращено внимание на наличие образования, прилежащего к нижнему полюсу селезенки, отличающегося по своим плотностным показателям от первого и имеющего в своей структуре кальцинаты – добавочная долька селезенки или еще одно образование хвоста поджелудочной железы (рис. 2). Выявление у пациентки патогенного варианта гена MEN 1, а также нормальные показатели хромогранина А (14,8 мкг/л), гастрин (22 мкЕд/мл) и инсулин (17,4 мкЕд/мл) позволили заподозрить нефункционирующую нейроэндокринную опухоль хвоста ПЖ, в связи с чем на данном диа-

гностическом этапе от выполнения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) решено воздержаться ввиду отсутствия необходимости изменения лечебной тактики.

Таким образом, в результате обследования сформулирован предварительный диагноз основного заболевания и его осложнений: 1) рак (спорадическая медуллярная карцинома) левой доли щитовидной железы с_{T1b}N_xM₀; 2) синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа: первичный гиперпаратиреоз, манифестная смешанная (костная и висцеральная) форма. Аденома левой нижней околощитовидной железы. Нефункционирующая нейроэндокринная опухоль хвоста поджелудочной железы. Акромегалия (соматотропная аденома гипофиза), персистенция. Состояние после трансфеноидального удаления аденомы гипофиза от 03.09.2020 г., стереотаксического радиохирургического лечения от 06.04.2021 г. Вторичный системный остеопороз. Двухсторонний деформирующий артроз тазобедренных суставов 1 степени. Мочекаменная болезнь. Конкременты левой почки, микролиты обеих почек.

Учитывая данные обследования, свидетельствующие о манифестной форме ПГПТ, медуллярном раке ЩЖ, а также нефункционирующем образовании ПЖ, принято решение о двухэтапном хирургическом лечении, очередность которого была установлена согласно онкологическим показаниям. В соответствии с клиническими рекомендациями выполнен радикальный объем оперативного вмешательства на ЩЖ – тиреоидэктомия, двусторонняя центральная лимфаденэктомия, профилактическая боковая лимфаденэктомия шеи слева в условиях интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ). Операция была дополнена паратиреоидэктомией – удалением нижних (правой и левой) ОЩЖ в условиях ИОНМ и паратиреоомониторинга с 5-аминоливулиновой кислотой. Указанный объем паратиреоидэктомии был обоснован визуализацией увеличенной правой нижней ОЩЖ, а также наличием неизменной структуры верхних ОЩЖ как по данным дооперационной топической диагностики, так и в результате двусторонней ревизии шеи во время проведенного хирургического вмешательства. Использование оборудования для ИОНМ и паратиреоомониторинга проводилось с целью минимизации риска повреждения гортанных нервов и улучшения визуализации измененных ОЩЖ (рис. 3, 4).

Во время хирургического вмешательства были визуализированы и сохранены как возвратные гортанные нервы, так и наружные ветви верхних гортанных нервов, что было подтверждено результатами ИОНМ (потери или достоверного ослабления сигнала от нервов не зафиксировано). Несмотря на это, послеоперационный период осложнился развитием



Рис. 3. Картирование возвратного гортанного нерва стимулирующим электродом для аппарата ИОНМ

Fig. 3. Mapping of the recurrent laryngeal nerve with a stimulating electrode for an intraoperative neuromonitoring



Рис. 4. Флюоресценция левой нижней ОЦЖ в условиях применения интраоперационного паратиреомониторинга 5-аминоливулиновой кислотой

Fig. 4. Fluorescence of the left lower parathyroid gland during the use of intraoperative parathyroid monitoring with 5-aminolivulinic acid

транзиторного двухстороннего пареза гортани, связанного с послеоперационным отеком области вмешательства после выполненной лимфаденэктомии. Отсутствие изменения сигнала ИОНМ может быть обусловлено как отсроченной ложноотрицательными ответами, связанными с непреднамеренной стимуляцией дистальной части нерва относительно поврежденного участка или причинами, не относящимися к хирургическому вмешательству [17]. Также на 2-е сутки отмечено появление классических клинических и лабораторных признаков гипопаратиреоза (гипокальциемии), обусловленного гипопункцией оставшихся ОЦЖ после удаления паратиреома, нарушением их кровоснабжения, обусловленного объемом операции, а также синдромом «голодных костей» на фоне выраженного остеопороза. Назначены заместительная гормональная и нейропротекторная терапия, коррекция уровня кальция. В результате проведенного лечения клинические проявления гипокальциемии регрессировали. Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки послеоперационного периода. Парез гортани регрессировал в течение 2 месяцев на фоне нейропротекторной терапии под наблюдением оториноларинголога и фониатра по месту жительства.

По результатам гистологического исследования ЩЖ и ОЦЖ верифицированы папиллярный рак правой доли ЩЖ на фоне С-клеточной гиперплазии, аденомы нижних правой и левой ОЦЖ.

По данным контрольных наблюдений перед вторым этапом хирургического лечения у больной, несмотря на проведенную радикальную операцию на ЩЖ, сохранялся повышенный уровень базального кальцитонина крови до 380 пг/мл (норма 0–5 пг/мл) при низком уровне ТГ (<0,2 МЕ/мл) и АТ-ТГ (<0,4 МЕ/мл). С целью верификации характера опухоли ПЖ в декабре 2021 г. выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, по результатам которой отмечено накопление РФП в хвосте ПЖ размерами до 3,5 см, подтвержденное данными КТ. При этом в проекции второго образования, принятого ранее за добавочную дольку селезенки по данным КТ, визуализировано менее интенсивное распределение галлия, что позволило подтвердить наличие у пациентки двух нейроэндокринных кальцитонин-продуцирующих опухолей хвоста ПЖ (рис. 5).

С учетом данных дополнительного обследования, а также результатов гистологического исследования сформулирован

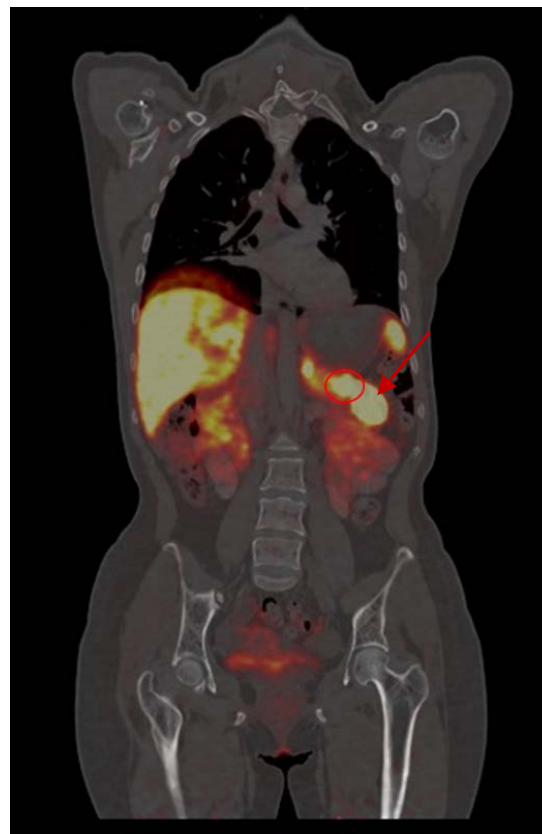


Рис. 5. Накопление ^{68}Ga -DOTATATE в хвосте поджелудочной железы размером 3,5 см (отмечено кругом) и в области второго образования размером 5,5 см (указано стрелкой)

Fig. 5. Accumulation of ^{68}Ga -DOTATATE in the tail of the pancreas measuring 3.5 cm (marked with a circle) and in the area of the second formation measuring 5.5 cm (indicated by an arrow)

предоперационный диагноз: 1. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа: нейроэндокринные опухоли (две) хвоста поджелудочной железы. Акромегалия (соматотропная аденома гипофиза), персистенция. Состояние после трансфеноидального удаления аденомы гипофиза от 03.09.2020 г., стереотаксического радиохирургического лечения от 06.04.2021 г.

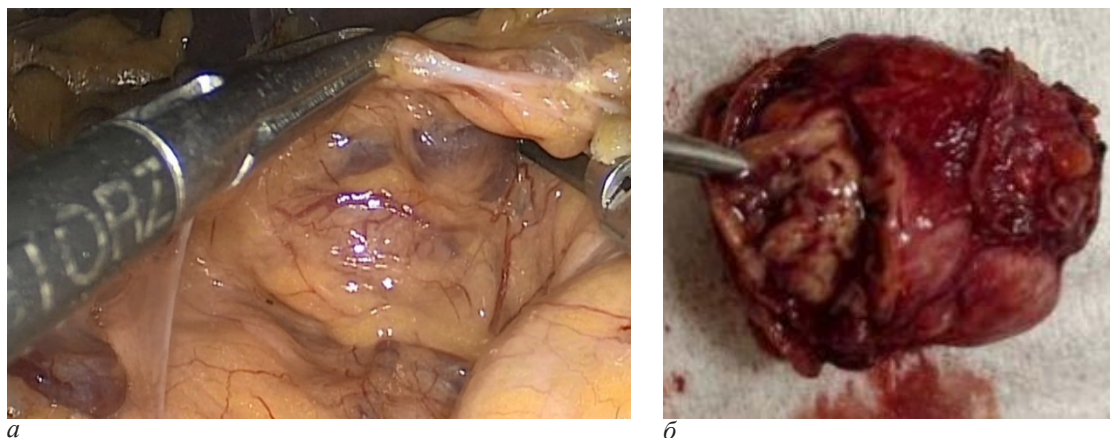


Рис. 6. Образование хвоста поджелудочной железы размером 3,0 см: а – опухоль хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой); б – макропрепарат опухоли.

Fig. 6. Formation of the tail of the pancreas measuring 3.0 cm: а – tumor of the tail of the pancreas (indicated by an arrow); б – macropreparation of the tumor

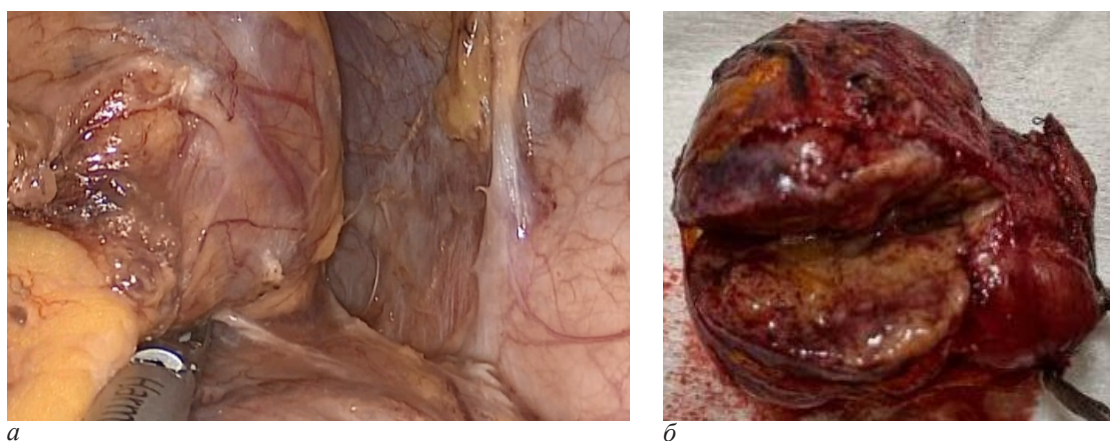


Рис. 7. Образование хвоста поджелудочной железы размером 5,5 см: а – опухоль хвоста поджелудочной железы (указана стрелкой); б – макропрепарат опухоли

Fig. 7. Formation of the tail of the pancreas measuring 5.5 cm: а – tumor of the tail of the pancreas (indicated by an arrow); б – macropreparation of the tumor

Первичный гиперпаратиреоз, манифестная смешанная (костная и висцеральная) форма. Аденомы левой и правой нижних околощитовидных желез. Состояние после удаления нижних (левой и правой) околощитовидных желез в условиях интраоперационного нейромониторинга и паратиреономониторинга от 05.10.2021 г. 2. Рак (папиллярная карцинома) правой доли щитовидной железы pT_{1b}N_xM₀, I стадия. Вторичная неопухольная С-клеточная гиперплазия щитовидной железы. Состояние после тиреоидэктомии, двусторонней центральной лимфаденэктомии, профилактической боковой лимфаденэктомии шеи слева в условиях интраоперационного нейромониторинга от 05.10.2021 г.

20.10.2022 г. пациентка повторно поступила в клинику с целью выполнения второго этапа хирургического лечения. Учитывая результаты ПЭТ/КТ, свидетельствующие о наличии двух нейроэндокринных опухолей хвоста ПЖ низкой или промежуточной степени злокачественности – Grade 1 или Grade 2 (G₁/G₂), принято решение о выполнении операции в объеме лапароскопической спленосохраняющей дистальной резекции ПЖ. При ревизии брюшной полости установлено наличие умеренного спаечного процесса в левом боковом канале, между нижним полюсом селезенки, толстой кишкой и двумя опухолями, исходящими из забрюшинного пространства. Выполнено разделение рыхлых сращений, рассечение желудочно-ободочной связки при помощи ультразвукового скальпеля. При

мобилизации ПЖ выявлены две опухоли округлой формы диаметром 3,0 и 5,5 см, исходящих из ее хвоста, без признаков прорастания собственной капсулы (рис. 6, 7). Обе опухоли мобилизованы с прилежащей жировой клетчаткой. Сосуды, питающие опухоли, исходящие, в том числе, из селезеночных сосудов, были клипированы, коагулированы и пересечены между клипсами с использованием биполярной коагуляции. Произведена дистальная резекция ПЖ с опухолями при помощи эндоскопического сшивающего линейного аппарата фирмы «ETHICON ENDO-SURGERY ETS» Compact-Flex 60 мм. Общий объем операции – лапароскопическая дистальная спленосохраняющая резекция ПЖ с опухолями (рис. 6, 7). Интраоперационных осложнений не было. Установлены два дренажа: в область резекции поджелудочной железы и в левый боковой канал.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя трое суток уровень кальцитонина снизился до 2 пг/мл. Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки с рекомендациями продолжения заместительной гормональной и направленной на коррекцию уровня кальция терапии под наблюдением эндокринолога по месту жительства.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследования подтверждены нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, G₂, с индексом пролифера-

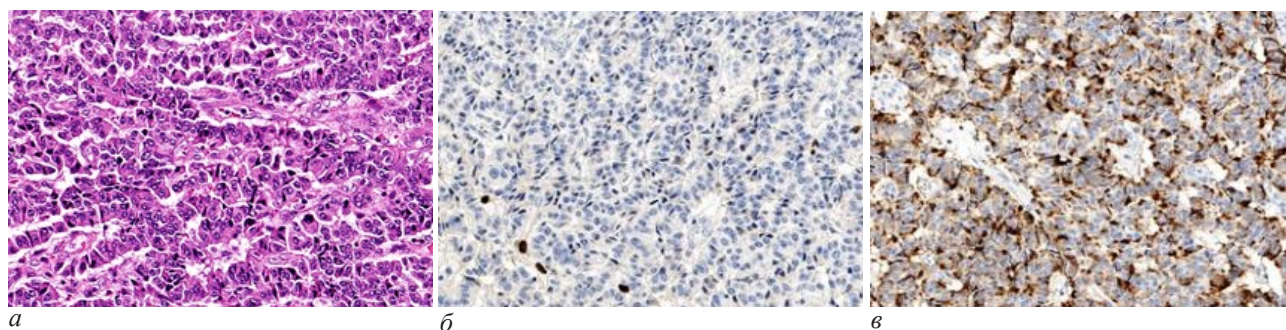


Рис. 8. Микрофотографии нейроэндокринных опухолей ПЖ, G₂ больной Б.: а – гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, Ув. ×200; б – иммуногистохимическое исследование, экспрессия Chromogranin A, Ув. ×200; в – иммуногистохимическое исследование, экспрессия Ki-67 (до 5 %), Ув. ×200

Fig. 8. Micrographs of neuroendocrine tumors of the pancreas, G₂ patient B.: а – histological examination, staining with hematoxylin and eosin, ×200; б – immunohistochemistry, expression of Chromogranin A, ×200; в – immunohistochemistry, expression of Ki-67 (up to 5 %), ×200

тивной активности Ki-67 до 5 %, интенсивной экспрессией Chromogranin A, рецепторов к соматостатину 2 и 5 типов – SSTR2+++, SSTR5++ (по шкале M. Volante), слабой экспрессией Synapthophysin и ее отсутствием CK7, а также метастатическим поражением одного лимфатического узла (рис. 8).

Интенсивную экспрессию хромогранина А в опухолях ПЖ при относительно низких его значениях в сыворотке крови больной (14,8 мкг/л) можно объяснить невысокими показателями чувствительности данного маркера (от 46 до 83 %), что согласуется с данными крупных исследований [18]. С учетом полученных данных, свидетельствующих о положительной экспрессии в удаленных нейроэндокринных опухолях G₂ SSTR 2 и 5 типов, а также о персистирующем течении акромегалии в анамнезе, пациентке назначена терапия аналогами соматостатина (Октреотид-депо по 30 мг 1 раз в месяц).

Таким образом, на основании проведенного многоэтапного лечения больной установлен окончательный диагноз: 1. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа: нейроэндокринные опухоли (две) хвоста поджелудочной железы G₂ (Ki-67 до 5 %) pT2(m)N₁M₀, IIb стадия. Акромегалия (соматотропная аденома гипофиза), персистенция. Состояние после трансфеноидального удаления аденомы гипофиза от 03.09.2020 г., стереотаксического радиохирургического лечения от 06.04.2021 г. Первичный гиперпаратиреоз, манифестная смешанная (костная и висцеральная) форма. Аденомы левой и правой нижних околощитовидных желез. Состояние после паратиреоидэктомии – удаления нижних (левой и правой) околощитовидных желез от 05.10.2021 г. 2. Рак (папиллярная карцинома) правой доли щитовидной железы pT_{1b}N₀M₀, I стадия. Вторичная С-клеточная гиперплазия щитовидной железы. Состояние после тиреоидэктомии, двусторонней центральной лимфаденэктомии, боковой лимфаденэктомии шеи слева в условиях интраоперационного нейромониторинга от 05.10.2021 г.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о сложностях комплексной диагностики и эффективности многоэтапного хирургического лечения пациентки с синдромом МЭН 1-го типа с редкими кальцитонин-продуцирующими опухолями ПЖ. В литературных источниках опубликованы лишь два случая такой опухоли в рамках указанного синдрома [11, 19]. Крайне редкие случаи нейроэндокринных опухолей ПЖ, сочетающихся с высоким уровнем базального кальцитонина в крови и наличием узловых образований ЩЖ, требуют дифференциальной диагностики между медуллярной карциномой ЩЖ

и гиперпродукцией кальцитонина опухолями экстратиреоидной локализации. При этом умеренное повышение уровня базального кальцитонина (до 100 пг/мл) требует проведения стимуляционного теста, на основании которого возможно заподозрить кальцитонин-продуцирующую нейроэндокринную опухоль ПЖ, а повышение кальцитонина более 100 пг/мл является высокоспецифичным признаком именно медуллярного рака ЩЖ и исключает необходимость дооперационной морфологической и прочей верификации диагноза [12, 20–22]. В то же время высокий уровень кальцитонина в смыве из узлового образования ЩЖ при нормальных его значениях в ткани контралатеральной доли был обусловлен наличием вторичной С-клеточной гиперплазии, которая представляет собой диффузное изменение ткани ЩЖ, что не исключает попадание пункционной иглы в здоровый участок. В нашем случае только сохраняющаяся гиперкальцитонинемия после тиреоидэктомии и ее регресс после резекции ПЖ с опухолями позволили подтвердить диагноз кальцитонин-продуцирующих опухолей ПЖ.

Указанные трудности предоперационной верификации характера патологических изменений в ЩЖ способствовали также завышению показаний к радикальному хирургическому вмешательству на ЩЖ с выполнением профилактической боковой лимфаденэктомии ввиду ультразвуковых признаков увеличения данной группы лимфатических узлов. Следует отметить, что согласно литературным данным, выполнение боковой лимфаденэктомии с профилактической целью в отдельных случаях рекомендовано у пациентов с высоким риском рецидива заболевания, при наличии подозрительных эхографических характеристик лимфоузлов, а также с учетом технической сложности выполнения их пункционной биопсии ввиду расположения вблизи крупных сосудов [23].

Заключение. Представленный клинический случай является иллюстрацией трудностей и особенностей предоперационной диагностики синдрома множественной эндокринной неоплазии,

отражает современные возможности высокотехнологических методов исследования, позволяющих своевременно оценить изменения в эндокринных органах. Комплексное обследование больных с данной патологией должно иметь обязательный мультидисциплинарный характер с целью выбора оптимальной хирургической тактики.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулинская О. В., Прокопчик Н. И., Мартинкевич О. Н. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: клинический случай // Журнал ГрГМУ. 2019. № 6. С. 707–712. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-6-707-712.
2. Kamilaris C. D. C., Stratakis C. A. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 339. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339.
3. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Лысанюк М. В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21, №1. С. 13–20. DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
4. Майстренко Н. А., Довганюк В. С., Фомин Н. Ф., Ромашенко П. Н. Гормонально неактивные опухоли надпочечников. СПб., 2001. 176 с.
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 & Metabolism. 2012. Vol. 97, № 9. P. 2990–3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
6. Демидова Т. Ю., Кискович Ю. С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, № 4. С. 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62.
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. Т. 87, № 12. С. 122–127. DOI: 10.17116/terarkh20158712122-127.
8. Самохвалова Н. А., Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2013. Т. 172, № 2. С. 43–46. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046.
9. Giannetta E., Gianfrilli D., Pozza C. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with multinodular goiter: two case reports // Medicine (Baltimore). 2016, Vol. 95, № 3. P. e2419. DOI: 10.1097/MD.0000000000002419.
10. Machens A., Haedecke J., Holzhausen H. J. et al. Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation // Langenbecks Arch Surg. 2000. Vol. 385, № 6. P. 398–401. DOI: 10.1007/s004230000169.

11. Fleury A., Fléjou J. F., Sauvanet A. et al. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas: about six cases // Pancreas. 1998. Vol. 16, № 4. P. 545–50. DOI: 10.1097/00006676-199805000-00014.
12. Vahidi S., Stewart J., Amin K. et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma or calcitonin-secreting carcinoid tumor of lung? A diagnostic dilemma in a patient with lung mass and thyroid nodule // Diagn Cytopathol. 2018. Vol. 46, № 4. P. 345–348. DOI: 10.1002/dc.23852.
13. Майстренко Н. А., Ромашенко П. Н., Криволапов Д. С., Пришвин А. П. Концепция диагностики и лечения хирургических заболеваний щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 3–2. С. 163–170.
14. Schneider R., Waldmann J., Swaid Z. et al. Calcitonin-secreting pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity // Pancreas. 2011. Vol. 40, № 2. P. 213–21. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182015f5d.
15. Nasir A., Gardner N. M., Strosberg J. et al. Multimodality management of a polyfunctional pancreatic endocrine carcinoma with markedly elevated serum vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin levels // Pancreas. 2008. Vol. 36, № 3. P. 309–13. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815b321c.
16. Mullerpatan P. M., Joshi S. R., Shah R. C. et al. Calcitonin-secreting tumor of the pancreas // Dig Surg. 2004. Vol. 21, № 4. P. 321–4. DOI: 10.1159/000080901.
17. Макарыч В. А., Успенская А. А., Алексеев М. А. и др. Интраоперационный нейромониторинг при оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах: показания к проведению, методика выполнения // Эндокринная хирургия. 2016. Т. 10, № 2. С. 5–17. DOI: 10.14341/serg201625-17.
18. Rossi R. E., Ciafardini C., Sciola V. et al. Chromogranin A in the Follow-up of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Is It Really Game Over? A Systematic Review and Meta-analysis // Pancreas. 2018. Vol. 47, № 10. P. 1249–1255. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001184.
19. Hagija H., Matsui T., Kitamura T. et al. Pancreatic neuroendocrine tumor abnormally secreting procalcitonin // Pancreas. 2017. Vol. 46, № 1. P. e7–e9. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000708.
20. Do Cao C., Mekinian A., Ladsous M. et al. Hypercalcitonemia revealing a somatostatinoma // Ann Endocrinol (Paris). 2010. Vol. 71, № 6. P. 553–7. DOI: 10.1016/j.ando.2010.05.001.
21. Артамонова Е. В., Бельцевич Д. Г., Бохан В. Ю. и др. Нейроэндокринные опухоли: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. 52 с.
22. Uccella S., Blank A., Maragliano R. et al. Calcitonin-Producing Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: Clinicopathological Study of 25 Cases and Review of the Literature // Endocr Pathol. 2017. Vol. 28, № 4. P. 351–361. DOI: 10.1007/s12022-017-9505-4.
23. Ducoudray R., Trésallet C., Godiris-Petit G. et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? // World J Surg. 2013. Vol. 37, № 7. P. 1584–91. DOI: 10.1007/s00268-013-2020-y.

REFERENCE

1. Gulinskaya O. V., Prokopchik N. I., Martinkevich O. N. Syndrome of multiple endocrine neoplasia of type 1: clinical case // Zhurnal GrGМУ. 2019;(6):707–712 (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-6-707-712.
2. Kamilaris C. D. C., Stratakis C. A. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis // Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:339. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339.
3. Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Lysanyuk M. V. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract // Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2016;21(1):13–20. (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
4. Maystrenko N. A., Dovganyuk V. S., Fomin N. F., Romashchenko P. N. Gormonal'no neaktivnye opuholi nadpochechnikov. SPb, 2001:176. (In Russ.).
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 & Metabolism. 2012;97(9):2990–3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
6. Demidova T. Yu., Kishkovich Yu. S. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. Consilium Medicum. 2018;20 (4):59-62. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62.

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 // *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):122–127. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158712122-127.
8. Samohvalova N. A., Maistrenko N. A., Romashchenko P. N. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease // *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(2):043–046. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046.
9. Giannetta E., Gianfrilli D., Pozza C. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with multinodular goiter: two case reports // *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2419. DOI: 10.1097/MD.0000000000002419.
10. Machens A., Haedecke J., Holzhausen H. J. et al. Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation // *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385(6):398–401. DOI: 10.1007/s004230000169.
11. Fleury A., Fléjou J. F., Sauvanet A. et al. Calcitonin-secreting tumors of the pancreas: about six cases // *Pancreas*. 1998;16(4):545–50. DOI: 10.1097/00006676-199805000-00014.
12. Vahidi S., Stewart J., Amin K. et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma or calcitonin-secreting carcinoid tumor of lung? A diagnostic dilemma in a patient with lung mass and thyroid nodule // *Diagn Cytopathol*. 2018;46(4):345–348. DOI: 10.1002/dc.23852.
13. Maistrenko N. A., Romashchenko P. N., Krivolapov D. S., Prishvin A. P. The concept of examination and treatment of surgical diseases of the thyroid gland // *Tavrcheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017;20(3–2):163–170. (In Russ.).
14. Schneider R., Waldmann J., Swaid Z. et al. Calcitonin-secreting pancreatic endocrine tumors: systematic analysis of a rare tumor entity // *Pancreas*. 2011;40(2):213–21. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182015f5d.
15. Nasir A., Gardner N. M., Strosberg J. et al. Multimodality management of a polyfunctional pancreatic endocrine carcinoma with markedly elevated serum vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin levels // *Pancreas*. 2008;36(3):309–13. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31815b321c.
16. Mullerpatan P. M., Joshi S. R., Shah R. C. et al. Calcitonin-secreting tumor of the pancreas // *Dig Surg*. 2004;21(4):321–4. DOI: 10.1159/000080901.
17. Makarin V. A., Uspenskaya A. A., Alekseev M. A. et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery: indications and method // *Endocrine Surgery*. 2016;10(2):5–17. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201625-17.
18. Rossi R. E., Ciafardini C., Sciola V. et al. Chromogranin A in the follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: is it really game over? A systematic review and meta-analysis // *Pancreas*. 2018;47(10):1249–1255. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001184.
19. Hagiya H., Matsui T., Kitamura T. et al. Pancreatic neuroendocrine tumor abnormally secreting procalcitonin // *Pancreas*. 2017;46(1):e7–e9. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000708.
20. Do Cao C., Mekinian A., Ladsous M. et al. Hypercalcitonemia revealing a somatostatinoma // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(6):553–7. DOI: 10.1016/j.ando.2010.05.001.
21. Artamonova E. V., Belcevic D. G., Bohyan V. Y. et al. *Nejroendokrinnye opuholi: klinicheskie rekomendacii*. Moskva: Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2020:52. (In Russ.).
22. Uccella S., Blank A., Maragliano R. et al. Calcitonin-producing neuroendocrine neoplasms of the pancreas: clinicopathological study of 25 cases and review of the literature // *Endocr Pathol*. 2017;28(4):351–361. DOI: 10.1007/s12022-017-9505-4.
23. Ducoudray R., Trésallet C., Godiris-Petit G. et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? // *World J Surg*. 2013;37(7):1584–91. DOI: 10.1007/s00268-013-2020-y.

Информация об авторах:

Ромашченко Павел Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8918-1730; **Маистренко Николай Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1405-7660; **Криволапов Денис Сергеевич**, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9499-2164; **Киреева Елена Борисовна**, кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой амбулаторно-поликлинической помощи, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-4526-9802; **Симонова Мария Сергеевна**, клинический ординатор кафедры и клиники факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8359-1875; **Алиев Арсен Камильевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии имени С. П. Фёдорова, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5923-8804.

Information about authors:

Romashchenko Pavel N., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8918-1730; **Maistrenko Nicolay A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Professor of the Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1405-7660; **Krivolapov Denis S.**, Cand. of Sci. (Med.), Teacher of the Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9499-2164; **Kireeva Elena B.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Outpatient Care, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-4526-9802; **Simonova Maria S.**, Clinical Resident of the Department and Clinic of Faculty Surgery named after S.P. Fedorov, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8359-1875; **Aliiev Arsen K.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the S.P. Fedorov Department and Clinic of Faculty Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5923-8804.