



# Синдром Золлингера–Эллисона в рамках синдрома множественных неоплазий 1 типа: описание клинического случая

Ахмедова А.А., Расулов М.А., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера) представляет собой аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся мутациями в гене MEN1. Проявление синдрома связано с гиперплазией и опухолевой трансформацией нескольких эндокринных желез: опухолями паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы, надпочечников. В рамках МЭН-1 может развиваться синдром Золлингера–Эллисона – клинический синдром, обусловленный гипергастринемией, источником которой выступают гастрин-продуцирующие опухоли поджелудочной железы и других локализаций, вследствие чего происходит гиперсекреция соляной кислоты. Это приводит к возникновению пептических язв двенадцатиперстной кишки и желудка, рефрактерных к лечению и осложняющихся кровотечениями и стенозами. В статье описан клинический случай молодого пациента с классической триадой компонентов синдрома МЭН-1, включая множественными гастриномы с частыми рецидивами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** множественные эндокринные неоплазии 1 типа, синдром Золлингера–Эллисона, гастринома, гиперпаратиреоз, пролактинома, синдром множественных эндокринных неоплазий.

**Для цитирования:** Ахмедова А.А., Расулов М.А., Ушанова Ф.О. Синдром Золлингера–Эллисона в рамках синдрома множественных неоплазий 1 типа: описание клинического случая. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 84–91. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-11



## Zollinger–Ellison syndrome within the framework of multiple neoplasia syndrome type 1: Description of the clinical case

Akhmedova A.A., Rasulov M.A., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1, Vermeer syndrome) is an autosomal dominant hereditary syndrome characterized by mutations in the MEN1 gene. The manifestation of the syndrome is associated with hyperplasia and tumor transformation of several endocrine glands: tumors of the parathyroid glands, pituitary gland, pancreas, adrenal glands. Within the framework of MEN-1, Zollinger–Ellison syndrome may develop – a clinical syndrome caused by hypergastrinemia, the source of which is gastrin-producing tumors of the pancreas and other localizations, resulting in hypersecretion of hydrochloric acid. This leads to the appearance of peptic ulcers of the duodenum and stomach, refractory to treatment and complicated by bleeding and stenosis. The article describes a clinical case of a young patient with the classic triad of components of MEN-1 syndrome, including multiple gastrinomas with frequent recurrences of gastric ulcer and duodenal ulcer.

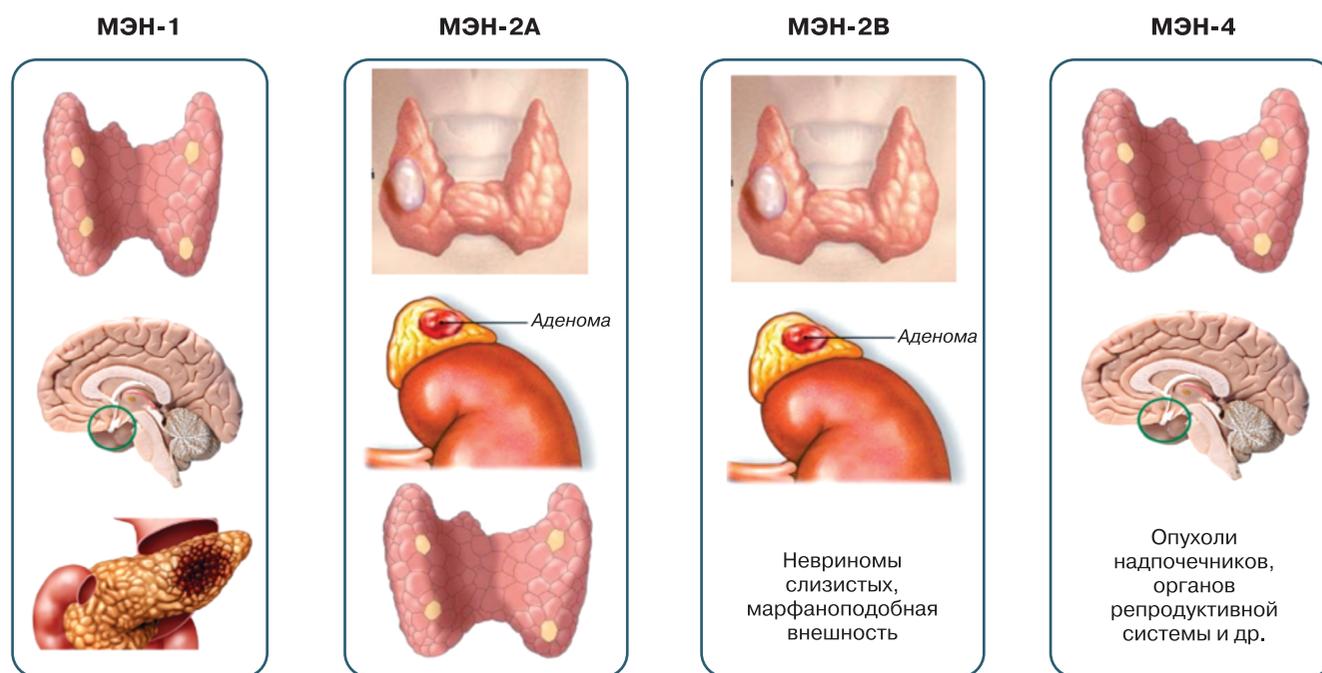
**Keywords:** multiple endocrine neoplasia type 1, Zollinger–Ellison syndrome, gastrinoma, hyperparathyroidism, prolactinoma, multiple endocrine neoplasia.

**For citation:** Akhmedova A.A., Rasulov M.A., Ushanova F.O. Zollinger–Ellison syndrome within the framework of multiple neoplasia syndrome type 1: Description of the clinical case. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 84–91. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-11

### Введение

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое проявляется доброкачественными или злокачественными опухолями двух и более эндокринных желез [1]. В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН (рис.).

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера) – семейно-детерминированное заболевание (с частотой наследственной передачи 50%), при котором имеется генетический дефект, приводящий к синхронному или последовательному развитию эндокринно-клеточных гиперпластических процессов и опухолей околощитовидных желез, поджелудочной железы и передней доли гипофиза, реже – тимуса, легких, надпочечников. Мутация про-



**Рисунок.** Основные компоненты различных типов синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН)

исходит в гене-супрессоре опухолей, располагающемся на длинном плече хромосомы 11q13 и отвечающем за синтез белка менина [1]. Впервые этот синдром был описан в 1953 г. австрийским врачом Полом Вермером, в честь которого он и был назван. В 1997 г. был секвенирован ген MEN1, что значительно облегчило точную диагностику и прогнозирование синдрома [2]. Описаны спорадическая и семейная формы синдрома МЭН-1. Спорадическую форму диагностируют при поражении у человека хотя бы двух органов-мишеней, семейную – при поражении одного из органов-мишеней и наличии синдрома МЭН-1 у родственника первой линии родства.

Мутация в области гена на 11q13 при синдроме МЭН-1 приводит к нерегулируемой пролиферации нейроэндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: в этом случае наблюдаются гиперплазия и/или аденомы нескольких околощитовидных желез, панкреатические эндокринные опухоли (гастриннома, инсулинома, опухоль из PP-клеток, глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома, нефункционирующие опухоли) и опухоли гипофиза (пролактинома, соматотропинома, гормонально-неактивная опухоль, кортикотропинома и др.) [1].

Помимо опухолей эндокринной системы, при синдроме МЭН-1 возможно развитие неэндокринных опухолей. К ним относятся карциноидные опухоли (бронхиальные, тимические, опухоли желудочно-кишечного тракта), ангиофибромы лица, коллагенома ствола, липомы, менингиомы, пищевод Барретта, лейомиомы и эпендимомы и др. Несмотря на то что опухоли в большинстве случаев носят доброкачественный характер, они имеют склонность к малигнизации.

Известно, что около 25% пациентов с синдромом МЭН-1 погибают вследствие злокачественного перерождения гастриномы или карциноида передней кишки [3].

Ниже представлено клиническое наблюдение молодого пациента с синдромом МЭН-1 и агрессивным рецидивирующим течением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в рамках синдрома Золлингера–Эллисона (СЗЭ) на фоне нейроэндокринных опухолей (НЭО) хвоста и головки поджелудочной железы и желудка (с гиперпродукцией гастрина).

#### Описание клинического случая

Пациент К., 24 года, в марте 2024 г. поступил в хирургическое отделение ГКБ им. В.П. Демихова с жалобами на невозможность глотания твердой пищи и воды, рвоту после приемов пищи, общую слабость, а также эпизоды судорог.

#### Синдром Золлингера–Эллисона

Из анамнеза известно, что пациент длительно наблюдается по поводу рецидивирующего течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, из-за которой неоднократно госпитализировался (медицинская документация представлена не в полном объеме). Наблюдались неоднократные эпизоды пищеводажно-желудочного кровотечения, в связи с чем пациенту проводились коагуляции, терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). На этом фоне развилась хроническая анемия, в том числе тяжелой степени, выполнялись гемотрансфузии (объем не указан), однако постоянная терапия препаратами железа не проводилась. В сентябре 2023 г. пациент в очередной раз был госпитализирован в ЦРБ по линии скорой меди-

цинской помощи (СМП) с жалобами на рвоту с кровью, черный стул, нарастающую слабость и потерю сознания. При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) была выявлена язва луковицы двенадцатиперстной кишки  $2,5 \times 1,5$  см с кровотечением, злокачественное новообразование (?) желудка с переходом на пищевод. По данным патогистологического исследования от ноября 2023 г. установлена высокодифференцированная НЭО (NET) желудка, G2 (Ki-67 10%), на фоне хронического атрофического высокоактивного гастрита с очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Пациент был консультирован заведующим отделением химиотерапией. В связи с подозрением на НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ему были рекомендованы исследования уровня хромогранина А, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с Ga-DOTA-TATE, назначены инъекции октреотида 50 мкг 2 раза в сутки подкожно, рекомендован прием эзомепразола 40 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 14 дней.

В декабре 2023 г. при повторной ФГДС отмечалась выраженная положительная динамика, эрозии двенадцатиперстной кишки и желудка более не определялись, двенадцатиперстная кишка была свободно проходима для стандартного гастроскопа (ранее осмотр проводился только тонким). На рентгеноскопии пищевода и желудка наблюдалось циркулярное сужение стенотического характера дистальных сегментов пищевода. Пациенту превентивно была выполнена баллонная дилатация двенадцатиперстной кишки (баллон 12 мм).

Результаты исследований от 05.01.2024 суточной мочи: уровень ванилилминдалевой кислоты – 5,9 мг/сут. (1,4–6,5), гомованилиновая кислота – 4,0 мг/сут. (1,4–8,8), 5-гидроксииндолуксусная кислота – 4,9 мг/сут. (2,0–7,0). Анализ крови от 09.01.2024: хромогранин А – более 900 мкг/л (<100), гастрин – 2318 мкЕД/мл (референсный интервал не указан).

В феврале 2024 г. пациент находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу гиперпаратиреоза (анамнез гиперпаратиреоза будет описан ниже), в рамках которого его состояние отягощалось частыми рецидивами пищеводно-желудочных кровотечений. На 2-е сутки госпитализации у больного были выявлены эрозивный эзофагит стадии D по Лос-Анджелесской классификации эзофагитов, кровотечение из эрозий пищевода (Форест 1B), эпителиальные образования в области кардиоэзофагеального перехода. Был выполнен гемостаз путем инъекции раствора адреналина и коагуляции с положительным эффектом. Проводилась парентеральная терапия ИПП с положительной динамикой (на контрольной ФГДС – стадия рубцевания). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

брюшной полости с забрюшинным пространством с контрастным усилением визуализировано несколько образований хвоста и головки поджелудочной железы до  $16 \times 13 \times 12$  мм. В анализах крови уровень гастрина составил 859,0 пг/мл (13,0 – 115,0). Пациент консультирован онкологом, на основании полученных ранее клинико-лабораторных данных состояние было расценено как синдром Золлингера – Эллисона на фоне множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудка с гиперсекрецией гастрина. В связи с этим больному был назначен октреотид длительного действия 20 мг подкожно 1 раз в 28 дней (выполнена однократная инъекция 02.02.2024).

В тот же период времени (16.02.2024) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проведена ПЭТ-КТ всего тела с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE, по данным которой обнаружено наличие опухолевой ткани с высокой активностью радиофармпрепарата в поджелудочной железе, в парагастральном лимфоузле. Также была рекомендована консервативная терапия октреотидом пролонгированного действия 30 мг 1 раз в 28 дней, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости 1 раз в 3 мес., в плане – консультация хирурга для решения вопроса о биопсии поджелудочной железы.

В дальнейшем в связи со стенозом пищевода на фоне рубцовых стриктур пациенту выполнялись неоднократные баллонные дилатации. Так, в марте 2024 г. он был госпитализирован в ГКБ им. В.П. Демикова с жалобами на невозможность глотания пищи и воды. По данным ФГДС выявлено, что просвет пищевода деформирован, циркулярно сужен до 5 мм, провести аппарат за область сужения не удалось. Слизистая в области сужения эрозирована, рубцово изменена (заключение: эрозивный рефлюкс-эзофагит, рубцовая деформация и сужение пищевода). Сделано эндоскопическое бужирование стриктур анастомозов: выполнена дилатация стриктуры пищевода, после чего бронхоскопом удалось пройти за область сужения. Позже, 05.04.2024, по данным ФГДС обнаружена стриктура 8 мм средней трети пищевода на фоне рубцевания язв пищевода, проведена баллонная дилатация стриктуры до 13 мм. 26.04.2024 в ГБУЗ ГКБ им. Юдина выполнено стентирование пищевода. Через месяц, со слов пациента, при контрольном обследовании у него была выявлена миграция стента в желудок. С 17.06.2024 по 20.06.2024 больной находился в ГБУЗ ГКБ им. Юдина; согласно медицинской документации, у него были обнаружены стеноз пищевода до 5–7 мм, дислокация ранее установленного стента. От дальнейшего лечения, в том числе оперативного, пациент отказался. А по результатам ФГДС от 05.07.2024 – рубцовая стриктура пищевода. Рекомендована дальнейшая консультация хирурга для определения тактики лечения (возможное бужирование / хирургическое лечение).

Следует отметить, что по данным медицинской документации инъекции октреотида длительного действия выполнялись пациенту нерегулярно, с интервалом более 1 мес. Кроме того, в связи с трудностью проглатывания пищи препараты ИПП больной большую часть времени не принимал.

### **Первичный гиперпаратиреоз**

В период госпитализации в гастроэнтерологический стационар осенью 2023 г. у пациента было выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до 1147 пг/мл (референсный интервал не указан), уровень кальция ионизированного составил 2,080 ммоль/л, кальция в суточной моче – 828 ммоль/л (диурез – 4800 мл), креатинина – 143 мкмоль/л, калия – 2,89 ммоль/л. Данные МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением от 20.10.2023: снижение высоты позвонков, утолщение кортикальных пластинок по типу «рамки», в подвздошных костях, в 5, 7 и 8 ребрах слева – многочисленные гиперденсивные образования с нечетким контуром (mts?). Результаты остеосцинтиграфии от ноября 2023 г. в режиме «все тело»: патологические очаги гиперфиксации радиофармпрепарата в теле и рукоятке грудины до 3,4 см, в средних отделах крестца очаг до 3 см, в крыльях подвздошных костей множественные очаги до 2,6 см. Учитывая лабораторную картину первичного гиперпаратиреоза, для снижения уровня кальция до решения вопроса об оперативном вмешательстве была инициирована терапия цинакальцетом (обладает кальцимиметическим действием) 30 мг 2 раза в сутки.

В последующем в ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2024 г. был подтвержден первичный гиперпаратиреоз: повышение ПТГ до 460 пг/мл, нормокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию – 2,32 ммоль/л (на фоне приема цинакальцета 60 мг в сутки), нормофосфатемия (0,96 ммоль/л). Во время этой же госпитализации также был проведен скрининг осложнений первичного гиперпаратиреоза: фильтрационная функция почек не снижена (расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕПІ 96 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), при МСКТ данных в пользу нефролитиаза/нефрокальциноза не получено. По результатам денситометрии отмечалось снижение минеральной плотности костной ткани ниже ожидаемых по возрасту значений (по Z-критерию) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), в проксимальном отделе правой бедренной кости, в дистальном отделе левого предплечья (минимально до -3,4 SD). На рентгенографии позвонков грудного и поясничного отделов выявлены компрессионные переломы тел позвонков T 8–12, L1–L5. Для топической диагностики первичного гиперпаратиреоза были сделаны ультразвуковое исследование щитовидной и паращитовидных желез и компьютерная томогра-

фия шеи с контрастным усилением: визуализированы образования пяти околощитовидных желез (по латеральному контуру нижнего полюса правой доли 14 × 14 × 21 мм, книзу от нижнего полюса правой доли – 12 × 11 × 17 мм, кзади от нижнего полюса левой доли – 13 × 20 × 23 мм, книзу от нижнего полюса левой доли – 10 × 15 × 10 мм, в переднем средостении – образование 9 × 8 × 9 мм).

В рамках данной госпитализации был проведен врачебный консилиум, по результатам которого с учетом более длительного периода реабилитации и рисков пери- и послеоперационных осложнений при потенциальном оперативном вмешательстве по поводу нейроэндокринного новообразования поджелудочной железы в сравнении с операцией по поводу первичного гиперпаратиреоза, данных о более тяжелом течении синдрома Золлингера – Эллисона на фоне активного первичного гиперпаратиреоза было принято решение в качестве первого этапа провести тотальную паратиреоидэктомию. Выполнено удаление 5 измененных ОЩЖ. Уровень ПТГ после операции составил 6,95 пг/мл, что указывает на развитие послеоперационного гипопаратиреоза. В связи с этим пациенту была назначена терапия: холекальциферол 5000 МЕ, альфакальцидол 2 мкг, кальция карбонат 1000 мг 3 раза в день во время приема пищи.

В марте 2024 г. на второй день госпитализации в ГКБ им. В.П. Демикова (в рамках которой проводилось бужирование пищевода по поводу стеноза, см. выше) у пациента в кровати развился тонико-клонический припадок с потерей сознания, пеной изо рта. Консультирован неврологом, с противосудорожной целью введен раствор диазепама (сибазона) 5 мг/мл внутривенно с положительным эффектом. По результатам МСКТ головного мозга данных в пользу острой внутричерепной патологии не получено. Данные лабораторных исследований: ионизированный кальций – 0,66 ммоль/л (1,15–1,29), магний – 0,15 ммоль/л (0,53–1,11), альбумин – 34,89 г/л (35–60), кальций общий – 1,18 ммоль/л (2,2–2,65), пролактин – 282,61 нг/мл (3–16,5). При сборе анамнеза установлено, что пациент назначенной ранее (в феврале 2024 г. после паратиреоидэктомии) терапии препаратами кальция и альфакальцидола не придерживался, принимал только карбонат кальция (до 30 таблеток). Более того, пациент продолжал периодический прием цинакальцета 30 мг 2 раза в сутки, который ему был рекомендован до оперативного лечения гиперпаратиреоза. На этом фоне он отмечал постоянное онемение лица и языка, частые судороги конечностей, скованность при движениях, шаткость походки на протяжении последнего месяца. В связи с выявленной гипокальциемией в стационаре проводилась терапия препаратами кальция для парентерального введения: кальция глюконат 40,0 мг + натрия хлорид 200,0 мл 2 раза в день внутривенно ежедневно. В последующем доза кальция

глюконата была увеличена до 80,0 мг 2 раза в день внутривенно. После стабилизации состояния пациент был переведен на пероральный прием препаратов кальция (кальция карбонат 1000 мг 3 раза в день), альфакальцидола 1 мкг 2 раза в сутки, колекальциферола 5000 МЕ в сутки. Также пациенту были рекомендованы препараты магния, учитывая наличие гипомагниемии (вероятно, на фоне длительного приема препаратов ИПП).

После выписки из ГКБ им. В.П. Демикова с 29.03.2024 по 01.04.2024 пациент находился на стационарном лечении в Юсуповской больнице. На фоне применения кальция карбонат 3 г в сутки, 80 мл раствора глюконата кальция утром и вечером, альфакальцидола 2 мкг в сутки, колекальциферола 10 капель в сутки были получены следующие лабораторные показатели: кальций общий – 1,35 ммоль/л (2,15–2,5), кальций ионизированный – 0,75 ммоль/л (1,18–1,32), 25(ОН)витамин D – 32,7 нг/мл, фосфор – 2,06 ммоль/л (0,78–1,42).

04.04.2024 пациент консультирован эндокринологом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ему рекомендован прием кальция карбоната 600 мг – 3 таблетки утром, 2 таблетки в обед, 3 таблетки вечером (суточная доза – 4800 мг), альфакальцидола – 1,5 мкг утром, 1 мкг в обед, 1 мкг вечером, 0,5 мкг на ночь (суточная доза – 4 мкг), магний 50 мг – 2 таблетки утром, днем, на ночь. При контроле от 26.04.2024: кальций общий – 2,34 ммоль/л (2,10–2,60); от 27.04.2024: кальций общий – 2,04 ммоль/л (2,10–2,60).

В последующем пациент принимал колекальциферол 5000 МЕ утром, альфакальцидол 6 капель 3 раза в день (1,5 мкг), кальция карбонат 1200 мг 3 раза в день. На этом фоне онемение и судороги отсутствовали.

#### *Аденома гипофиза*

Пациент в течение 8 лет наблюдается по поводу макроаденомы гипофиза, отмечалось повышение уровня пролактина, медикаментозная терапия до 2024 г. не назначалась. Лабораторные данные от 2023 г.: пролактин – 5160 мМЕ/л, кортизол крови – 337 нмоль/л (126–640), лютеинизирующий гормон (ЛГ) – 0,6 МЕ/л (1,7–8,6), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – менее 0,66 МЕ/л (1,5–9,8), тиреотропный гормон – 1,5 мкМЕ/мл.

В ходе госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в феврале 2024 г. выполнена магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастным усилением: картина кистозно-солидного образования sellarной области (размерами 29 × 19 × 24 мм) с супра-, анте-, инфра-, латеросellarным распространением (наиболее соответствует энцефалоцеле, но нельзя исключить, что кистозно-солидный компонент по периферии представляет собой ткань аденомы). С целью уточнения гормональной активности исследован уровень инсули-

ноподобного фактора роста-1 (87,13 нг/мл, данных в пользу акромегалии не получено), выявлена гиперпролактинемия (1796 мЕд/л), которая была расценена как вторичная на фоне масс-эффекта опухоли. По результатам гормонального исследования также установлено повышение уровня кортизола слюны вечером до 24,58 нмоль/л, кортизола в крови вечером – до 680,9 нмоль/л, кортизола в суточной моче – до 680,9 нмоль/л, отсутствие подавления кортизола в ходе теста с 1 мг дексаметазона (256 нмоль/л), сохраненный ритм адренкортикотропного гормона (вечером – 3,71 пг/мл, утром – 8,15 пг/мл; ранее на фоне активного желудочного кровотечения, до инъекции аналогов соматостатина этот показатель составлял 92,16 пг/мл). При МСКТ образования надпочечников не визуализированы. Динамика снижения уровня адренкортикотропного гормона, отсутствие типичных клинических проявлений гиперкортицизма, незначительное повышение уровня кортизола в суточной моче позволили предположить наличие функционального гиперкортицизма на фоне отягощенного соматического состояния пациента, был рекомендован контроль лабораторных показателей в динамике после стабилизации состояния. Кроме того, был диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм: снижение ЛГ до 1,53 Ед/л, ФСГ до 1,3 Ед/л, тестостерона до 1,72 нмоль/л. Больной консультирован офтальмологом, заподозрена частичная атрофия зрительного нерва, выявлена битемпоральная гемианопсия, рекомендовано наблюдение. Консультирован врачом-нейрохирургом: убедительных данных в пользу хиазмального синдрома не получено, ввиду отсутствия убедительных сведений о наличии гормональной активности образования гипофиза в настоящий момент оперативное лечение не показано, рекомендовано динамическое наблюдение.

В рамках госпитализации в ГКБ им. В.П. Демикова в марте 2023 г. у пациента сохранялся повышенный уровень пролактина – 282,6 нг/мл (3–16,5 нг/мл). В связи с этим ему была рекомендована терапия каберголином 0,5 мг в неделю с последующим динамическим контролем, которой, как в последующем выяснилось, пациент не придерживался.

В июле 2024 г. пациент снова был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Уровень пролактина составил 4650 мЕд/л, данных в пользу эндогенного гиперкортицизма не получено. Рекомендованы терапия каберголином 0,5 мг в неделю и динамический мониторинг.

Для подтверждения синдромальной формы патологии, учитывая мультифокальный характер поражения, выполнено секвенирование гена MEN1 от 22.02.2024: в гене MEN1 (NM 001370259.2) в 4 экзоне обнаружена дупликация одного нуклеотида с.684dup p. (Arg229AlafsTer3) в гетерозиготном состоянии, патогенная.

## Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует пример тяжелого течения синдрома МЭН-1 с классическими компонентами, включающими опухоль поджелудочной железы, первичный гиперпаратиреоз и аденому гипофиза. Диагноз был подтвержден в результате молекулярно-генетического исследования. Определение носительства мутации MEN1 имеет важное значение в диагностике таких пациентов, поскольку известно, что в таких случаях проявление эндокринных и неэндокринных опухолей характеризуется более агрессивным течением, мультицентричностью, худшим ответом на медикаментозную терапию. В данном наблюдении была установлена редкая нетипичная мутация в гене MEN1, которая является патогенной и ранее была описана в научной медицинской литературе [4]. Однако следует учитывать, что 10–30% пациентов с диагностированным синдромом МЭН-1 не имеют выявленных мутаций гена MEN1 [5]. Такие варианты синдрома называются фенокопиями и представляют некоторые сложности в плане выявления, так как их проявления и семейная распространенность остаются неясными.

Наибольший вклад в тяжесть состояния описываемого мужчины молодого возраста вносили гастринпродуцирующие НЭО желудка, поджелудочной железы, осложненные СЗЭ, эпителиальные образования в области кардиоэзофагеального перехода, двенадцатиперстной кишки. Течение СЗЭ у пациента протекало крайне агрессивно с частыми рецидивами язв ЖКТ, которые осложнялись кровотечениями и выраженными рубцовыми стриктурами. С одной стороны, наблюдавшийся больной нуждался в комплексной медикаментозной терапии, с другой – сложности с проглатыванием на фоне повторяющихся стенозов пищевода в большинстве случаев препятствовали регулярному приему препаратов. Для снижения выраженности проявлений СЗЭ на фоне НЭО поджелудочной железы пациенту неоднократно назначалась терапия пролонгированными формами аналогов соматостатина, которые он проводил нерегулярно (не более 3 инъекций за период наблюдения), что снижало эффективность контроля состояния.

НЭО поджелудочной железы при синдроме МЭН-1 встречаются в 30–75% клинически явных случаев (в 80–90% случаев – по данным аутопсийных исследований) [6]. Особенности МЭН-ассоциированных опухолей поджелудочной железы, как и в случае нашего пациента, являются их мультифокальностью и расположение на всем ее протяжении. Клиническая характеристика зависит от продуцируемых энтеропанкреатической опухолью гормонов: инсулина, проинсулина, глюкагона, соматостатина, гастрин, вазоактивного интестинального пептида, серотонина, кальцитонина, нейротензина, грелина, хромогранина А или В [3]. Гастрономы проявляются СЗЭ, клиническая картина которого связана с гиперсекрецией

гастрина и соответственно избыточной продукцией соляной кислоты париетальными клетками желудка. К классическим проявлениям СЗЭ относятся язвенная болезнь тяжелого течения (характерны высокая кислотность желудочного сока, множественность и низкое расположение язв), диарея (может быть интермиттирующая), а также стеаторея. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождаются болями в эпигастрии. Заподозрить СЗЭ в этих случаях помогает агрессивное течение с частыми обострениями (3 и более в год) и/или невосприимчивость к традиционным методам лечения. Помимо этого, условная особенность СЗЭ заключается в том, что у большей части пациентов (50–90%) не обнаруживается *Helicobacter pylori*, кроме того, у этих пациентов наблюдаются эпизоды рвоты кислым желудочным содержимым на высоте болей. В дальнейшем, по мере прогрессирования СЗЭ, боли могут приобретать постоянный характер. У части пациентов (18–29%) на момент установления диагноза СЗЭ дефекты слизистой оболочки желудка могут не выявляться, что обусловлено как циклическим характером болезни, так и длительным применением ИПП [7].

Таким образом, заподозрить СЗЭ можно у пациентов с тяжелой, *H. pylori*-негативной и резистентной к терапии язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, с тяжелым рефлюкс-эзофагитом, имеющим агрессивное течение и частые рецидивы.

Сложной проблемой остается выбор оптимальной тактики лечения СЗЭ при МЭН-1, так как, по данным литературы, около 70–80% гастрином является злокачественными и характеризуются наличием метастазов в лимфатических узлах и/или печени, хотя первичная опухоль может быть 1–2 мм в размере [8–11], что, вероятно, имело место и в описанном клиническом случае. В большинстве случаев рекомендуется длительная фармакотерапия ИПП, особенно при легком течении заболевания [6]. Также для купирования гормональной активности НЭО поджелудочной железы в ряде случаев может быть эффективно применение аналогов соматостатина пролонгированного действия, который был назначен и наблюдавшемуся больному. Оценить эффективность октреотида в полной мере было сложно ввиду нерегулярного использования инъекций препарата пациентом. Для решения вопроса о выполнении биопсии поджелудочной железы и определения дальнейшей тактики ведения больному запланирована консультация хирурга-онколога в специализированном центре.

Что касается первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), то обычно это первое лабораторное и/или клиническое проявление у пациентов с синдромом МЭН-1. Особенности ПГПТ в этом случае являются возраст развития от 20 до 25 лет, а также наличие преимущественно множественных аденом около-

щитовидных желез, чему сопутствует повышенная продукция ПТГ. При этом наблюдается более мягкое течение заболевания, менее значительное увеличение содержания кальция по сравнению со спорадическими случаями. Основным методом лечения ПГПТ у пациентов с MEN1 служит хирургическое удаление паращитовидных желез (паратиреоидэктомия). В описанном клиническом примере у пациента наступила ремиссия после удаления аденомы левой нижней, правой нижней и атипично расположенной левой, атипичной аденомы левой верхней и правой верхней околощитовидных желез, развился послеоперационный гипопаратиреоз. Состояние пациента осложнялось тем, что изначально он некорректно применял назначенную ему терапию (не принимал активные и нативные формы препаратов витамина D), а в последующем возникли трудности с достижением целевых значений уровня кальция и купированием симптомов гипокальциемии даже на фоне приема больших нестандартных доз препаратов кальция и альфакальцидола. Неэффективность терапии может препаратами кальция, а также развитие сопутствующей гипомагниемии могут объясняться постоянным приемом ИПП. Кроме того, у пациента на фоне ПГПТ развились такие осложнения, как фиброзно-кистозный остейт и тяжелый остеопороз смешанного генеза с компрессионными переломами позвонков в грудном и поясничном отделах позвоночника, которые также усугубляли его состояние.

Аденомы гипофиза – второй по распространенности тип опухолей, связанных с синдромом МЭН-1 (более 30%), среди которых наиболее часто встречаются пролактиномы. У пациентов с пролактиномами развивается характерная клиническая картина гиперпролактинемии – бесплодие, аменорея, галакторея, снижение либидо, остеопороз, увеличение массы тела, нервно-психические нарушения. В целом тактика введения при опухолях гипофиза, вызванных МЭН-1, не отличается от таковой при спорадических формах болезни. Особенностью пролактином при МЭН-1 является их устойчивость к терапии аналогами дофамина. В описанном случае у пациента также имела место пролактинома, однако отсутствие

должного медикаментозного лечения не позволяет судить об эффективности терапии в конкретном случае. Исходно гиперпролактинемия была расценена как масс-эффект опухоли, в связи с чем терапия не назначалась. В последующем при подтверждении стойкого характера гиперпролактинемии и отрицательной динамики уровня пролактина в крови был назначен каберголин, однако пациент не инициировал прием препарата на протяжении более 3 мес. На фоне масс-эффекта опухоли у него развились частичная атрофия зрительного нерва, битемпоральная гемианопсия. В плане динамической оценки аденомы гипофиза на фоне вновь назначенной в июле 2024 г. терапии агонистами дофамина через полгода для решения вопроса о необходимости нейрохирургического вмешательства.

### Заключение

На примере приведенного клинического случая показаны сложности ведения пациентов с синдромом МЭН-1, связанные с полиорганным поражением и зачастую взаимоусугубляющим влиянием патологических состояний у одного пациента. Важное значение имеет раннее выявление характерных компонентов синдрома для своевременного лечения и профилактики осложнений. Сочетание нескольких эндокринных расстройств позволяет заподозрить синдромальные формы расстройств, которые требуют комплексного обследования и лечения. Скрининг мутаций в гене MEN1 необходимо проводить у следующих пациентов: с двумя и более опухолями, характерными для синдрома МЭН-1 (при манифестации множественного поражения эндокринных желез в возрасте до 30 лет мутации гена MEN1 выявляются в 100% случаев); с множественными опухолями околощитовидных желез; с манифестацией ПГПТ в возрасте до 40 лет; с истинным рецидивом ПГПТ после радикального оперативного лечения; с гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (в любом возрасте); с семейным изолированным гиперпаратиреозом; у родственников первой линии пациента с верифицированной генетической мутацией MEN1.

### Литература/References

1. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Нейроэндокринные опухоли. 2020. ID: 610. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1).
2. Geslot A, Vialon M, Caron P et al. New therapies for patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82(2): 112–20. doi: 10.1016/j.ando.2021.03.005.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(12): 5658–71. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
4. Peppas M, Boutati E, Kamakari S et al. Novel germline mutations of the MEN1 gene in Greek families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(1): 75–81. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03308.x.
5. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med*. 2016; 14(1): 182. doi: 10.1186/s12916-016-0708-1.
6. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
7. Massironi S, Rossi RE, Ferrero S et al. An esophageal gastrointestinal stromal tumor in a patient with MEN1-related pancreatic gastrinoma: An unusual association and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10(2): 443–45. doi: 10.4103/0973-1482.136685.
8. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113(7 Suppl): 1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648.
9. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 2013; 257(2): 308–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182536339.
10. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(34): 5440–46. doi: 10.3748/wjg.v12.i34.5440.
11. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T et al. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient: the need for a systematic search for the primary tumor. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(7): 1101–5. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181655811.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Focus Эндокринология».

\*Ахмедова Аминат Ахмедовна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ostmgtpre@gmail.com

Расулов Магомед Абдулович — клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: damn1hero@mail.ru

Ушанова Фатима Омариевна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку: ostmgtpre@gmail.com

Рукопись получена 19.07.2024. Рецензия получена 04.09.2024. Принята к публикации 21.09.2024.

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

\*Aminat A. Akmedova — Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ostmgtpre@gmail.com

Magomed A. Rasulov — Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: damn1hero@mail.ru

Fatima O. Ushanova — Can.Sci. (Med.), Associate Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Corresponding author: ostmgtpre@gmail.com

Received: 19.07.2024. Revision Received: 04.09.2024. Accepted: 21.09.2024.

**~30% ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МОГУТ СТРАДАТЬ ОТ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЖ<sup>1</sup>**

Пациенты с сахарным диабетом и ферментной недостаточностью ПЖ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии<sup>2</sup>

При СД 1 типа



30–50%

При СД 2 типа



20–30%

**Адекватная ФЗТ обеспечивает оптимальное усвоение пищи<sup>2,3</sup>**



Устранение диспепсических симптомов, нормализация стула



Полноценное усвоение жирорастворимых витаминов и микроэлементов

НА ОСНОВНОЙ ПРИЕМ ПИЩИ<sup>2</sup>

**40 000–50 000 ЕД**

НА ПЕРЕКУС/НИЗКОЖИРОВУЮ ПИЩУ<sup>2</sup>

**25 000 ЕД**



Листок вкладыш Креон®

ПЖ — поджелудочная железа; СД — сахарный диабет; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

1. Lewis Dana M. Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2023 Sep;25(9):659-672. doi: 10.1089/dia.2023.0157.

2. Шестакова М. В., Маев И. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б., Бордин Д. С., Галстян Г. Р., Дзгоева Ф. Х., Кучерявый Ю. А., Мкртумян А. М., Никонова Т. В., Пашкова Е. Ю. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа. Сахарный диабет. 2023;26(2). <https://doi.org/10.14341/DM13027>. 3. Whitcomb DC, et al. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. Gastroenterology. 2023 Nov;165(5):1292-13.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ». RUS2334390 (v1.2)

Реклама