Клиническое наблюдение / Case report

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018357-63

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа с гиперпаратиреозом, инсулиномой поджелудочной железы и гастриномой ворот печени*Игнатюк В.Г. *, Бритвин Т.А., Подрез Д.В., Гуревич Л.Е.**ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация*

Представлено редкое клиническое наблюдение синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа (синдром Вермера). Синдром отличается значительной вариабельностью клинических проявлений. Обнаружено сочетание первичного гиперпаратиреоза, синхронных нейроэндокринных опухолей хвоста поджелудочной железы и ворот печени. Описания аналогичных наблюдений с наличием гастриномы в области ворот печени не найдено. Выполнено хирургическое лечение — одномоментная субтотальная паратиреоидэктомия, дистальная резекция поджелудочной железы и иссечение гастриномы ворот печени с фрагментом внепеченочных желчных протоков и последующим формированием гепатикоюноанастомоза. Наблюдение демонстрирует возможности современных методов диагностики и хирургического лечения при синдроме МЭН и нейроэндокринных опухолях.

Ключевые слова: *околощитовидная железа, поджелудочная железа, печень, гиперпаратиреоз, гиперкальциемия, инсулинома, гастринома, МЭН-1, синдром Вермера, синдром Золлингера—Эллисона.*

Ссылка для цитирования: Игнатюк В.Г., Бритвин Т.А., Подрез Д.В., Гуревич Л.Е. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа с гиперпаратиреозом, инсулиномой поджелудочной железы и гастриномой ворот печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (3): 57–63. DOI: 10.16931/1995-5464.2018357-63.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Multiple endocrine neoplasia type 1 with primary hyperparathyroidism, pancreatic insulinoma and portal gastrinoma (case report)*Ignatyuk V.G. *, Britvin T.A., Podrez D.V., Gurevich L.E.**Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation*

It is presented case report of multiple endocrine neoplasia type 1 (Wermer's syndrome). This syndrome is characterized by a large variability of clinical manifestations. In our case, there was a combination of primary hyperparathyroidism and simultaneous neuroendocrine tumors of the pancreatic tail and portal area. We have not found similar cases with portal gastrinoma in the available literature. Simultaneous subtotal parathyroidectomy, distal pancreatectomy with excision of portal insulinoma and partially extrahepatic bile ducts followed by hepaticojejunostomy were performed. This observation demonstrates the modern diagnostic and surgical methods in patients with MEN-1 syndrome and neuroendocrine tumors.

Keywords: *parathyroid, pancreas, liver, hyperparathyroidism, hypercalcemia, insulinoma, gastrinoma, MEN-1, Wermer's syndrome, Zollinger-Ellison's syndrome.*

For citation: Ignatyuk V.G., Britvin T.A., Podrez D.V., Gurevich L.E. Multiple endocrine neoplasia type 1 with primary hyperparathyroidism, pancreatic insulinoma and portal gastrinoma (case report). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (3): 57–63. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018357-63.

There is no conflict of interests.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера) наследуется по аутосомно-доминантному типу, частота его — порядка 1 на 20 000–40 000 населения [1, 2]. В 10% наблюдений мутация генов возникает спорадически. Классический синдром МЭН-1 включает поражение гипофиза, околощитовидных желез (ОЩЖ) с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (ПЖ) и желудочно-кишечного тракта. Клинический диагноз устанавливают при заболевании двух из трех обозначенных эндокринных органов. Обычно первые симптомы появляются в возрасте 20–30 лет, однако от начала заболевания до постановки окончательного диагноза нередко проходит много лет [2]. Средний возраст проявления ПГПТ при МЭН-1 составляет 20–25 лет, что значительно раньше, чем в общей популяции при отсутствии этого синдрома — 40–49 лет. Описаны редкие наблюдения рака ОЩЖ в составе синдрома МЭН-1 [3]. Чаще всего ПГПТ является первым клиническим проявлением МЭН-1. В основе заболевания лежит гиперплазия, аденома или рак одной или всех четырех ОЩЖ. На современном этапе ремиссии заболевания можно добиться только иссечением практически всей паратиреоидной ткани [4].

У порядка 25% пациентов с МЭН-1 выявляют опухоли гипофиза, и подавляющее большинство их продуцируют пролактин (пролактинома), в остальных наблюдениях это гормонально неактивные опухоли.

По имеющимся в отечественной литературе данным, возраст манифестации заболевания у пациентов с МЭН-1 варьирует в очень широких пределах. У многих на момент постановки диагноза уже имеются множественные нейроэндокринные опухоли ПЖ и новые опухоли возникают в разные сроки наблюдения [5, 6]. Обычно нейроэндокринные опухоли ПЖ при МЭН-1 являются опухолями низкой степени злокачественности (Grade 1), и большинство из них являются клиническими нефункционирующими. Инсулиномы при МЭН-1 чаще бывают злокачественными, чем спорадические. Метастазы первоначально возникают в регионарных лимфоузлах, а на более поздних стадиях заболевания — в печени. Большинство гастрином отличаются индолентным течением, однако у 25% пациентов развивается экспансивный рост опухоли [7]. По данным литературы, метастатическое поражение лимфоузлов злокачественными нейроэндокринными опухолями при условии радикальной операции не оказывает отрицательного влияния на выживаемость этих пациентов [8]. Прогноз для пациентов с нейроэндокринными опухолями ПЖ в составе синдрома МЭН-1, как и при спорадических опухолях, при условии

радикальности операции намного лучше, чем у перенесших радикальную операцию по поводу протоковой аденокарциномы, и он в первую очередь зависит от размера и злокачественного потенциала (Grade) опухоли [1]. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка 32 лет госпитализирована в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на головокружение, периодическую спутанность сознания, эпизоды потери сознания, общую слабость, сонливость, двоение в глазах. Считает себя больной с июня 2016 г., когда впервые внезапно возник эпизод спутанности сознания, головокружение, тошнота, потливость. Врач скорой медицинской помощи выявил гипогликемию, была введена глюкоза — отметила улучшение состояния, от госпитализации отказалась. На протяжении года ухудшение самочувствия, периодически теряла сознание, чувствовала головокружение, слабость, потливость; приступы до 2 раз в неделю. В апреле 2017 г. — очередной приступ, сопровождавшийся головокружением, спутанностью и потерей сознания; госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства. Проводили лечение глюкозой, аскорбиновой кислотой, дексаметазоном, милдронатом. Обнаружен высокий уровень паратгормона — 185,2 пг/мл (допустимые значения — 15–65 пг/мл), ионизированного кальция — 1,45 ммоль/л (1,12–1,30), гипогликемия. Выполнено УЗИ. Обнаружено новообразование в правой и левой нижней ОЩЖ, мочекаменная болезнь: конкременты обеих почек. ЭГДС — эрозивный бульбит, хронический гастрит. При рентгенографии черепа, МРТ головного мозга, рентгенографии грудной клетки патологических изменений не выявлено. Дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий: асимметрия линейной скорости кровотока по позвоночным артериям. Переведена в отделение хирургической эндокринологии для оперативного лечения. При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 36,7 °С, рост 170 см, масса тела 54 кг, ИМТ 18,69 кг/м², ЧДД 16 в минуту, пульс 72 в минуту, АД 110 и 70 мм рт.ст. При исследовании по системам органов патологических отклонений не выявлено. При исследовании молочных желез и в местном статусе — также без патологических изменений. Биохимический анализ крови: глюкоза 3,2 ммоль/л, общий кальций 2,88 ммоль/л (2,12–2,6), фосфор 0,73 ммоль/л (0,87–1,45). В биохимическом анализе мочи кальций 6,0 ммоль/л (допустимо до 3,8), кальций в суточной моче 12,60 ммоль/сут (2,5–8,0). Уровень паратгормона 233 пг/мл (11–62). ТТГ, св.Т₄, пролактин, инсулин, хромогранин А, кальцитонин в пределах нормы. В общем анализе крови, мочи и коагулограмме изменений не обнаружено. Проведена КТ на мультиспиральном томографе (256 срезов) с внутривенным болюсным введением контрастного препарата (ультравист 370–390 мл). Щитовидная

Рис. 1. Компьютерные томограммы. Щитовидная железа и околощитовидные железы, фронтальная реконструкция: а — нативная фаза; б — артериальная фаза; в — венозная фаза. Ткань щитовидной железы указана черными стрелками, околощитовидные железы — белыми стрелками.

Fig. 1. CT-scan. Thyroid and parathyroid glands, frontal plane. a — native phase; b — arterial phase; c — venous phase. Thyroid tissue (black arrows), parathyroid glands (white arrows).

железа в размерах не увеличена, гомогенной плотности, без объемных образований. Вдоль задненижнего контура правой доли щитовидной железы дополнительное изолированное образование неправильно вытянутой формы, $15,0 \times 22,0$ мм, плотность которого увеличивается до 164 ед.Н синхронно с тканью щитовидной железы, преимущественно в артериальную фазу сканирования, в венозную — более низкой плотности относительно паренхимы щитовидной железы. Аналогичное новообразование вдоль задненижнего контура левой доли щитовидной железы $13,6 \times 6,4$ мм. В остальном на шее дополнительных новообразований нет (рис. 1). Увеличенных лимфатических узлов на шее и в средостении нет. Сосуды шеи контрастируются гомогенно. Выполнена КТ брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Печень в размерах не увеличена, неоднородной структуры за счет новообразования на границе S7–S8, округлой формы, размерами $5,7 \times 5,7$ мм, пониженной плотности, не меняющегося при контрастном усилении. Других новообразований в печени не выявлено, внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь небольших размеров, без рентгеноконтрастных конкрементов. Поджелудочная железа — хвост “распластан”, без четких контуров. На уровне хвоста определяется дополнительное объемное образование неправильной округлой формы, $33 \times 32 \times 46$ мм, негомогенно накапливающее контрастный препарат (с зоной пониженной плотности) в артериальную фазу сканирования. Образование прилежит к хвосту поджелудочной железы (вероятно, исходит из него), латеральным контуром граничит с медиальной поверхностью селезенки, верхним — с желудком, медиальным — с петлями кишки. Также на уровне хвоста поджелудочной железы определяется дополнительное образование

округлой формы, пониженной плотности при нативном сканировании. Очертания образования ровные, четкие, $8,2 \times 11,9$ мм, не меняются при контрастном усилении. Кроме того, еще одно дополнительное новообразование, активно неоднородно (также с зоной пониженной плотности) накапливающее контрастный препарат, выявлено в воротах печени (вдоль верхнего контура воротной вены), округлой формы, размерами 24×25 мм. Остальные отделы ПЖ заметно не изменены (рис. 2, 3). Вирсунгов проток не расширен. Селезенка, обе почки и оба надпочечника — без объемных образований. На отсроченных фазах сканирования в паренхиме обеих почек определяются участки повышенной плотности (контрастный препарат). Выявлены дополнительные дольки селезенки до 6 и 10 мм, одна из них — вблизи хвоста ПЖ. В проекции верхних групп чашечек левой почки конкремент 4×4 мм, плотностью 400 ед.Н, также в обеих почках в проекции нижних групп чашечек определяются микролиты. Заключение: изолированные структуры вдоль задненижних отделов щитовидной железы с обеих сторон — вероятно аденомы ОЩЖ. Два объемных образования в хвосте ПЖ: одно — солидное, второе — кистовидное. Изолированное образование в воротах печени. Множественная локализация нейроэндокринных опухолей? Конкременты обеих почек. Признаки пиелоренального рефлюкса с обеих сторон. Киста печени. После предоперационной подготовки, курса гастропротекторной и дезинтоксикационной терапии (раствор Рингера, раствор глюкозы, нексиум, аспаркам) 10.08.2017 пациентка оперирована. Разрез на шее по Кохеру. При ревизии щитовидная железа не увеличена, мягкоэластической консистенции. Справа под капсулой ЩЖ в нижней трети — гиперплазированная правая ниж-

Рис. 2. Компьютерная томограмма. Инсулинома хвоста ПЖ: а — нативная фаза; б — артериальная фаза; в — венозная фаза. Инсулинома указана белой стрелкой.

Fig. 2. CT-scan. Insulinoma of pancreatic tail: a — native phase; b — arterial phase; c — venous phase. Insulinoma is visualized (white arrow).

Рис. 3. Компьютерная томограмма. Новообразование ворот печени — гастринома общего желчного протока: а — нативная фаза; б — артериальная фаза; в — венозная фаза. Опухоль указана белой стрелкой.

Fig. 3. CT-scan. Portal neoplasm — gastrinoma of the common bile duct: a — native phase; b — arterial phase; c — venous phase. The tumor is indicated by a white arrow.

няя ОЩЖ $1,5 \times 2 \times 1,4$ см, правая верхняя ОЩЖ $1 \times 0,8 \times 1$ см, левая нижняя ОЩЖ $1,5 \times 1,2 \times 1,0$ см, левая верхняя ОЩЖ $1 \times 0,7 \times 1$ см. Выполнено удаление правой нижней, левой нижней, левой верхней и половины правой верхней ОЩЖ. Гемостаз. В ложе установлен дренаж с активной аспирацией. Ушивание раны. Полная срединная лапаротомия. При ревизии в области ворот печени обнаружено объемное образование до 3,5 см, плотной консистенции, округлой формы. После рассечения желудочно-ободочной связки в области хвоста поджелудочной железы по нижнему контуру обнаружено второе объемное образование до 5 см плотной консистенции, округлой формы. Выполнено интраоперационное УЗИ — дополнительных опухолей не найдено. Осуществлена дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением селезенки. Рассечение портальной пластины, ревизия печеночно-двенадцатиперстной связки. Выявлена желчная гипертензия, общий желчный проток (ОЖП) до 10–11 мм, стенки его утолщены. Опухоль исходит из ОЖП и является одной из его стенок. Выполнена холецистэктомия и иссечение опухоли единым блоком с фрагментом верхней трети

общего печеночного и общего желчного протока. Дистальный отдел ОЖП ушит. Выделена петля тонкой кишки длиной до 80 см, выполнена гепатикоеюностомия на выключенной по Ру петле тощей кишки, анастомоз прецизионный, узловый, использовали пролен 4-0. Брюшная полость осушена, тщательный гемостаз, дренирование брюшной полости, послойное ушивание раны. Таким образом, выполнена субтотальная паратиреоидэктомия, резекция хвоста ПЖ с опухолью, иссечение опухоли ворот печени с общим печеночным и общим желчным протоком, холецистэктомия, гепатикоеюностомия на петле тонкой кишки, отключенной по Ру. Послеоперационный период протекал тяжело. Отмечены признаки послеоперационного панкреатита и частичной несостоятельности гепатикоеюноанастомоза (подтекание желчи по страховочному дренажу до 200 мл в сутки), выраженной гипокальциемии, гипокалиемии, экссудативного плеврита. На 6-е сутки появилась свободная жидкость в брюшной полости, перитонеальные симптомы, что расценено как острый послеоперационный панкреатит, ферментативный перитонит. 16.08.2017 выполнена лапароскопия, санация и до-

Рис. 4. Микрофото. Результаты гистологического исследования: а — диффузная нодулярная гиперплазия околощитовидных желез за счет главных темных, светлых и эозинофильных клеток; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 250$; б — инсулинома солидного строения; ув. $\times 250$; в — гастринома из узких трабекул, расположенных в фиброзной строме; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 125$; г — экспрессия инсулина в клетках инсулиномы; ув. $\times 250$; д — экспрессия гастрина, ув. $\times 400$.

Fig. 4. Microphotograph. Histological examination data: a — diffuse nodular hyperplasia of the parathyroid glands due to the main dark, light and eosinophilic cells. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 250$; b — solid insulinoma, $\times 250$; c — gastrinoma consisting of narrow trabeculae located in fibrous stroma; staining with hematoxylin and eosin, $\times 125$; d — insulin expression in insulinoma cells, $\times 250$; e — expression of gastrin, $\times 400$.

полнительное дренирование брюшной полости. После проведения интенсивной терапии в условиях реанимации и хирургического отделения состояние больной улучшилось, ликвидирована боль, тошнота, рвота, нормализовалась температура тела, уровень гликемии, калия крови. Желчеистечение прекратилось, однако длительно сохранялись признаки гипокальциемии. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана для амбулаторного наблюдения и реабилитации у хирурга, онколога, эндокринолога по месту проживания. Назначен креон по 25 000 Ед 3 раза в сутки на каждый основной прием пищи и по 10 000 Ед на каждый перекус, омепразол по 20 мг 2 раза в день, карбонат кальция по 1 десертной ложке 3 раза в день, биотерапия октреотидом-депо 10 мг 1 раз в месяц №12 и лабораторный мониторинг уровня кальция крови. Выполнено гистологическое исследование. Во всех присланных ОЩЖ диффузная нодулярная гиперплазия за счет главных темных, светлых и эозинофильных клеток (рис. 4а). Новообразование хвоста ПЖ —

высокодифференцированная опухоль солидного (островково-подобного) строения из округлых клеток без выраженной ядерной и клеточной атипии (рис. 4 б, г), отграниченная от окружающей ткани ПЖ узкой фиброзной псевдокапсулой; 3 митоза в 10 репрезентативных полях зрения. Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования: клетки опухоли экспрессируют синаптофизин, хромогранин А, CD56 и инсулин; отсутствует экспрессия гастрина и цитокератина 19. Средний индекс Ki67 — 9,6% (в разных участках индекс варьирует от 7 до 14%), отсутствует экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа (0). Стенка желчного пузыря без признаков опухолевого роста. Опухоль ворот печени — нейроэндокринная опухоль трабекулярного строения, образованная из узких трабекул и цепочек, замурованных в плотной фиброзной строме (рис. 4 в, д), в одном участке наблюдается нейроинвазия. Митозы немногочисленные, менее 2 в 10 полях зрения. ИГХ: клетки опухоли экспрессируют синаптофизин, хромогранин А, CD56,

цитокератин 19, гастрин и панкреатический полипептид. Отсутствует экспрессия инсулина, глюкагона, соматостатина. Средний индекс Ki67 — 7,5%. Клетки опухоли интенсивно мембранно экспрессируют рецепторы к соматостатину 2A типа. Фрагмент ткани желтоватого цвета 5 мм — лимфатический узел с расположенным под капсулой метастазом опухоли солидного строения — инсулиномы. Таким образом, диагностированы синхронные опухоли: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль хвоста ПЖ — инсулинома, Grade 2 и высокодифференцированная нейроэндокринная гастринпродуцирующая опухоль ворот печени — гастринома, Grade 2. Метастаз инсулиномы в лимфатический узел. При контрольном осмотре через 3 мес после выписки состояние больной удовлетворительное. Отмечает прибавку массы тела на 5 кг, увеличение двигательной активности, отсутствие клинических признаков гипогликемии, гипокальциемии, гипербилирубинемии, болевого синдрома. По лабораторным данным сохраняется умеренная гипокальциемия, однако обнаружен нормальный уровень гастрина, хромогранина А. Выполнена КТ брюшной полости — признаков желчной гипертензии, рецидива и прогрессирования заболевания нет.

Большое число и разнообразие клинических наблюдений синдрома МЭН-1, а также явный недостаток рандомизированных исследований не позволяют выработать и рекомендовать единую тактику лечения и последующего наблюдения таких больных. Однако очевидно, что необходимо продолжить исследование крови на хромогранин А, гастрин, С-пептид каждые 6 мес в течение 2–3 лет, раз в год выполнять КТ брюшной полости или (лучше) ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC. Если болезнь будет носить рецидивирующий характер, доступна химиоэмболизация, хирургическое вмешательство. Возможно применение аналогов соматостатина, таргетных препаратов, таких как сунитиниб или эверолимус. Кроме того, необходимо динамическое наблюдение за гипофизом для исключения его опухолевого поражения — это возможно осуществить с помощью КТ или МРТ sella turcica. Поскольку синдром МЭН-1 наследуется по аутосомно-доминантному типу, необходимо собрать семейный анамнез и провести генетический скрининг близких родственников пациентки — дочери и других членов семьи — на наличие у них мутации соответствующего гена.

Участие авторов:

Игнатюк В.Г. — основной автор статьи, оперирующий хирург и лечащий врач данной пациентки.

Бритвин Т.А. — корректор текста, научный руководитель исследования.

Подрез Д.В. — специалист по компьютерной диагностике, выполнение КТ брюшной полости, интерпретация КТ-снимков, подготовка КТ-сканов к публикации.

Гуревич Л.Е. — подготовка гистологических препаратов, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных препаратов, микроснимки гистологических препаратов.

Список литературы

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017. 355 p.
2. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol. Cell. Endocrinology*. 2014; 386 (1–2): 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002. PMID: 23933118.
3. del Pozo C., Garcia-Pascual L., Balsells M., Barahona M.J., Veloso E., Gonzalez C., Anglada-Barcelo. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review literature. *Hormones (Athens)*. 2011; 10 (4): 326–331. PMID: 22281890.
4. Giusti F., Marini F., Brandi M.L., In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Gene Reviews: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2005, Aug 31 [updated 2017 Dec 14]. PMID: 20301710.
5. Егоров Е.А., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фомина Е.В., Васильев И.А., Анисимова О.В., Гузнов И.Г., Майорова Е.М. Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010; 15 (3): 25–30.
6. Гуревич Л.Е., Егоров А.В., Васильев И.А., Бритвин Т.А., Камердус И.В. Клинико-морфологическая функциональная характеристика нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы при синдроме множественной нейроэндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов “Калининские чтения” “Современные аспекты хирургической эндокринологии”, 1–3 октября 2015 г., г. Самара. С. 393–398.
7. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135 (5): 1469–1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047. PMID: 18703061.
8. Taki K., Hashimoto D., Nakagawa S., Ozaki N., Torniyasu S., Ohmuraya M., Arima K., Kaida T., Higashi T., Sakamoto K., Sakata K., Okabe H., Nitta H., Hayashi H., Chikamoto A., Beppu T., Takamori H., Hirota M., Baba H. Significance of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg. Today*. 2017; 47 (9): 1104–1110. DOI: 10.1007/s00595-017-1485-y. PMID: 28229300.

References

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017. 355 p.
2. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol. Cell. Endocrinology*. 2014; 386 (1–2): 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002. PMID: 23933118.

3. del Pozo C., Garcia-Pascual L., Balsells M., Barahona M.J., Veloso E., Gonzalez C., Anglada-Barcelo. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review literature. *Hormones (Athens)*. 2011; 10 (4): 326–331. PMID: 22281890.
4. Giusti F., Marini F., Brandi M.L., In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Gene Reviews: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2005, Aug 31 [updated 2017 Dec 14]. PMID: 20301710.
5. Egorov A.V., Musaev G.H., Kondrashin S.A., Gurevich L.E., Fomina E.V., Vasiliev I.A., Anisimova O.V., Guznov I.G., Mayorova E.M. Diagnosis and management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2010; 15 (3): 25–30. (In Russian)
6. Gurevich L.E., Egorov A.V., Vasilyev I.A., Britvin T.A., Kamedus I.V. *Kliniko-morfologicheskaya funktsional'naya charakteristika nejroehndokrinnyh opuholej podzheludochnoj zhelezy pri sindrome mnozhestvennoj nejroehndokrinnoj neoplazii 1 tipa (MEHN-1)* [Clinical-morphological and functional characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1)]. Proceedings of the XXV Russian symposium with the participation of therapists-endocrinologists “Kalininskiye readings” “Modern aspects of surgical endocrinology”. Samara. October 1–3, 2015. P. 393–398. (In Russian)
7. Metz D.C., Jensen R.T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135 (5): 1469–1492. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.047. PMID:18703061.
8. Taki K., Hashimoto D., Nakagawa S., Ozaki N., Torniyasu S., Ohmuraya M., Arima K., Kaida T., Higashi T., Sakamoto K., Sakata K., Okabe H., Nitta H., Hayashi H., Chikamoto A., Beppu T., Takamori H., Hirota M., Baba H. Significance of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg. Today*. 2017; 47 (9): 1104–1110. DOI: 10.1007/s00595-017-1485-y. PMID: 28229300.

Сведения об авторах [Authors info]

Игнатюк Вячеслав Григорьевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Бритвин Тимур Альбертович — доктор мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Подрез Дмитрий Васильевич — младший научный сотрудник рентгенологического отделения ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Гуревич Лариса Евсеевна — доктор биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

Для корреспонденции*: Игнатюк Вячеслав Григорьевич — 142000, Московская область, г. Домодедово, м-н Востряково, ул. Лесная, д. 5а. Тел.: 8-903-597-71-97. E-mail: slava864@mail.ru

Vyacheslav G. Ignatyuk — Cand. of Med. Sci., Researcher of the Surgical Endocrinology Department of the Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Timur A. Britvin — Doct. of Med. Sci., Head of the Surgical Endocrinology Department of the Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Dmitry V. Podrez — Junior Researcher of the X-ray Department of the Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Larisa E. Gurevich — Doct. of Biol. Sci., Professor, Leading Researcher of the Pathology Department of the Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

For correspondence*: Ignatyuk Vyacheslav Gregorievich — 5a, Lesnaya str., m-d Vostryakovo, Domodedovo, the Moscow Region, 142000, Russian Federation. Phone: 8-903-597-71-97. E-mail: slava864@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 22.03.2018.

Received 22 March 2018.