

А.В. Солнцева,¹ О.А. Минкевич², А.В. Сукало¹, А.Ч. Дубровский

Множественная эндокринная неоплазия тип 1: ранняя клиническая манифестация в детском возрасте

Белорусский государственный медицинский университет¹,

Республиканский детский эндокринологический Центр²,

Республиканский научно-практический центр детской онкогематологии³

Множественная эндокринная неоплазия тип 1 относится к редким наследственным опухолевым синдромам с высокой пенетрантностью. Число наблюдений синдрома в педиатрической практике невелико. В статье представлены типичные генетические, клиничко-лабораторные проявления заболевания, анализ клинического случая. Ключевые слова: множественная эндокринная неоплазия, инсулинома, пролактинома, дети.

Множественная эндокринная неоплазия тип 1 (МЭН1) относится к редким наследственным опухолевым синдромам с высокой пенетрантностью. Частота заболевания составляет 1 случай на 30 000 человек с пиком манифестации на четвертой-пятой декадах жизни [1, 6, 9, 10]. Число известных наблюдений этого синдрома в детском возрасте невелико, выявление МЭН1 до десятилетнего возраста ребенка отмечается в единичных случаях [1, 6, 8, 9, 10].

Клиническая природа МЭН1 определяется разнообразными эндокринными и метаболическими нарушениями, обусловленными изменением секреции одного или нескольких гормонов, часто злокачественными, в основе которых лежит инактивация опухолевого супрессорного МЭН1 гена [1, 6, 7, 8]. Описаны спорадические и семейные формы заболевания [1, 6, 9].

Классическим проявлением МЭН1 является триада симптомов – гиперпаратиреоз, опухоли островковых клеток поджелудочной железы и аденомы гипофиза [1, 6]. Клиническая диагностика синдрома основана на определении у пациента двух из трех характерных признаков (аденом паращитовидных желез, эндокринных неоплазий поджелудочной железы и опухолей аденогипофиза) [1]. Для семейной формы заболевания достаточно выявления у больного одного типичного симптома МЭН1 при наличии родственников 1-й степени родства с одной из трех описанных выше опухолей [1]. Клинические фенотипы при МЭН1 гетерогенны и не исчерпываются этими симптомами. Описано более 20 различных эндокринных и неэндокринных неоплазий, лежащих в основе МЭН1 [6, 9, 11]. Классической триаде заболевания могут сопутствовать опухоли надпочечников [9], бронхов [2], гастроинтестинального тракта [3], тимуса [5], липомы, ангиофибромы, шванномы, опухоли яичек [9], нейрофибромы.

МЭН1 является заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования или встречается спорадически. В его основе часто лежат мутации гена супрессии опухолей МЭН1, расположенного на хромосоме 11q13 [1, 6, 9]. Этот ген кодирует белок мэнин, играющий значимую роль в регуляции транскрипции в качестве активирующего или подавляющего фактора [1, 6].

Мэнин взаимодействует с активатором протеина-1 фактора транскрипции JunD, превращая его из онкопротеина в белок опухолевого супрессора [4]. Мэнин сохраняет

изменения сигнала трансдукции трансформирующего фактора роста бета (TGFB), участвуя в экспрессии генов паратиреоидного гормона и пролактина, тем самым, выполняя важную роль в канцерогенезе при МЭН1 [6]. Кроме того, мэнин действует как активатор транскрипции эстрогеновых рецепторов [4]. Еще одной функцией мэнина является взаимодействие с метастатическим супрессором Nm23H1 [6]. Это соединение контролирует стабильность генома. Нарушение взаимосвязи мэнина и Nm23H1 приводит к повышенному уровню хромосомных изменений и геномных aberrаций у больных с МЭН1 [6]. Dreijerink К.М. с соавторами (2006) предполагают, что нарушение активности мэнина вследствие генных мутаций вызывает клеточную пролиферацию и представляет один из основных механизмов, лежащих в основе опухолеобразования при данном синдроме [4].

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является самой частой эндокринопатией при МЭН1, достигая практически 100% пенетрантности к 50 годам [1, 11]. Отмечается ранний возраст манифестации ПГПТ при данном опухолевом синдроме – 20-25 лет [1, 6, 11]. При ПГПТ наблюдается повышенная продукция паратгормона вследствие гиперплазии всех или аденомы (рака) одной или нескольких паращитовидных желез, проявляющаяся гиперкальциемией. Механизм развития гиперкальциемии заключается в активации остеокластов и стимуляции синтеза в почках 1,25(OH)2D3. В результате усиливается резорбция костной ткани и всасывание кальция в кишечнике [1].

Клинические признаки ПГПТ включают полиорганное поражение:

1. со стороны центральной нервной системы – изменение психического статуса больного, включая летаргию, депрессию и спутанность сознания;
2. со стороны гастроинтестинального тракта – анорексию, запоры, тошноту и рвоту;
3. со стороны мочевыделительной системы – полиурию, полидипсию, нарушение концентрационной способности почек, гиперкальциурию и повышенный риск камнеобразования;
4. со стороны костной системы – повышение костной резорбции и риска переломов;
5. со стороны сердечнососудистой системы – гипертензию, укорочение интервала QT [1, 6].

Энтеропанкреатические опухоли наблюдаются в 30-75% случаях у больных с МЭН1 [1, 6, 12]. Обычно поражение островковых клеток поджелудочной железы с развитием симптомов гормональной гиперсекреции проявляется после 40 лет и характеризуется мультицентричностью и вариабельностью размеров неоплазии (от микроаденом до макроаденом, инвазивных и метастатических карцином). Изолированная гиперплазия панкреатических клеток встречается редко [12]. Патологический процесс может распространяться от небольшого участка поджелудочной железы до вовлечения подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки. Большинство наблюдаемых гастрином при МЭН1 локализуется в дуоденальной области с размерами менее 0,5 сантиметра в диаметре и носит множественный характер [1]. Энтеропанкреатические неоплазии продуцируют разные гормоны: панкреатический полипептид, глюкагон, инсулин, проинсулин, соматостатин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, кальцитонин, нейротензин, грелин [1], хромогранин А или Б [6].

Малигнизация энтеропанкреатических опухолей при МЭН1 до 30 лет жизни встречается редко [12]. Достоверные маркеры определения степени высокого риска развития или прогрессии опухолевого перерождения при МЭН1 отсутствуют. Наиболее часто встречаемыми неоплазиями гастроинтестинального тракта при МЭН1 являются гастриномы и инсулиномы.

Гастрономы наблюдаются у 25% больных с МЭН1 и обычно носят злокачественный характер с метастазированием в половине случаев еще до верификации диагноза [13]. Неблагоприятный прогноз заболевания отмечается при сочетании с первичным поражением поджелудочной железы, метастазами (лимфатические узлы, печень, кости), эктопическим синдромом Иценко – Кушинга или прогрессирующим увеличением уровня гастрина [1, 13].

Инсулинома выявляется у 10% МЭН1-пациентов. Ее характерными признаками являются тощаковая гипогликемия, биохимическое повышение показателей сыровоточного или плазменного инсулина/проинсулина и С-пептида [6].

Предлагаемые биохимические скрининговые программы для верификации энтеропанкреатических опухолей, входящих в состав МЭН1, включают определение базальной гликемии, гастрина, инсулина, проинсулина, глюкагона и хромогранина А [1, 8]. Некоторые авторы рекомендуют дополнительно исследовать показатели а-и в субъединиц хорионического человеческого гонадотропина, вазоактивного интестинального пептида, стимулированные уровни гастрина и панкреатических полипептидов [12]. Для подтверждения опухолевого поражения гастроинтестинального тракта при МЭН1 показано комплексное обследование пациента с проведением пробы с голоданием, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, эндоскопического ультразвукового исследования, скинтиграфии рецепторов соматостатина с ^{111}In – октреотидом [1].

Опухоли аденогипофиза являются первым признаком клинической манифестации МЭН1 в 25% sporadic, и менее 10% семейных случаев [2]. Они встречаются у 15-90% пациентов с данным заболеванием и различаются показателями секреции гипофизарных гормонов (пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона и др.) с развитием характерных клинических симптомов и/или размерами образования с эффектом компрессии окружающих тканей. Одной из наиболее часто встречаемых гормональноактивных неоплазий передней доли гипофиза является пролактинома. К типичным клиническим признакам которой относятся галакторея, аменорея и бесплодие у женщин, и гипогонадизм и гинекомастия у мужчин. Согласно принятому в 2001 году Консенсусу по диагностике и лечению пациентов с МЭН тип 1 и МЭН тип 2, скрининговое мониторирование аденом гипофиза включает определение сыровоточных концентраций пролактина и инсулиноподобного фактора роста-1, выполнение магнитно-резонансной томографии области гипофиза [1].

Учитывая редкую встречаемость, клиническое разнообразие проявлений и сложность диагностики МЭН1 у детей представляем клинический случай больной, находившейся на обследовании и лечении в Республиканском детском эндокринологическом центре на базе 2 городской детской клинической больницы г. Минска.

Больная З., 16 лет поступила экстренно в отделение интенсивной терапии с

жалобами на кратковременную потерю сознания, сонливость, вялость, быструю утомляемость, головную боль. За 1,5-2 месяца до настоящей госпитализации девочка похудела на 7 килограмм.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2 доношенной беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 14 недель, 1 срочных родов. Масса тела при рождении 3050 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Из перенесенных заболеваний отмечались ветряная оспа, вирусные инфекции более 4-5 раз в год. Родители: отец-39 лет, оперирован по поводу рака щитовидной железы; мать – 40 лет, страдает мочекаменной болезнью.

У девочки в возрасте 9 лет появились частые (до 2 раз в неделю) и непродолжительные обморочные состояния, слабость, головные боли в области висков, тошнота, рвота, не приносящая облегчения. Наблюдались амбулаторно кардиологом и неврологом по месту жительства с диагнозом: синдром вегетативной дисфункции. Лечения не получала.

В возрасте 9 лет 5 месяцев при ультразвуковом обследовании органов брюшной полости у ребенка выявлено образование хвоста поджелудочной железы повышенной эхогенности в форме листа клевера, размерами 18x15 мм с гипоэхогенной капсулой.

В возрасте 10 лет пациентка направлена на дообследование в клинику НИИ радиационной медицины для исключения органического гиперинсулинизма. Результаты суточного мониторинга гликемии соответствовали нормальным уровням (4,84-5,82 ммоль/л). Значения глюкозы крови проведенного глюкозотолерантного теста (6,1-8,3-5,48 ммоль/л) свидетельствовали о нарушении гликемии натощак. Показатели сывороточного инсулина в выписном эпикризе не представлены. При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы в области хвоста выявлен участок повышенной эхогенности без четких границ размером 10x12 мм. Выполненная компьютерная томография поджелудочной железы подтвердила наличие на границе хвоста и тела зоны снижения денситометрических показателей размером 6x8 мм, с неровными звездчатыми границами и неомогенной структурой. Заключение: выявленные изменения с учетом анамнеза, в большей степени соответствует остаточным проявлениям после перенесенной травматической гематомы. Ребенок выписан с клиническим диагнозом: хронический поверхностный антральный гастрит, обострение. Остаточные проявления травматической гематомы поджелудочной железы. Пролапс митрального клапана 1 степени, НК 0. Дефицит массы тела 1 степени.

В возрасте 14 лет 5 месяцев больная находилась на лечении в отделении гастроэнтерологии 2 городской детской клинической больницы, где при проведении фиброгастродуоденоскопии выявлен хронический эритематозный НР ассоциированный гастрит. По результатам выполненного ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии поджелудочной железы не обнаружено. Имелась врожденная аномалия мочевых путей: поясничная дистопия правой почки, 2-х сторонний нефроптоз 2 степени. Уровень базальной гликемии соответствовал показателям нормы.

В 16 лет 2 месяца девочка доставлена в отделение токсикологии больницы скорой медицинской помощи с диагнозом: острое медикаментозное отравление димедролом. Мать и девочка категорически отрицали вероятность отравления.

Диагноз выставлен по клиническим проявлениям: слабости, сонливости, спутанности сознания. Стационарные показатели гликемии не известны.

При поступлении в отделение интенсивной терапии 2 городской детской клинической больницы г. Минска состояние ребенка тяжелое, без сознания. Болевая реакция «+». Гликемия 2,5 ммоль/л. Больная пришла в сознание после внутривенного введения 40% раствора глюкозы. При осмотре кожные покровы бледные. Дыхание проводится во все отделы. Гемодинамика стабильна. Физиологические отправления в норме. Щитовидная железа не увеличена, клинический эутиреоз. Половая формула по Таннеру: Ах5 Р5 Ма5 менструации с 13 лет регулярные. Масса тела 38 килограмм, рост 162 сантиметра – физическое развитие среднее дисгармоничное по массе (дефицит 18%).

Предварительный клинический диагноз: гипогликемическое состояние. Объемное образование хвоста поджелудочной железы? (по данным анамнеза).

По результатам лабораторного исследования при поступлении в общем анализе крови отмечалась гипохромная анемия 1 степени с нормализацией показателей в динамике. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимические показатели соответствовали нормальным значениям: мочевины 3,3 ммоль/л, креатинин 65 мкмоль/л, калий 3,6 ммоль/л, натрий 139,1 ммоль/л, кальций общий 2,26 ммоль/л, хлор 105,3 ммоль/л, белок 66 г/л, АЛТ 16 ЕД, АСТ 19 ЕД, щелочная фосфатаза 93 мкмоль/л. Уровень гликемии после инфузии 40% глюкозы повысился до 10,5 ммоль/л.

Согласно данным мониторинга суточной гликемии зарегистрированы колебания значений от 2,3 ммоль/л до 10,2* ммоль/л (после внутривенного введения 10% раствора глюкозы) (табл.).

Таблица

Динамика показателей суточной гликемии (ммоль/л)

Дата и время забора	8.00	12.00	16.00	20.00	24.00	2.00	4.00
09.09.06		2,5	7,2	8,7	3,0	2,3	10,2*
11.09.06	6,2	4,7	8,7	9,3	6,3	5,8	5,9
12.09.06	6,3	5,4	7,1	4,3	4,5	4,1	4,2
18.09.06	3,6	4,7	5,3	6,5	3,8	6,6	4,0
20.09.06	4,6	5,4	7,9	4,1		6,1	

Результаты исследования кислотно-основного состояния не выявили отклонений от нормы: РН 7,435, рСО₂ 34,1, рО₂ 72,3, НСО₃ 23,1, ВЕ-0,1.

Среди показателей гормонального статуса больной отмечались повышенные концентрации тиреотропного гормона 7,56 мкЕ/мл (0,5-4,64), инсулина 687,5 нмоль/л (17,0 – 190,0), С-пептида 1691,0 мкмоль/л (160,0 – 1100,0) и пролактина 42,0 нг/мл (3,9-27,7). Значения свободного тироксина 19,6 пмоль/л (9,2-23,9), антител к тиреоидной пероксидазе 6,7 ЕД (0-50), паратгормона 23,7 нг/мл (15-65), кортизола 451 нмоль/л (180-650) соответствовали уровням набора.

По результатам ультразвукового обследования щитовидной железы общий объем не превышал возрастную норму (6,97 см³). Эхоструктурной патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы не зарегистрировано видимых эхоструктурных изменений: форма – подковообразная, размеры головки 26 мм, тела 7 мм, хвоста 24 мм. Эхоструктура однородная. Эхогенность не изменена.

Выполнена фиброгастродуоденоскопия. Пищевод: проходим; просвет не сужен; стенки эластичные, перистальтика прослеживается. Слизистая оболочка розовая, гладкая, блестящая в шейном и грудном отделах. Кардия-гиперемия, отек. Розетка смыкается. Желудок: тощакое содержимое-умеренное количество, мутное, вязкое с небольшим количеством слизи. Слизистая оболочка: во всех отделах умеренная диффузная гиперемия и отечность, в антруме несколько плоских эрозий в диаметре 0,1-0,2 см с геморрагическим содержимым. На задней стенке в верхней трети тела-язва продолговатой формы (1,0x0,4 см), кратер не глубокий, дно фибринозно-геморрагическое. Пилорус: проходим, круглой формы. Двенадцатиперстная кишка. Луковица: не деформирована, слизистая оболочка розовая, бархатистая. Нисходящая часть: циркулярность складок не нарушена; высота их одинаковая; слизистая розовая, гладкая, блестящая.

Экспресс-тест /уреазный/ на наличие *HELICOBACTER PYLORI* +++.
Заключение: Язвенная болезнь желудка (активная стадия). Гастропатия эрозивно-геморрагическая.

При проведенной компьютерной томографии брюшной полости в проекции хвоста поджелудочной железы визуализируется округлое образование с четкими контурами размерами 26x22 мм, структура гомогенная. Образование интимно прилежит к верхнему полюсу левой почки с незначительным вдавлением её контура. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон не расширена. Конкрементов не выявлено. Надпочечники без дополнительных объёмных образований. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Заключение: Патологическое образование в проекции хвоста поджелудочной железы.

Для более детальной визуализации патологического очага в поджелудочной железе выполнена компьютерная томография с контрастированием. Выявленное ранее образование хвоста умеренно накапливает контраст с хорошим контрастированием по периметру образования. На границе хвоста и тела поджелудочной железы выявляется дополнительное аналогичное образование размерами 13x11 мм. Заключение: объёмные образования хвоста и тела поджелудочной железы.

Учитывая наличие гиперпролактинемии и повышенного уровня тиреотропного гормона по данным гормонального исследования, для исключения гормональноактивного образования гипофизарной области проведена компьютерная томография головного мозга. В эндосупраселлярной области с латерализацией вправо определяются изо-гиперденсивное объёмное патологическое образование, распространяющееся через дефект верхней и нижней стенок основной пазухи в её полость и в область верхней хоаны. Турецкое седло значительно увеличено в объёме, основная пазуха тотально выполнена патологическим образованием. Супраселлярный компонент имеет неправильную гантелевидную форму (состоит из 2-х угловых образований), распространяется кпереди в лобные отделы и латерально вправо. Структура супраселлярного компонента неоднородная, в его передних отделах определяется участки повышенной плотности. Хиазмальная цистерна компримирована, хиазма не дифференцируется. Сифон правой сонной артерии интимно прилежит к латеральному компоненту опухоли. При внутривенном контрастировании границы опухоли стали четко дифференцироваться. Желудочковая система и субарахноидальное пространство не расширены. Заключение: Объёмное

патологическое образование эндоретро-супраселлярной области с латерализацией вправо со сдавлением хиазм и разрушением стенок основной пазухи.

Больная осмотрена неврологом в динамике. Первоначальный диагноз: Цереб्रोастенический синдром с наличием пароксизмальных состояний. Заключительный диагноз: Объемный процесс ретро-и супраселлярной области без неврологической симптоматики.

Консультирована окулистом. Диагноз: Нейропатия дисков зрительных нервов обоих глаз. Миопия слабой степени.

Ребенок осмотрен нейрохирургом. Заключение: по данным компьютерной томографии головного мозга у больной объемный процесс хиазмально-селлярной области с ростом в основные пазухи и параселлярно (аденома гипофиза). Рекомендовано дообследование с консультацией онколога РНПЦДОГ, эндокринолога (после получения результатов гормонального анализа). Оперативное лечение опухоли поджелудочной железы, затем проводить лечение процесса головного мозга.

Больная получала лечение: парацетам, витамин В12, оксамп, цефатаксим, церукал, оmez, венгер. Проводилась инфузионная терапия 5% и 10% растворами глюкозы, физиологическим раствором с электролитами.

Ребенок направлен на консультацию онколога в РНПЦДОГ с клиническим диагнозом: гипогликемические состояния на фоне объемного образования поджелудочной железы (гормональноактивного). Объемное образование хиазмально-селлярной области с ростом в основные пазухи и параселлярно (аденома гипофиза). Язвенная болезнь желудка. МЭН 1 тип? для последующей госпитализации и выполнения первого этапа оперативного лечения.

Во время лечения в РНПЦДОГ у больной однократно отмечено гипогликемическое состояние с потерей сознания при уровне гликемии 1,9 ммоль/л, которое купировано внутривенным введением 40% раствора глюкозы.

Результаты проведенного дополнительного обследования в РНПЦДОГ. Анализ на опухолевые маркеры: альфа-фетопротеин 2,17 (норма до 4,2) нг/мл, хорионический гонадотропин 0,892 (норма до 15) МЕ/мл, НСЭ 7,76 (норма до 17) нг/мл. Суточный профиль кортизола крови не изменен: 9.00 11,1 нг/дл (5-25), 12.00 5,99 нг/дл (5-15), 18.00 2,73 нг/дл (5-15), 21.00 2,66 нг/дл (0-10).

Больной выполнена лапаротомия с удалением опухоли хвоста поджелудочной железы. Гистологическое заключение (№3807-12 от 18.10.2006) (рис.1, 2, 3): среди фибризированной соединительнотканной стромы-рост эпителиальных опухолевых клеток, формирующих солидно-альвеолярные и трабекулярные структуры; опухоль не ограничена от прилежащей ткани поджелудочной железы с местным инфильтративным ростом, признаками сосудистой инвазии. С учётом клинических данных, морфологическая картина более всего соответствует аденоме из островковых клеток с неопределённым злокачественным потенциалом.

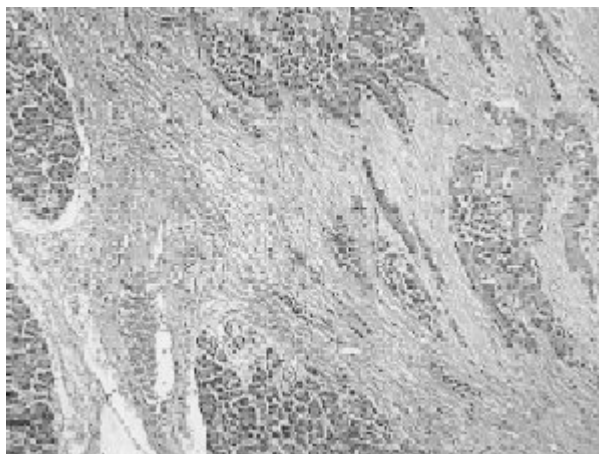


Рис. 1. Слева внизу-аденома, в центре-stroma (гиалинизирована), справа-нормальная ткань поджелудочной железы (объектив 10, окраска гематоксилин-эозином).

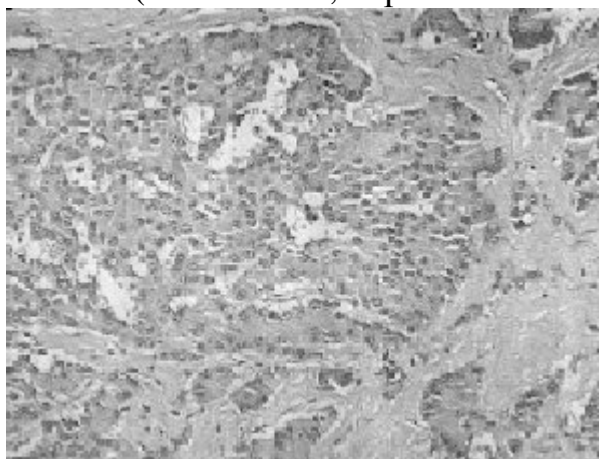


Рис. 2. Клетки образуют солидно-альвеолярную структуру (солидно-альвеолярный строй аденомы поджелудочной железы) (объектив 20, окраска гематоксилин-эозином).

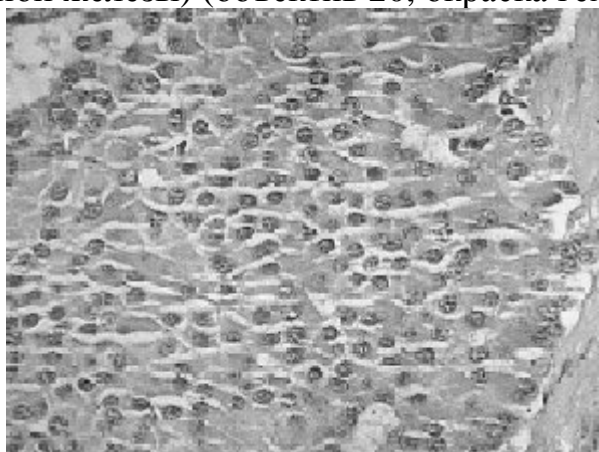


Рис. 3. Мономорфные опухолевые клетки с округлыми ядрами (объектив 40, окраска гематоксилин-эозином).

В раннем послеоперационном периоде отмечались снижения уровня глюкозы крови до 2,1 и 3,0 ммоль/л. В течение последующих 3 недель пребывания в РНПЦДОГ уровни гликемии самостоятельно нормализовались.

Клинический диагноз РНПЦДОГ: аденома из островковых клеток поджелудочной железы. Объёмное образование селлярной области головного мозга (low grade glioma клинически) с распространением в основную пазуху, в область хиазмы и медиобазальных отделов лобных долей.

Для продолжения второго этапа оперативного лечения больная направлена в Республиканский детский нейрохирургический центр (9 городская клиническая больница г. Минска). При поступлении отмечались жалобы на сохраняющиеся головные боли, снижение остроты зрения.

Осмотрена неврологом. Диагноз: синдром множественных эндокринных опухолей 1 тип. Аденома гипофиза с эндо-, пара-, супраселлярным ростом.

Повторно консультирована окулистом. Диагноз: хиазмальный синдром, частичная атрофия зрительных нервов.

В РДНЦ проведена операция: монофронтальная трепанация справа, субтотальное удаление опухоли. Результаты гистологического заключения (№128130-134 от 24.11.06) соответствовали аденоме гипофиза.

Во время послеоперационного периода у девочки развился транзиторный посттравматический центральный несахарный диабет, в связи с чем был назначен препарат антидиуретического гормона (минирин).

На основании анамнестических данных, результатов проведенного гормонального и инструментального обследования, гистологических заключений послеоперационного биопсийного материала у нашей больной имело место сочетание двух из трех классических неоплазий, характерных для МЭН1. Отсутствие указаний в анамнезе на наличие семейных эндокринопатий или опухолевых поражений, типичных для данного синдрома, свидетельствовало о спорадической форме заболевания. Заключительный клинический диагноз: множественная эндокринная неоплазия тип 1, спорадическая форма. Аденома гипофиза (пролактинома) с эндо-, пара-, супраселлярным ростом, состояние после субтотального удаления (24.11.2006). Аденома хвоста поджелудочной железы (инсулинома), состояние после хирургического лечения (28.09.2006).

Представленный нами случай редкой манифестации МЭН1 в детском возрасте показывает клиническое разнообразие проявлений данного заболевания. Обращает внимание раннее (до 10 лет) начало и атипичное сочетание симптомов МЭН1 у нашей больной.

Проведение молекулярных исследований с уточнением возможных мутаций гена супрессии опухолей МЭН1 и других генов-кандидатов является важным для определения вариантов и прогноза течения синдрома [1, 4, 6]. Для МЭН1-характерных опухолей отсутствует эффективная профилактика или превентивное лечение (кроме профилактической тимусэктомии) [1]. Учитывая высокую пенетрантность заболевания и существенный риск малигнизации неоплазий, большое значение уже в педиатрической практике приобретает проведение периодических скрининговых обследований с выделением симптомов, характерных для классической опухолевой триады [1, 2, 3]. Своевременное выявление признаков МЭН1 является не только сложным, но и дорогим обследованием из-за большого числа необходимых лабораторных и инструментальных тестов. Согласно принятому в 2002 году Консенсусу по диагностике и лечению пациентов с МЭН тип1 и тип 2 рекомендуется ежегодное проведение биохимического скрининга с визуализацией структуры и динамики размеров неоплазий каждые 3-5 лет [1].

Литература

1. Brandi, M.L., Gagel, R.F., Angeli, A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. –

Vol. 86. № 12. – P. 5658-5671.

2. Carty, S.E., Helm, A.K., Amico, J.A. et al. // *Surg.* – 1998. – Vol. 124. – P. 1106-1114.
3. Corbetta, S., Pizzocaro, A., Peracchi, M. et al. // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 507-512.
4. Dreijerink, K.M., Hoppener, J.W., Timmers, H.M. et al. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 2. № 10. – P. 562-5670.
5. Goebel, S.U., Heppner, C., Burns, A.L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 116-123.
6. Guo, S. S., Sawicki, M.P. // *J. Molec. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1653-1664.
7. Lairmore, T.C., Piersall, L.D., DeBenedetti, M. et al. // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239. № 5. – P. 637-647.
8. Le Bodic, M.F., Heymann, M.F., Lecompte, M. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20. – P. 1378-1384.
9. Marjni, F., Falchetti, A., Del Monte, F. et al. // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – Vol. 1. – P. 1-38.
10. Namihira, H., Sato, M., Cao, W.M. et al. // *J. Molec. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 297-304.
11. Skarulis, M.C. // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 484-494.
12. Skogseid, B., Eriksson, B., Lundqvist, G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 73. № 10. – P. 281-287
13. Wiedenmann, B., Jensen, R.T., Mington, M. et al. // *World J. Surg.* – 1998. – Vol. 22. – P. 309-318.