

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНАМИ МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

ДЕМИДОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7179-5101; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-903-321-92-57. E-mail: demidovfamily@rambler.ru

СЛУЖКО ЛЕОН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0009-0005-1697-9377; канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121; зав. абдоминальным хирургическим отделением ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер», Россия, 414041, Астрахань, ул. Б.Алексеева, 57. Тел. 8-908-611-89-20. E-mail: lsluvko@mail.ru

ДЬЯКОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7444-530X, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-927-575-95-01. E-mail: dekanat.fis.agma@gmail.com

ВОРОБЬЕВА АННА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3962-3662, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-988-177-52-87. E-mail: Annavorobieva74@yandex.ru

ФЕДОТОВА АННА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-3404-9552, врач-радиотерапевт ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86, стр. 1. Тел. 8-916-527-34-75. E-mail: Anna2512@yandex.ru

ГОРБУНОВА ОКСАНА ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9762-1289, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-917-186-92-96. E-mail: gor-ox@mail.ru

ПАНОВА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0003-8237-2296, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. Тел. 8-988-174-52-54. E-mail: tamara-panova@yandex.ru

Реферат. Введение. В статье представлен обзор литературы по эпидемиологии, диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. Приведена морфофункциональная классификация ВОЗ 2022 года с делением нейроэндокринных опухолей на три группы. Даны обоснования выбора инструментальных методов топической диагностики, необходимости определения в сыворотке крови или плазме универсальных и специфических биохимических маркеров. Указаны принципы выбора современных способов лечения нейроэндокринных опухолей. **Цель.** Провести обзор научной литературы, посвященной нейроэндокринным опухолям, с представлением собственного клинического наблюдения. **Материалы и методы исследования.** Поиск русскоязычных и англоязычных источников литературы проведен в базах данных PubMed, Medscape, CochraneLibrary, научной электронной библиотеки eLibrary по данному заболеванию. Клинический случай пациентки В., 36 лет, с болезнью фон Гиппеля-Линдау (гетерозиготная мутация R167W гена VHL). **Результаты и их обсуждение.** В качестве примера описан клинический случай хирургического лечения с последующим длительным применением интерферонов у пациентки с нейроэндокринным раком поджелудочной железы с метастазами в печень и забрюшинные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании операционного материала: высокодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом. Скрининговое обследование компонентов генетического синдрома выявило гетерозиготную мутацию R167W гена VHL. Длительность выживания составила при проводимом лечении более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии интерферонами. Данная патология имела место у молодой женщины с одной из редких генетических мультиорганных наследственных форм нейроэндокринных опухолей – болезнью фон Гиппеля-Линдау, проявившейся сочетанием доброкачественных (ангиоматоз сетчатки обоих глаз, аденомы обоих надпочечников) и злокачественных заболеваний (рак поджелудочной железы). **Выводы.** Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больной с высокодифференцированным метастатическим раком поджелудочной железы после проведенной дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии с последующим лечением интерферонами, продолжительность жизни составила более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии только интерферонами. Несмотря на описанные в литературе многочисленные побочные эффекты интерферонов, пациентка хорошо переносила лечение. В то же время не исключается связь гипотиреоза, выявленного у больной, с лечением интерферонами, поскольку нарушение функции щитовидной железы входит в число их побочных эффектов.

Ключевые слова: АПУД-система, болезнь фон Гиппеля-Линдау, нейроэндокринные опухоли, метастазы рака поджелудочной железы, хирургическое лечение и интерферонотерапия.

Для ссылки: Демидов А.А., Служко Л.В., Дьякова О.Н., [и др.]. Результаты последовательного хирургического вмешательства и терапии интерферонами метастазов нейроэндокринного рака поджелудочной железы у пациентки с болезнью фон Гиппеля-Линдау // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С.94–100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).94-100

RESPONSES TO SEQUENTIAL SURGERY AND INTERFERON THERAPY OF THE NEUROENDOCRINE PANCREATIC CANCER METASTASES IN A FEMALE PATIENT WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

DEMIDOV ALEXEY A., ORCID ID: 0000-0001-7179-5101; Dr. sc. med.; Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya, 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-903-321-92-57.

E-mail: demidovfamily@rambler.ru

SLUVKO LEON V., ORCID ID: 0009-0005-1697-9377; Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia; Head of the Department of Abdominal Surgery, Regional Clinical Oncology Dispensary, 57 B. Alekseeva str., 414041 Astrakhan, Russia. Tel. +7-908-611-89-20.

E-mail: sluvko@mail.ru

DYAKOVA OLGA N., ORCID ID: 0000-0001-7444-530X, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-927-575-95-01.

E-mail: dekanat.fis.agma@gmail.com

VOROBYOVA ANNA A., ORCID ID: 0000-0003-3962-3662, Cand. sc. med., Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-988177-52-87. E-mail: Annavorobieva74@yandex.ru

FEDOTOVA ANNA D., ORCID ID: 0009-0005-3404-9552, Radiotherapist, Russian Scientific Center for Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Bldg. 1, 117485 Moscow, Russia. Tel. +7-916-527-34-75. E-mail: Anna2512@yandex.ru

GORBUNOVA OKSANA E., ORCID ID: 0000-0002-9762-1289, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-917-186-92-96.

E-mail: gor-ox@mail.ru

PANOVA TAMARA N., ORCID ID: 0009-0003-8237-2296, Dr. sc. med., Professor at the Department of Hospital Therapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. Tel. +7-988-174-52-54.

E-mail: tamara-panova@yandex.ru

Abstract. Introduction. The article provides a literature review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of neuroendocrine tumors. The morpho-functional classification by WHO 2022 is presented with the division of neuroendocrine tumors into three groups. Justifications are given for the choice of instrumental methods of topical diagnostics and the need for determining universal and specific biochemical markers in blood serum or plasma. The principles are indicated for choosing the advanced methods of treating neuroendocrine tumors. **Aim.** To review the scientific literature on neuroendocrine tumors, providing our own clinical observations. **Materials and Methods.** Russian- and English-language literature sources on this disease were searched for in the databases, such as PubMed, Medscape, Cochrane Library, and eLibrary. Clinical case of our female patient V., 36 years old, with von Hippel-Lindau disease (heterozygous mutation R167W of the VHL gene). **Results and Discussion.** As an example, we describe a clinical case of surgical treatment followed by long-term use of interferons in a female patient with neuroendocrine pancreatic cancer with metastases to the liver and retroperitoneal lymph nodes. Histological examination of the surgical material revealed highly differentiated neuroendocrine cancer with low malignant potential. A screening examination of the genetic syndrome components revealed a heterozygous mutation R167W of the VHL gene. Her survival under treatment exceeded 9.5 years, including more than 4.5 years from the start of interferon therapy. This pathology occurred in a young woman with one of the rare genetic multiorgan hereditary forms of neuroendocrine tumors, Von Hippel-Lindau disease that manifested itself as a combination of benign (retinal angiomas of both eyes and adenomas of both adrenal glands) and malignant diseases (pancreatic cancer). **Conclusions.** The given clinical example demonstrates that in a patient with highly differentiated metastatic pancreatic cancer, after distal subtotal resection of the pancreas, splenectomy, retroperitoneal lymphadenectomy, followed by treatment with interferons, life expectancy was more than 9.5 years, including more than 4.5 years from the start of therapy with interferons only. Despite the numerous side effects of interferons described in the literature, the patient tolerated the treatment well. At the same time, a connection between the hypothyroidism detected in the patient and treatment with interferons cannot be ruled out, since dysfunction of the thyroid gland is one of its side effects.

Keywords: APUD system, Von Hippel-Lindau disease, neuroendocrine tumors, pancreatic cancer metastases, surgery and interferon therapy.

For reference: Demidov AA, Sluvko LV, Dyakova ON, et al. Responses to sequential surgery and interferon therapy of the neuroendocrine pancreatic cancer metastases in a female patient with Von Hippel-Lindau disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 94-100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).94-100.

Введение. Британский патологоанатом Anthony Pearse в 1966-1969 годах обосновал наличие в организме человека специализированной высокоорганизованной диффузной нейроэндокринной системы, клетки которой были обнаружены во многих органах и тканях, назвав ее APUD-системой (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Эти клетки сочетают в себе свойства, как нервных, так и эндокринных клеток, способных продуцировать биоактивные амины и регуляторные пептиды и вызывать типичные гормональные нарушения [1]. С эндокринными клетками их объединяет способность производить и выделять содержимое во

внутреннюю среду организма, сходство с нервными клетками – наличие гранул с плотным ядром (как у серотонинергических нейронов), но без синапсов [2]. В настоящее время известно несколько десятков типов клеток APUD-системы, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов. В различных соотношениях эти клетки могут секретировать серотонин, хромогранины А, В и С, нейронспецифическую енолазу, 5-гидрокситриптофан, синаптофизин, нейротензин, бомбесин, инсулин, панкреатический полипептид, адренкортикотропный, меланоцитстимулирующий и соматотропный гормоны, кальцитонин, фактор роста тромбоцитар-

ного происхождения, трансформирующий фактор роста Р и др. [3].

Механизмы развития многих патологических состояний обусловлены существенным вкладом в этот биологический процесс нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся в тех органах, которые содержат наибольшее количество клеток этой системы [4]. Так называемый «коктейль медиаторов» может стимулировать и координировать развитие нейроэндокринных опухолей (НЭО) [5]. Подробные данные об истории изучения НЭО, их эпидемиологии, особенностях диагностики и лечения представлены в многочисленных публикациях уже XXI века [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. В настоящее время в России ежегодно выявляется 12-15 случаев НЭО на 1 млн. населения [14]. Большинство НЭО имеют множественные генетические aberrации, которые могут быть спорадическими или наследственными [15]. В литературе описаны наиболее известные из наследственных типов НЭО: 1 типа (MEN-1) и 2 типа (MEN-2), болезнь фон Гиппеля-Линдау (БГЛ), нейрофиброматоз и болезнь Бурневилля (туберозный склероз).

По морфофункциональной классификации ВОЗ 2022 года [16] НЭО делят на три группы. Первая группа – высокодифференцированные доброкачественные или низкой степени злокачественности НЭО, характеризующиеся низким пролиферативным потенциалом, способностью секретировать разнообразные биологически активные вещества, низкой чувствительностью к химиотерапии, но достаточно высокой клинической эффективностью биотерапии интерферонами по сравнению с химиотерапией.

Вторая группа – низкодифференцированные (мелкоклеточные) высокзлокачественные карциномы с высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к химиотерапии и лучевой терапии.

Третья группа – смешанные экзокринно-эндокринные карциномы поджелудочной железы (ПЖ), характеризующиеся наличием клеток, как с экзокринной, так и с эндокринной секреторной функцией, с умеренной чувствительностью к химиотерапии.

Большая часть НЭО встречается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (62 % – 67 %), с преобладающим местом расположения в слепой кишке (17,1 %), прямой кишке (16,3 %) и в бронхолегочной системе (22 % – 27 %) [17]. НЭО растут медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, но могут быть агрессивными и резистентными к лечению. В большинстве своем они являются высокодифференцированными с низкой биологической злокачественной агрессивностью (G1, G2), могут быть как гормонально неактивными (нефункционирующие или «бессиндромные»), так и гормонально активными (функционирующие или «синдромные»). У больного может быть сочетание в одном органе нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухоли [18]. Локализация и функциональная активность опухоли определяют многообразие симптомов НЭО и затрудняют постановку правильного диагноза. Специфические проявления заболевания появляются в случаях, когда функционирующие НЭО выделяют повышенное количество гормонов.

Нефункционирующие НЭО могут длительно протекать бессимптомно или иметь неспецифичные клинические признаки, обусловленные локальным распространением опухоли или метастатическим процессом [19].

Наиболее информативным исследованием для топической диагностики НЭО служит компьютерная томография (КТ) с контрастированием. В большинстве случаев НЭО описывают как округлое образование, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу исследования. А.Г. Кригером установлено, что НЭО G1 за счет богатой васкуляризации обладает наибольшей способностью к накоплению контраста. НЭО G2 и G3 обладают меньшим контрастированием и имеют «пестрый» рисунок» [20].

Для диагностики НЭО необходимо определение в сыворотке крови или плазме *универсальных (общих) биохимических маркеров*: хромогранина А, панкреатического полипептида и нейронспецифической енолазы. Важно, что уровень хромогранина А повышается, как при секретирующих гормоны и амины, так и не секретирующих НЭО, поэтому он является обязательным маркером биохимического обследования в целях диагностики, мониторинга и прогноза этих новообразований [21, 22]. Его диагностическая чувствительность при НЭО желудка составляет 95%, подвздошной кишки – 80%, МЭН – 78%, бронхов и легких – 70%. *Специфические биохимические маркеры*: серотонин, гистамин, инсулин, соматостатин, паратиреоидный гормон, интестинальный полипептид и др. исследуют только при функционирующих НЭО. После удаления или проведения биопсии опухоли следует патоморфологическое изучение опухолевой ткани: иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением в опухолевой ткани экспрессии хромогранина А, синаптофизина, Ki-67 (индекс пролиферации опухоли), рецепторов соматостатина (по показаниям) [17].

Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли. Хирургическое лечение на ранней стадии заболевания способствует полному излечению. При возможности проводят органосохраняющие операции: энуклеацию или резекцию опухоли [7, 14, 17, 20].

Основу медикаментозного лечения высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ составляют аналоги соматостатина (АСС) Октреотид и Ланреотид. Применение нового АСС Пасиреотида, способного, в отличие от Октреотида, связываться со всеми пятью видами рецепторов соматостатина, показало лучшие результаты и привело к частичной ремиссии у 30% больных, у которых не удалось добиться положительного эффекта от Октреотида-ЛАР. Возможна комбинация АСС с цитостатиками, таргетными препаратами для контроля симптомов карциноидного синдрома и в качестве противоопухолевой антипролиферативной терапии [23].

Для пациентов с неоперабельными и метастазирующими НЭО предпочтительнее радионуклидная таргетная терапия АСС. Радиоактивно меченые итрием⁹⁰ (Y⁹⁰-DOTA-октреотид) или лютецием¹⁷⁷ (Lu¹⁷⁷-DOTA-октреотам) могут применяться для

пептидно-рецепторной радионуклидной терапии НЭО, имеющих положительный статус рецепторов соматостатина [24, 25, 26, 27]. Эффективность таргетных препаратов различается в зависимости от экспрессии клетками НЭО различных подтипов рецепторов соматостатина и возможности проникновения радиофармпрепаратов в ткани опухоли. Уменьшение объема НЭО достигается редко, хотя применение АСС позволяет эффективно контролировать гормональный синдром гиперпродукции регуляторных пептидов, значительно улучшает качество жизни больных.

При низкодифференцированных эндокринных карциномах и смешанных экзо- и эндокринных опухолях с Ki-67 более 20% предлагается комбинированная химиотерапия темозоломидом, капецитабином и бевацизумабом или цисплатином с эпозидом. Из других таргетных методов лечения при НЭО легких, ЖКТ или неизвестного происхождения используют ингибитор mTOR Эверолимус (mTOR – ключевая серин-треониновая киназа, играющая центральную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживаемости); при НЭО ПЖ применяют Сунитиниб (ингибитор ангиогенной тирозинкиназы) [28]. Можно использовать эти подходы к лечению больных последовательно или совместно с хирургическим вмешательством, локальными методами: радиочастотной абляцией, криоабляцией, химио- или радиоэмболизацией. С паллиативной (в т. ч. обезболивающей) целью при НЭО любой степени дифференцировки проводится дистанционная лучевая терапия.

Недостаточная чувствительность к химиотерапии, характерная для большинства НЭО высокой степени дифференцировки, привлекла внимание ученых к достаточно высокой эффективности биотерапии на основе интерферонов, вызывающей повышение активности bcl-2 – ведущего гена, определяющего механизм клеточной гибели при подавлении апоптоза. Симптоматический эффект интерферонов описан в 40-60 % случаев, биохимический ответ – в 30-60 %, стабилизация опухоли (более 36 мес.) – в 40-60 %, редукция опухоли отмечена у 10-15 % больных. Использование интерферона в качестве второй линии (после химиотерапии) повышало ответ до 77 % случаев [29]. Однако ни один из существующих в настоящее время методов системной терапии не приводит к излечению.

Болезнь фон Гиппеля-Линдау (БГЛ) является одним из редких генетических заболеваний из группы НЭО, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью мутантного гена. Ответственный за возникновение БГЛ ген VHL (классический супрессор опухолевого роста) локализован на коротком плече 3 хромосомы (3p25-p26). Инактивация обеих аллелей гена приводит к повышению регулирования генов, индуцирующих системную гипоксию, аномальный рост капилляров, ускоряющих ангиогенез и является ключевым фактором в патогенезе характерных для БГЛ мультисистемных новообразований с доброкачественным и, реже, злокачественным потенциалом [18, 30, 31, 32].

Заболеваемость БГЛ колеблется от 1 на 36000-45000 новорожденных. Чаще всего первые симптомы появляются после 10-ти летнего возраста. На момент выявления у 50% пациентов уже наблюдаются симптомы заболевания, которые клинически проявляются гемангиобластомами центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки, феохромоцитомой надпочечников, почечно-клеточным раком, НЭО опухолями ПЖ, кистами ПЖ, уха, широкой связки матки у женщин и яичек у мужчин. Спектр клинических проявлений может включать до 40 вариантов поражений различных органов [33, 34, 35]. Наиболее частыми поражениями и причиной смерти больных являются гемангиобластома ЦНС (чаще мозжечка) и почечно-клеточный рак. Ожидаемая продолжительность жизни при БГЛ составляет от 40 до 52 лет (средняя - 49 лет) и является самой низкой из всех наследственных НЭО. [36].

Диагноз БГЛ основывается на международных или датских критериях:

международные критерии: две гемангиобластомы или одна гемангиобластома + одно висцеральное поражение; семейный анамнез БГЛ /патогенный вариант + гемангиобластома /висцеральное поражение);

датские критерии: два клинических проявления или семейный анамнез БГЛ /патогенный вариант + гемангиобластома/висцеральное поражение).

Использовать исключительно клинические критерии для установления диагноза БГЛ не рекомендуется, необходимо проводить генетическое тестирование [32]. Сама болезнь является неизлечимой, а выбор метода лечения напрямую зависит от количества опухолей, их размеров и локализации. Если размер опухолей невелик, возможна их лазерная коагуляция или криотерапия. При более значительных размерах опухолей применяется лучевая терапия или их хирургическое удаление [7, 34, 35].

Неоднозначные результаты таргетной терапии способствовали поиску новых противоопухолевых препаратов. В 2021 году FDA (Food and Drug Administration, USA) разрешило для лечения рака, связанного с БГЛ, использование Белзутифана (Велирег) - HIF-2 α селективного ингибитора передачи гипоксических сигналов в раковых клетках, блокирующего транскрипцию нескольких генов, участвующих в онкогенезе [38]. В связи с редкостью БГЛ, эффективностью последовательного хирургического вмешательства и терапии интерферонами, приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная В., 1982 года рождения, страдающей сахарным диабетом (СД) 1 типа с 14-летнего возраста (с 1996 г.), в 2001г. выявлен ангиоматоз сетчатки обоих глаз. В 2006 году в РОНЦ им. Н.Н. Блохина диагностирована опухоль ПЖ с метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. Уровень опухолевых маркеров (РЭА, СА 19-9, СА 125, АФП, b-ХГЧ) в то время не превышал нормы. 11.07.2006 г. выполнена дистальная субтотальная резекция ПЖ, спленэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия (интраоперационно – опухоль дистальной части ПЖ до 4 см с метастазами в области ворот

селезенки до 2,5 см и левой почечной вены до 3 см). При гистологическом исследовании операционного материала: *высокодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом*. После выписки рекомендовано наблюдение за больной. В ноябре 2009 г. при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено новообразование правого надпочечника диаметром до 0,7 см. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) – образование округлой формы 1,0 x 1,2 см в проекции ножек правого надпочечника, левый надпочечник уменьшен, визуализируется нечетливо.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в октябре 2010г. (без контрастного усиления) обнаружена значительная отрицательная динамика обозначенного образования правого надпочечника (1,7 x 1,5 x 1,2 см), дополнительно выявлено новообразование округлой формы размерами 0,7 x 0,76 см в левом надпочечнике, образования по задней поверхности головки ПЖ диаметром от 0,75 до 1,45 см с нечеткими контурами, печень без видимых очаговых образований.

При УЗИ в октябре 2010г. выявлено новообразование диаметром 0,75 см по задней поверхности головки ПЖ; увеличение новообразования правого надпочечника до 1,7 x 1,5 x 1,2 см.

В этом же году (2010г.) проведено скрининговое обследование *компонентов генетического синдрома*, выявившее гетерозиготную мутацию R167W гена VHL. В анализе крови маркеры НЭО: хромогранин А – 15,7 ЕД/л (норма < 18 ЕД/л), серотонин – 396 нг/мл. (норма 30-200 нг/мл).

В 2011 году больная дважды госпитализировалась в НИИ им. Гельмгольца, где проводилась лазерная коагуляция сетчатки обоих глаз и комплексная терапия, включающая интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, затем длительно наблюдалась и лечилась у офтальмологов в медико-хирургическом центре им. Пирогова.

В 2011 году на МСКТ отрицательная динамика – во всех субсегментах левой доли печени и в 8-м и 5-м сегментах справа определяются мелкие – до 0,6 см образования, в области головки ПЖ определяются 2 округлых образования 0,6 и 0,8 см, по дорзальному контуру железы отмечается дополнительное округлое образование с нечеткими контурами; в медиальной ножке левого надпочечника образование диаметром 0,25 см, в правом надпочечнике – образование диаметром до 0,11 см; в корковом слое правой почки на уровне нижних чашечек округлое образование размером 0,4 x 0,5 см. Органических изменений головного мозга не выявлено.

В апреле 2011г. проходила лечение в областном онкологическом диспансере г. Астрахани с диагнозом: С-г поджелудочной железы (Т2N1M1). Впервые назначена иммунотерапия интерфероном α -2 β (по 3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю). В сентябре 2011г. обследована в РОНЦ им. Н.Н.Блохина. По данным УЗИ органов брюшной полости: печень – диффузно неоднородная, явные очаговые образования не определяются. ПЖ – однородная, определяется гиперэхогенная зона с нечеткими контурами (2,0 x 1,5 см), тело и хвост ПЖ удалены, селезенка

удалена. Почки: чашечно-лоханочная система расширена слева, определяются конкременты слева. Периферические лимфоузлы: справа шейные и надключичные – без особенностей, паратрахеальные – единичные мелкие до 0,5 см; слева – гипоехогенное образование, до 1,3 см, паратрахеально слева – лимфоузел до 0,8 см,

При проведении МСКТ в ФГУ ЭНЦ 22.09.2011 г. картина без динамических сдвигов по сравнению с исследованием в апреле 2011г.

В январе 2012 года по месту жительства при УЗИ в проекции правого надпочечника визуализировано солидное образование пониженной эхогенности 3,0 x 1,92 x 1,8 см, объемом 6 см³; диффузно-неоднородные изменения в паренхиме печени. Согласно рекомендациям РОНЦ им. Блохина иммунотерапия интерферонами была продолжена (Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю).

В июне 2012 года в связи с возникновением метроррагий проведена гистероскопия, диагностирована гиперплазия эндометрия. В сентябре 2012 года при дообследовании выявлены эндочервикоз, хронический двусторонний оофорит, установлена внутриматочная спираль Мирена. В дальнейшем уменьшилась выраженность и продолжительность кровотечений, нормализовался менструальный цикл.

В мае 2013 года в связи с отсутствием компенсации СД госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на колебания гликемии в течение суток от 3,6 до 23,0 ммоль/л, онемение и боли в кистях рук, нарушение остроты зрения, мелькание «черных пятен», «пелены» и искажения изображения перед правым глазом. Отмечала эпизодические головные боли и головокружение, боли в левой поясничной области, в шейном отделе позвоночника. При МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, данных о прогрессировании опухолевых образований не получено.

Терапия на момент настоящей госпитализации: р-р Инсулин гларгин (Лантус®) 18 ЕД подкожно живота в 22:00; Инсулин лизпро (Хумалог®) 6 ЕД 3 раза в день, перед едой. Коррекция анемии: таб. железа (II) сульфат 100 мг + аскорбиновая кислота 60 мг (Сорбифер дурулес) - 1 таблетка 2 раза в день. Заместительная гормональная терапия: Левотироксин в таблетках по 75 мг 1 раз в день, утром до еды. Иммунотерапия интерферонами: Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю.

Достигнута субкомпенсация СД. Учитывая наличие у пациентки БГП, повторно проведено скрининговое обследование *компонентов генетического синдрома*. Подтверждена гетерозиготная мутация R167W гена VHL.

Диагноз клинический: основной: Болезнь фон Гиппеля-Линдау (гетерозиготная мутация R167W гена VHL): ангиоматоз сетчатки, состояние после лазерной фотокоагуляции сетчатки обоих глаз (2001-2005, 2011г.), левого глаза (2009г.). Эпиретинальный фиброз левого глаза. Витреоретинальный функциональный синдром. Состояние после дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии по поводу метастатического нейроэндокринного рака

(11.07.2006г.). Аденомы надпочечников. Множественные образования головки поджелудочной железы (mts нейроэндокринного рака). Множественные образования печени (mts нейроэндокринного рака).

Сопутствующие заболевания: СД 1 типа тяжелого течения, декомпенсированный. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая катаракта обоих глаз. Диабетическая дистальная полинейропатия. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация.

Рекомендовано продолжить лечение: р-р Инсулин гларгин (Лантус®) 18 ЕД подкожно живота в 22:00; Инсулин лизпро (Хумалог®) 6 ЕД 3 раза в день, перед едой. Заместительная гормональная терапия: Левотироксин в таблетках по 75 мг 1 раз в день, утром до еды. Иммуноterapia интерферонами: Роферон по 3 млн. 3 раза в неделю.

На кафедру госпитальной терапии Астраханского ГМУ больная обратилась в апреле 2014 года по поводу декомпенсации СД с теми же жалобами, что предъявляла в ФГБУ ЭНЦ в мае 2013 года и продолжением назначенного там лечения. Скорректирована доза инсулинов Лантус и Хумалог. Лечение интерферонами продолжалось. Пациентка умерла в конце декабря 2015 года от раковой интоксикации.

Приведенное наблюдение демонстрирует и подтверждает наследственный характер передачи от отца к дочери опухолевого заболевания – БГЛ. У отца была доброкачественная опухоль мозжечка (дальнейший анамнез не уточнен), у дочери имелось сочетание доброкачественных (ангиоматоз сетчатки обоих глаз, аденомы надпочечников) и злокачественных заболеваний (рак ПЖ с метастазами в печень, ворота селезенки, забрюшинные лимфатические узлы). У дочери БГЛ была генетически доказана выявлением гетерозиготной мутации R167W гена VHL. Хотя гистологически у больной был установлен высококодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом, он дал многочисленные метастазы в различные органы и системы. Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больной с высококодифференцированным метастатическим раком ПЖ после проведенной дистальной субтотальной резекции ПЖ, спленэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии с последующим лечением интерферонами, продолжительность жизни составила более 9,5 лет, в том числе более 4,5 лет с начала терапии только интерферонами. Несмотря на описанные в литературе многочисленные побочные эффекты интерферонов, пациентка хорошо переносила лечение. В то же время не исключается связь гипотиреоза, выявленного у больной, с лечением интерферонами, поскольку нарушение функции щитовидной железы входит в число их побочных эффектов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, написание рукописи.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pearse AG. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid C cells and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*. 1966; 211 (5049): 598–600. DOI: 10.1038/211598a0
2. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, №1. – С.62 – 69. [Babichev VN. Organizacija i funkcionirovanie nejroendokrinnnoj sistemy [Organization and functioning of the neuroendocrine system]. *Problemy jendokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2013; 59 (1): 62–69. (In Russi.). DOI: 10.14341/probl201359162–69
3. Herder W, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 30(1): 3–17. DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.004
4. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибилова А.А., [и др.]. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // *Immunology*. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49 – 59. [Samotrueva MA, Yasenyavskaya AL, Tsbizova AA, Bashkina OA, Galimzyanov HM, Tyurenkov IN. Neiroimmunojendokrinologija: sovremennye predstavlenija o molekularnyh mehanizmah [Neuroimmunoendocrinology: modern ideas about molecular mechanisms]. *Immunologiya* [Immunology]. 2017; 38 (1): 49–59. (in Russi.). DOI: 10.18821/0206–4952–2017–38–1–49–59
5. Dan Grigore A, Ben Jacob E, Farach MC. Prostate cancer and neuroendocrine differentiation: more neuronal, less endocrine? *Front Oncol*. 2015; 5: 37. DOI: 10.3389/fonc.2015.00037
6. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19 (12): 991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
7. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 600 с. [Gorbunova VA. Neirojendokrinnnye opuholi; Obshhie principy diagnostiki i lechenija: prakticheskoe rukovodstvo [Neuroendocrine tumors: General principles of diagnosis and treatment: a practical guide]. Moskva: GJeOTAR-Media [Moscow: GJeOTAR-Media]. 2021; 600 p.]
8. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., [и др.]. Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы // *Креативная хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С.174–182. [Men'shikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, et al. Neirojendokrinnnye opuholi. Obzor literatury [Neuroendocrine tumors. Literature review]. *Kreativnaja hirurgija i onkologija* [Creative surgery and oncology]. 2021; 11 (2): 174–182. (in Russi.). DOI: 10.24060/2076–3093–2021–11–2–174–182
9. Чиж Г.А., Тютрина Ю.А., Проценко С.А. [и др.]. Современные представления о нейроэндокринном раке предстательной железы: клинический случай и обзор литературы // *Современная Онкология*. – 2022. – № 24 (2). – С.242–249. [Chizh GA, Tyutrina YuA, Protsenko SA, et al. Sovremennye predstavlenija o nejroendokrinnom rake predstatel'noj zhelezy: klinicheskij sluchaj i obzor literatury [Current concepts of neuroendocrine cancer of the prostate: a clinical case and review of the literature]. *Sovremennaja Onkologija* [Journal of Modern Oncology]. 2022; 24 (2): 242–249. (in Russi.). DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201242
10. Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafio transversal [Update on neuroendocrine tumors]. *Rev Med Chil*. 2021; 149 (6): 888–898. DOI: 10.4067/s0034–9887201000600888
11. Hofland J, Kaltsas G, W de Herder W. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2020; 41 (2): 371–403. DOI: 10.1210/edrv/bnz004

12. Guadagno E, De Caro MDB, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2016; 8 (1): 1–12. DOI: 10.2741/s442
13. Gut P. Oncological management of advanced neuroendocrine tumours (Review). *Mol Clin Oncol*. 2020; 13 (3): 8. DOI: 10.3892/mco.2020.2078
14. Под ред. Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Паклина О.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Диагностика и хирургическое лечение. Методическое руководство // Москва: Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, 2019 – 82 с. [Kriger AG, Karmazanovsij GG, Paklina OV ed. Neuroendokrinnnye opukholi podzheludochnoy zhelezy: Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye: Metodicheskoye rukovodstvo [Neuroendocrine tumors of the pancreas: Diagnosis and surgical treatment: Methodological manual]. Moskva: Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr khirurgii imeni AV Vishnevskogo [Moscow: National Medical Research Center for Surgery named after AV Vishnevsky]. 2019; 82 p.
15. Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 172: 103648. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103648
16. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33 (1): 115–154. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2
17. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» // Москва, 2021. – 87 с. [Klinicheskie rekomendatsii «Nejrojendokrinnnye opukholi». [Clinical guidelines «Neuroendocrine tumors». Moscow. 2021; 87 p. Режим доступа [URL]: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1?ysclid=lwiekv865238600695
18. Дроздов Е.С., Грищенко М.Ю., Харитонкин В.И., [и др.]. Редкое клиническое наблюдение пациента со смешанной нейроэндокринной-не-нейроэндокринной опухолью большого дуоденального соска // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 168–174. [Drozдов ES, Grishchenko MYu, Kharitonkin VI, et al. Redkoe klinicheskoe nabljudenie pacienta so smeshannoj nejrojendokrinnnoj-ne-nejrojendokrinnnoj opuhol'ju bol'shogo duodenalnogo soska [A rare clinical case of a patient with mixed neuroendocrine–non–neuroendocrine neoplasms of the ampulla of Vater]. *Sibirskij onkologicheskij [Siberian Journal of Oncology]*. 2023; 22 (2): 168–174. (in Russ.)). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-168-174
19. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol*. 2019; 26 (1): 13–30. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000201
20. Кригер А.Г. Актуальные вопросы хирургии опухолей поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №10. – С.5–12. [Kriger G. Aktual'nye voprosy hirurgii opuholej podzheludochnoy zhelezy [Actual issues of pancreatic tumor surgery]. *Hirurgija: Zhurnal imeni NI Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery]*. 2021; 10: 5–12. (in Russ.)). DOI: 10.17116/hirurgia20211015
21. Szarvas T, Csizmarik A, Fazekas T, Hüttl A, et al. Comprehensive analysis of serum chromogranin A and neuron-specific enolase levels in localized and castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2021; 127 (1): 44–55. DOI: 10.1111/bju.15086
22. Rossi RE, Ciafardini C, Sciola V, Conte D, Massironi S. Chromogranin A in the follow-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: is it really game over? A systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2018; 47 (10): 1249–1255. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001184
23. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №3S2-1. – С.499–512. [Orel NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniju nejrojendokrinnnyh neoplazij zheludochno-kishechnogo trakta, podzheludochnoy zhelezy i drugih lokalizatsij [Practical guidelines on medical treatment of gastro-intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors]. *Zlokachestvennyye opukholi [Malignant tumors]*. 2021; 11 (3s2-1): 499–512. (in Russ.)). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-30
24. Rinke A. Practice guideline neuroendocrine tumors, AWMF-Reg, 021–27. *Z Gastroenterol*. 2018; 56 (6): 583–681. DOI: 10.1055/a-0604-2924
25. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018; 9 (24): 16932–16950. DOI: 10.18632/oncotarget.24524
26. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (12): 1752–1763. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6
27. Тищенко В.К., Петриев В.М., Крылов В.В., [и др.]. Аналоги соматостатина, меченные радионуклидами, для терапии онкологических заболеваний. Обзор // Радиация и риск. 2022. – Т.31, № 2. – С.76–96. [Tishchenko VK, Petriev VM, Krylov VV, et al. Analogi somatostatina, mechennyye radionuklidami, dlja terapii onkologicheskikh zabolevanij: Obzor [Radiolabeled somatostatin analogs for cancer treatment: Review]. *Radiatsiya i risk [Radiation and risk]*. 2022; 31 (2): 76–96. (in Russ.)). DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96
28. Ruggeri RM, Benevento E, De Cicco F, Fazzalari B, et al. Neuroendocrine neoplasms in the context of inherited tumor syndromes: a reappraisal focused on targeted therapies. *J Endocrinol Invest*. 2023; 46 (1): 213–234. DOI: 10.1007/s40618-022-01905-4
29. Özdirik B, Tacke F, Benz F, Amthauer H, et al. A case report of an excellent response to interferon-α in a patient with functional metastasized neuroendocrine tumor refractory to other treatments. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (25): e20820. DOI: 10.1097/MD.00000000000020820
30. Joybari AY, Azadeh P. Von Hippel-Lindau Disease With MultiOrgan Involvement: A Case Report and 8-Year Clinical Course With Follow-Up. *The Am J Case Rep*. 2017; 18: 1220–1224. DOI: 10.12659/ajcr.907356
31. Crespigo J, Berbel LCL, Dias MA, Berbel RF, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *Journal of endocrinological investigation*. 2018; 41 (1): 21–31. DOI: 10.1007/s40618-017-0683-1
32. Halperin R, Arnon L, Eden-Friedman Y, Tirosh A. Unique Characteristics of Patients with Von Hippel-Lindau Disease Defined by Various Diagnostic Criteria. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (6): 1657. DOI: 10.3390/cancers15061657
33. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021; 36 (4): 367–382. DOI: 10.14670/HH-18-288
34. Laks S, Rachel van Leeuwen, Patel D, Keutgen XM, et al. Management Recommendations for Pancreatic Manifestations of Von Hippel-Lindau Disease. *Cancer*. 2022; 128 (3): 435–446. DOI: 10.1002/cncr.33978
35. Halperin R, Tirosh A. Non-Interventional Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (6): 1739. DOI: 10.3390/cancers15061739
36. Binderup MLM, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 2017; 54 (1): 11–18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104058
37. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Oncotargets Ther*. 2020; 13: 5669–5690. DOI: 10.2147/OTT.S190753
38. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, Mehta GU, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022; 28 (22): 4843–4848. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1054