

Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы у пациента молодого возраста: поиск герминальной мутации. Клинический случай

М.Ю.Юкина^{✉1}, Н.Ф.Нуралиева¹, Е.А.Трошина¹, А.Р.Калдаров², Т.В.Солдатова¹, А.В.Воронцов¹, В.П.Владимирова¹, Н.В.Тарбаева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России, Москва, Россия

✉ kuronova@yandex.ru

Аннотация

Инсулинома – это наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы. Примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), обусловленным мутацией в гене *MEN1*, который проявляется аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН-1 нередко встречаются ангиофибромы, коллагеномы и липомы. Однако у 5–10% пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома не удается обнаружить мутаций в *MEN1*. В таких случаях причиной заболевания могут быть разные нарушения (мутации, полиморфизмы и пр.) в других генах. В литературе описаны более 10 генов, ассоциированных с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. В представленном клиническом случае молодому пациенту с инсулиномой и подозрительным фенотипом относительно МЭН-1 проведено расширенное генетическое исследование. В статье подчеркивается необходимость поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы, и в последующем внедрения секвенирования панели генов у таких больных. Генетическое тестирование показано в первую очередь пациентам молодого возраста с мультифокальным поражением, отягощенным семейным анамнезом, и сопутствующей ассоциированной патологией.

Ключевые слова: инсулинома, герминальная мутация, спорадическая мутация, генетический скрининг.

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. и др. Инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы у пациента молодого возраста: поиск герминальной мутации. Клинический случай. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190335

Clinical Case

Insulin-producing tumor of pancreas in a young patient: the search for germline mutations. Clinical case

Marina Yu. Yukina^{✉1}, Nurana F. Nuralieva¹, Ekaterina A. Troshina¹, Ayrat R. Kaldarov², Tatjana V. Soldatova¹, Alexander V. Vorontsov¹, Victoria P. Vladimirova¹, Natalya V. Tarbaeva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²A.V.Vishnevsky National Medical Center of Surgery, Moscow, Russia

✉ kuronova@yandex.ru

Abstract

Insulinoma is the most common functioning tumor of the pancreas. Approximately 5% of cases of the disease is associated with the syndrome of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), caused by mutation in the gene *MEN1*. The MEN-1 is manifested by pituitary adenomas and adenomas of parathyroid glands, pancreatic neuroendocrine tumors, tumors of thyroid gland, adrenal glands, intestine, carcinoids of lungs and other organs. Patients with MEN-1 often have angiofibromas, collagenomas and lipomas. However, in 5–10% of patients with clinical manifestations of this syndrome, mutations in *MEN1* cannot be detected. In such cases, the disease can be caused by various disorders (mutations, polymorphisms, etc.) in other genes. More than 10 genes, associated with insulin-producing pancreatic tumor, are described in the literature. In the presented clinical case, an extended genetic study was performed in a young patient with insulinoma and a suspicious phenotype of MEN-1. The article emphasizes the need to search for new genetic markers that predispose to the development of insulinoma, and the subsequent introduction of panel of genes sequencing in such patients. Genetic testing is indicated primarily for young patients with multifocal lesions, family history and associated pathology.

Key words: insulinoma, germline mutation, sporadic mutation, genetic screening.

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Troshina E.A. et al. Insulin-producing tumor of pancreas in a young patient: the search for germline mutations. Clinical case. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190335

Введение

Инсулинома – это наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы (менее 1% инсулином имеет внепанкреатическую локализацию), клинически проявляющаяся гипогликемическим синдромом [1]. Ввиду относительно низкой заболеваемости (1–3 случая на млн населения в год [1]) обследование и лечение данной когорты пациентов желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений [2] с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов [1].

Примерно в 5% случаев инсулинома ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) [1], который обусловлен мутацией в гене *MEN1* и проявляется аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечни-

ка, карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН-1 часто встречаются ангиофибромы, коллагеномы и липомы. Инсулинома в 14–29,5% случаев является первым проявлением синдрома и манифестирует, как правило, в молодом возрасте (по разным данным, средний возраст – от 24 до 36,4 года) [3]. Злокачественные инсулиномы при синдроме МЭН-1 встречаются у 8–27% пациентов, в то время как спорадические опухоли являются злокачественными только в 3,5% случаев [4]. У большинства (76–89%) пациентов с синдромом МЭН-1 инсулиномы множественные [3]. Также в поджелудочной железе могут быть обнаружены и нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. С учетом сказанного, в предоперационном периоде необходимо уточнение гормональной активности каждого образования поджелудочной железы для определения объема оперативного вмешательства. С этой целью проводится артериально-стимулированный венозный забор крови [1].

Необходимо отметить, что приблизительно у 5–10% пациентов с МЭН-1 не выявляется мутация *MEN1* [5, 6]. Однако в литературе представлено немало клинических случаев сочетания инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и компонентов МЭН-1 с отсутствием мутации в гене *MEN1* [7]. У таких больных описаны изменения в других генах. Так, E.Pardi и соавт. обнаружили вариант *Arg16His* гена *AIP* у пациента с инсулиномой и первичным гиперпаратиреозом. Авторы предполагают, что данный вариант является полиморфизмом, так как выявлен и у ряда здоровых индивидуумов [8]*.

Необходимо отметить, что при подозрении на синдром МЭН-1 требуется тщательное обследование больных. Так, в уникальном клиническом случае, описанном Y.Ono и соавт., у пациента со злокачественной инсулиномой, гиперкальциемией и повышением паратиреоидного гормона первоначально предположено наличие МЭН-1 (сочетание нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы и первичного гиперпаратиреоза). Однако у больного было зафиксировано снижение суточной экскреции кальция с мочой, в связи с чем диагностирована семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ). При генетическом исследовании изменений в *MEN1* не обнаружено, однако выявлена мутация в гене *CASR*, патогномичная для СГГ. При этом в образцах ткани инсулиномы и метастазов обнаружена экспрессия мРНК *CASR*, а также белка, кодируемого данным геном. Примечательно, что в дооперационном периоде на фоне введения глюконата кальция при артериально-стимулированном венозном заборе крови прирост инсулина у данного больного был небольшим (менее чем в 2 раза) [10]. Учитывая сочетание у пациента двух редких заболеваний, злокачественной инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и СГГ (распространенность 1:78 000 [11]), нельзя исключить, что мутации в гене *CASR* могут играть роль в туморогенезе гормональной гиперсекреции при инсулиноме.

При инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы описаны соматические мутации, а также другие изменения генов *MEN1* и *CDKI* (*CDKN2B* и *CDKN2A*). Так, N.Lubomierski и др. выявили снижение экспрессии *CDKN2B* в ткани доброкачественных инсулином в 33% случаев [12]. D.Bartsch и соавт. обнаружили в ткани злокачественной опухоли гомозиготную делецию *CDKN2A* (кодирующего протеин p16), а в ткани доброкачественной инсулиномы – aberrантное метилирование данного гена. В другом исследовании при иммунном окрашивании в 89% случаев доброкачественной и в 83% случаев злокачественной инсулиномы экспрессия p16 отсутствовала. При этом в нормальной ткани поджелудочной железы выявлена выраженная экспрессия p16 [13]. Кроме того, R.Hrascan и др. обнаружили в ткани доброкачественной инсулиномы потерю гетерозиготности гена *SDHB*, кодирующего субъединицу сукцинатдегидрогеназы [14].

Таким образом, прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой могут определяться наследственным заболеванием, с которым ассоциирована опухоль. С учетом вышесказанного всем пациентам следует рассмотреть вопрос о проведении генетического обследования. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) [1], генетическое тестирование показано при отягощенном семейном анамнезе, а также при клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов.

Необходимо отметить, что в настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с энтеропанкреатическими опухолями, в России не проводится, в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. С учетом изложенных литературных данных, представляется клинический случай молодого пациента с инсулиномой и подозрительным фенотипом относительно МЭН-1, которому проведено расширенное генетическое обследование.

Клинический случай

Пациент Г. 33 лет обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в мае 2018 г. в связи с жалобами на эпизоды выраженной слабости, обильного потоотделения, дрожи в теле, головокружения, «потемнения в глазах и мелькания мушек», иногда помутнения сознания, купирующиеся приемом сладкой пищи.

Перечисленные жалобы впервые возникли летом 2016 г., в связи с чем проводилось кардиологическое и неврологическое обследование, патологии не выявлено. В марте 2018 г. во время приступа впервые зафиксировано снижение гликемии до 2,2 ммоль/л, однако забор крови для гормонального исследования не проводился. Рекомендовано частое дробное питание, обследование в эндокринологическом стационаре.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена проба с длительным голоданием: через 33 ч после последнего приема пищи у больного развились нейрогликопенические симптомы (дезориентация в пространстве и времени) на фоне гипогликемии, выполнен забор крови из вены. Согласно результатам лабораторных исследований (глюкоза – 1,77 ммоль/л, инсулин – 10,75 мкЕ/мл, С-пептид – 1,84 нг/мл, проинсулин – 6,89 пмоль/л) диагностирована гиперинсулинемическая гипогликемия. Данных за аутоиммунную гипогликемию (инсулиновый аутоиммунный синдром и инсулинорезистентность типа В) не получено: уровни антител к инсулину и к его рецептору – в пределах референсных значений (1,7 Е/мл и 2,751 нг/мл соответственно). Данных за надпочечниковую и соматотропную недостаточность не получено: кортизол – 567,8 нмоль/л, соматотропный гормон (СТГ) – 0,073 нг/мл, инсулиноподобный фактор роста (ИФР)-1 – 366 нг/мл. Таким образом, результаты лабораторных исследований, полученные по окончании пробы, соответствовали автономной гиперсекреции инсулина на фоне гипогликемического синдрома.

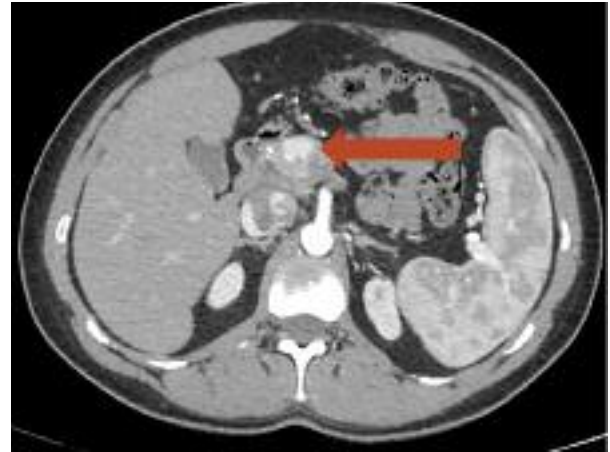
С целью поиска источника патологической секреции инсулина проведена топическая диагностика. Согласно результатам абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) без контрастного усиления (КУ), в области головки поджелудочной железы на передней поверхности определяется гипохогенное образование размерами 13×11×10 мм (рис. 1). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с КУ: в головке поджелудочной железы определяется овальное образование с четкими неровными контурами, активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу, размерами 15×20×15 мм (рис. 2). С помощью мультипланарного исследования с применением интеллектуальной программы Fusion проведена синхронизация изображений, полученных при УЗИ и МСКТ с КУ, и подтверждена идентичная локализация опухоли (рис. 3). Также проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и забрюшинного пространства, выявлено гиперваскулярное образование в области головки поджелудочной железы, по вентральной поверхности, однородной структуры, овальной формы, с четкими, несколько

*В отличие от мутаций, приводящих к патогенным вариантам генов, полиморфизмы чаще всего приводят к изменениям, не влекущим за собой значимые изменения генов (непатогенные варианты). Однако в действительности отличие между ними не всегда четкое. Cut-off между мутацией и полиморфизмом установлена на уровне 1% общей популяции, т.е. если измененная аллель встречается менее чем в 1% популяции, тогда она рассматривается как мутация. Не исключается, что формирование фенотипа МЭН-1 обусловлено взаимодействием между непатогенными и патогенными вариантами нескольких генов [9].

Рис. 1. УЗИ поджелудочной железы без КУ. Инсулинома головки поджелудочной железы (обведена в круг).
Fig. 1. Pancreas ultrasound without contrast enhancement. Insulinoma of pancreatic head (circled).



Рис. 2. МСКТ с КУ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): аксиальный срез, артериальная фаза.
Fig. 2. MSCT with contrast enhancement. Pancreatic head tumor (arrow): axial section, arterial phase.



неровными контурами, размерами 19×13 мм, гиперинтенсивное на T2-взвешенном и диффузионно-взвешенном изображениях ($ADC=2,4 \times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$); рис. 4, 5. Наличие инсулиномы «подтверждено» при УЗИ с КУ: через 11 с после введения контрастного вещества в области головки поджелудочной железы на передней поверхности определяется очаг повышенного контрастирования с быстрым вымыванием контрастного вещества начиная с 17-й секунды (рис. 6). Таким образом, на основании результатов обследования установлен диагноз инсулиномы головки поджелудочной железы, рекомендовано оперативное лечение.

Пациенту выполнено обследование с целью исключения синдрома МЭН-1: исследованы серологические показатели паратиреоидного гормона, кальция общего и ионизированного, пролактина – в пределах референсных значений. В связи с повышенным уровнем ИФР-1 проведен пероральный глюкозотолерантный тест с исследованием СТГ, по результатам которого акромегалия исключена (СТГ во всех точках – менее 1 нг/мл). Проведена МРТ головного мозга, данных за аденому гипофиза не получено.

Принимая во внимание наличие у молодого пациента нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, отягощенный семейный анамнез (опухоль головного мозга у дяди по материнской линии), множественный липоматоз подкожной клетчатки, с целью исключения наследственной причины заболевания выполнен молекулярно-генетический анализ методом параллельного секвенирования – изменений в генах *MEN1*, *AIP*, *CASR*, *CDKN2B*, *CDKN2A*, *SDHB* не выявлено. Таким образом, убедительных данных за наследственную патологию не получено.

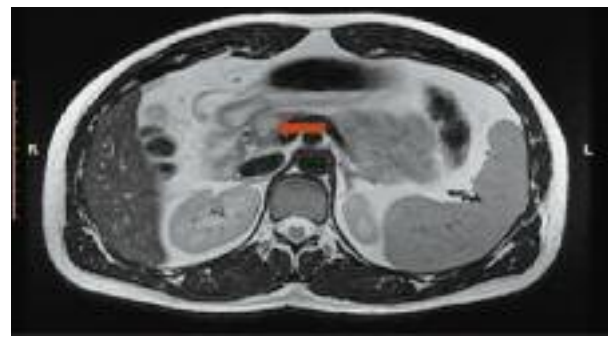
31.05.2018 в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» выполнена энуклеация нейроэндокринной опухоли. Интраоперационно: поджелудочная железа диаметром около 30 мм в области тела, сочная, мягкая, дольчатость ее сохранена, без признаков атрофии или склероза паренхимы. Выполнены аппаратная денситометрия ткани железы и интраоперационное УЗИ. В перешейке поджелудочной железы на вентральной ее поверхности визуализируется плотное округлое опухолевидное образование до 19 мм в диаметре. Начата энуклеация опухоли с помощью биполярного зажима и острым путем в слое между псевдокапсулой опухоли и паренхимой железы. В дальнейшем выполнена тоннелизация поджелудочной железы над конфлюенсом воротной вены, опухоль вылучена под мануальным контролем. Гемостаз. Сухо.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала поджелудочной железы (рис. 7): макропрепарат – деформированное узловое образование, размером 1,9×1,6×1,0 см, с частично обожженной поверх-

Рис. 3. Абдоминальное УЗИ поджелудочной железы, совмещенное с данными МСКТ на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации Fusion. Опухоль головки поджелудочной железы (обведена в круг розового цвета).
Fig. 3. Transabdominal pancreas ultrasound combined with MSCT data on electronic secure storage device with Fusion technology for multimodality visualization. Pancreatic head tumor (circled in pink).



Рис. 4. МРТ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): T2-взвешенное изображение, аксиальный срез.
Fig. 4. MRI. Pancreatic head tumor (arrow): T2-weighted image, axial section.



ностью. На разрезе – округлый узел, представленный мягкой, однородной желто-красной тканью. Микроскопическое описание: узел представлен опухолью из относительно мономорфных клеток с округлыми ядрами и слабо эозинфильной цитоплазмой, формирующих альвеолярные и трабекулярные структуры в хорошо выраженной фиброзной строме. Митозы, очаги некроза не выявляются. С целью верификации диагноза проведено дополнительное им-

Рис. 5. МРТ. Опухоль головки поджелудочной железы (указана стрелкой): диффузионно-взвешенное изображение, аксиальный срез, b-фактор = 800.
Fig. 5. MRI. Pancreatic head tumor (arrow): DWI, axial section, b-factor = 800.

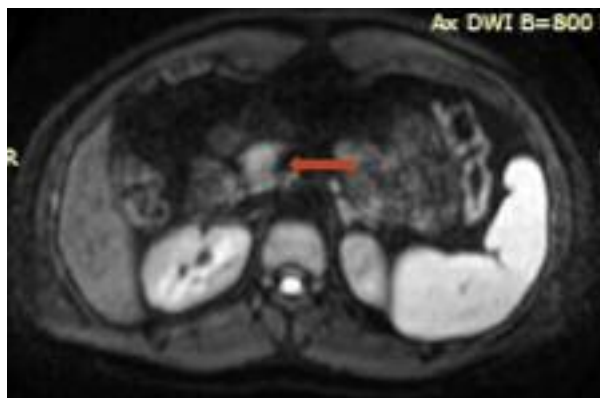
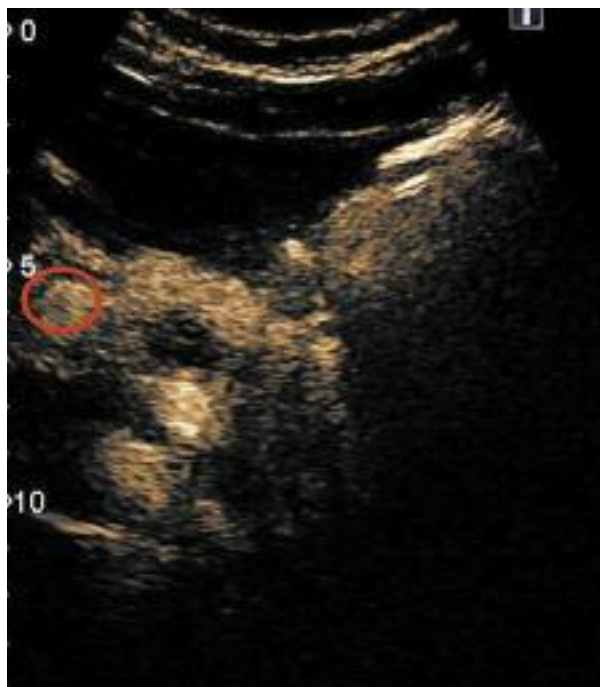


Рис. 6. УЗИ поджелудочной железы с КУ. Инсулинома головки поджелудочной железы (обведена в круг).
Fig. 6. Pancreas ultrasound with contrast enhancement. Insulinoma of pancreatic head (circled).



муногистохимическое исследование опухоли поджелудочной железы с диагностическими антителами: Ki67, синаптофизин, хромогранин А, CD56. Большинство клеток опухоли обнаруживали выраженную мембранную экспрессию CD56, выраженную мелкогранулярную цитоплазматическую экспрессию хромогранина А, положительную цитоплазматическую экспрессию синаптофизина. Индекс пролиферации Ki67 составил 1%. Таким образом, иммуноморфологические признаки соответствуют высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли головки поджелудочной железы, G1.

В течение 3 мес после хирургического вмешательства эпизоды гипогликемии (на фоне обычного питания без дополнительного приема углеводов) не фиксировались. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2018 г. данных за нарушение углеводного обмена не получено: гликированный гемоглобин – 5,3%, после 10-часового голодания глюкоза на фоне перорального глюкозотолерантно-

Рис. 7. Послеоперационный материал поджелудочной железы.
Fig. 7. Post-operative sample of pancreas.



го теста – 5,01/5,69 ммоль/л, уровни инсулина и С-пептида – 6,76 мкЕ/мл и 1,78 нг/мл соответственно. Уровень ИФР-1 оставался незначительно повышенным (297 нг/мл). Наблюдение за пациентом продолжается.

Выводы

Представленный клинический случай подтверждает необходимость проведения исследований с целью идентификации новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы. В настоящее время актуальны разработка и внедрение расширенного генетического скрининга наследственных синдромов, в рамках которых могут манифестировать инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы. Генетическое тестирование показано в первую очередь пациентам молодого возраста с мультифокальным поражением, отягощенным семейным анамнезом и сопутствующей ассоциированной патологией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Государственное задание «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

State assignment “Hereditary tumor syndromes and multiple endocrine neoplasia: diagnostics and treatment personalization, risks prognosis, nuclear families identification” for years 2018–2020.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенном виде в журнале «Consilium Medicum».

Consent of the patient. The patient voluntarily signed the informed consent form for publication of personal medical information in anonymized form in “Consilium Medicum” journal.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119. DOI: 10.1159/000335591
- Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O’Leary B et al. Diagnosis and Localisation of Insulinoma: The value of Modern MRI in Conjunction with Calcium Stimulation Catheterisation. *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (5): 971–8. DOI: 10.1530/EJE-10-0056

- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113 (Suppl. 7): 1807–43. DOI: 10.1002/cncr.23648
- Shiikara M, Izumo W, Higuchi R et al. A case of long-survival insulinoma with multiple neuroendocrine tumour type 1 controlled by multimodal therapy. *J Surg Case Rep* 2017; 12: 1–4. DOI: 10.1093/jscr/rjx244
- Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. In.: Stratakis CA, editor. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics*. *Front Horm Res* 2013; 41: 63–78. DOI: 10.1159/000345670
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386 (1–2): 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002
- Şimsir İY, Ertan Y, Sözbilen M et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 (MEN4) Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (Suppl. 2): 77–92.
- Pardi E, Borsari S, Saponaro F et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS ONE* 2017; 12 (10): e0186485. DOI: 10.1371/journal.pone.0186485
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Variants and Phenocopies: More than a Nosological Issue? *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (5): 1518–20. DOI: 10.1210/jc.2009-0494
- Ono Y, Oda N, Ishihara S et al. Insulinoma cell calcium-sensing receptor influences insulin secretion in a case with concurrent familial hypocalcaemic hypercalcaemia and malignant metastatic insulinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 81–6. DOI: 10.1530/EJE-08-0069
- Afzal M, Kathuria P. Familial Hypocalcaemic Hypercalcaemia (FHH). *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459190/>
- Lubomierski N, Kersting M, Bert T et al. Tumor Suppressor Genes in the 9p21 Gene Cluster Are Selective Targets of Inactivation in Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 5905–10.
- Jonkers YMH. *Molecular Alterations During Insulinoma Tumorigenesis*. Maastricht: Universiteit Maastricht, 2007; p. 128.
- Hrašćan R, Pečina-Šlaus N, Martić TN et al. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: Insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol* 2008, 20 (8): 1015–22. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Калдаров Айрат Радикович – канд. мед. наук, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Солдатова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием УЗИ-диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

Воронцов Александр Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием МРТ и отд-нием КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Владимирова Виктория Павловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния МРТ и отделения КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, рентгенолог отделения МРТ и отделения КТ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>

Marina Yu. Yukina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: kuronova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

Nurana F. Nuralieva – Res. Officer, Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>

Ekaterina A. Troshina – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Ayrat R. Kaldarov – Cand. Sci. (Med.), A.V.Vishnevsky National Medical Center of Surgery. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4486-4594>

Tatjana V. Soldatova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-3118>

Alexander V. Vorontsov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre

Victoria P. Vladimirova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre

Natalya V. Tarbaeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019