

Инсулинома. Клиническое наблюдение

Д.м.н. И.В. Друк¹, С.С. Сафронова¹, Е.Н. Подольский², А.А. Марикян²,
к.м.н. А.Г. Шиманская¹, д.м.н. С.И. Мозговой¹, С.Б. Глатко³, профессор А.В. Кононов¹,
О.О. Миронова², к.м.н. И.И. Минаев³, А.Ю. Гамбург¹

¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

²ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России, Омск

³БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск

РЕЗЮМЕ

Инсулинома — наиболее распространенная панкреатическая нейроэндокринная опухоль, обуславливающая развитие гипогликемического симптомокомплекса вследствие эндогенного органического гиперинсулинизма. В 85–90% случаев инсулинома представляет собой солитарную доброкачественную опухоль. Множественные синхронные или метасинхронные инсулиномы могут возникать при множественной эндокринной неоплазии типа 1. «Золотым стандартом» диагностики является проба с трехдневным голоданием, цель которого — провокация патогномичной триады Уиппла. Визуализирующие методы исследования включают компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование и методы молекулярной визуализации. Радикальным методом лечения является хирургический, а именно энуклеация опухоли или резекция части поджелудочной железы. Операция в подавляющем большинстве случаев обеспечивает полное излечение. Консервативная тактика лечения рассматривается, когда состояние здоровья пациента значительно повышает риск хирургического вмешательства. В статье представлено описание клинического наблюдения инсулиномы, демонстрирующее классическое течение доброкачественной инсулиномы, информативность основных лабораторно-инструментальных методов диагностического поиска, включая типичные результаты пробы с голоданием, первого этапа визуализации и иммуногистохимического исследования, в также эффективность оперативного лечения как метода выбора терапии солитарных доброкачественных инсулином. Органический гиперинсулинизм маскировал клинические проявления сахарного диабета 2 типа у пациентки с факторами риска.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, эндогенный гиперинсулинемический гиперинсулинизм, инсулинома, поджелудочная железа, диагностика, лечение.

Для цитирования: Друк И.В., Сафронова С.С., Подольский Е.Н. и др. Инсулинома. Клиническое наблюдение. РМЖ. 2023;2:25–32.

ABSTRACT

Insulinoma. Case report

I.V. Druk¹, S.S. Safronova¹, E.N. Podolsky², A.A. Marikyan², A.G. Shimanskaya¹, S.I. Mozgovoy¹, S.B. Glatko³, A.V. Kononov¹,
O.O. Mironova², I.I. Minaev³, A.Yu. Hamburg¹

¹Omsk State Medical University, Omsk

²West Siberian Medical Center of Federal Medical-Biological Agency of Russian Federation, Omsk

³Clinical Oncological Dispensary, Omsk

Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor that causes the development of a hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. In 85–90% of cases, insulinoma is a solitary benign tumor. Multiple synchronous or metachronous insulinomas can occur in multiple endocrine neoplasia type 1. The gold standard of diagnostics is a 72-hour fast, the purpose of which is to provoke the pathognomonic Whipple's triad. Imaging techniques include computed tomography, magnetic resonance imaging, transabdominal and endoscopic ultrasound, and molecular imaging techniques. The radical treatment method is surgical, namely, tumor enucleation or pancreatectomy. The operation in the vast majority of cases provides a complete cure. Conservative treatment tactics are considered when the patient's health condition significantly increases the risk of surgical intervention. The article presents a description concerning the clinical case of insulinoma, demonstrating the standard course of benign insulinoma, the information value of the main laboratory and instrumental methods of diagnostic search, including typical results of a fasting test, the first stage of imaging and immunohistochemistry, as well as the efficacy of surgical treatment as a method of treatment tactics for solitary benign insulinoma. Organic hyperinsulinism masked the clinical manifestations of type 2 diabetes mellitus in a patient with risk factors.

Keywords: neuroendocrine tumors, endogenous hyperinsulinism, insulinoma, pancreas, diagnosis, treatment.

For citation: Druk I.V., Safronova S.S., Podolsky E.N. et al. Insulinoma. Case report. RMJ. 2023;2:25–32.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой группу гетерогенных опухолей, которые возникают из диссеминированной эндокринной клеточной системы, в основном из органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (ПЖ). Классифицируются НЭН в соответствии с морфологией их клеток и индексом пролиферации (Ki-67) как высокодифференцированные нейроэн-

докринные опухоли (НЭО), включая G1 (Ki-67≤2), G2 (Ki-67 3–20%) и хорошо дифференцированный G3 (Ki-67>20%), демонстрируя более благоприятное поведение по сравнению с плохо дифференцированными G3 и нейроэндокринными карциномами (НЭК, мелко- и крупноклеточные). Реже встречаются опухоли бронхолегочного тракта (20–25%), которые в настоящее время классифицируются как типичные и атипичные карциноидные опухоли. Большинство НЭН

не функционируют, в то время как у меньшинства наблюдаются симптомы, связанные с гиперсекрецией биоактивных соединений [1]. Панкреатические НЭН (ПанНЭН) являются редкими новообразованиями, проявляются симптомами гиперпродукции гормонов. Наиболее распространенным вариантом ПанНЭО является инсулинома, происходящая из β -клеток ПЖ и обуславливающая развитие гипогликемического симптомокомплекса. Согласно данным эпидемиологических исследований частота новых случаев заболевания за последние годы не увеличилась, составляя 1–3 случая на 1 млн человек в год в любом возрасте [2]. Основной пик распространенности приходится на пятое десятилетие жизни, заболеваемость у женщин несколько выше, чем у мужчин [2, 3]. В 85–90% случаев инсулиномы представляют собой солитарные доброкачественные опухоли, в 10–15% выявляются множественные опухоли, менее 6% опухолей оказываются злокачественными [4]. Множественные синхронные или метакронные ПанНЭО/инсулиномы могут возникать при множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1). Практически 50% пациентов с МЭН-1 имеют ПанНЭО [2].

Клинические проявления инсулином

В основе клинических проявлений лежит автономная гиперпродукция инсулина, провоцируемая голоданием или физическими упражнениями. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз глюкозы, инсулиномы приводят к развитию гипогликемии, в ответ на которую происходит выброс контринсулярных гормонов, вызывающих характерную симптоматику. Отличительными чертами клинических проявлений инсулином являются вегетативные симптомы, связанные с компенсаторной активацией симпатической нервной системы, и нейрогликопенические вследствие снижения в крови уровня глюкозы — основного энергетического субстрата для головного мозга (табл. 1) [2].

Важным клиническим проявлением инсулиномы считается увеличение массы тела (вплоть до развития морбидного ожирения) вследствие вынужденного частого приема пищи для устранения симптомов гипогликемии [5].

Первым шагом в диагностике инсулиномы является выявление гиперинсулинемической гипогликемии, которая может возникнуть спонтанно, но чаще требуется проведение пробы с голоданием. «Золотым стандартом» диагностики гипогликемического синдрома является проба с трехдневным голоданием, цель которого — провокация патогномичной для инсулиномы триады Уиппла [2]:

- возникновение приступов гипогликемии натощак;
- падение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы.

Более 95% случаев можно диагностировать на основе результатов этого простого теста. Во время проведения пробы пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. Начало голодания — это время последнего употребления пищи. Во время голодания следует прекратить прием всех второстепенных лекарств. В начале голодания берутся образцы крови для определения уровня глюкозы, инсулина, С-пептида [6]. В ходе проведения пробы исключается любой прием пищи, и каждые 6 ч проводится определение уровня глюкозы крови. Когда

Таблица 1. Отличительные симптомы гипогликемии [2]

Вегетативные симптомы	Нейрогликопенические симптомы
Адренергические	Затуманенное зрение
Сердцебиение	Когнитивные нарушения
Тремор	Изменение в поведении
Тревога	Психомоторные нарушения
Возбуждение	Спутанность сознания
Нервозность	Дезориентация
Холинергические	Потеря памяти
Потливость	Судороги
Чувство голода	Ступор
Парестезии	

уровень глюкозы в плазме падает ниже уровня 3,3 ммоль/л (60 мг/дл), образцы следует брать каждые 1–2 ч под тщательным наблюдением. Голодание продолжается до тех пор, пока уровень глюкозы в плазме не упадет ниже 2,5 ммоль/л (уровень глюкозы в плазме менее 3,0 ммоль/л является альтернативной конечной точкой, если ранее была задокументирована триада Уиппла) и не проявятся симптомы нейрогликопениции [6].

При гликемии менее 3,0 ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии проводится забор венозной крови для определения уровня инсулина, проинсулина и С-пептида. Поскольку абсолютный уровень инсулина повышен не у всех пациентов с инсулиномами, неопределяемый или неповышенный уровень инсулина не исключает инсулиному. Значения инсулина, равные или превышающие 3 мкЕд/мл при уровне глюкозы в крови менее 3 ммоль/л, с высокой вероятностью свидетельствуют в пользу инсулиномы. Большинство специалистов предпочитают ориентироваться на более строгие предельные значения глюкозы, составляющие 2,2 ммоль/л или менее для повышения диагностической специфичности. Из-за потенциальной повышенной секреции проинсулина, которая не обнаруживается с помощью используемых в настоящее время анализов на инсулин, обычно рекомендуется также измерять уровни проинсулина и/или С-пептида, особенно в тех случаях, когда уровень инсулина в крови низкий или неопределяемый [1]. Результат определения указанных маркеров, а также содержания в крови пероральных сахароснижающих препаратов позволяет проводить дифференциальную диагностику между эндогенным и экзогенным гиперинсулинизмом (табл. 2).

Примерно у 75% пациентов с инсулиномами гипогликемия диагностируется после 24-часового голодания, у 90–94% — через 48 ч. Тем не менее некоторые эксперты утверждают, что продление голодания до 72 ч сводит к минимуму ошибочный диагноз и максимизирует вероятность диагностики инсулиномы [6].

Визуализация инсулином

При наличии эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии проводятся визуализирующие исследования, успешно выявляющие примерно 75% инсулином. Анатомическая локализация доброкачественных инсули-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика симптоматической гипогликемии (уровень глюкозы <3,0 ммоль/л) после длительного голодания [6]

Инсулин, мкЕд/мл	С-пептид, нмоль/л	Проинсулин, пмоль/л	Прием пероральных гипогликемических препаратов	Интерпретация
>>3	<0,2	<5	Нет	↑ экзогенный инсулин
≥3	≥0,2	≥5	Нет	↑ эндогенный инсулин*
≥3	≥0,2	≥5	Да	Ятрогенная гипогликемия

Примечание. *Инсулинома; гипогликемия панкреатогенная, не связанная с инсулиномой; гипогликемия после операции желудочного шунтирования.

ном также важна для выбора между лапароскопической, роботизированной и открытой хирургической операцией, а также для выбора между энуклеацией или частичной панкреатэктомией [2]. Процедуры визуализации могут включать традиционные методы: компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), а также методы молекулярной визуализации.

Методы, наиболее часто используемые для выявления опухолей в ПЖ, включают трехфазную КТ и МРТ, а также эндоскопическое УЗИ [2]. По результатам КТ инсулиномы, как правило, небольшие (0,5–2 см) образования, гипervasкулярные на ранних и поздних постконтрастных изображениях, в то время как нефункционирующие ПанНЭН, как правило, большие по размеру, могут быть кистозными или демонстрировать некротические изменения. Метастазы в печень при злокачественных инсулиномах могут сочетаться с признаками стеатоза печени. МРТ с большей вероятностью выявляет небольшие образования из-за лучшего контраста мягких тканей, однако это различие часто не считается клинически значимым из-за более длительного времени обследования и доступности МРТ. Типичные нейроэндокринные опухоли проявляются в виде темных образований на T1-взвешенных МР-изображениях и в виде ярких образований на T2-взвешенных МР-изображениях. В остальном контрастное усиление и морфологические характеристики часто схожи с КТ (табл. 3).

Открытие молекулярных мишеней из-за сверхэкспрессии специфических рецепторов пептидных гормонов на поверхности НЭО привело к разработке нескольких методов радионуклидной визуализации, в том числе и для определения локализации ПанНЭН. Рецептор глюкагоноподобного пептида-1 (rГПП-1) в основном экспрессируется на β-клетках ПЖ и поэтому является основной мишенью для визуализации инсулином, которые сложно диагностировать из-за их небольшого размера и анатомической близости к почкам. Инсулинома обычно экспрессирует малое количество рецепторов соматостатина (pCCT), что приводит к низкой частоте выявления при использовании pCCT-визуализации. Однако rГПП-1 экспрессируются с высокой частотой и высокой плотностью в инсулиномах [7]. В отличие от доброкачественных инсулином, в злокачественных часто отсутствует ГПП-1 [8]. Были разработаны ГПП-1-подобные радиолиганды, сохраняющие высокую аффинность к rГПП-1. Один из таких радиолигандов — эксендин-4. Процедура ⁶⁸Ga-DOТА-exenдин-4 ПЭТ/КТ с использованием эксендина-4, нацеленного на rГПП-1, вероятно, станет методом выбора при подозрении на инсулиному, не выявленную при обычной визуализации, а также при оценке множественных поражений ПЖ у пациентов с МЭН-1. Благодаря дополнительному преимуществу, заключающемуся в более коротком

Таблица 3. Чувствительность различных методов визуализации инсулином, % [2]

Метод визуализации	Чувствительность, %
До операции	
Трехфазная КТ	60–80
МРТ (взвешенные изображения T1 + T2 + подавление жира)	85–90
Эндоскопическое УЗИ	75–90
Селективная внутриартериальная стимуляция кальцием и венозный забор проб	80–90
Интраоперационно	
Пальпация	70
Интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ)	75–90
Пальпация + ИОУЗИ	85–95
Молекулярные	
Визуализация pCCT ОФЭКТ/ПЭТ (⁶⁸ Gallium-SSTR)	46–50/50–86
ПЭТ с ¹⁸ F-DOPA	50
Визуализация rГПП-1 ОФЭКТ/ПЭТ (⁶⁸ Ga-DOТА-exenдин-4)	75/95

времени исследования и меньшей лучевой нагрузке, ПЭТ/КТ ⁶⁸Ga-DOТА-exenдин-4 был предложен в качестве метода диагностики выбора при подозрении на инсулиному и отрицательном результате обычной визуализации, что позволяет избежать громоздкой селективной внутриартериальной стимуляции кальцием с забором проб венозной крови [7].

При злокачественной инсулиноме экспрессия rГПП-1 ограничена, но часто сохраняется экспрессия рецепторов соматостатина, что делает их также пригодными для визуализации с помощью ⁶⁸Ga-SSTR-ПЭТ/КТ. Экспрессируются pCCT на поверхности большинства хорошо дифференцированных нейроэндокринных опухолей, при этом плотность экспрессии снижается в плохо дифференцированных образованиях. Долгое время pCCT подтипа 2 был единственным объектом визуализации и терапии, в настоящее время большое значение приобрели подтипы 3 и 5. Визуализация опухолей с различными характеристиками чувствительности возможна при применении однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ)/КТ с октреосканом (на протяжении многих прежних лет — «золотой стандарт» визуализации pCCT), ПЭТ/КТ с галлием (⁶⁸Gallium-SSTR-ПЭТ

на основе ^{68}Ga -DOTATOC (аффинность к рССТ подтипов 2, 3, 5), ^{68}Ga -NOC (аффинность к рССТ подтипов 2, 3, 5) и ^{68}Ga -DOTATATE (аффинность к рССТ подтипа 2)); применяется в качестве стандартного метода визуализации для определения стадии нейроэндокринных опухолей. Поскольку доброкачественные инсулиномы часто небольшие и обычно имеют низкую экспрессию рССТ, правильная локализация не всегда возможна с использованием ^{68}Ga -SSTR-ПЭТ/КТ [7]. Альтернативными методами визуализации рССТ являются ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (показана высокая клиническая значимость для выявления прогрессирования заболевания с неблагоприятным клиническим исходом), ПЭТ с F-18 фтордигидроксибензиламином (^{18}F -ДОРА, описана роль в дифференциальной диагностике эндогенного гиперинсулинизма, является альтернативным ПЭТ-индикатором для стран, где недоступна визуализация ^{68}Ga -SSTR) (табл. 3).

В настоящее время ^{68}Ga -exendin-4 ПЭТ/КТ используется только в рамках клинических исследований и доступна лишь в нескольких центрах, однако многообещающие данные об эффективности при выявлении небольших рГПП-1-позитивных инсулином, вероятно, приведут к увеличению использования в клинической практике. По мнению большинства участников международного консенсуса экспертов по молекулярной визуализации и тераностике НЭН, ^{68}Ga -exendin-4 ПЭТ/КТ станет методом первого выбора для выявления доброкачественной инсулиномы. При инсулиноме со значительной экспрессией рССТ (рГПП-1-негативная, злокачественная инсулинома) ^{68}Ga -DOTA-SSA также является диагностическим и терапевтическим вариантом, когда применение ^{18}F -ДОРА ПЭТ может быть затруднено физиологическим биораспределением в ПЖ [1].

Гистопатология НЭО

Панкреатические НЭО имеют выраженную нейроэндокринную дифференцировку, которая проявляется особенностями морфологической структуры и иммуногистохимической экспрессией синаптофизина — маркера мелких везикул, а также в большинстве случаев хромогранина А — характерного неспецифического маркера, связанного с плотными секреторными гранулами [2, 5, 13]. Экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭО. Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют иммуногистохимическое окрашивание на кератины, большинство демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [5]. Окрашивание инсулином не всегда положительное при инсулиномах и обычно не является обязательным требованием после постановки клинического диагноза [2].

Классификация НЭО

В классификации НЭО введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности панкреатических опухолей, основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности опухоли, которую необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67 (табл. 4) [5].

Таблица 4. Классификация и градация ПанНЭН (ВОЗ, 2017 г.) [5]

Градация	Индекс Ki-67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные ПанНЭН: панкреатические НЭО		
ПанНЭО G1	Менее 3	Менее 2
ПанНЭО G2	3–20	От 2 до 20
ПанНЭО G3	Более 20	Более 20
Низкодифференцированные ПанНЭН: панкреатический НЭР		
ПанНЭР G3	Более 20	Более 20
Мелкоклеточный тип	-	-
Крупноклеточный тип	-	-
Смешанные нейроэндокринные и не нейроэндокринные новообразования		

Примечание. Индекс пролиферации Ki-67 базируется на оценке более 500 клеток в областях наиболее высокого ядерного мечения, митотический индекс — на оценке митозов в 50 полях зрения при большом увеличении (0,2 мм²) в областях наибольшей плотности и выражается как митозы в 10 HPF (2 мм²). Градация определяется на основании наивысшего показателя. Для оценки индекса Ki-67 рекомендуется подсчет с использованием распечатанного изображения; НЭР — нейроэндокринный рак.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациентов без сахарного диабета спектр заболеваний и состояний для дифференциальной диагностики гипогликемии довольно широк. Среди причин гипогликемии у взрослых выделяют (по [6]):

- прием лекарственных средств (сахароснижающие средства, глюкагон (во время эндоскопии), индаметацин, фторхинолоны, сульфониламиды, салицилаты, иАПФ, неселективные антагонисты β -адренорецепторов, инсулиноподобный фактор роста 1 и др.);
- алкоголь;
- печеночную, почечную или сердечную недостаточность;
- сепсис, травму, ожоги;
- недостаточное питание;
- гормональный дефицит (кортизол, глюкагон, адреналин);
- опухоли неостровковых клеток (опухоль, секретирующие инсулиноподобный фактор роста 2);
- инсулиному (опухоль, секретирующие инсулин);
- панкреатогенную гипогликемию, не связанную с инсулиномой (незидиобластоз);
- операции желудочного шунтирования;
- антитела к инсулину или антитела к рецептору инсулина (болезнь Хирата, применение клопидогрела или α -липоевой кислоты);
- случайно скрытую или преднамеренную гипогликемию;
- генетические нарушения (мутация в гене *ABCC8*).

При дифференциальной диагностике гипогликемических состояний необходимо учитывать гипогликемию, связанную с приемом медикаментозных средств, стимулирующих секрецию инсулина, — производных сульфонилмочевины, меглитинидов или введения инсулина, а также возможные случаи при приеме неселективных

β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) и противогрибкового лекарственного препарата пентамида [6, 8, 9]. Риск гипогликемии повышается при почечной недостаточности, заболеваниях печени, сепсисе, расстройстве пищевого поведения, употреблении алкоголя и наркотиков, перенесенной бариатрической операции [6, 11]. Также дифференциальная диагностика проводится с инсулиновым аутоиммунным синдромом, для которого характерно наличие антител к инсулину и/или проинсулину, или рецептору инсулина у лиц, ранее не получавших экзогенный инсулин [6, 12]. Воздействие препаратов, содержащих сульфгидрильную группу, таких как клопидогрел или α -липоевая кислота, которая также содержит серу, может вызвать инсулиновый аутоиммунный синдром. Предполагается, что сульфгидрильная группа разрушает дисульфидную связь инсулина, увеличивая ее иммуногенность [6].

Лечение инсулином

В настоящее время единственным радикальным методом лечения инсулином ПЖ является хирургический, а именно энуклеация опухоли или резекция части железы, поэтому важна точная локализация опухоли до или во время операции. Операция в подавляющем большинстве случаев обеспечивает полное излечение. Однако это должно выполняться только тогда, когда диагноз установлен, и только хирургом, который имеет опыт в хирургии ПЖ. Инсулиномы обычно удаляются путем энуклеации опухоли, редко опухоли в головке ПЖ требуют панкреатодуоденэктомии. Доказано, что лапароскопическая или роботизированная энуклеация инсулиномы возможна, особенно если поражение визуализируется до операции на КТ или УЗИ [1, 11]. Когда гипогликемию можно контролировать только с помощью диеты или небольших, хорошо переносимых доз диазоксида, и/или когда состояние здоровья пациента значительно повышает риск хирургического вмешательства, может быть рассмотрено только медикаментозное лечение. Консервативная тактика при доброкачественных инсулиномах включает в себя изменение рациона питания с включением легких углеводов или нерафинированных углеводов, которые дают так часто, как требуется для предотвращения гипогликемии. Нередко пациенты могут избежать симптомов гипогликемии в течение различных периодов времени, сокращая количество часов между приемами пищи. Для некоторых достаточно дополнительного питания перед сном (в 23:00); для других необходим перекус в середине утра, в середине дня и/или ночью в 3:00. Как правило, предпочтительны более медленно усваиваемые формы углеводов (например, крахмалы, хлеб, картофель, рис). Во время эпизодов гипогликемии для их купирования используются легкоусвояемые углеводы быстро (например, фруктовые соки с добавлением глюкозы или сахарозы) [1].

Осложнения и прогноз

Осложнения, связанные с инсулиномой, включают стойкую гипогликемию, вызывающую нарушения повседневной деятельности, необратимые нейрокогнитивные нарушения и смерть. У пациентов с инсулиномой 10-летняя выживаемость

составляет 88% после успешного хирургического удаления, 87,5% пациентов излечиваются (без симптомов не менее 6 мес.) после операции. По некоторым данным, 10-летняя выживаемость при злокачественных инсулиномах составляет 29% после успешного хирургического лечения. Пациенты с синдромом МЭН-1 или со злокачественными инсулиномами имеют более высокую частоту неудачных первоначальных операций или рецидивов заболевания. Частота рецидивов среди пациентов с МЭН-1 составляет около 21% в течение 10 и 20 лет, в то время как у пациентов без МЭН-1 сообщается о 5% рецидивов в течение 10 лет и 7% рецидивов — в течение 20 лет [13].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 73 года, поступила в ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России (г. Омск) с жалобами на слабость, головокружение, эпизоды потери сознания, сонливость.

Считает себя больной с июня 2022 г., когда на фоне относительного здоровья стала отмечать эпизоды выраженной общей слабости, головокружения, появление которых объясняла пропуском приема пищи (примерно 6-часовое голодание), а полное устранение связывала с приемом пищи. В связи с этим в течение 1–1,5 мес. пациентка увеличила кратность приема пищи до 5–6 раз в день, на фоне чего отметила постепенное увеличение массы тела. В июле 2022 г. впервые при пропуске приема пищи в обед возник эпизод резкой слабости, нарушения координации движений и потери сознания. Со слов пациентки, очнулась глубоким вечером, расценив время суток как раннее утро. В связи с указанными жалобами пациентка обратилась за медицинской помощью амбулаторно, была консультирована неврологом, обследована (включая МРТ головного мозга). Ввиду отсутствия данных за неврологическую патологию было рекомендовано наблюдение и обследование у терапевта, чем пациентка пренебрегла. Через несколько недель пациентка была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи, вызванной соседями по подъезду, которые обнаружили пациентку стоящей на улице босиком, не ориентирующейся в месте пребывания и плохо поддерживающей контакт. По данным медицинской документации, была впервые зарегистрирована гипогликемия с уровнем глюкозы крови $<1,1$ ммоль/л. По лабораторным данным, в стационаре отмечалось колебание уровня глюкозы от 1,7 до 6,6 ммоль/л. Была проведена МСКТ органов брюшной полости, выявлено образование тела ПЖ. От оперативного лечения пациентка отказалась и была выписана с рекомендациями соблюдения дробного режима питания и разъяснениями способов выявления и купирования гипогликемии. В дальнейшем Н. периодически отмечала эпизоды легких симптомных вероятных гипогликемий, которые купировала приемом углеводов, уровень гликемии при этом не определяла. Через 1 мес. пациентка самостоятельно обратилась для проведения планового хирургического лечения в ФГБУЗ ЗСМЦ ФМБА России.

Из анамнеза жизни: отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям (у отца и деда по линии отца — рак желудка), ранний климакс (в 39 лет), артериальная гипертензия (в течение 20 лет; максимальное артериальное давление (АД) 160/100 мм рт. ст., адаптированное АД 130/80 мм рт. ст.; постоянный прием в течение 3 лет гипотензивной терапии: индапамид 1,5 мг, торасемид 5 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 100 мг/сут. При физикальном осмотре

состояние пациентки расценено как удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Из особенностей клинического статуса: избыточное питание, рост 154 см, масса тела 106,3 кг (индекс массы тела 46,2 кг/м²), кожные покровы умеренной влажности, гиперпигментация кожи в области естественных складок (черный акантоз), липома в области верхней трети спины около 10 см в диаметре; АД 120/80 мм рт. ст.; живот правильной формы, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, отеков нет. При лабораторном обследовании в общем анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови, коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. При определении гликемического профиля (глюкоза плазмы капиллярной крови) выявлялась тенденция к низконормальной гликемии, эпизод биохимической бессимптомной гипогликемии (табл. 5).

При проведении МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением (ультравист 370–100 мл) в задневерхних отделах тела ПЖ выявлено очаговое образование с довольно четкими ровными контурами, незначительно выступающее за наружный контур железы, не вызывающее обструкцию вирсунгова протока, примерными размерами до 23,5×20×20 мм. Образование изо-денсно паренхиме железы в нативную фазу (до 35 единиц

Таблица 5. Показатели глюкозы крови у пациентки в течение суток, ммоль/л

Время	Дата исследования				
	22.09.22	23.09.22	24.09.22	25.09.22	26.09.22
08:00	4,7	5,3	3,9	4,5	4,7
11:00	5,3	5,1	4,1	5,8	4,4
16:00	4,7	3,7	3,6	5,3	4,5
20:00	4,0	3,2	-	-	-

Хаунсфилда (НУ)), однородной структуры, при внутривенном усилении равномерно накапливало контрастный препарат с пиком контрастирования в артериальную фазу (до 132–140 НУ); в портальную фазу образование выглядело несколько гиперденсным (110–116 НУ); в отсроченную фазу образование нивелировалось. Перифокально ткань ПЖ не изменена, парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована (рис. 1).

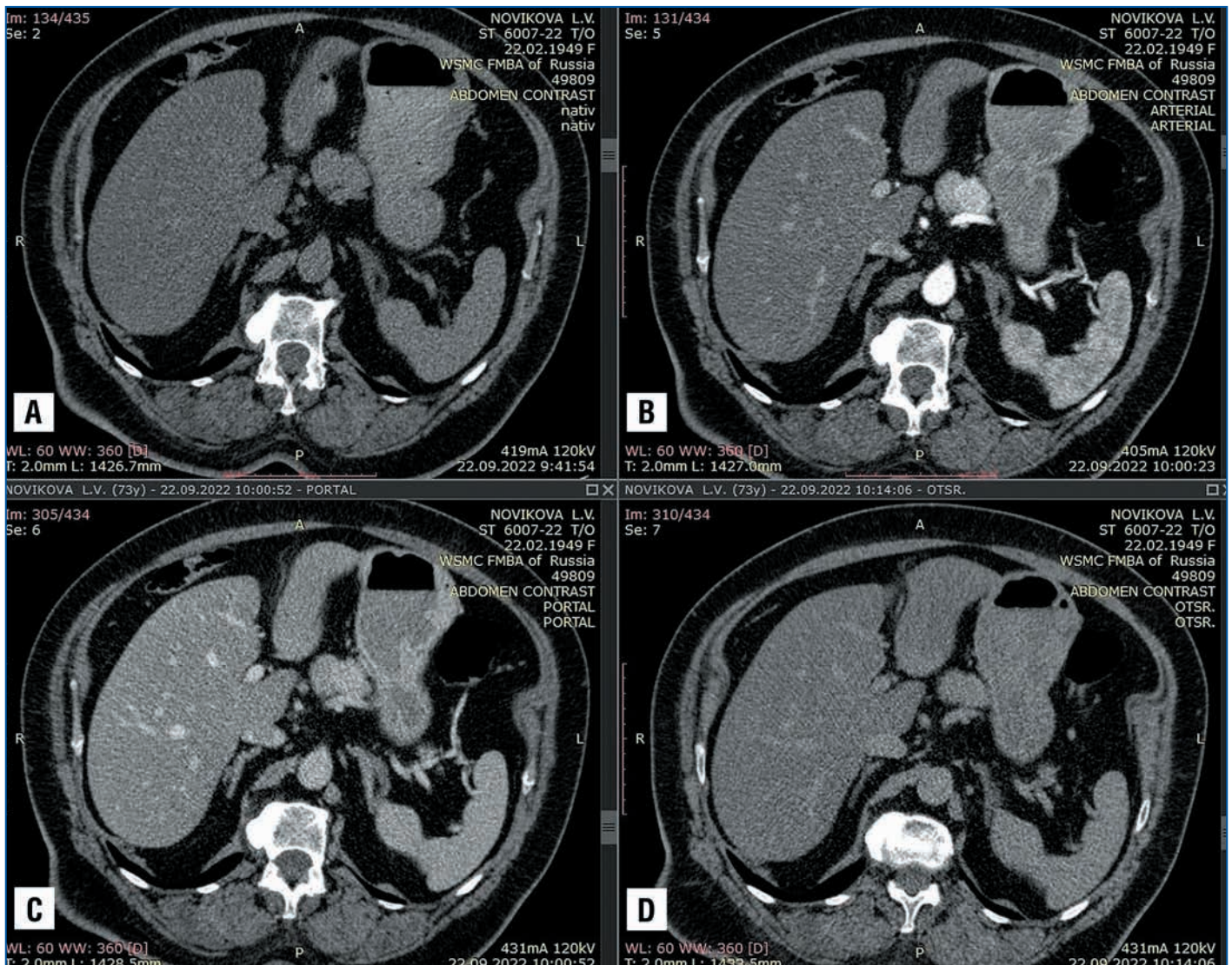


Рис. 1. Данные МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением. Аксиальная проекция: нативная (А), артериальная (В), портальная (С), отсроченная (D) фазы

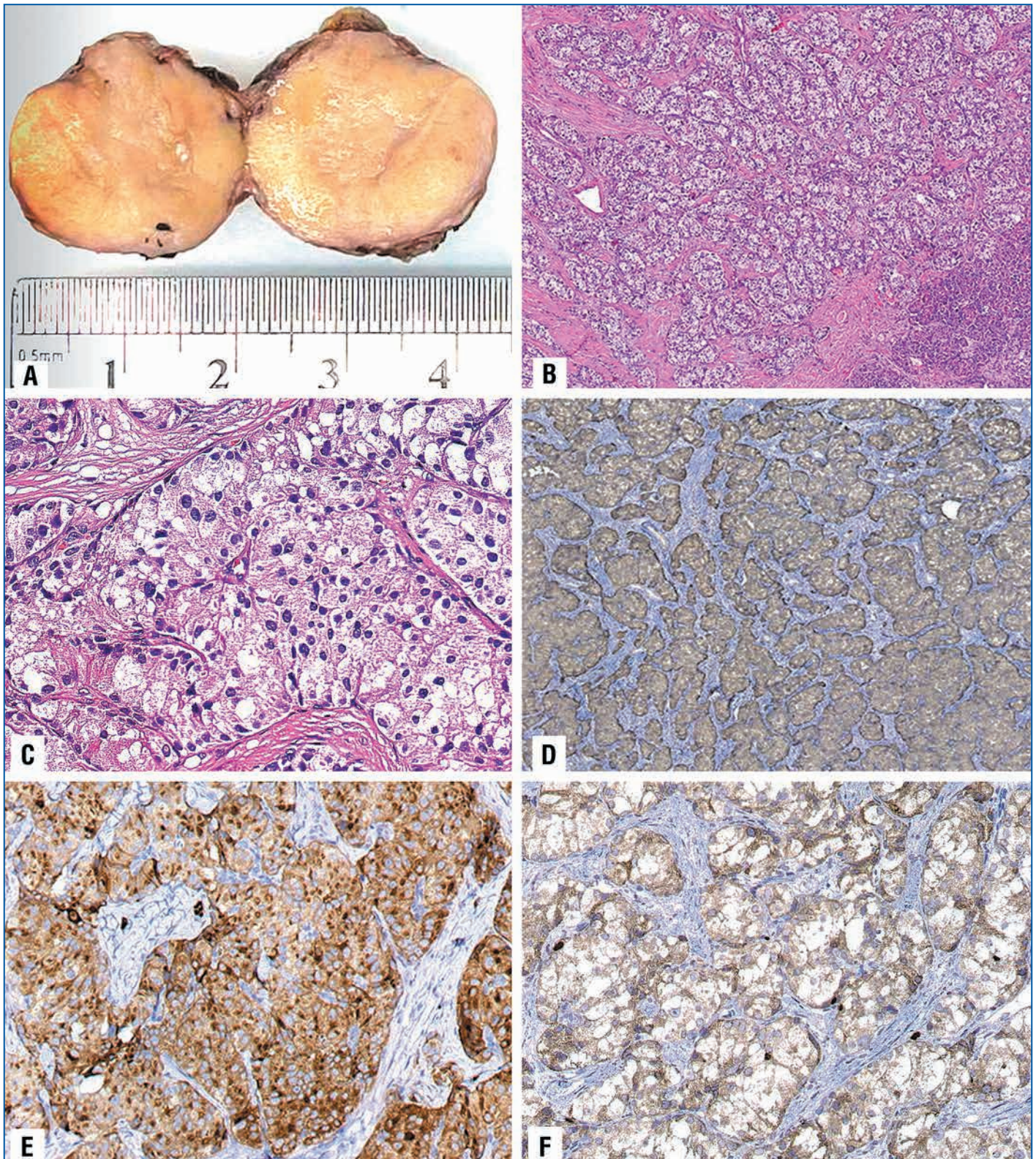


Рис. 2. Макро- и микроскопическая картина опухоли: А — общий вид опухоли на разрезе; В — трабекулярно-солидный тип строения опухоли; С — опухолевые комплексы, состоящие из монотипных клеток, разделены соединительноткан-ными гиалинизированными тяжами; D — экспрессия соматостатина опухолевыми клетками; E — экспрессия хромогранина А опухолевыми клетками; F — экспрессия маркера пролиферации Ki-67 — отдельные позитивно окрашенные ядра клеток. В, С — окраска гематоксилином и эозином, D–F — иммуногистохимическая реакция; В, D, F — $\times 100$; С, E — $\times 200$

С учетом неопределенных клинико-лабораторных дан-ных была проведена проба с голоданием, во время которой у пациентки проявилась симптоматика гипогликемии (рез-кая слабость, потливость, головокружение, нарушение соз-нания) в течение первых 3 ч пробы, уровень глюкозы сни-

зился до 2,5 ммоль/л. Результаты оценки уровня гормонов крови во время гипогликемии: инсулин 406 мЕд/мл (норма 2,3–28,4 мЕд/мл), С-пептид 17,1 нг/мл (норма 0,78–5,19 нг/мл), СА 19–9 2,0 МЕ/мл (норма 0–37 МЕ/мл), проинсу-лин 147,6 пмоль/мл (норма 0,7–4,3 пмоль/мл).

На основании анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных был установлен диагноз инсулиномы. Пациентке проведено оперативное лечение — атипичная резекция ПЖ. Удаленная опухоль была представлена хорошо отграниченным образованием округлой формы диаметром 2,2 см плотноэластической однородной консистенции, на разрезе поверхность имела желто-белый цвет (рис. 2А). При морфологическом исследовании (рис. 2В, С) опухоль имела трабекулярно-гнездный тип строения. Комплексы клеток разделены тяжами гиалинизированной стромы, опухолевые клетки мноморфные, цилиндрической и кубической формы с обильной светлой эозинофильной цитоплазмой, с центрально расположенными округлыми ядрами и зернистым хроматином (крупно- и мелкозернистый хроматин по типу «соли и перца»). Картин митозов нет. Окончательная верификация проводилась иммуногистохимическим методом, согласно которому в опухолевых клетках определялась выраженная экспрессия нейроэндокринных маркеров: маркер мелких везикул — синаптофизин, маркер плотных секреторных гранул — хромогранин А, нейронспецифическая енолаза. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 составляла не более 3% (рис. 2D–F). Таким образом, морфологическая картина соответствовала высокодифференцированной ПанНЭО, G1, 8240/3.

В послеоперационном периоде эпизодов гипогликемий зарегистрировано не было, состояние пациентки было удовлетворительным. На этапе последующего амбулаторного наблюдения эпизодов гипогликемии не отмечалось, уровень глюкозы крови натощак варьировал от 7,4 до 9,6 ммоль/л, на основании чего был верифицирован сахарный диабет 2 типа. Пациентка соблюдает соответствующие рекомендации по модификации образа жизни, получает сахароснижающую терапию (метформин пролонгированного действия 1,5 г/сут), наблюдается у эндокринолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классические клинические проявления доброкачественной инсулиномы, информативность основных лабораторно-инструментальных методов диагностического поиска, включая типичные результаты пробы с голо-

данием, первого этапа визуализации (МСКТ-позитивная инсулинома) и иммуногистохимического исследования, в также эффективность оперативного лечения как метода выбора терапии солитарных доброкачественных инсулином. В клиническом наблюдении обращает на себя внимание тот факт, что органический гиперинсулинизм маскировал клинические проявления сахарного диабета 2 типа у пациентки с факторами риска последнего (возраст ≥ 45 лет, ожирение, низкая физическая активность, артериальная гипертензия).

Литература

1. Ambrosini V., Kunikowska J., Baudin E. et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021;146:56–73. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.008.
2. De Herder W.W., Zandee W.T., Hofland J. Insulinoma. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905215.
3. Svensson E., Muth A., Hedenström P. et al. The incidence of insulinoma in Western Sweden between 2002 and 2019. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(4):434–440. DOI: 10.20524/aog.2022.0707.
4. Sada A., Glasgow A.E., Vella A. et al. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World J Surg*. 2020;44(7):2288–2294. DOI: 10.1007/s00268-020-05445-x.
5. Моргошья Т.Ш. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: от теории к практическим рекомендациям. *Педиатр*. 2018;9(1):90–99. [Morgoshia T.Sh. Neuroendocrine tumors of the pancreas: from theory to practical recommendations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):90–99 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PED9190-99.
6. Bansal N., Weinstock R.S. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 27099902.
7. Refardt J., Hofland J., Wild D., Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(12):143. DOI: 10.1007/s11912-021-01139-2.
8. Luo Y., Chen X. Imaging of Insulinoma by Targeting Glucagonlike Peptide-1 Receptor. *PET Clin*. 2021;16(2):205–217. DOI: 10.1016/j.cpet.2020.12.008.
9. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Endocrinology. National leadership. Ed. Dedova I.I., Melnichenko G.A. 2nd ed., reprint. and add. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.)].
10. Elshimy G., Techathaveewat P., Alsayed M. et al. R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019;11(8):e5449. DOI: 10.7759/cureus.5449.
11. Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. и др. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):471–483. [Kim E.I., Ershova E.V., Mazurina N.V. et al. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):471–483 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12785.
12. De Castro T., Beier C., Terkamp C. et al. Insulinautoimmunsyndrom: Eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der Hypoglykämie [Insulin autoimmune syndrome: A rare, but important differential diagnosis of hypoglycemia]. *Internist (Berl)*. 2022;63(2):217–220 (in German). DOI: 10.1007/s00108-021-01180-0.
13. Zhuo F., Anastasopoulou C. Insulinoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31335019.