

# Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика

© А.С. Хачимова<sup>1</sup>, Т.А. Каронова<sup>1,2</sup>, У.А. Шой<sup>1</sup>, А.Г. Яневская<sup>1</sup>, Е.Н. Гринева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Инсулинома является наиболее распространенной функционирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, происходящей из  $\beta$ -клеток, которая характеризуется неконтролируемой продукцией инсулина и в редких случаях ассоциируется с синдромом МЭН 1-го типа. Диагностика и лечение инсулином являются сложной задачей в практике врача-эндокринолога.

**Цель исследования** — определить на основании ретроспективного анализа оптимальные диагностические и лечебные подходы у больных органическим гиперинсулинизмом.

**Материал и методы.** Из историй болезни 72 пациентов, поступивших с подозрением на органический гиперинсулинизм, в анализ были включены истории болезни 32 больных с подтвержденным диагнозом. В ходе исследования проанализированы данные анамнеза, объективного, лабораторного, инструментального обследований, методы и результаты проведенного лечения.

**Результаты.** Диагноз органического гиперинсулинизма подтвержден у 32 больных. В ходе теста с 72-часовым голоданием в 100% случаев гипогликемия возникла в первые 48 ч. В 50% случаев размер образования поджелудочной железы превышал 1,4 см. Выявлена обратная корреляция между размером образования и уровнем глюкозы плазмы на фоне гипогликемии ( $r=-0,45$ ;  $p=0,02$ ). Оперативное лечение было проведено 30 больным: энуклеация инсулиномы выполнена в 12 (40%) случаях, дистальная резекция поджелудочной железы — в 18 (60%). Наличие инсулиномы подтверждено у 27 (90%) больных, у 3 больных по данным гистологического исследования установлен диагноз неэпидидиобластоз. Выписка больных из стационара осуществлялась на 11—30-е сутки после операции. У 12 (40%) пациентов выявлены послеоперационные осложнения, в остальных случаях послеоперационный период протекал без осложнений, и длительность госпитализации составляла  $13,0 \pm 1,4$  дня.

**Заключение.** Данные проведенного исследования подтверждают, что для успешного ведения (диагностика и лечение) больных с эндогенным гиперинсулинизмом необходим комплексный командный подход, включающий проведение пробы с голоданием, применение современных методов визуализации и использование высокотехнологичных способов лечения.

**Ключевые слова:** инсулинома, гипогликемия, тест с 72-часовым голоданием.

## Insulinoma: diagnostic features and treatment management

© Liana S. Khacimova<sup>1</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>1,2</sup>, Uliana A. Tsoy<sup>1</sup>, Liubov G. Ianevskaya<sup>1</sup>, Elena N. Grineva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

**Background.** Insulinoma is the most common functional pancreatic neuroendocrine tumor originating from  $\beta$ -cells, with unregulated insulin production and rarely associated with MEN-I syndrome. Diagnosis and treatment of insulinoma are a challenge in the practice of endocrinologist.

**Aim.** To determine on the basis of retrospective analysis the optimal approaches to the management of patients with organic hyperinsulinism.

**Material and methods.** Medical records of 72 patients admitted with suspected organic hyperinsulinism had been screened and medical histories of patients with a confirmed diagnosis of organic hyperinsulinism were included into the analysis. Anamnesis, results of objective, laboratory and instrumental examinations, methods and results of the treatment were analyzed.

**Results.** The diagnosis of insulinoma was confirmed in thirty two cases. Hypoglycemia was achieved within the first 48 hours after the start of the 72-hour fasting test in 100% of cases. Study results showed that in 50% of cases the size of the pancreatic neoplasm was more than 1.4 cm. Inverse correlation between tumor size and plasma glucose concentration at the time of hypoglycemia was found ( $r=-0,45$ ;  $p=0,02$ ). Surgical treatment was carried out in thirty out of 32 patients. Surgical enucleation of insulinoma was performed in 12 (40%) cases, distal pancreatectomy — in 18 (60%). Insulinoma was confirmed in 27 cases, while in three patients diagnosis of non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia («nesidioblastosis») was established according to histological findings. Positive clinical result was achieved after all surgeries. In postoperative period patients were discharged within 11—30 days. Patients without post-operative complications were discharged  $13.0 \pm 1.4$  days after surgery. Twelve (40%) patients developed post-operative complications. The duration of hospital stay in these cases was significantly longer  $20.1 \pm 1.9$  ( $p<0,01$ ).

**Conclusion.** Obtained data confirmed that comprehensive approach including 72-hours fasting test, use of modern imaging techniques and application of high-tech treatment methods, is crucial for successful diagnosis and treatment of insulinoma.

**Keywords:** insulinoma, hypoglycemia, 72-hour fast test.

Инсулинома является наиболее распространенной функционирующей нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы, которая происходит из  $\beta$ -клеток и характеризуется неконтролируемой продукцией инсулина. Частота новых случаев инсули-

ном составляет в среднем 1—4 на 1 млн в год [1—3]. Инсулиномы могут развиваться у больных разных возрастных групп, однако пик заболеваемости приходится на пятое десятилетие жизни, несколько чаще встречаются у женщин, в 10% случаев носят

множественный характер, менее чем в 10% случаях являются злокачественными, а в 5—10% случаев ассоциированы с синдромом МЭН I типа. Инсулиномы в большинстве случаев поддаются хирургическому лечению [4—10].

Клинические проявления инсулином обусловлены автономной избыточной секрецией инсулина, т.е. отсутствием адекватного снижения уровня инсулина в ответ на гипергликемию [5—8, 12]. В большинстве случаев в клинической картине доминируют проявления нейрогликопении в виде неврологической симптоматики (головокружение, головная боль, амнезия, спутанность сознания, дезориентация), визуальных нарушений (диплопия или расплывчатость контуров предметов) поведенческих расстройств, и, возможно, гипогликемической комы [6, 12]. В клинической картине гипогликемических состояний выделяют симптомы избыточной секреции катехоламинов: потливость, тремор, дрожь, раздражительность, слабость, чувство голода, тошнота, ощущение жара и страха [6, 7, 12—14]. Довольно часто незначительная выраженность симптомов гипогликемии и их разнообразие приводят к диагностическим ошибкам и, как следствие, к неправильному лечению. Так, больные с органическим гиперинсулинизмом нередко длительно и безуспешно лечатся у разных специалистов [5, 15—17]. По данным К. Kaczirek и В. Niederle [18], ошибочные диагнозы устанавливаются у  $\frac{3}{4}$  больных инсулиномами. Наиболее часто среди ошибочных диагнозов встречались эпилепсия (34%), опухоль головного мозга (15%), вегетососудистая дистония (11%), дизэнцефальный синдром (9%), а также психозы и неврастения (3%) [18]. Считается, что инсулиномы в течение 1-го года диагностируются менее чем у 10% больных; правильный диагноз устанавливают в основном при длительности заболевания около 3 лет [4—7, 12, 14, 19]. Таким образом, диагностика и лечение инсулином являются сложной задачей в практике врача-эндокринолога.

Цель настоящего исследования — определение оптимальных подходов к диагностике и лечению больных органическим гиперинсулинизмом на основании ретроспективного анализа.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование историй болезни пациентов, поступивших в МИЦ им. В.А. Алмазова МЗ России с подозрением на органический гиперинсулинизм в период с 2009 по 2016 г.

### Критерии соответствия

Были отобраны истории болезни 72 пациентов, поступивших в МИЦ им. В.А. Алмазова с подозре-

нием на органический гиперинсулинизм в период с 2009 по 2016 г. В анализ включены данные обследования 32 больных с подтвержденным диагнозом органического гиперинсулинизма в соответствии с клиническими рекомендациями по оценке и ведению взрослых пациентов с гипогликемическими состояниями Эндокринологического общества (2009) [20].

### Условия проведения

Исследование проведено в многопрофильном медицинском учреждении, в состав которого входят отделения эндокринологии, хирургии, функциональной диагностики и которое обладает возможностями проведения высокотехнологических методов обследования и лечения.

### Продолжительность исследования

Отбор историй болезни за период с 2009 по 2016 г. и анализ данных проведен в течение 2016 г.

### Основной исход исследования

В результате проведенного анализа получены данные об особенностях клинического течения, диагностического подхода и хирургического лечения больных с органическим гиперинсулинизмом. Конечными точками исследования являлись данные о клиническом исходе проведенных лечебно-диагностических мероприятий.

### Методы регистрации исходов

В ходе исследования анализировали данные анамнеза, включая время от момента появления первых симптомов до постановки диагноза, результаты объективного, лабораторного, инструментального обследований, методы и результаты проведенного лечения.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 08.02.16, протокол №33-А.

### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* в статистический анализ включены данные всех больных с подтвержденным диагнозом органического гиперинсулинизма.

*Методы статистического анализа данных:* при статистической обработке использовали программу SPSS 17.0RU для Windows. Полученные данные представлены в процентном соотношении или в виде средней  $\pm$  ошибка средней ( $M \pm m$ ). Сравнение количественных параметров осуществлялось с использованием модуля ANOVA. Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился

корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Объектом исследования явились истории болезни 32 больных, у которых диагноз эндогенного гиперинсулинизма был подтвержден результатами пробы с 72-часовым голоданием, проведенной по стандартной методике с определением уровня глюкозы, инсулина плазмы и С-пептида сыворотки натощак при достижении гипогликемического состояния или по окончании теста. Началом голодания считали время последнего приема любой пищи. Больным рекомендовалось по возможности воздержаться от употребления лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм глюкозы. За гипогликемическое состояние, согласно критериям Международного эндокринологического общества (2009), принимали достижение триады Уиппла (симптомы гипогликемии, значение глюкозы плазмы  $\leq 3,0$  ммоль/л, исчезновение симптомов после введения глюкозы) [20]. Диагноз органического гиперинсулинизма считался подтвержденным при наличии следующих критериев: снижение уровня глюкозы плазмы крови до  $\leq 3,0$  ммоль/л; уровень инсулина плазмы  $\geq 3,0$  мкМЕ/мл ( $\geq 18$  пмоль/л) и/или уровень С-пептида сыворотки  $\geq 0,2$  нмоль/л ( $\geq 0,6$  нг/мл) [20]. Дополнительно рассчитывали соотношение концентраций инсулина и глюкозы исходно и на фоне гипогликемии, за норму принимали соотношение  $< 0,3$ .

Определение уровня глюкозы плазмы крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect plus C 2000 («Abbott», США) гексокиназным методом с помощью стандартных наборов («Abbott», США). Концентрации инсулина в плазме и С-пептида в сыворотке оценивали иммунохимическим методом с использованием анализатора Architect plus C 3000 («Abbott», США).

Для топической диагностики были использованы ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе эндоскопическое, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с контрастным усилением.

### Основные результаты исследования

По результатам теста с 72-часовым голоданием органический гиперинсулинизм выявлен у 32 человек (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 20 до 79 лет ( $51,3 \pm 3,0$  года).

Диагноз «инсулинома» в возрасте от 40 до 50 лет установлен 7 (21,9%) больным, в возрасте старше 50

лет — 13 (40,6%). Практически у  $1/3$  (37,5%) больных инсулинома диагностирована в возрасте от 18 до 40 лет (в среднем  $31,5 \pm 1,4$  года). У 1 больного 34 лет инсулинома сочеталась с первичным гиперпаратиреозом и гормонально неактивной микроаденомой гипофиза, что позволило заподозрить синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1).

Анализ анамнестических данных показал, что длительность периода от возникновения первых симптомов гипогликемии до постановки диагноза составляла от 1 мес до 15 лет (в среднем  $3,1 \pm 0,5$  года). Необходимо отметить, что 10 (31,3%) пациентов ранее проходили обследование для исключения эпилепсии или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Из них 7 больным установлен диагноз эпилепсии и назначена специфическая терапия.

В дебюте заболевания частота гипогликемических состояний варьировала от одного до нескольких эпизодов в неделю; с течением времени отмечалось увеличение частоты и тяжести гипогликемии. Кратковременные потери сознания в анамнезе наблюдались у всех больных, а у 2 из них имела место гипогликемическая кома.

Характеристика включенных в исследование больных в зависимости от пола представлена в **табл. 1**.

Как видно из представленных данных в **табл. 1**, соотношение мужчин и женщин составило 1:2. Для мужчин было характерно более раннее начало заболевания и соответственно более ранний возраст постановки диагноза. Количество больных, имеющих ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), а также значения ИМТ у мужчин и женщин не различались ( $p > 0,05$ ).

Проба с голоданием проведена 30 из 32 больных. В ходе 72-часового теста с голоданием гипогликемия в 1-е сутки была зарегистрирована у 26 (86,7%) человек, из них у 21 (70%) — в первые 8 ч от начала пробы; на 2-е сутки — у 4 (13,3 %). Двум пациентам проба не проводилась из-за исходной гипогликемии натощак; в этих случаях пробы крови на С-пептид и инсулин у больных получены на фоне гликемии  $< 3$  ммоль/л. Показатели глюкозы и инсулина плазмы, С-пептида сыворотки исходно и на фоне 72-часового голодания представлены в **табл. 2**.

Результаты корреляционного анализа показали наличие прямой корреляции между ИМТ и базальным уровнем С-пептида ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,02$ ), а также обратной корреляции между уровнями С-пептида и глюкозы во время теста ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,04$ ).

УЗИ органов брюшной полости выполнено всем 32 больным. У 21 (66%) пациента выявлено образование поджелудочной железы. Однако с помощью МСКТ и/или МРТ наличие образования подтверждено лишь у 12 (57%) из этих больных. У 9 больных,

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных в зависимости от пола

| Параметр                                            | Мужчины (n=10) | Женщины (n=22) | p     |
|-----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Возраст, годы                                       | 44,4±5,6       | 53,3±3,8       | >0,05 |
| Возраст начала симптомов, годы                      | 35,9±3,4       | 49,0±3,5       | 0,03  |
| Длительность симптомов до постановки диагноза, годы | 3,8±1,0        | 2,7±0,7        | >0,05 |
| Возраст постановки диагноза, годы                   | 39,1±3,0       | 51,6±3,7       | 0,04  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                              | 29,2±1,7       | 31,9±1,7       | >0,05 |
| Доля больных с ожирением, абс. (%)                  | 4 (40,0)       | 11 (50,0)      | >0,05 |

Таблица 2. Показатели глюкозы и инсулина плазмы, С-пептида сыворотки натощак и на фоне пробы с 72-часовым голоданием

| Показатель                               | Исходные значения | На фоне гипогликемии | p      |
|------------------------------------------|-------------------|----------------------|--------|
| Глюкоза плазмы крови, ммоль/л            | 3,4±0,2           | 2,0±0,1              | <0,001 |
| Инсулин плазмы крови, мкМЕ/мл            | 20,5±2,4          | 19,8±2,5             | >0,05  |
| Соотношение инсулин/глюкоза, мкМЕ/мл/мг% | 0,4±0,1           | 0,6±0,1              | >0,05  |
| С-пептид сыворотки крови, нг/мл          | 4,3±0,4           | 4,6±0,4              | >0,05  |

Таблица 3. Число больных с органическим гиперинсулинизмом и положительными результатами различных методов топической диагностики

| Метод топической диагностики               | Число больных с положительными результатами, абс. (%) |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| УЗИ                                        | 21 (65,6)                                             |
| УЗИ+эндоУЗИ                                | 22 (68,8)                                             |
| УЗИ/эндоУЗИ+МСКТ/МРТ                       | 25 (78,1)                                             |
| УЗИ/эндоУЗИ+МСКТ/МРТ+интраоперационное УЗИ | 27 (90,0)                                             |

Таблица 4. Характеристика больных в зависимости от размера образования поджелудочной железы

| Параметр                                 | Более 1,4 см (n=16) | Менее 1,4 см (n=13) | p     |
|------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Возраст, годы                            | 47,2±4,3            | 57,2±4,4            | >0,05 |
| Женщин, абс. (%)                         | 8 (50)              | 12 (92,3)           | <0,05 |
| Мужчин, абс. (%)                         | 8 (50)              | 1 (7,7)             |       |
| Длительность теста с голоданием, ч       | 7,7±1,9             | 9,3±2,6             | >0,05 |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л                  |                     |                     |       |
| натощак                                  | 3,6±0,2             | 3,4±0,3             | >0,05 |
| при достижении гипогликемии              | 2,0±0,0             | 2,1±0,1             | >0,05 |
| Инсулин плазмы, мкМЕ/мл                  |                     |                     |       |
| натощак                                  | 22,9±3,8            | 17,4±3,3            | >0,05 |
| при достижении гипогликемии              | 18,0±1,8            | 20,3±5,1            | >0,05 |
| Соотношение инсулин/глюкоза, мкМЕ/мл/мг% |                     |                     |       |
| исходно                                  | 0,4±0,1             | 0,4±0,1             | >0,05 |
| при достижении гипогликемии              | 0,5±0,1             | 0,6±0,1             | >0,05 |
| С-пептид сыворотки, нг/мл                |                     |                     |       |
| натощак                                  | 5,5±0,7             | 2,9±0,3             | <0,01 |
| при достижении гипогликемии              | 5,4±0,5             | 3,7±0,5             | 0,01  |

несмотря на наличие биохимических данных за эндогенный гиперинсулинизм, результаты УЗИ и МСКТ/МРТ имели дискордантный характер. Однако при проведении интраоперационного УЗИ у всех пациентов подтверждено наличие образования поджелудочной железы. Из 11 больных с отрицательными результатами трансабдоминального УЗИ у одного человека наличие образования поджелудочной железы доказано при проведении эндо-УЗИ, у 4 — данными МСКТ и/или МРТ, у 3 больных образование найдено только с помощью интраоперационно-

го УЗИ. Из оставшихся 3 пациентов у 2 гистологически установлен диагноз незидиобластоз, у 1 — гиперплазия островков Лангерганса (табл. 3).

Размеры образования поджелудочной железы варьировали от 0,5 до 3 см и в среднем составляли 1,4±0,1 см. Лишь у 5 (15%) больных размер образования не достигал 1,0 см. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от размеров образования: больше и меньше 1,4 см (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа установлена обратная связь между размером образо-

вания и уровнем глюкозы плазмы на фоне гипогликемии ( $r=-0,45$ ;  $p=0,02$ ). Таким образом, чем больше размер образования поджелудочной железы, тем ниже уровень глюкозы плазмы при наступлении гипогликемии. Связи между размерами образования и другими изучаемыми характеристиками обнаружено не было.

Оперативное лечение проведено 30 из 32 больных. Энуклеация инсулиномы выполнена 12 (40%) больным, дистальная резекция поджелудочной железы — 18 (60%). По результатам гистологического исследования у 27 (90%) больных подтвержден диагноз инсулинома, у 2 (7%) больных установлен диагноз незидиобластоз, у 1 (3%) — гиперплазия островков Лангерганса. В раннем послеоперационном периоде клинических признаков гипогликемических состояний не отмечалось.

При анализе послеоперационного периода установлено, что средняя продолжительность госпитализации составила  $16 \pm 1,3$  (11—30) дней. Послеоперационные осложнения выявлены у 12 (40%) пациентов: формирование гематомы или свища в послеоперационном ложе — у 9 (75%), панкреатит и/или парапанкреатит — у 7 (58,3%), реактивный плеврит — у 2 (16,7%), кровотечение из области культи поджелудочной железы — у 1 (8,3%). У 6 (50%) человек наблюдалось более чем одно осложнение. Длительность госпитализации больных с осложнениями в среднем составила  $20,1 \pm 1,9$  дня, тогда как при отсутствии осложнений длительность госпитализации была меньше и в среднем составила  $13,0 \pm 1,4$  дня ( $p < 0,01$ ).

В одном случае (пациентка 79 лет) от оперативного вмешательства было решено воздержаться в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии; начата терапия аналогами соматостатина, которые больная получает до настоящего времени с положительным эффектом (отсутствие эпизодов гипогликемии). Один пациент, перенесший в 1994 г. краевую резекцию поджелудочной железы по поводу органического гиперинсулинизма, с сохраняющимися эпизодами гипогликемии и вновь выявленным (при МСКТ органов брюшной полости) образованием поджелудочной железы от повторного оперативного лечения отказался. На фоне частого дробного питания пациент отмечал урежение эпизодов гипогликемии. Рекомендована терапия аналогами соматостатина.

#### **Нежелательные явления**

Нежелательные явления отсутствовали.

#### **Обсуждение**

##### **Резюме основного результата исследования**

Диагностика и лечение органического гиперинсулинизма у взрослых до настоящего времени оста-

ется одной из наиболее трудных задач в практической эндокринологии. По данным проведенного исследования, многообразие клинических симптомов гипогликемии, дискордантность результатов топической диагностики приводили к поздней верификации заболевания. Соблюдение протокола пробы с голоданием позволило подтвердить диагноз органического гиперинсулинизма в 100% случаев. По нашим данным, комбинированное применение таких методов визуализации, как УЗИ, эндо-УЗИ, МСКТ и МРТ органов брюшной полости, обеспечило выявление образования поджелудочной железы у 78,1% больных. Вместе с тем использование интраоперационного УЗИ позволило установить наличие инсулиномы в 90% случаев. Результаты исследования подтвердили, что у большинства больных причиной эндогенного гиперинсулинизма является инсулинома, однако в редких случаях он может быть обусловлен незидиобластозом. Оперативное вмешательство привело к купированию синдрома гипогликемии во всех проанализированных случаях, что свидетельствует о ведущем значении хирургических методов в лечении больных органическим гиперинсулинизмом. Однако, учитывая положительный эффект терапии аналогами соматостатина, в единичных случаях возможно рассмотрение вопроса о консервативной терапии.

##### **Обсуждение основного результата исследования**

Как известно, инсулиномы считаются достаточно редкими опухолями в структуре различных новообразований, однако они являются наиболее часто встречаемыми нейроэндокринными опухолями [20, 21]. По данным литературы, инсулинома в рамках синдрома МЭН-1 встречается редко (в среднем в 5% случаев) [12]. В нашем исследовании у 1 пациента, кроме инсулиномы, были диагностированы первичный гиперпаратиреоз и гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, что могло указывать на синдром МЭН-1.

Гипогликемические состояния нередко носят различный клинический окрас, что маскирует и затрудняет своевременную постановку диагноза. В нашем исследовании у трети больных в анамнезе проводилось обследование для исключения таких неврологических заболеваний, как эпилепсия или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), и диагноз эпилепсии с последующей специфической терапией имели место у каждого пятого больного. Такая тактика привела к позднему выявлению эндогенного гиперинсулинизма. В среднем длительность от момента возникновения первых симптомов до установления диагноза инсулиномы у больных в нашем исследовании составила  $3,0 \pm 0,5$  года, что согласуется с данными литературы [4—8, 14, 19].

«Золотым стандартом» в диагностике эндогенного гиперинсулинизма считается проведение теста

с 72-часовым голоданием. Однако некоторые авторы предлагают сократить время проведения теста до 48 ч, утверждая, что при такой его продолжительности можно подтвердить наличие органического гиперинсулинизма [4—8, 14, 19, 22—25]. В нашем исследовании гипогликемия в течение 2 сут голодания развилась у всех больных с органическим гиперинсулинизмом; гипогликемическое состояние в 1-е сутки было зарегистрировано в 86,7% случаев. Эти результаты говорят о том, что лишь у немногих больных с инсулиномой гипогликемия на пробе развивается на 3-и сутки; в большинстве случаев достаточно 48 ч [21, 22, 25].

Считается, что к моменту постановки диагноза инсулиномы обычно достигают больших размеров [21]. В нашем исследовании лишь у 15% больных размер образования поджелудочной железы был меньше 1 см, а медиана составила 1,4 см. Традиционно к скрининговым методам визуализации очаговых образований поджелудочной железы относят УЗИ [21]. По данным И.И. Дедова и А.А. Кривко [26], чувствительность УЗИ при диагностике инсулином может достигать 80%, а специфичность — 87%. В нашем исследовании при УЗИ органов брюшной полости образования поджелудочной железы выявлены у 65% больных. Однако результаты УЗИ, как правило, требуют подтверждения данными эндо-УЗИ, МСКТ и МРТ органов брюшной полости [9, 20, 26]. Применение этих методов в нашем исследовании позволило подтвердить или выявить наличие образования поджелудочной железы у 84,4% больных. В некоторых случаях результаты УЗИ и МСКТ/МРТ могут различаться. Таким образом, очевидна необходимость применения как минимум двух методов топической диагностики у больных с инсулиномами. При наличии биохимически подтвержденного органического гиперинсулинизма и отсутствия образования по результатам топической диагностики Международное эндокринологическое об-

щество и Европейское общество по нейроэндокринным опухолям считают возможным проведение оперативного лечения [9, 20, 21]. Такая тактика позволяет обнаружить небольшие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы интраоперационно. По данным литературы, причиной органического гиперинсулинизма у взрослых может быть синдром панкреатогенной гипогликемии, не связанной с наличием инсулиномы (*noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia* — NIPHS) [20, 27]. В нашем исследовании данный диагноз был установлен 3 (10%) больным.

Необходимо отметить, что, несмотря на трудности топической диагностики, инсулиномы относятся к доброкачественным образованиям с хорошим прогнозом [20—23].

### Ограничения исследования

К ограничениям проведенного исследования можно отнести ретроспективный характер и отсутствие данных о долгосрочном наблюдении за больными. Также отсутствие результатов генетического исследования у больного с подозрением на МЭН-1 не позволило в рамках данной работы установить окончательный диагноз.

### Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что для успешного ведения (диагностика и лечение) больных с эндогенным гиперинсулинизмом необходим комплексный командный подход, включающий проведение пробы с голоданием, применение современных методов визуализации и использование высокотехнологичных способов лечения.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.

**Источник финансирования.** Данное исследование выполнено в рамках Государственного задания МЗ №36 на 2015—2017 гг.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):753-781. doi: 10.1016/j.bpg.2005.06.002
2. Chang F, Chandra A, Culora G, et al. Cytologic diagnosis of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a review. *Diagn Cytopathol.* 2006;34(9):649-658. doi: 10.1002/dc.20503
3. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine.* 2007;31(3):238-241. PMID: 17906369
4. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010;37(6):594-618. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.014
5. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469-1492. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047
6. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res.* 2010;153:235-252. doi: 10.1007/978-1-4419-0857-5\_13
7. Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(2):217-227. doi: 10.1586/ee.09.83
8. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-188. doi: 10.1159/000098010
9. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103(2):169-174. doi: 10.1002/jso.21773
10. London JF, Shawker TH, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome: prospective assessment of abdominal US in the localization of gastrinomas. *Radiology.* 1991;178(3):763-767. doi: 10.1148/radiology.178.3.1994415

11. Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, et al. Surgery for benign insulinoma: An international review. *World Journal of Surgery*. 1990;14(3):393-398. doi: 10.1007/bf01658536
12. de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*. 2007;84(3):183-188. doi: 10.1159/000098010
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология., 2-е изд. — М., 2009. — 432 с [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeyev VV. *Endocrinology*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, 2009. 432 p. (In Russ.)].
14. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1105-1121. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.009
15. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986—2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(11):2307-2311. doi: 10.1007/s00125-010-1798-5
16. Patti ME, Goldfine AB. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery--diabetes remission in the extreme? *Diabetologia*. 2010;53(11):2276-2279. doi: 10.1007/s00125-010-1884-8
17. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatic hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1582-1589. doi: 10.1210/jcem.84.5.5645
18. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg*. 2004;28(12):1227-1230. doi: 10.1007/s00268-004-7598-7
19. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39(6):735-752. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168
20. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: 10.1210/jc.2008-1410
21. 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(2):98-119. doi: 10.1159/000335591
22. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010;39(6):713-734. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebaffd
23. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948
24. van Bon AC, Benhadi N, Endert E, et al. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med*. 2009;67(7):274-278. PMID: 19687521
25. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3222-3226. doi: 10.1210/jcem.85.9.6807
26. Дедов И.И., Кривко А.А., Ремизов О.В., и др. Современные методы топической диагностики инсулином. // Проблемы Эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 4-8. [Dedov II, Krivko AA, Remizov OV, et al. The modern methods for topical diagnostics of insulinomas. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):4. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20146014-8
27. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine*. 2016;53(1):47-57. doi: 10.1007/s12020-016-0902-0

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Хацимова Лиана Сергеевна**, научный сотрудник НИЛ Нейроэндокринологии Института Эндокринологии [Liana S. Khacimova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8105-4235>; eLibrary SPIN: 8233-5939; e-mail: [liana.khacimova12345@gmail.com](mailto:liana.khacimova12345@gmail.com)

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., заведующая НИЛ Клинической эндокринологии Института Эндокринологии, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой [Tatiana L. Karonova, MD PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: [karonova@mail.ru](mailto:karonova@mail.ru)

**Цой Ульяна Александровна**, к.м.н., зав. НИЛ Нейроэндокринологии Института эндокринологии [Uliana A. Tsoy, MD PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; eLibrary SPIN: 3294-2857; e-mail: [utsoi@mail.ru](mailto:utsoi@mail.ru)

**Яневская Любовь Геннадьевна**, врач-интерн [Liubov G. Ianevskaia, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2271-8139>; eLibrary SPIN: 1359-2238; e-mail: [fosterthefire@yandex.ru](mailto:fosterthefire@yandex.ru)

**Гринева Елена Николаевна**, д.м.н., директор Института Эндокринологии, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и клиникой [Elena N. Grineva, MD, PhD Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: [grineva\\_e@mail.ru](mailto:grineva_e@mail.ru)

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 12.12.2016. Одобрена к публикации: 16.06.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хацимова Л.С., Каронова Т.Л., Цой У.А., Яневская Л.Г., Гринева Е.Н. Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 212—218. doi: 10.14341/probl2017634212-218

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Khacimova LS, Karonova TL, Tsoy UA, Ianevskaia LG, Grineva EN. Insulinoma: diagnostic features and treatment management. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):212-218. doi: 10.14341/probl2017634212-218