

Гипогликемический синдром (инсулинома): топическая, патоморфологическая и генетическая диагностика, лечение. Обзор литературы (часть 2)

© М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, Н.С. Кузнецов, Н.М. Платонова

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

Инсулинома — наиболее распространенная функционирующая опухоль поджелудочной железы, формирующаяся из β -клеток островков Лангерганса. В ткани опухоли происходят различные молекулярные нарушения, которые приводят к автономной гиперпродукции инсулина и дискоординации его секреции с формированием гипогликемического синдрома — крайне опасного для жизни состояния. В 10% случаев инсулинома бывает злокачественной и в 10% — мультифокальной. В обзоре рассматриваются новые возможности определения точной локализации инсулиномы, в том числе с учетом последних данных об экспрессии различных рецепторов в ткани опухоли. Отражены современные представления о молекулярных и генетических аспектах развития инсулиномы. В частности, освещены данные исследований, посвященных герминальным и соматическим мутациям, а также эпигенетическим нарушениям. Описаны новые биохимические маркеры инсулиномы, которые могут рассматриваться как предикторы рецидива и прогрессирования опухоли, а также применяться с целью дифференциальной диагностики, мониторинга лечения и прогнозирования заболевания. Обсуждается применение противоопухолевых препаратов и оптимальная медикаментозная коррекция гипогликемии при инсулиноме.

Ключевые слова: инсулинома, поджелудочная железа, диагностика, рецепторные аномалии, биохимические маркеры, генетические нарушения, лечение.

The hypoglycemic syndrome (insulinoma): topical, pathomorphological, and genetic diagnostics and treatment (review, part 2)

© Marina Yu. Yukina, Nurana F. Nuralieva, Ekaterina A. Troshina, Nikolay S. Kuznetsov, Nadezhda M. Platonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Insulinoma is the most common functioning tumor of the pancreas. It consists of β -cells of the Langerhans islets. Insulinoma is malignant in 10% of cases and multifocal in 10% of cases. This review discusses the new capabilities for identification of the exact location of insulinoma, in particular given the latest data on expression of different receptors in the tumor tissue. We discuss the modern concept of molecular and genetic aspects of insulinoma development. In particular, we analyze studies on germinal and somatic mutations and epigenetic abnormalities. We describe new biochemical markers of insulinoma, which may be used for differential diagnosis, timely detection of insulinoma recurrence and progression, individual prognosis, and monitoring of treatment. Also, we discuss application of antitumor medications and optimal drug correction of hypoglycemia in insulinoma patients.

Keywords: insulinoma, pancreas, diagnosis, receptor anomalies, biochemical markers, genetic disorders, treatment.

I. Топическая диагностика

Основными задачами инструментальной диагностики инсулиномы являются точное определение локализации опухоли (в частности, по отношению к вирсунгову протоку), стадии онкологического процесса, а также состояния остальной ткани поджелудочной железы. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбельность опухоли, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства.

Проведение визуализирующих исследований инициируется только после лабораторного подтверждения органического гиперинсулинизма. С учетом крайне низкой распространенности эктопической секреции инсулина (менее 1% опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки) поиск инсулиномы должен осуществляться в первую очередь в поджелудочной железе. Кроме того, благодаря хорошей васкуляризации инсулиномы, как и других панкреатических нейроэндокринных опухолей, наилучшая визуализация достигается в артериальную фазу исследования. Благодаря экспрессии в ткани инсулиномы различных рецепторов (к соматостатину,

ГПП1), для топической диагностики возможно применение функциональных исследований [1, 2].

На момент появления клинических симптомов размер инсулиномы обычно не достигает 2 см, что обуславливает сложность ее визуализации (существующие на данный момент методы позволяют выявить инсулиному приблизительно в 75% случаев [3]). Для топической диагностики инсулиномы проводится множество различных визуализирующих исследований, что значительно увеличивает затраты на обследование пациентов. Ввиду отсутствия метода визуализации со 100% чувствительностью и специфичностью [2], существует необходимость выбора наиболее рациональной комбинации топических исследований, а также поиска новых возможностей определения точной локализации инсулиномы.

Рассмотрим основные методы топографической диагностики инсулиномы.

1.1. УЗИ

Абдоминальное УЗИ — это неинвазивный, безопасный, портативный, быстрый, доступный и дешевый метод топической диагностики инсулиномы

[4]. При УЗИ инсулинома, как и другие панкреатические эндокринные опухоли, имеет округлую или овальную форму с четкими контурами и гипоехогенную (по отношению к окружающей паренхиме поджелудочной железы) гетеро- или гомогенную акустическую структуру. Данный метод также позволяет оценить степень васкуляризации опухоли и наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и печени [1, 5].

Однако абдоминальное УЗИ имеет низкий уровень чувствительности (0—66%) [1, 4]. Точность визуализации во многом зависит от размера опухоли, расположения других органов брюшной полости, степени развития подкожной жировой клетчатки пациента [1, 4]. Особенно сложны для визуализации опухоли тела и хвоста поджелудочной железы [1]. Кроме того, точность диагностики в определенной степени зависит от уровня квалификации специалиста, проводящего исследование [1].

УЗИ с контрастированием. Диагностические возможности УЗИ увеличиваются при контрастном усилении — введении контрастных веществ, состоящих из микропузырьков [1, 4]. При оценке фаз контрастного усиления можно выявить характерные для инсулиномы признаки — быстрое накопление и медленное выведение контраста. Данное исследование также позволяет оценить микро- и макроваскуляризацию опухоли (для инсулиномы характерна гиперваскуляризация в раннюю артериальную фазу, которая сохраняется в позднюю фазу) [4].

В исследовании An Lichun и соавт. [4] чувствительность УЗИ с контрастированием составила 89,2%, а при исследовании без контрастирования — 24,3%. Контрастное усиление позволяет, в том числе, выявить опухоли малых размеров. Так, M. D'Onofrio и соавт. [6] сообщили о пациенте с гиперинсулинемической гипогликемией и отрицательными результатами абдоминального УЗИ без контрастного усиления, КТ и МРТ. При этом УЗИ с контрастным усилением диагностировало инсулиному размером около 1 см, что было подтверждено при ангиографии и лапароскопии.

Таким образом, УЗИ с контрастированием, сохраняя все достоинства конвенционального УЗИ, обладает значительно большей диагностической точностью, что позволяет использовать его в качестве исследования первой линии при топографической диагностике инсулиномы [4].

В последнее время широко применяется *эндоскопическое УЗИ* (эндоУЗИ): комбинированный инвазивный метод, который включает эндоскопическое и ультразвуковое исследование. При этом ультразвуковой датчик, который находится на конце эндоскопа, непосредственно контактирует со стенкой кишечника, что обеспечивает высокое пространственное разрешение (с точностью до нескольких миллиметров). Таким образом, метод позволяет

исследовать поджелудочную железу на всем ее протяжении (при перемещении эндоскопа вдоль двенадцатиперстной кишки визуализируются крючковатый отросток, головка и перешеек, а при перемещении по задней стенке желудка — перешеек, тело и хвост). ЭндоУЗИ позволяет идентифицировать опухоль по акустическим характеристикам, с высокой точностью определить ее расположение, в том числе по отношению к сосудам, панкреатическому и желчному протокам. Данный метод дает возможность оценить состояние региональных лимфатических узлов, наличие метастазов и, при необходимости, выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию опухоли [1, 5]. Биопсия при эндоскопическом УЗИ важна для определения степени дифференцировки и градации опухоли и уточнения тактики ведения пациентов с неоперабельными панкреатическими нейроэндокринными опухолями [7]. Также это исследование может проводиться для диагностики несекретирующей эндокринной опухоли, которая обычно выявляется случайно. Однако в диагностике инсулиномы, которая является гормонально-активной опухолью, биопсия имеет ограниченное значение [2, 5].

ЭндоУЗИ — высокочувствительный метод (по некоторым данным, до 93%), который (с учетом интрапанкреатической локализации и, как правило, малых размеров опухоли) является методом выбора при топографической диагностике инсулиномы [5, 8]. При контрастном усилении чувствительность метода в диагностике панкреатических эндокринных опухолей может увеличиться до 95,1% [9]. Однако данное исследование является инвазивным, а при проведении ТАБ имеются риски осложнений (в частности, гастродуоденальной перфорации и панкреатита) [5]. Кроме того, ограничивающими факторами являются стоимость и доступность эндоУЗИ, а также опыт специалиста, проводящего исследование [1].

Требует изучения возможность применения *УЗИ с технологией мультимодальной визуализации S-Fusion* в диагностике инсулиномы. Этот метод позволяет объединять информацию, полученную при УЗИ, с данными КТ или МРТ. Таким образом, синхронизация изображений позволит значительно увеличить диагностическую эффективность исследований.

1.2. МСКТ

МСКТ — доступный и неинвазивный метод визуализирующей диагностики, который позволяет оценить точную анатомическую локализацию опухоли, ее расположение по отношению к другим структурам, наличие метастазов [1]. В типичном случае панкреатические эндокринные опухоли (в частности, инсулинома) визуализируются как гиподенсные образования, которые становятся гипер-

денсными в артериальную фазу и изоденсными по отношению к панкреатической паренхиме в венозную фазу. Так как инсулиномы гиперваскулярные, они лучше всего визуализируются в раннюю артериальную фазу. Образования более 5 см с неоднородной структурой, некрозом и инвазией в лимфатические узлы чаще всего злокачественны [5].

Благодаря техническому совершенствованию (увеличению скорости сканирования, улучшению пространственного разрешения) и накоплению опыта за последние 20 лет, чувствительность МСКТ в диагностике инсулиномы достигла более 80% [1]. С появлением МСКТ с двумя источниками излучения (двухэнергетическая МСКТ) этот показатель увеличился до 95,7%. Сочетание монохроматического изображения и изображения плотности йода увеличивает чувствительность метода [10].

1.3. МРТ

МРТ — неинвазивный и безопасный (без лучевой нагрузки в отличие от КТ) метод визуализирующей диагностики инсулиномы. Последние литературные данные сообщают о чувствительности МРТ более 90% в диагностике инсулиномы [1].

МРТ является такой же чувствительной, как и КТ, в выявлении панкреатических эндокринных опухолей. Нормальная поджелудочная железа имеет гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях. Эндокринные опухоли относительно гипоинтенсивные, округлой или овальной формы и с четкими контурами на T1-взвешенных изображениях. Большинство панкреатических эндокринных опухолей имеют гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. Обычно эндокринные опухоли, не превышающие 2 см в диаметре, гиперинтенсивные и гомогенные в артериальную фазу. Образования большего размера могут иметь гетерогенный кистозный или некротический компонент с гиперваскулярной короной. В случае гетерогенного узла, превышающего 3 см, и подозрения на злокачественную опухоль МРТ дополняется измерением коэффициента диффузии. На диффузно-взвешенных изображениях с низким b-фактором доброкачественные эндокринные опухоли имеют гиперинтенсивный сигнал и высокий коэффициент диффузии. Злокачественные эндокринные опухоли сохраняют гиперинтенсивность на диффузно-взвешенных изображениях с высоким b-фактором при низком коэффициенте диффузии [5].

Недостатками метода являются наличие артефактов движения, низкое соотношение сигнал/шум, слабое контрастирование опухоли в сравнении с нормальной паренхимой. Однако современные МРТ-системы позволяют значительно уменьшить артефакты от движения и дать точную оценку состояния поджелудочной железы как в артериальную,

так и в венозную фазы. В настоящее время МРТ является исследованием второй линии, однако в будущем по мере увеличения числа квалифицированных специалистов, потенциально может занять место КТ [1].

1.4. Инвазивные методы диагностики

Ангиографический метод основан на селективной ангиографии чревного ствола и артерий, снабжающих поджелудочную железу, для выявления гиперваскуляризации опухоли и метастазов. Сообщалось о чувствительности 66% при уровне ложноположительных результатов до 5%. При этом сочетание с КТ существенно не увеличивает диагностическую точность [1].

Раздельная артериальная стимуляция кальцием с печеночным венозным забором и определением инсулина основана на внутриартериальном введении глюконата кальция последовательно в желудочно-двенадцатиперстную, селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии с забором крови из печеночных вен (на 0, 30, 60, 90, 120 и 180 с) и определением уровня инсулина, С-пептида и проинсулина. Повышение концентрации инсулина, определяемого радиоиммунным методом, в период 30—120 с предполагает наличие опухоли в бассейне соответствующей артерии [11]. При использовании современных специфических анализов на инсулин диагностически значимо 5-кратное повышение уровня гормона [5]. В некоторых исследованиях данный метод позволил определить локализацию инсулиномы в 100%. Однако большинство авторов сообщают о чувствительности 55—76% [1]. Раздельная артериальная стимуляция кальцием с печеночным венозным забором является методом выбора при подозрении на незидиобластоз или у пациентов с гипогликемией, перенесших бариатрическую операцию. С целью определения локализации инсулиномы метод может применяться при неоднозначных или отрицательных результатах других визуализирующих исследований [5, 12].

Как ангиография, так и венография зависят от квалификации специалиста и предполагают большой экспертный опыт и практические навыки, исследования следует проводить в специализированных центрах. Недостатками этих методов являются: высокая стоимость, длительность исследования и риски осложнений (печеночная гематома, желчеистечение и кровотечение) [5].

1.5. Методы визуализации с применением радионуклидов

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов (Октреоскан). Октреоскан — меченный индием-111 аналог соматостатина, который связывается избирательно с рецепторами соматостатина 2-го типа. Метод позволяет не только определить лока-

лизацию опухоли, но и прогнозировать возможность таргетной радиотерапии. Диагностическая чувствительность при инсулиномах обычно от 40 до 60%, т.е. ниже чем при других панкреатических опухолях (более 80%). Это обусловлено низкой экспрессией рецепторов 2-го типа и, возможно, ограниченным пространственным разрешением камер, используемых для выявления опухолей [2, 5].

ПЭТ с 18F-FDOPA. Метод основан на концентрации 18F-FDOPA (дигидроксифенилаланин, меченный фтором-18) в тканях, способных к захвату и декарбоксилированию предшественников аминокислот, что характерно для нейроэндокринных опухолей. Успешно применяется при врожденной гиперинсулинемии с целью дифференциальной диагностики локальной формы и диффузного поражения. Однако у взрослых пациентов из-за интенсивного физиологического захвата радионуклидного препарата всей железой диагностическая эффективность снижается, поэтому требуется изучение возможности премедикации карбидопой [5].

ПЭТ с 18F-FDG. 18F-FDG (фтордезоксиглюкоза, меченная фтором-18) — это наиболее широко применяемый радиотрейсер в онкологии. Метод основан на количественном определении захвата и фосфорилирования глюкозы, что косвенно отражает энергетический метаболизм ткани. Однако высококодифференцированные эндокринные опухоли имеют низкий индекс пролиферации и соответственно низкий захват. Более того, при инсулиноме может быть усилен захват мышцами под действием избытка инсулина [5]. Однако ПЭТ с 18F-FDG имеет определенную ценность при агрессивных низкокодифференцированных панкреатических нейроэндокринных карциномах [2].

ПЭТ с 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. В настоящее время активно изучаются возможности применения новых методов ядерной медицины для топографической диагностики инсулиномы. В частности, перспективно использование ПЭТ (ПЭТ-КТ) с аналогами соматостатина, мечеными галием-68 [DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC; 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA); эдотреотид (DOTA-TOC); DOTA-октреотейт (DOTA-TATE); DOTA-1-Nal3-октреотид (DOTA-NOC)]. В настоящее время нет данных о преимуществе какого-либо одного из аналогов [13], однако известно, что первые 2 радиотрейсера обладают высоким сродством к рецепторам соматостатина 2-го типа, а третий — к рецепторам 5-го типа, которые преобладают в ткани инсулиномы [5]. Диагностические возможности значительно увеличиваются при совмещении ПЭТ с КТ [13]. Метод позволяет преодолеть такие недостатки сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов, как низкое пространственное разрешение, высокая стоимость и длительный процесс получения изображе-

ния. Применение аналогов соматостатина, меченных галием-68, продемонстрировало высокую чувствительность (90—98%) и специфичность (92—98%) в диагностике нейроэндокринных опухолей (НЭО). Показано, что ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными галием-68, обладает большей точностью в выявлении высококодифференцированных НЭО, чем КТ, сцинтиграфия рецепторов к соматостатину и ПЭТ/КТ с 18F-FDG и 18F-FDOPA [2, 13]. Применение ПЭТ/КТ позволяет получить информацию об экспрессии рецепторов к соматостатину в клетках НЭО, на основании которой можно судить о степени дифференцировки клеток (опухоли с высоким захватом РФП имеют более высокую степень дифференцировки и с большей вероятностью отвечают на терапию аналогами соматостатина), и определить наиболее эффективный метод воздействия на опухоль (длительность и объем таргетной радионуклидной терапии) [13].

ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с 111In-DTPA-exendin-4. Изучаются методы визуализации, основанные на высокой плотности рецепторов к ГПП-1 в ткани доброкачественной инсулиномы (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с высокоаффинным агонистом ГПП-1, меченым РФП). Так, ОФЭКТ/КТ с 111In-DTPA-эксендином-4 (диэтилентриамин-пентауксусная кислота с эксендином 4, меченная индием-111) имеет большую чувствительность, чем обычные методы (КТ/МРТ) для уточнения предоперационной локализации маленьких инсулином (от 7 мм). У некоторых пациентов данный метод оказался единственным, позволившим выявить опухоль. Однако следует учитывать низкую специфичность (20%) и низкий уровень выявляемости злокачественных инсулином [14]. Зарегистрированные побочные эффекты исследования — тошнота и гипогликемия [15].

При сравнении ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с агонистами ГПП-1 последний метод продемонстрировал большую чувствительность (100% против 79%). Преимуществами ПЭТ/КТ также являются высокое пространственное разрешение, более низкая доза облучения и более короткий период проведения исследования, по сравнению с ОФЭКТ/КТ [13, 16]. Более того, Р. Iglesias и соавт. [17] сообщали об эктопической инсулиноме, выявленной при помощи ПЭТ/КТ с агонистом ГПП-1.

Таким образом, топический алгоритм зависит от стоимости, чувствительности метода, диагностических возможностей лечебного учреждения и экспертного уровня специалистов [2]. Согласно рекомендациям ФЭО, исследованиями первой линии должны быть эндоУЗИ и КТ. При отрицательных результатах или при подозрении на злокачественную опухоль по данным КТ (гетерогенное образование, размеры более 3 см), показано проведение МРТ. Дальнейший алгоритм диагностики включает Октреоскан или ПЭТ с аналогами соматостатина.

Однако наиболее перспективными считаются методы визуализации рецепторов ГПП-1 [5]. В то же время Р. Iglesias и соавт. [17], основываясь на 30-летнем опыте ведения больных с инсулиномами, предлагают в первую очередь проводить неинвазивные исследования, предпочтительно абдоминальную КТ, далее абдоминальную МРТ. При отрицательных результатах возможно выполнение инвазивных методов, предпочтительно эндоУЗИ, далее селективную внутриартериальную стимуляцию кальцием. При отсутствии данных за инсулиному предполагается проведение ПЭТ/КТ с визуализацией рецепторов ГПП-1.

При неэффективности различных инструментальных методов исследования и отсутствии топического диагноза возможно проведение эксплоративной операции с интраоперационным УЗИ [2].

II. Лечение

2.1. Хирургическое лечение

Методом выбора в лечении инсулиномы является оперативное удаление [1]. В большинстве случаев инсулинома имеет солидный и доброкачественный характер, благодаря чему отмечается высокая частота излечения при оперативном вмешательстве (более 90%), при этом рецидивы возникают редко [1, 2, 18]. Стандартное хирургическое вмешательство при спорадической инсулиноме должно включать пальпаторную и ультразвуковую ревизию поджелудочной железы [2, 19]. Интраоперационное УЗИ позволяет подтвердить локализацию инсулиномы (в том числе, определить расстояние до вирсунгова протока) и исключить наличие других изменений, провести коррекцию хирургической тактики при необходимости [2, 17, 19]. Интраоперационно для принятия решения об объеме оперативного вмешательства желательно проведение срочного гистологического исследования опухоли, а сразу после ее удаления определение уровня инсулина и гликемии [2, 19, 20].

Наиболее часто используется лапароскопический доступ [2]. Объем оперативного лечения определяется размером и особенностями расположения инсулиномы. Если опухоль имеет размеры 2–3 см и менее, поверхностно расположена, определяется более чем в 2–3 мм от панкреатического протока и является доброкачественной по данным гистологического исследования, то предпочтительнее выполнение энуклеации [2, 19]. При затруднениях в определении границы между капсулой инсулиномы и окружающей панкреатической паренхимой возрастает риск злокачественности, поэтому показана резекция поджелудочной железы и лимфатических узлов [19]. «Слепая» дистальная резекция, которая рекомендовалась ранее при отсутствии пред- или интраоперационного топического диагноза, в на-

стоящее время почти не применяется [2, 19]. Смертность после оперативного лечения может достигать 30–50%, преимущественно вследствие панкреатической фистулы, кровотечения и сепсиса [19]. Успешное удаление опухоли напрямую зависит от компетентности и опыта хирурга [18].

2.2. Медикаментозное лечение

Дооперационный период после диагностики инсулиномы по разным причинам может затянуться на несколько месяцев. В большинстве случаев с целью профилактики гипогликемии у таких пациентов эффективно частое дробное высокоуглеводное питание, однако некоторым больным не обойтись без медикаментозного лечения. Пациентам с неоперабельной (злокачественная или множественная) инсулиномой показано лечение противоопухолевыми препаратами для замедления прогрессирования онкологического процесса [1].

Диазоксид. Диазоксид относится к периферическим вазодилаторам. Являясь агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов, он вызывает закрытие кальциевых каналов и нарушение секреции инсулина. Лечение начинается с дозы 5 мг/кг, дальнейшая титрация дозы проводится в зависимости от уровня гликемии. Действие препарата развивается в течение 60 мин и длится несколько часов. Основными побочными эффектами являются задержка воды и ионов натрия (отеки), а также гирсутизм. Реже возникают диспепсические расстройства (тошнота, абдоминальные боли); описан один случай синдрома Стивенса—Джонсона [21]. Доза препарата должна быть редуцирована при снижении СКФ [12]. Комбинация диазоксидом с тиазидными диуретиками (например, с хлоротиазидом) значительно усиливает гипергликемический эффект [21].

Аналоги соматостатина. Аналоги соматостатина оказывают свое действие посредством связывания с соответствующими рецепторами (1–5 типов) на клеточной мембране клеток опухоли. Противоопухолевый эффект достигается за счет прямого воздействия на клетки инсулиномы (нарушение выработки аутокринных факторов роста, ингибирование клеточного цикла/роста клетки, индукция апоптоза), а также опосредованно путем модулирования иммунной системы, нарушения секреции трофических и ростовых факторов, ингибирования ангиогенеза.

Для лечения панкреатических НЭО чаще всего применяется октреотид, который с высокой аффинностью связывается с рецепторами 2-го и 5-го типа. Эффективность лечения октреотидом обусловлена именно воздействием на рецепторы к соматостатину 2-го типа [1, 22].

В большинстве случаев препарат назначается в режиме многократных инъекций (в дозе 50–2000 мкг/день), реже — в виде пролонгированных форм. При этом контроль симптомов гипогликемии до-

стигается приблизительно у половины пациентов и не коррелирует с размерами инсулиномы. В редких случаях (при опухолях с низким содержанием рецепторов к соматостатину) назначение аналогов соматостатина может усугубить гипогликемию. При этом препарат воздействует на рецепторы α -клеток, что приводит к подавлению секреции глюкагона [22]. Для прогнозирования эффективности лечения аналогами соматостатина возможно проведение сцинтиграфии (однако данное исследование предопределяет ответ на лечение только в 50% случаев) или теста с октреотидом [21]. Эффективность данной пробы была подтверждена на небольшой группе пациентов в исследовании A. Nakamura и соавт. [22]. Методика проведения теста включает подкожное введение октреотида в дозе 100 мкг с определением уровня инсулина и гликемии исходно и через 1, 2, 4, 6 и 8 ч. Положительный ответ (наличие рецепторов к соматостатину 2-го типа) предполагается при падении уровня инсулина до менее 3 мкЕд/мл и повышении гликемии до более 3 ммоль/л.

Представляется актуальным изучение эффективности нового аналога соматостатина — пасиреотида — в лечении инсулиномы. Пасиреотид с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти рецепторов к соматостатину (1, 2, 3, 5). При применении пасиреотида в дозе 0,6 и 0,9 мг 2 раза в сутки у здоровых добровольцев было отмечено развитие гипергликемии со значительным снижением секреции инсулина и инкретиновых гормонов (ГПП-1 и ГИП). Применение пасиреотида у мышей с инсулиномой в рамках синдрома МЭН 1 продемонстрировало антисекреторную, антипролиферативную и проапоптотическую активность препарата [25]. В литературе [26] описан случай применения пасиреотида у больного со злокачественной инсулиномой. Ежемесячные инъекции пасиреотида ЛАР в дозе 20—40 мг были более эффективны в отношении контроля гликемии, чем ланреотид и эверолимус. Однако данное лечение не оказало антипролиферативного воздействия на опухоль.

Акарбоза. Это препарат из группы ингибиторов α -гликозидаз, который нарушает всасывание глюкозы в кишечнике. Лечение акарбозой может быть эффективным у больных с гиперинсулинизмом с бариатрической операцией в анамнезе. Препарат обычно назначается в дозе 50 мг 3 раза в день в основные приемы пищи [12].

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин). Блокируя кальциевые каналы, эти средства ингибируют глюкозоиндуцированную секрецию инсулина. Верапамил назначается в дозе 80 мг 2 раза в день, нифедипин по 10 мг 3 раза в день [12].

Глюкокортикоиды. Из группы глюкокортикоидов, которые являются контринсулярными гормонами, наиболее часто назначается преднизолон (12,5—25 мг/сут). Иммуносупрессивный эффект

играет дополнительную роль при инсулиновом аутоиммунном синдроме [23].

Ингибиторы сигнального пути mTOR. Клеточный белок mTOR регулирует клеточный рост и пролиферацию, активация mTOR увеличивает синтез инсулина в физиологических условиях. Препараты из этой группы (эверолимус и рапамицин) ингибируют секрецию инсулина и нарушают захват глюкозы мышцами и печеночной тканью. Эверолимус в дозе 5—10 мг/сут эффективно контролирует гипогликемию у пациентов, резистентных к лечению диазоксидом и аналогами соматостатина [21, 24].

Таргетная радионуклидная терапия. У пациентов с неоперабельной опухолью возможно проведение таргетной радионуклидной терапии с использованием аналогов соматостатина, меченных РФП. Необходимо также рассмотреть возможность использования агонистов рецепторов ГПП1 в радиотаргетной терапии инсулиномы [5, 27].

В настоящее время актуальным является поиск новых возможностей для предупреждения гипогликемии и противоопухолевого воздействия при инсулиноме.

III. Патоморфологические исследования

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала позволяет правильно классифицировать опухоль и предположить наличие генетической предрасположенности [28]. Для корректной диагностики необходимы детальное описание макро- и микроскопических характеристик и ИГХ. Гистологическое исследование с гематоксилином и эозином должно дополняться ИГХ на хромогранин А, синаптофизин и инсулин. Обязательно определение как митотического индекса, так и индекса пролиферации Ki-67. ИГХ определение инсулина не является абсолютным критерием диагностики инсулиномы; некоторые опухоли не окрашиваются на инсулин, несмотря на правильный диагноз. Это может быть обусловлено ускоренной экскрецией инсулина из инсулинпродуцирующих опухолевых клеток [2]. При патоморфологическом исследовании обязательно исключение признаков злокачественности опухоли — локальной инвазии, локальных и региональных метастазов. Подозрительны в отношении злокачественности сосудистая эмболия и периневральная инвазия. Предиктором плохого прогноза является высокая степень гистологической градации. Классификация инсулиномы должна осуществляться в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г., TNM, а также критериями гистологической градации, согласно консенсусу ENETS [28].

При выявлении других опухолей или микроаденоматоза необходимо заподозрить генетическую причину заболевания [28].

В настоящее время важной задачей остается идентификация генерального маркера НЭО, являю-

щегося основой для дифференциальной диагностики, своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, а также осуществления индивидуального прогноза и мониторинга лечения. Уровень хромогранина А, который признан универсальным маркером НЭО, зависит от многих факторов, в частности от приема препаратов, состояния функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и иммунной системы. Более того, имеются данные о том, что уровень циркулирующего хромогранина А при инсулиноме повышается незначительно [29, 30], поэтому данный биомаркер ненадежен. Следовательно, для повышения точности диагностики целесообразно исследование комплементарных биохимических маркеров НЭО: хромогранина В, кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта (CART) [31], протеина геного продукта 9,5 (PGP) [32], хромогранинподобного пептида NESP55 [33]. С этой целью необходимо проведение ИГХ исследований ткани инсулиномы, а также идентификация данных маркеров в крови пациентов.

В настоящее время активно проводятся ИГХ исследования по выявлению биомаркеров злокачественной инсулиномы. Такими кандидатами, по данным некоторых исследований, могут являться: молекула клеточной адгезии (ЕpCAM) [34], фактор транскрипции CUX1 [35], альдегиддегидрогеназа А1, потенциалзависимый анионселективный канал 1 [36]. В то же время экспрессия опухолевого белка D52 [36] и рецепторов ГПП1 [14] отмечена в большей степени в доброкачественных инсулиномах.

IV. Молекулярно-генетические и протеомные исследования

В редких случаях инсулинома может возникать в рамках генетических синдромов: преимущественно — МЭН1 (мутация гена *MEN1*), реже — VHL-синдрома (мутация гена *VHL*) [1] и синдрома Бурневилля (или туберозного склероза; мутация гена *TSC1* или *TSC2*) [37]. При подтвержденной инсулиноме показано исследование уровня кальция, а также исключение гиперпролактинемии [1, 3]. Учитывая ассоциацию с VHL-синдромом, необходимо исключить объемные образования почек, центральной нервной системы, а также других новообразований поджелудочной железы [1]. Генетическое тестирование рекомендовано при отягощенном семейном анамнезе и клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов [2].

В настоящее время обсуждается роль соматических мутаций в генах *MEN1* и *VHL* в развитии sporadic инсулиномы. При нарушении экспрессии менина в клетках с мутацией гена *MEN1* включаются механизмы туморогенеза, связанные с активацией циклинзависимой киназы 4 (Cdk4), которая уча-

ствует в клеточном цикле [38], а также с изменением экспрессии факторов транскрипции MAFA и MAFB (белков онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы) и, следовательно, с нарушением баланса дифференцировки/пролиферации β -клеток. Более того, снижение экспрессии менина и MAFA ассоциировано со злокачественной инсулиномой и Ki-67 >2% [39]. Также описано гиперметилирование генов *RASSF1A* [40], *IGF2* [41], *MLH1* [40], гиперметилирование и соматические мутации в генах *p16^{INK4a}*, *p14^{AR}* [42], соматические мутации в гене *K-Ras* [42]. Кроме того, в клетках инсулиномы идентифицирована соматическая мутация в гене *Yin Yang 1*. Изменение связывания одноименного фактора транскрипции с ДНК приводит к усилению экспрессии генов *ADCY1* и *CACNA2D2*, которые кодируют соответственно аденилатциклазу 1 и субъединицу кальциевых каналов, играющих важную роль в секреции инсулина [43].

Проводятся исследования с целью идентификации молекулярных механизмов развития инсулиномы. Так, фактор транскрипции Hes3 регулирует рост, экспрессию генов и секрецию инсулина в клетках инсулиномы мыши [44]. В частности, Hes3 увеличивает экспрессию фактора транскрипции PDX1 в клетках инсулиномы мыши. При этом уменьшение экспрессии PDX1 посредством РНК-интерференции позволяет контролировать секрецию инсулина и уменьшить объем опухоли [45]. Также продемонстрировано усиление экспрессии киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK 3 β) и фосфорилированной формы проапоптотического фактора дифференцировки β -клеток (pHLXB9), как в клетках sporadic инсулином, так и в инсулиномах, ассоциированных с МЭН1 [46]. Кроме того, выявлено увеличение экспрессии молекулы B7-H4 в клетках инсулиномы, что сопровождалось изменением экспрессии инсулина в β -клетках [47]. Актуальным является и исследование белка, связывающего углевод-чувствительный элемент (ChREBP) глюкозозависимого фактора транскрипции, при гиперэкспрессии которого стимулируется пролиферация β -клеток [48]. Nodal (член суперсемейства TGF- β , которое регулирует рост, дифференцировку клеток и апоптоз) индуцирует апоптоз клеток инсулиномы крысы посредством активации подобной рецептору активина киназы-7ALK7 [49]. Согласно данным ряда исследований [50], важную роль в регуляции секреции инсулина в клетках инсулиномы крыс играет мелатонин, который уменьшает синтез и секрецию инсулина, в частности посредством человеческого антигена D (HuD) и белка ко-активатора декэпирования 3 (EDC3).

С учетом потенциальных диагностических и терапевтических возможностей активно изучается экспрессия различных типов рецепторов в ткани инсулиномы, например, к соматостатину (1—5 ти-

пов), ГИП, ГПП1. Существует проблема неравномерного распределения данных рецепторов в ткани инсулиномы. Более того, в некоторых опухолях плотность рецепторов крайне низка или они полностью отсутствуют. Так, в ткани доброкачественной инсулиномы экспрессируются все 3 вида рецепторов (соматостатина, ГИП, ГПП1), тогда как в злокачественной — отсутствуют рецепторы ГИП [51]. При этом рецепторы ГПП1 экспрессируются в большей степени в доброкачественных инсулиномах, чем в злокачественных, тогда как рецепторы соматостатина 2-го типа чаще экспрессируются в злокачественных инсулиномах [14]. Таким образом, гетерогенное распределение рецепторов может обуславливать недостаточную визуализацию и уменьшает успех радиотаргетной терапии [51]. Например, как уже отмечалось, для ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -ДТРА-эксендином-4 характерен низкий уровень выявляемости злокачественных инсулином [15], однако при сравнении с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, первый метод продемонстрировал лучшие результаты [14].

Для получения радионуклидного метода диагностики со 100% чувствительностью предлагается использовать $^{125}\text{Tyr3}$ -октреотид, ^{125}I -ГПП-1(7–36) амид и ^{125}I -ГИП(1–30). При этом было продемон-

стрировано связывание радиолигандов во всех без исключения опухолях [51].

Кроме того, в клетках инсулином была выявлена высокая экспрессия мРНК G-протеин-связанных рецепторов (GPR40 и GPR119), которые обеспечивают секрецию инсулина [52, 53]. Иммуногистохимические исследования выявили увеличение экспрессии рецепторов к сульфонилмочевине 1 и уменьшение экспрессии белка множественной лекарственной устойчивости 1 в клетках инсулином [54].

Таким образом, гипогликемический синдром оказывает существенное влияние на физический и психологический статус пациентов, представляет сложности в диагностике, дифференциальной диагностике и лечении, является актуальной проблемой современной медицины и диктует необходимость проведения исследований, направленных на усовершенствование своевременной диагностики, разработку новых терапевтических мер, изучение генетических аспектов и молекулярных механизмов развития инсулиномы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. McAuley G, Delaney H, Colville J, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039–1050. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.005
2. Бельцевич Д.Г. Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями ЖКТ: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Эндокринная хирургия. — 2012. — Т. 6. — №3. — С. 8–40. [Beltsevich DG. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *Endocrine Surgery*. 2012;6(3):8–40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2306-3513-2012-3-8-40
3. 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
4. An L, Li W, Yao KC, et al. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):675–680. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.014
5. Taieb D, Legmann P, Prat F, et al. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):185–190. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.008
6. D'Onofrio M, Mansueto G, Vadori S, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic detection of small pancreatic insulinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22(4):413–417.
7. Rebours V, Cordova J, Couvelard A, et al. Can pancreatic neuroendocrine tumour biopsy accurately determine pathological characteristics? *Dig Liver Dis*. 2015;47(11):973–977. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.005
8. Старков Ю.Г., Солодинина Е.Н., Егоров А.В. и др. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №10. — С. 37–45. [Starkov IG, Solodinina EN, Egorov AV, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2010;(10):37–45. (In Russ.)]
9. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(6):951–959. doi: 10.1016/j.gie.2009.12.023
10. Lin XZ, Wu ZY, Tao R, et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma—Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2487–2494. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.10.028
11. Won JGS, Tseng H-S, Yang A-H, et al. Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells. *Metabolism*. 2003;52(10):1320–1329. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00200-2
12. Desimone ME, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. [Updated 2016 Mar 25]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dunagan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000–2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
13. Ambrosini V, Nanni C, Fanti S. The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging. *PET Clinics*. 2014;9(3):323–329. doi: 10.1016/j.cpet.2014.03.008
14. Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1073–1078.

doi: 10.2967/jnumed.110.085142

15. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2013;1(2):115-122. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70049-4
16. Antwi K, Fani M, Heye T, et al. Localisation of insulinoma: comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1-R) SPECT/CT, PET/CT and MRI. Preliminary results of a prospective clinical study. *J Nucl Med.* 2015;56(supplement 3):144-144.
17. Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MÁ, et al. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983–2014). *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2015;62(7):306-313. doi: 10.1016/j.endoen.2015.08.006
18. Gama R. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003;56(9):641-646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641
19. Carrère N, Mathonnet M, Mirallié É, et al. Surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):191-195. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.004
20. Carneiro DM, Levi JU, Irvin GL, 3rd. Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery.* 2002;132(6):937-942; discussion 942-933. doi: 10.1067/msy.2002.128481
21. Tabarin A, Goichot B, French Endocrine S. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):196-199. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.009
22. Nakamura A, Mitsuhashi T, Takano Y, et al. Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas. *Endocr J.* 2016;63(2):135-142. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0371
23. Gullo D, Evans JL, Sortino G, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking alpha-lipoic acid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):204-209. doi: 10.1111/cen.12334
24. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-837. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829
25. Quinn TJ, Yuan Z, Adem A, et al. Pasireotide (SOM230) is effective for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) in a multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) conditional knockout mouse model. *Surgery.* 2012;152(6):1068-1077. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.021
26. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens).* 2016;15(2):271-276. doi: 10.14310/horm.2002.1639
27. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005;54 Suppl 4:iv1-iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314
28. Scoazec JY, Couvelard A, Leteurtre E, et al. Pathology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):203-206. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.005
29. Díaz Pérez JÁ, Currás Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinología y Nutrición (English Edition).* 2013;60(7):386-395. doi: 10.1016/j.endoen.2012.10.007
30. Qiao X-W, Qiu L, Chen Y-J, et al. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord.* 2014;14(1). doi: 10.1186/1472-6823-14-64
31. Ramachandran R, Bech P, Murphy KG, et al. Comparison of the utility of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), chromogranin A, and chromogranin B in neuroendocrine tumor diagnosis and assessment of disease progression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1520-1528. doi: 10.1210/jc.2014-3640
32. Tomita T. PGP 9.5 immunocytochemical staining for pancreatic endocrine tumors. *Islets.* 2014;5(3):122-128. doi: 10.4161/isl.25351
33. Jakobsen AM, Ahlman H, Kølby L, et al. NESP55, a novel chromogranin-like peptide, is expressed in endocrine tumours of the pancreas and adrenal medulla but not in ileal carcinoids. *Br J Cancer.* 2003;88(11):1746-1754. doi: 10.1038/sj.bjc.6600924
34. Raffel A, Eisenberger CF, Cupisti K, et al. Increased EpCAM expression in malignant insulinoma: potential clinical implications. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(2):391-398. doi: 10.1530/eje-08-0916
35. Krug S, Kuhnemuth B, Griesmann H, et al. CUX1: a modulator of tumour aggressiveness in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Related Cancer.* 2014;21(6):879-890. doi: 10.1530/erc-14-0152
36. Alkatout I, Friemel J, Sitek B, et al. Novel prognostic markers revealed by a proteomic approach separating benign from malignant insulinomas. *Mod Pathol.* 2014;28(1):69-79. doi: 10.1038/modpathol.2014.82
37. Minnetti M, Grossman A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):115-127. doi: 10.1016/j.beem.2015.09.007
38. Gillam MP, Nimbalkar D, Sun L, et al. MEN1 tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires Cdk4 but not Cdk2. *Oncogene.* 2015;34(7):932-938. doi: 10.1038/onc.2014.3
39. Hamze Z, Vercherat C, Bernigaud-Lacheretz A, et al. Altered MENIN expression disrupts the MAFA differentiation pathway in insulinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(6):833-848. doi: 10.1530/ERC-13-0164
40. Karpathakis A, Dibra H, Thirlwell C. Neuroendocrine tumours: cracking the epigenetic code. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(3):R65-R82. doi: 10.1530/ERC-12-0338
41. Dejeux E, Olaso R, Dousset B, et al. Hypermethylation of the IGF2 differentially methylated region 2 is a specific event in insulinomas leading to loss-of-imprinting and overexpression. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(3):939-952. doi: 10.1677/ERC-08-0331
42. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):1-14. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.001
43. Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, et al. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(13):4062-4067. doi: 10.1073/pnas.1503696112
44. Masjkur J, Arps-Forker C, Poser SW, et al. Hes3 is expressed in the adult pancreatic islet and regulates gene expression, cell growth, and insulin release. *J Biol Chem.* 2014;289(51):35503-35516. doi: 10.1074/jbc.M114.590687
45. Liu SH, Rao DD, Nemunaitis J, et al. PDX-1 is a therapeutic target for pancreatic cancer, insulinoma and islet neoplasia using a novel RNA interference platform. *PLoS One.* 2012;7(8):e40452. doi: 10.1371/journal.pone.0040452
46. Desai SS, Modali SD, Parekh VI, et al. GSK-3beta protein phosphorylates and stabilizes HLXB9 protein in insulinoma cells to form a targetable mechanism of controlling insulinoma cell proliferation. *J Biol Chem.* 2014;289(9):5386-5398. doi: 10.1074/jbc.M113.533612
47. Cheung SS, Ou D, Metzger DL, et al. B7-H4 expression in normal and diseased human islet beta cells. *Pancreas.* 2014;43(1):128-134. doi: 10.1097/MPA.0b013e31829695d2
48. Metukuri MR, Zhang P, Basantani MK, et al. ChREBP mediates glucose-stimulated pancreatic beta-cell proliferation. *Diabetes.* 2012;61(8):2004-2015. doi: 10.2337/db11-0802
49. Zhao F, Huang F, Tang M, et al. Nodal induces apoptosis through activation of the ALK7 signaling pathway in pancreatic INS-1 beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(1):E132-E143. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2012

50. Kim HS, Han TY, Yoo YM. Melatonin-Mediated Intracellular Insulin during 2-deoxy-d-glucose treatment is reduced through autophagy and EDC3 protein in insulinoma INS-1E cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2594703. doi: 10.1155/2016/2594703
51. Reubi JC, Waser B. Triple-peptide receptor targeting in vitro allows detection of all tested gut and bronchial NETs. *J Nucl Med*. 2015;56(4):613-615. doi: 10.2967/jnumed.114.153189
52. Tomita T, Masuzaki H, Noguchi M, et al. GPR40 gene expression in human pancreas and insulinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(4):1788-1790. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.10.161
53. Odori S, Hosoda K, Tomita T, et al. GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its islet-gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. *Metabolism*. 2013;62(1):70-78. doi: 10.1016/j.metabol.2012.06.010
54. Li C-J, Zhou H-L, Li J, et al. Roles of sulfonylurea receptor 1 and multidrug resistance protein 1 in modulating insulin secretion in human insulinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2011;10(1):88-94. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60013-1

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7(495)668-2073; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN-код: 7373-2602; e-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; eLibrary SPIN: 8412-1098; e-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.01.2017. Одобрена к публикации: 14.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): топическая, патоморфологическая и генетическая диагностика, лечение. Обзор литературы (часть 2) // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 346—355. doi: 10.14341/probl2017635346-355

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): topical, pathomorphological, and genetic diagnostics and treatment (review, part 2). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):346-355. doi: 10.14341/probl2017635346-355

Читайте в следующем номере:

- Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1-3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NG5
- Роль почек в гомеостазе глюкозы
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза