

Архитектоника клинических, гормональных и инструментальных методов диагностики инсулиномы и возможности ее лечения

А. Б. Молчанов, А. Г. Антипенко, О. В. Епифанцева, О. В. Цыганкова, С. С. Байрамова

Резюме. Гипогликемии не только значительно снижают качество жизни пациентов, но и относятся к жизнеугрожающим состояниям. При развитии клинико-лабораторных признаков гипогликемии, независимо от наличия или отсутствия углеводных нарушений, необходимо уточнить этиологию ее появления. Одной из причин спонтанных гипогликемий, возникающих преимущественно натощак, является инсулинома – нейроэндокринная опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса, неконтролируемо секретирующая инсулин, которая в 5-10% случаев является злокачественной. Золотым стандартом обследования считается проба с 72-часовым голоданием, во время которой подтверждается характерный симптомокомплекс – триада Уиппла. В настоящее время имеется большой арсенал методов визуализации, включая сцинтиграфию, позитронно-эмиссионную/компьютерную томографию, инвазивные методы диагностики. Хирургическое лечение должно проводиться при подтверждении диагноза, даже если опухоль не удалось визуализировать дооперационно. Для контроля симптомов злокачественной инсулиномы используются аналоги соматостатина короткого и длительного действия, как патогенетическое лечение применяются интерферон альфа, химиотерапия. При метастазировании в печень возможно проведение циторедуктивных вмешательств (радиочастотная абляция, эмболизация и химиоэмболизация печеночных артерий). Ведутся исследования по применению радиотаргетной терапии.

Инсулинома – самая частая нейроэндокринная опухоль (НЭО) (до 70-75% от общего числа всех эндокринных неоплазий, или 4 случая на 1 миллион населения в год), происходящая из β -клеток островков Лангерганса, неконтролируемо секретирующая в кровяное русло гормон инсулин, что является причиной спонтанных гипогликемий, в том числе тяжелых. Впервые опухоль из β -клеток островков Лангерганса была описана E. Niholls в 1902 г., но только в 1907 г. S. Oberndorfer ввел термин «карциноид», описав инсулиному поджелудочной железы как нейроэндокринное новообразование. Инсулиномы чаще всего выявляются у лиц трудоспособного возраста – в 30-60 лет. Женщины, по некоторым данным, заболевают в 2 раза чаще мужчин, в других источниках различий по частоте заболеваемости у мужчин и женщин не обнаружено [1, 2]. Дети страдают инсулиномой крайне редко.

Инсулиномы почти всегда локализуются в поджелудочной железе (1/3 – головка, 1/3 – тело, 1/3 – хвост). Около 2% инсулином располагаются вне поджелудочной железы, описаны случаи эктопического расположения в двенадцатиперстной и в тощей кишке, селезенке, печени, связке Трейца и др. [1, 3, 4]. Около 10% инсулином носят множественный характер, а 4-5% ассоциированы с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН I), который требует обязательного исключения при подобном диагнозе [1, 5]. Учитывая возможную ассоциацию с болезнью фон Гиппеля–Ландау (VHL-синдромом), необходимо исключить объемные образования почек, центральной нервной системы, а также другие новообразования поджелудочной железы. Генетическое тестирование рекомендовано при отягощенном семейном анамнезе и клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов [5].

Таким образом, происхождение инсулиномы может быть как спорадическим, так и компонентным в рамках синдрома МЭН I, он же синдром Вермера. Это наследственный аутосомно-доминантный синдром, обусловленный опухолями или гиперплазией нескольких эндокринных желез – парашитовидной, гипофиза, клеток островков Лангерганса, надпочечников, щитовидной железы [1, 6]. Размеры инсулином варьируют от 0,2 до 10 см в диаметре и более, но большинство опухолей имеют небольшие размеры (в 70% случаев их диаметр не превышает 1,5 см), что обуславливает трудности топической диагностики.

На долю злокачественных инсулином приходится 5-10%, треть из них метастазируют, в остальных случаях заболевание носит доброкачественный характер [7]. Менее 10% пациентов со злокачественными инсулиномами имеют метастазы в печени, и их средняя выживаемость составляет не более 2 лет [8]. В то же время средняя выживаемость пациентов с диагностированной злокачественной инсулиномой составляет 4 года [8]. Злокачественными чаще бывают большие опухоли, диаметром более 3 см, а при диаметре более 6 см инсулиномы в подавляющем числе случаев (более 90%) злокачественны [9]. Однако описаны и доброкачественные опухоли диаметром более 15 см [9]. Первое хирургическое вмешательство по удалению злокачественной инсулиномы было выполнено W. J. Mayo в 1927 г. Гораздо позднее, в 1944 г., A. O. Whipple были описаны типичные клинико-лабораторные симптомы заболевания [2]. Помимо инсулиномы причиной эндогенного гиперинсулинизма могут быть микроаденоматоз или гиперплазия β -клеток (незидиобластоз).

Клинические проявления определяются гормональной активностью опухоли и выраженностью гипогликемического синдрома, который возникает преимущественно в утренние часы или после периода голодания. Прямой зависимости между размером опухоли и выраженностью клинической картины заболевания не выявлено. У

больных с инсулиномами повышенная секреция инсулина обусловлена не только избыточным его синтезом опухолью, но и нарушением регуляции секреторной функции β -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови [7]. Подтверждение гипогликемии любого генеза базируется на характерной для нее триаде Уиппла, описанной в 1944 г. [10]:

1. Голодание или физическая нагрузка способствуют возникновению симптомов гипогликемии вплоть до потери сознания.
2. Во время приступа уровень глюкозы крови снижается ($< 2,8$ ммоль/л).
3. Обратимость симптоматики на фоне дотации углеводов: пероральный прием сахаросодержащих продуктов либо внутривенное введение глюкозы быстро купируют приступ.

В этой связи примерно у 70% пациентов наблюдается увеличение массы тела, включая развитие ожирения, неалкогольной жировой болезни печени, слип-апноэ, поражение опорно-двигательного аппарата, гипогонадизм, обусловленные необходимостью частого приема углеводной пищи в качестве «лекарства», что существенно снижает качество жизни пациентов, их работоспособность вплоть до необходимости заниматься менее квалифицированным трудом, инвалидизации и даже невозможности самообслуживания, – это неполный спектр негативного воздействия рецидивирующей гипогликемии на человека [12, 13]. Снижение уровня глюкозы в крови приводит к активации симпатоадреналовой системы, проявляющейся тахикардией, повышенным потоотделением, тремором, а также к манифестации мозговой симптоматики (спутанность сознания, судороги) [1]. Возникающие нервно-психические нарушения могут способствовать постановке ошибочных диагнозов (эпилепсия, новообразование головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения, диэнцефальный синдром и др.) [10, 14, 15]. Учитывая изложенное выше, своевременная диагностика и лечение инсулиномы являются крайне актуальной задачей.

Стартовое лабораторное исследование включает в себя документирование клинически значимой гипогликемии ($< 2,8$ ммоль/л) [16]. Для дальнейшей диагностики проводят пробу с длительным (48-72 часа) голоданием в стационаре под медицинским контролем с исследованием иммунореактивного инсулина, проинсулина и С-пептида. Чувствительность и специфичность пробы близки к 100%. При проведении теста пациент воздерживается от приемов пищи, разрешается пить только воду. В это время контроль уровня глюкозы крови осуществляется каждые 3 ч, при ее снижении $< 3,3$ ммоль/л – ежечасно. Пробу прекращают при концентрации глюкозы плазмы < 45 мг/дл (2,5 ммоль/л) и/или при появлении симптомов гипогликемии. В случае, если триада Уиппла была задокументирована ранее, голодание может быть прекращено при концентрации глюкозы плазмы крови < 55 мг/дл (3,0 ммоль/л). В финале производят забор крови для оценки глюкозы в плазме, инсулина, С-пептида, проинсулина, а затем вводят 1,0 мг глюкагона в/в и измеряют уровень глюкозы через 10, 20 и 30 минут спустя. Отсутствие достаточного снижения уровня инсулина на фоне гипогликемии доказывает наличие его автономной гиперпродукции. При этом соотношение уровня инсулина/С-пептида у пациентов с инсулиномой составляет $< 1,0$ [1]. В диагностике инсулиномы также используют индекс инсулин/глюкоза (мЕд/мл/мг%). В норме он $< 0,3$, а достоверным для диагноза является его повышение $> 1,0$ [10].

В консенсусном отчете Эндокринного общества США (2009 г.) были предложены следующие диагностические критерии эндогенного гиперинсулинизма: обнаружение симптомов и/или признаков гипогликемии при концентрации глюкозы в плазме < 55 мг/дл (3,0 ммоль/л), инсулина $\geq 3,0$ мкЕ/мл (18 пмоль/л), С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл (0,2 нмоль/л) и проинсулина $\geq 5,0$ пмоль/л [5, 11]. Важным в клинической практике является определение С-пептида крови, поскольку это позволяет провести дифференциальную диагностику истинной гипогликемии и индуцированной введением экзогенного инсулина самим пациентом с целью имитации инсулиномы, в последнем случае уровень С-пептида повышаться не будет, поскольку препараты инсулина его не содержат, в то время как эндогенная секреция инсулина и С-пептида находится в эквимоллярных соотношениях.

Важно отметить, что нормальный уровень инсулина не исключает органический характер гиперинсулинизма, поскольку повышен не у всех пациентов с инсулиномой. Более того, доля проинсулина, секретируемого клетками инсулиномы, обычно превышает концентрацию инсулина и обладает выраженным гипогликемизирующим действием. У 75% больных инсулиномой проба с голоданием положительна в течение первых 24 часов, а у остальных, как правило, в течение 40-50 часов, поэтому ряд авторов предлагают сократить время проведения теста до 48 ч [3, 10].

У некоторых пациентов (до 18%) симптомы могут развиваться после приема пищи, а не натощак. В этой связи есть мнение, что нельзя однозначно исключить инсулиному при отсутствии гипогликемии в рамках классической 72-часовой пробы с голоданием, а диагностические значения глюкозы и инсулина могут выявляться постпрандиально, в рамках перорального теста на толерантность к глюкозе [5]. Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах инсулиномы приводят к тому, что средняя продолжительность заболевания от появления первых его симптомов до постановки правильного диагноза составляет 3-4 года, а в некоторых случаях растягивается до 10 лет. В течение первого года заболевания верный диагноз устанавливается менее чем в 10% случаев [7].

В настоящее время важной задачей остается идентификация генерального маркера НЭО, являющегося 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, в том числе инсулиномы, фео-хромочитомы, не является надежным, поскольку зависит от многих факторов, в частности от приема препаратов, состояния функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и иммунной системы [17].

У пациента с документированной эндогенной гиперинсулинемической гипогликемией натощак или после приема пищи, отрицательным скринингом на пероральные гипогликемические препараты и отсутствием циркулирующих антител к инсулину проводят процедуры по локализации инсулиномы [11]. До сих пор не существует метода топической диагностики со 100% эффективностью. В доступной литературе очень широкий разброс данных о чувствительности и специфичности разнообразных инструментальных подходов в исследованиях различных авторов, базах данных, что, возможно, зависит от экспертного уровня специалистов и возможностей оборудования. Визуализировать инсулиному возможно при помощи неинвазивных и малоинвазивных методов: абдоминальное ультразвуковое и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ) органов брюшной полости с контрастным усилением.

Сложности локализации инсулином и небольшие размеры создают трудности их выявления с помощью томографии, чувствительность метода не превышает 70-80% [14, 18]. Подобные опухоли, располагаясь в толще поджелудочной железы, не превышают в размере 0,5-2 см, не изменяют ее конфигурации, а по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей не отличаются от нормальной ткани. В этой связи у 20% больных при первой, а иногда и при второй и третьей операциях не удавалось обнаружить новообразование. В последние годы хорошо себя зарекомендовало эндоскопическое УЗИ. В целом его чувствительность в выявлении инсулином поджелудочной железы по данным мировой литературы колеблется от 72% до 94% [19].

В сложных случаях применяют функциональные (сцинтиграфия с октреотидом – Октреоскан) и инвазивные методы обследования (сравнительный селективный забор крови из вен поджелудочной железы со стимуляцией глюконатом кальция и последующим определением уровня иммунореактивного инсулина). Требуется 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 [17]. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-FDG (фтордезоксиглюкоза, меченая 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 высокодифференцированные эндокринные опухоли имеют низкий индекс пролиферации и, соответственно, низкий захват. Более того, при инсулиноме может быть усилен захват глюкозы мышцами под действием избытка инсулина. Однако ПЭТ с 18F-FDG имеет определенную ценность при агрессивных низкодифференцированных панкреатических нейроэндокринных карциномах.

Показано, что ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными галием-68, обладает большей точностью в выявлении высокодифференцированных НЭО, чем КТ, сцинтиграфия рецепторов к соматостатину и ПЭТ/КТ с 18F-FDG. В то же время в европейском консенсусе, посвященном НЭО поджелудочной железы (2016 г.), есть данные, что чувствительность ПЭТ/КТ с 68Ga-мечеными аналогами соматостатина для инсулином может составлять всего 25% и эта методика более полезна при наследственных синдромах, таких как МЭН I, где существует высокая вероятность других НЭО [5, 17]. В последние годы стала доступной сцинтиграфия с радиоактивно мечеными аналогами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). К тому же, в отличие от доброкачественных инсулином, злокачественные инсулиномы чаще экспрессируют SSTR2 (рецепторы соматостатина 2-го типа), чем рецепторы ГПП-1 [20].

К сожалению, весь комплекс предоперационного обследования позволяет только с той или иной степенью достоверности судить о расположении инсулиномы, что, несомненно, значительно облегчает задачу поиска опухоли во время хирургического вмешательства. Но даже неудача дооперационного обследования при несомненной уверенности в органическом характере гиперинсулинизма не должна являться основанием для отказа от операции, во время которой и проводится окончательная ревизия, поиск опухоли и решается вопрос о целесообразности и объеме оперативного вмешательства [3, 18]. В частности, интраоперационное УЗИ в подавляющем большинстве случаев (95-100%) позволяет определить точную локализацию опухоли и скорректировать хирургическую тактику. Некоторые авторы даже рекомендуют не использовать в дооперационном периоде дорогостоящие инструментальные методы исследования, если органическая природа гипогликемии подтверждается лабораторными тестами. В случае, когда инсулинома не найдена ни пред-, ни интраоперационно, «слепая» резекция не рекомендована [9, 18].

Единственным методом радикального лечения инсулиномы является хирургический. Так как инсулинома отличается низкой частотой злокачественности, отмечается высокая частота излечения (около 90%) [3, 9]. При этом число послеоперационных осложнений колеблется от 25% до 70%, а летальность от 1,9% до 12% [7]. Объем хирургического вмешательства зависит от типа, размера и локализации опухоли. При доброкачественной единичной инсулиноме маленького размера, расположенной в теле или хвосте поджелудочной железы, возможны лапароскопическая резекция, энуклеация или средняя панкреатэктомия, которые сохраняют здоровую ткань

поджелудочной железы, снижая риск недостаточности ее функции. Радикальная резекция проводится при множественных очагах, опухоли с нечеткими границами, более 4 см в диаметре или расположенной вблизи основного протока поджелудочной железы [18, 21].

У пациентов с высоким операционным риском, лиц пожилого возраста, при тяжелом общем состоянии пациента возможно применение менее инвазивных методов лечения: алкогольной или радиочастотной абляции, эмболизации инсулиномы [1, 18, 22]. Все удаленные инсулиномы в обязательном порядке должны подвергаться макро- и микроскопическому исследованию. Проводится определение митотического индекса и индекса пролиферации Ki67 с целью оценки злокачественности. Однозначно судить о злокачественности процесса можно только на основании морфологически доказанных отдаленных метастазов или прорастания опухоли в соседние ткани и органы, так как срочное гистологическое исследование в большинстве случаев не является информативным [7, 23].

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала позволяет правильно классифицировать опухоль и предположить наличие генетической предрасположенности. Генетические нарушения при панкреатических нейроэндокринных раках значительно отличаются от панкреатических НЭО и представлены в основном мутациями генов, вовлеченных в клеточный цикл, таких как *TP53*, *RB1bCD-KN2A* [24]. Интересно, что иммуногистохимическое определение инсулина не является абсолютным критерием диагностики инсулиномы, что может быть обусловлено ускоренной экскрецией гормона из продуцирующих его опухолевых клеток, поэтому некоторые инсулиномы не окрашиваются на инсулин, несмотря на правильный диагноз [3, 17]. В таблице представлена актуальная классификация НЭО поджелудочной железы. Определение стадии НЭО осуществляется в соответствии с классификацией TNM для органа, в котором она возникла. В настоящее время в России используется 8-е издание классификации TNM [25].

Таблица Классификация НЭО поджелудочной железы (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2017 г.)		
Классификация	Индекс пролиферации Ki67, %	Митотический индекс
Высокодифференцированные панкреатические НЭО (ПанНЭО)		
НЭО G1 (карциноид)	< 2	< 2
НЭО G2	3-20	220
НЭО G3	> 20	> 20
Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли (ПанНЭР)		
Нейроэндокринный рак G3 Мелкоклеточный тип Крупноклеточный тип	> 20	
Смешанные нейроэндокринные/не нейроэндокринные неоплазии		

Предоперационным пациентам, неоперабельным больным, а также тем, кто отказывается от хирургического вмешательства, кроме частого дробного питания и внутривенного введения глюкозы, необходима лекарственная поддержка для контроля гликемии. Одним из таких препаратов является периферический вазодилатор диазоксид. Механизм действия препарата связан с ингибированием секреции инсулина путем открытия АТФ-зависимых калиевых каналов в β -клетках поджелудочной железы, кроме того, есть данные о способности диазоксида к увеличению производства глюкозы в печени и ингибированию поглощения глюкозы. Эффект диазоксида разворачивается в течение 60 мин и длится несколько часов, препарат назначается в дозе 50-300 мг/день с возможным увеличением дозы до 600 мг/день. Побочными эффектами являются отеки, повышение веса, почечная недостаточность, тромбоцитопения и гипсутизм [26]. Комбинация диазоксида с тиазидными диуретиками (например, с гидрохлортиазидом) значительно усиливает гипергликемический эффект [27].

Октреотид представляет собой аналог соматостатина, который ингибирует секрецию инсулина и периферическое действие многих гормонов желудочно-кишечного тракта, в первую очередь путем активации рецепторов к соматостатину 2-го типа. Он оказывает не только антипролиферативный эффект, но и умеренное противоопухолевое действие на панкреатические эндокринные опухоли (нарушение выработки аутокринных факторов роста, ингибирование клеточного цикла/роста клетки, индукция апоптоза), а также действует опосредованно путем модулирования иммунной системы, нарушения секреции трофических и ростовых факторов, ингибирования ангиогенеза. У пациентов с неоперабельными доброкачественными или злокачественными опухолями контроль гликемии на октреотиде может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови. В редких случаях (при опухолях с низким содержанием рецепторов к соматостатину) назначение препарата может усугубить гипогликемию, поскольку октреотид угнетает секрецию гормона роста и воздействует на рецепторы α -клеток, что приводит к подавлению секреции глюкагона.

В большинстве случаев препарат назначается в режиме многократных инъекций (в дозе 50-2000 мкг/день), реже – в виде пролонгированных форм (20-30 мг октреотида длительного действия каждые 4 недели). Контроль симптомов гипогликемии достигается приблизительно у половины пациентов. Для прогнозирования эффективности лечения аналогами соматостатина возможно проведение сцинтиграфии с октреотидом, однако данное исследование может спрогнозировать ответ на лечение с вероятностью не более 50%. Представляется перспективным изучение эффективности нового аналога соматостатина — пасиреотида, который с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти рецепторов к соматостатину (1, 2, 3, 5). Ежемесячные инъекции пасиреотида (Сигнифор ЛАР) в дозе 20-40 мг были более эффективны в отношении контроля гликемии, чем ланреотид и эверолимус, однако препарат не оказал антипролиферативного эффекта на опухоль [17].

В борьбе с рецидивирующими гипогликемиями также возможно использовать глюкокортикоиды, их гипергликемизирующий эффект достигается за счет контринсулярного действия, однако пациентам с инсулиновой требуется систематическое введение больших доз препаратов, что приводит к кушингоидным проявлениям. Для купирования гипогликемии используют также внутривенное введение 40% глюкозы или инъекции глюкагона в дозе 1 мг подкожно, внутримышечно или внутривенно, причем эффект глюкагона может быть незначительным или отсутствовать в связи с обеднением гликогеновых печеночных депо [14].

В новейших исследованиях на небольшом числе наблюдений злокачественных инсулином продемонстрирована эффективность ингибиторов сигнального пути mTOR. У млекопитающих mTOR является протеинкиназой и существует в клетке как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов mTORC1 и mTORC2. В составе этих комплексов mTOR регулирует клеточный рост и выживание. Активация mTOR увеличивает синтез инсулина в физиологических условиях. Препараты из группы ингибиторов сигнального пути mTOR – эверолимус и Рапамицин (сиролимуc) снижают секрецию инсулина и нарушают захват глюкозы мышцами и печеночной тканью. Эверолимус в дозе 5-10 мг/сут эффективно контролирует гипогликемию у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне лечения аналогами соматостатина, диазоксидом, отсутствием рецепторов к соматостатину [25, 28].

При большом объеме опухолевой массы для лечения низкодифференцированного нейроэндокринного рака используется химиотерапия, в том числе в комбинации с аналогами соматостатина [28]. У пациентов с неоперабельной опухолью возможно проведение таргетной радионуклидной терапии с использованием аналогов соматостатина, меченых радиофармпрепаратом. Такую терапию можно рассматривать для опухолей с высокой и гомогенной экспрессией рецепторов соматостатина независимо от ее локализации [5, 29, 30]. Многообещающие данные были получены в отношении пептидно-рецепторной радиотерапии с использованием ⁹⁰Y-DOTATOC или ¹⁷⁷Lu-DOTATATE при лечении НЭО, включая НЭО поджелудочной железы с отдаленными метастазами. Данные препараты связываются с рецепторами SSTR2, экспрессируемыми клетками опухоли, и генерируют бета-лучи, что приводит к повреждению неоплазмы за счет свободнорадикального окисления. Также изучается возможность использования агонистов рецепторов ГПП-1 в радиотаргетной терапии доброкачественной инсулиномы, поскольку в злокачественных инсулинпродуцирующих опухолях это рецепторное поле представлено рудиментарно и превалируют рецепторы к соматостатину 2-го типа [31]. В настоящее время остается актуальным поиск новых возможностей для противоопухолевого воздействия у пациентов с инсулиномой и превенции гипогликемических состояний.

Заключение

Инсулинома – самая распространенная НЭО, которая лишь в 10% случаев имеет злокачественный характер. Ведущим клиническим проявлением этого заболевания является гипогликемический синдром, как правило, натошак, вызывающий клинические затруднения у интернистов и определяющий необходимость последующих диагностических шагов. Золотым стандартом диагностики инсулиномы остается проба с 72-часовым голоданием, которая, однако, имеет ряд ограничений. Существует множество методов для предоперационного определения локализации данной неоплазии, однако в ряде случаев их бывает недостаточно, особенно при небольшом диаметре образования. Наилучшие результаты при доброкачественном характере инсулиномы были продемонстрированы для сцинтиграфии с радиоактивно мечеными аналогами рецептора ГПП-1.

Поскольку основным методом лечения является хирургический, который приводит к излечению 90% пациентов, даже при неудаче всех доступных методов визуализации в случае лабораторного подтверждения диагноза проводится оперативное вмешательство, в ходе которого осуществляется интраоперационный поиск опухоли и решается вопрос о целесообразности и объеме вмешательства. Для лечения злокачественной инсулиномы используются как системные, так и циторедуктивные методы терапии. Купирование гипогликемического синдрома, особенно тяжелого, требует кропотливой работы лечащего врача и наиболее часто осуществляется при помощи аналогов соматостатина и препаратов глюкозы.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Литература/References

1. Демидова Т. Ю., Титова В. В. Длительно протекающий рецидив инсулиномы в клинической практике // РМЖ. 2018; 11 (II): 122-125. [Demidova T. Yu., Titova V. V. Dlitelno protekayuschii retsidiv insulinomy v klinicheskoi praktike [Long-standing relapse of insulinoma in clinical practice] // RMJ. 2018; 11 (II): 122-125 (in Russian).]
2. Шевченко Ю. Л., Карпов О. Э., Стойко Ю. М. и др. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2016; т. 11, № 1: 6-9. [Shevchenko Yu. L., Karpov O. E., Stoyko Yu. M. et al. Sovremennaya diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri insulinomakh podzhehudochnoi zhelezy [Modern diagnostics and surgical tactics for pancreatic insulinomas] // Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova. 2016; т. 11, vol. 1: 6-9 (in Russian).]
3. Jensen R. T., Cadiot G., Brandi M. L., 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.
4. Sun M., Luo Y., You Y., et al. Ectopic insulinoma: case report // BMC Surg. 2019; 18; 19 (1): 197. DOI: 10.1186/s12893-019-0661-y.
5. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors // Neuroendocrinology. 2016; 103 (2): 153-171. DOI: 10.1159/000443171.
6. Alobaydun M. A., Albayat A. H., Al-Nasif A. A., et al. Pancreatic Insulinoma: Case Report of Rare Tumor // Cureus. 2019; 11 (12): e6408. DOI: 10.7759/cureus.6408.
7. Кривко А. А., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С. и др. Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы // Проблемы эндокринологии. 2013; 5: 36-41. [Krivko A. A., Melnichenko G. A., Kuznetsov N. S. et al. Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii insulinomy [Modern technologies for diagnostics and treatment of insulinoma] // Problemy endokrinologii. 2013; 5: 36-41 (in Russian).]
8. Vanderveen K., Grant C. Insulinoma // Cancer Treat Res. 2010; 153: 235-252.
9. Кривко А.А. Инсулинома: отдаленные результаты лечения и разработка современного протокола топической диагностики и реабилитации. Автореферат дисс. к.м.н. М., 2015. [Krivko A. A. Insulinoma: ot dalennyye rezultaty lecheniya i razrabotka sovremennogo protokola topicheskoi diagnostiki i reabilitatsii [Insulinoma: long-term results of treatment and the development of a modern protocol for topical diagnosis and rehabilitation]. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. M., 2015 (in Russian).]
10. Хацимова Л. С., Каронова Т. Л., Цой У. А. и др. Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика // Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (4): 212-218. [Khatsimova L. S., Karonova T. L., Tsoy U. A., et al. Insulinoma: diagnosticheskie podkhody i vrachebnaya taktika [Insulinoma: diagnostic features and treatment management] // Problemy endokrinologii. 2017; 63 (4): 212-218 (in Russian).]
11. Cryer P. E., Axelrod L., Grossman A. B., et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (3): 709-28. DOI: 10.1210/jc.2008-1410.
12. Цыганкова О. В., Бадин А. Р., Старичков А. А., Ложкина Н. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 3: 23-28. [Tsygankova O. V., Badin A. R., Starichkov A. A., Lozhkina N. G. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni pecheni – bolezni tsivilizatsii ili sindrom sovremennosti? [Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age?] // RMJ. Meditsinskoe obozrenie. 2018; 3: 23-28 (in Russian).]
13. Цыганкова О. В., Бадин А. Р., Бондарева З. Г. и др. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза // Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (2): 3-10. [Tsygankova O. V., Badin A. R., Bondareva et al. Assotsiatsii polovykh gormonov s komponentami insulin-glukoznogo gomeostaza [Associations of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis] // Ozhirenie i metabolism. 2018; 15 (2): 3-10 (in Russian).]
14. Манушарова Р. А., Черкезов Д. И. Инсулинома (клиника, диагностика и лечение) // Медицинский совет. 2011; 1-2: 59-63. [Manusharova R. A., Cherkeзов D. I. Insulinoma (klinika, diagnostika i lechenie) [Insulinoma (clinic, diagnosis and treatment)] // Meditsinskiy sovet. 2011; 1-2: 59-63 (in Russian).]
15. Park S. H., Kim D. W. Insulinoma presenting as medically intractable temporal lobe epilepsy // J. Epilepsy Res. 2014; 4 (1): 21-23.
16. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9 вып. (дополненный). М., 2019. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoschi bolnym sakharnym diabetom. 9-i vypusk (dopolnennyi). [Standarts of specialized diabetes care. 9th Edition (revised)]. M., 2019 (in Russian).]
17. Юкина М. Ю., Нуралиева Н. Ф., Трошина Е. А. и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): топическая, патоморфологическая и генетическая диагностика, лечение. Обзор литературы (часть 2) // Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (5): 346-355. [Yukina M. Yu., Nuralieva N. F., Troshina E. A., et al. Gipoglikemicheskii sindgom (insulinoma): topicheskaya, patomorfologicheskaya i geneticheskaya diagnostika, lechenie. Obzor literatury (chast 2) [The hypoglycemic syndrome (insulinoma): topical, pathomorphological, and genetic diagnostics and treatment (review, part 2)] // Problemy endokrinologii. 2017; 63 (5): 346-355 (in Russian).]
18. 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.
19. Vinik A., Feliberti E., Perry R. R. Insulinomas // Endotext (Internet). 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278981/>.

20. Christ E., Antwi K., Fani M., Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review // *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27 (4): R79-R92. DOI: 10.1530/ERC-19-0476.
21. Aggeli C., Nixon A. M., Karoumpalis I., et al. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: an update // *Hormones (Athens)*. 2016; 15 (2): 157-169. DOI: 10.14310/horm.2002.1670.
22. Yao C., Wang X., Zhang Y., et al. Treatment of Insulinomas by Laparoscopic Radiofrequency Ablation: Case Reports and Literature Review // *Open Med (Wars)*. 2020; 15: 84-91. DOI: 10.1515/med-2020-0013. eCollection 2020.
23. Klimstra D. S., Modlin I. R., Adsay N. V. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set // *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 300-313.
24. Атаманов В. М., Демичева Т. П., Хазанова Л. В. Злокачественная инсулинома: от частного к общему // *Практическая медицина*. 2019; 17 (4): 162-165. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-162-165. [Atamanov V. M., Demicheva T. P., Khazanova L. V. Zlokachestvennaya insulinoma: ot chastnogo k obshchemu [Malignant insulinoma: from particular to general] *Prakticheskaya meditsina*. 2019; 17 (4): 162-165. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-162-165.]
25. Орел Н. Ф., Артамонова Е. В., Горбунова В. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций // *Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии*. 2019; 9 (3): 486-497. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2019-9-3s2-486-497. [Orel N. F., Artamonova E. V., Gorbunova V. A., et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu neuroendokrinnykh opukholei zheludochno-kishechnogo trakta? Podzheludochnoi zhelezy i drugikh lokalizatsii [Practical recommendations for the treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, pancreas and other localizations] // *Zlokachestvennyye opukholi. Rossiiskoe obschestvo klinicheskoi onkologii*. 2019; 9 (3): 486-497 (in Russian).]
26. Niitsu Y., Minami I., Izumiyama H. et al. Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide // *Endocr J*. 2019; 66 (2): 149-155. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0353.
27. 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.
28. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas // *Gland Surg*. 2018; 7 (1): 20-27. DOI: 10.21037/gs.2017.10.08.
29. Jason S. Starr, Mohamad Bassam Sonbol, Timothy J. Hobday, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Recent Insights // *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 3545-3555. DOI: 10.2147/OTT.S202867.
30. Iglesias P., Martínez A., Gajate P., et al. Long-term effect of 177LU-DOTATATE on severe and refractory hypoglycemia associated with malignant insulinoma // *AACE Clin Case Rep*. 2019; 5 (6): 330-333. DOI: 10.4158/ACCR-2019-0086.
31. Velikyan I., Eriksson O. Advances in GLP-1 receptor targeting radiolabeled agent development and prospective of theranostics // *Theranostics*. 2020; 10 (1): 437-461. DOI: 10.7150/thno.38366.

О. В. Цыганкова*, **, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Антипенко**

С. С. Байрамова**, ***

А. Б. Молчанов***

О. В. Епифанцева***

* **ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия**

** **НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИГ ИЦИГ СО РАН, Новосибирск, Россия**

*** **ГБУЗ НСО ГKB СМП № 2, Новосибирск, Россия**

¹ Контактная информация: oksana_c.nck@mail.ru

Архитектоника клинических, гормональных и инструментальных методов диагностики инсулиномы и возможности ее лечения/ О. В. Цыганкова, А. Г. Антипенко, С. С. Байрамова, А. Б. Молчанов, О. В. Епифанцева

Для цитирования: Цыганкова О. В., Антипенко А. Г., Байрамова С. С., Молчанов А. Б., Епифанцева О. В.

Архитектоника клинических, гормональных и инструментальных методов диагностики инсулиномы и возможности ее лечения // *Лечащий Врач*. 2020; 12 (23): 24-29. DOI: 10.26295/OS.2020.49.55.005

Теги: гипергликемия, новообразования, качество жизни, злокачественная опухоль