

УДК 616.37-006.48-07-036.1

ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНСУЛИНОМЫ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Легостина В.А., Казанбаева А.В., Ганеева Е.Р.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: legostina.vale@yandex.ru*

Инсулинома – это опухоль, чаще всего доброкачественная, происходящая из β – клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующая избыточное количество инсулина и обеспечивающая гипогликемический синдром. Инсулинома – редкое заболевание; частота новых случаев составляет 1–4 на 1 млн человек в год, чаще развивается в возрасте от 25 до 55 лет. Малигнизация опухолей наблюдается в 10-15% случаев, около 1/3 метастазирует. Патфизиологические основы клинических проявлений опухолей из β – клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются приступы спонтанной гипогликемии натощак менее 2,8 ммоль/л, купирующийся внутривенным введением раствора глюкозы или сладким питьем. В статье мы рассматриваем клиническое наблюдение прижизненной диагностики злокачественной, метастазирующей инсулиномы у пациента Л., 62 лет, а также обзор литературы по проблеме диагностики нейроэндокринных опухолей в частности инсулиномы.

Ключевые слова: инсулинома, гипогликемия, поджелудочная железа, нейроэндокринная опухоль, Хромогранин А.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF INSULINS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Legostina V.A., Kazanbaeva A.V., Ganeeva E.R.

*«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: legostina.vale@yandex.ru*

Insulinoma is a benign tumor, occurring from the pancreatic Langerhans' β -cells, producing an excessive amount of insulin and providing hypoglycemic syndrome. Insulinoma is a rare disease; the incidence of new cases is 1-4 per 1 million people per year, is more likely to develop between the ages of 25 and 55 years. Malignancy of tumors is observed in 10-15% of cases, about 1/3 metastasizes. The pathophysiological foundations of clinical manifestations of tumors from the β – cells of the islets of Langerhans are due to the hormonal activity of these tumors. The most characteristic clinical manifestations of insulinoma are attacks of spontaneous hypoglycemia on an empty stomach less than 2.8 mmol / l, cropped by intravenous injection of glucose solution or sweet drink. In the article we consider the clinical observation of intravital diagnosis of malignant, metastatic insulinoma in the patient L., 62 years old, as well as a review of the literature on the diagnosis of neuroendocrine tumors in particular insulinoma.

Keywords: insulinoma, hypoglycemia, pancreas, neuroendocrine tumor, Chromogranin A.

Инсулинома – это опухоль, чаще всего доброкачественная, происходящая из β – клеток островков Лангерганса, продуцирующая избыточное количество инсулина и обеспечивающая гипогликемический синдром. Ее функционирование связано с периодическим импульсивным выбросом больших количеств инсулина, его предшественников и родственных пептидов (проинсулин, С-пептид), вызывающих гипогликемическое состояние [7]. Симптомом гиперинсулинизма в 1924 г. впервые одновременно и независимо друг от друга описали Haggis и В.А. Оппель. В литературе данное заболевание называют по-разному: инсулома, гипогликемическая болезнь, органическая гипогликемия, относительная гипогликемия, гиперинсулинизм, инсулинсекретирующая инсулома, однако в настоящее время общепринят термин «инсулинома» [5].

Инсулинома – редкое заболевание; частота новых случаев составляет 1-4 на 1 млн человек в год. Это новообразование встречается в основном у пациентов в возрасте от 25 до 55 лет. У детей регистрируется крайне редко (5% от общего числа инсулином). В 85-90% случаев инсулинома представляет собой доброкачественную (солитарную) опухоль. Примерно в 10% наблюдений отмечают множественные аденомы (аденоматоз), в 5-6% – гиперплазию инсулярных клеток. В 10-15% случаев инсулинома имеет признаки злокачественного роста, из них около 1/3 метастазирует. В большинстве случаев метастазы обнаруживают в регионарных лимфатических узлах или печени. Примерно 10% инсулином встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 [5]. Опухоль может локализоваться в любой части поджелудочной железы. Согласно патологоанатомиче-

ским и интраоперационным наблюдениям более чем в 60% случаев опухоль локализуется в теле и хвосте поджелудочной железы, в 1% расположена вне поджелудочной железы – в воротах селезенки, печени, стенке двенадцатиперстной кишки (дистопия) [4, 5]. Размеры образования колеблются в диаметре от 0,2 до 2,0 см. Маленькие размеры инсулиномы затрудняют их обнаружение инструментальными методами, а с увеличением размеров опухоли возрастает риск злокачественного течения и метастазирования.

Патофизиологические основы клинических проявлений опухолей из β-клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью этих новообразований. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз в отношении уровня глюкозы, В-клеточные аденомы приводят к развитию хронической гипогликемии. В связи с тем, что симптоматология заболевания возникает в результате гиперинсулинемии и гипогликемии, выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности больного к инсулину и недостатку сахара крови. Глюкоза крови необходима для жизнедеятельности всех органов и тканей организма, особенно мозга. На функцию мозга расходуется примерно 20% всей глюкозы, поступающей в организм. В отличие от других органов и тканей организма мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника свободные жирные кислоты. Из-за прекращения поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5-7 минут в ее клетках происходят необратимые изменения и гибнут наиболее дифференцированные элементы коры [3, 6]. Опухоль может продуцировать не только инсулин и проинсулин, но и другие гормоны (серотонин, гастрин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид и др.), что может приводить к изменению клинической картины заболевания [4].

Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются повышение аппетита и ожирение. В 1941 г. Whipple описал триаду симптомов, объединяющую клинические проявления инсулиномы. 1) Возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или через 2-3 ч после еды. 2) Снижение уровня глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л во время приступа. 3) Купирование приступа внутривенным введением глюкозы или при-

емом сахара [5]. Состояние гипогликемии было определено Третьим международным симпозиумом по гипогликемии как уровень глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л при наличии симптомов, характерных для гипогликемического состояния, или менее 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов. При этом показатель гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической симптоматики, что объясняется различиями индивидуальной чувствительности к снижению уровня глюкозы крови [8]. Гипогликемия менее 2,8 ммоль/л, как правило, манифестирует вегетативной адренергической симптоматикой: сердцебиением, дрожью, бледностью кожных покровов и повышенной потливостью, а также ощущением сильного голода, обморочными состояниями, тошнотой; возможна повышенная возбудимость и агрессивность, что получило название «симптомы-предвестники». При уровне глюкозы менее 2,2 ммоль/л к вегетативным проявлениям присоединяются симптомы, характерные для развернутой клинической картины, обусловленные нейрогликопенией: слабость, нарушение концентрации внимания, чувство страха, головокружение, головная боль, речевые и поведенческие нарушения, спутанность сознания, нарушение координации движений, нарушения зрения, парестезии, парезы и параличи. Типичной является ретроградная амнезия. Крайней степенью нейрогликопенического состояния является развитие гипогликемической комы [3].

В латентной фазе при гиперинсулинизме, так же как при инсулиноме, ведущую роль играют нервно-психические расстройства. Неврологическая симптоматика при этом заболевании заключается в недостаточности VII и XII пар черепно-мозговых нервов по центральному типу, асимметрии сухожильных и периостальных, неравномерности или снижении брюшных рефлексов. Иногда наблюдаются патологические рефлексы Бабинского, Россолимо, Маринеске-Радовича, реже – другие. У больных могут наблюдаться симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлексов, а также нарушения чувствительности, которые заключаются в появлении зон кожной гипералгезии С3, Д4, Д12, L2-5. Зоны Захарьина-Геда, характерные для поджелудочной железы, наблюдаются крайне редко. Стволовые нарушения в виде горизонтального нистагма и пареза взора вверх отмечаются примерно у 15% пациентов.

Неврологический анализ показывает, что левое полушарие головного мозга более чувствительно к гипогликемическим состояниям, чем и объясняется большая частота его поражений по сравнению с правым. При тяжелом течении заболевания наблюдаются симптомы сочетанного вовлечения в патологический процесс обоих полушарий. У мужчин возможно развитие эректильной дисфункции параллельно с усугублением заболевания [3].

Наличие симптомов нейрогликопении, наблюдаемых в межприступном периоде, часто трактуют как проявление энцефалопатии различного генеза, в то время как они отражают повреждающее влияние хронической гипогликемии на центральную нервную систему. Следует подчеркнуть, что нервно-психические расстройства могут занимать ведущее место в клинической картине инсулином при отсутствии ярких проявлений гипогликемических состояний. Так, например, у некоторых больных клиническое течение обусловлено гиперинсулинемией и проявляется гипогликемическим синдромом разной степени выраженности, снижением уровня сахара крови вплоть до 1,1 ммоль/л. Диагностировались они через 2,5-9 лет после проявления первых признаков. В ранние сроки заболевания больных лечили от невралгии, церебросклероза, климактерического невроза, эпилепсии. Усугубление расстройств питания мозга на фоне гипогликемии порождает приступы необъяснимого психомоторного возбуждения с неадекватным агрессивным поведением. Именно в таком «буйном» состоянии некоторые больные попадают в психиатрическую больницу. Глубокая степень гликемии и мозговых расстройств обогащает клинику припадков присоединением тонико-клонических судорог. У большинства пациентов вначале выявляется эпилепсия, по поводу которой они проходят длительное лечение (1-8 лет). Частое повторение гипогликемических кризов вызывает изменение в коре головного мозга и сопровождается снижением интеллекта вплоть до слабоумия, глубоких расстройств чувствительности и рефлексии. Во время и после гипогликемических кризов может наблюдаться выраженная очаговая мозговая симптоматика, определяющая выполнение неоправданных нейрохирургических операций [2].

Диагностика инсулином в настоящее время остается больше клинической, так как инструментальные методы выявляют не более 60-65% всех образований. Это об-

условлено малыми размерами опухоли и ее всевозможным расположением как в поджелудочной железе (голова, тело, хвост), так и вне ее, например, в стенке желудка или ДПК, сальнике, воротах селезенки, печени и др. областях. Клиническая диагностика включает в себя пробу с трехдневным голоданием для провокации патогномичной для инсулиномы триады Уиппла. Если проба является положительной, то определяется коэффициент отношения инсулина к глюкозе. У здоровых людей он всегда ниже 0,4, в то время как у большинства больных с инсулиномой он превышает этот показатель и нередко достигает 1,0. Так же можно использовать и другие методы, такие как: пероральный прием лейцина, внутривенное введение толбутамида, тест подавления С-пептида. Топическая диагностика инсулиномы включает: УЗИ, ангиографический метод, компьютерная томография поджелудочной железы с контрастированием, катеризация портальной системы [2].

Приводим клиническое наблюдение злокачественной метастазирующей инсулиномы у пациента без сахарного диабета.

Больной Л., 62 года, переведен в тяжелом состоянии 29.02.2016 г. из психосоматического отделения (ПСО) МСЧ №140 в отделение эндокринологии КМСЧ №1. При госпитализации в приемном отделении собрать анамнез не представлялось возможным – выражена клиника энцефалопатии. После приема сладкого питья состояние относительно улучшается, пациент предъявляет жалобы на общую слабость, ухудшение памяти, эпизоды сухости во рту, чаще к вечеру, головные боли, головокружения, никтурию, одышку при физической нагрузке, рецидивирующие гипогликемии, приступы судорог и потерю сознания. Изменения веса не отмечает. Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, больной ориентирован в месте и времени, контактен. Сознание ясное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Дыхание через нос свободное. ЧДД 16 в мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Артериальное давление (АД) 110/70 мм. рт. ст. ЧСС 72 уд/мин. Очаговых, менингеальных симптомов нет. В позе Ромберга устойчив. ПНП выполняет правильно. После осмотра дежурным доктором приемного покоя переведен в палату эндокринологического отделения. Через 4 часа в палате регистрируется клиника тяжелой гипогликемии, больной агрессивен, громко кричит, машет

руками, ногами, сознание спутанное, дезориентирован, пытается ударить персонал, не дает взять кровь на сахар. По Сито введено 40% глюкоза – 50,0, больной адекватен, накормлен, дано сладкое питье. АД 160/100 мм. рт. ст., ЧСС 78 уд/мин. Дано Каптоприл 25 мг per os. На момент приступа уровень глюкозы 0,9 ммоль/л. Динамика гликемии через 30 мин после приступа 3,7 ммоль/л.

Данные переводного эпикриза: в анамнезе с марта 2015 года отмечает судорожные припадки, повторы приступов до 2 раз в неделю. Сам описывает приступ: «темнеет в глазах, потом падаю... дальше не всегда помню, после снова все хорошо». Проходил лечение в Карагайской ЦРБ с диагнозом – эпилепсия. Принимал финлепсин без должного эффекта. Приступы стали повторяться чаще, в виде серий. Районным психиатром направлен на обследование в ПККПБ, где у больного наблюдались приступы гипогликемии с тонико-клоническими судорогами и агрессией. При введении внутривенно раствора 40% глюкозы состояние быстро нормализовалось. В ПСО МСЧ №140 больной находился с 20.02.16 г. по 29.02.16 г. В отделении у больного так же наблюдались приступы с дезориентацией, агрессией на фоне выраженной гипогликемии (менее 2,0 ммоль/л), купирующийся в/в введением 40% глюкозы. При выполнении УЗИ брюшной полости, почек от 26.02.2016 г обнаружены признаки очагового образования d 26 мм в проекции поджелудочной железы (инсулинома?).

Больной обследован в отделении эндокринологии. Общий анализ крови: нейтрофильный лейкоцитоз. Биохимический анализ крови: мочевины 13,5 ммоль/л, креатинин 143 мкмоль/л, глюкоза 2,4 ммоль/л, альфа-амилаза крови 173 Е/л. Общий анализ мочи: глюкозурия – глюкоза (качеств) 2,8; глюкоза (количеств) 2,8 ммоль/л. На УЗИ брюшной полости – признаки диффузных изменений ткани печени, хронического холецистита, хронического двустороннего пиелонефрита, наличие очаговых образований в правой доле печени d=9-26 мм. Компьютерная томография брюшной полости – признаки гиперваскулярных образований хвоста поджелудочной железы размером 6,4*3,4 см с бугристыми контурами забрюшинного пространства печени.

С учетом клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований установлен предварительный диагноз – злокачественный карциноид-инсулинома хвоста поджелудочной железы с метастазиро-

ванием в забрюшинную клетчатку и печень. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадия, риск 4; хронический гастродуоденит, ремиссия. Для подтверждения клинического диагноза больной переведен в хирургическое отделение, где выполнена чрескожная биопсия печени S5-S6 под контролем УЗ (15.03.16 г.). Взятые образцы – столбики ткани правой доли печени отправлены на гистологическое исследование. Заключение – по одному из фрагментов можно сделать предположение о наличии гемангиомы печени, характерных структур для инсулиномы в материале нет. 22.03.2016 г. выполнена лапароскопия. В левой доле печени обнаружены 6 образований: плотные округлые размером от 1 до 3 см. Выполнена биопсия. Заключение от 23.03.16 г. – в присланных кусочках печени – нейроэндокринный рак с выраженным образованием сосудов, не исключается метастазирование. По данным ПГ исследования был установлен окончательный диагноз – нейроэндокринный рак IV стадия – инсулинома с метастазированием в левую долю печени. Выполнить оперативное вмешательство по поводу удаления опухоли не представляется возможным. Показано симптоматическое лечение. 04.04.16 г. пациент направлен в ПКОД для дальнейшего лечения (прохождения химиотерапии).

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует различные проявления инсулиномы – от тяжелой формы энцефалопатии с расстройством сознания до максимально низкого падения глюкозы у пациента (0,9 ммоль/л). Это заболевание характеризуется тяжестью и длительностью течения, разнообразием клинических симптомов, что затрудняет постановку диагноза. В связи со сложностью диагностирования данной опухоли в медицине развивается новое направление – это определение универсальных маркеров нейроэндокринных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны таких как Хромогранин А и Панкреатический полипептид. Хромогранин А – гликопротеин с молекулярной массой около 49 кДа, относится к семейству хромогранinov, являющихся основным компонентом содержимого крупных оптически плотных гранул большинства нейроэндокринных клеток. При специфической стимуляции таких клеток хромогранины секретируются вместе с пептидными гормонами и нейропептидами. Хромогранин А является важнейшим

универсальным маркером нейроэндокринной ткани и различных нейроэндокринных опухолей. Чувствительность этого показателя в качестве опухолевого маркера нейроэндокринных опухолей варьирует от 10 до 100% в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. Исследование хромогранина А в сыворотке крови находит клиническое применение, прежде всего, в комплексной диагностике карциноидных опухолей (не секретирующие серотонин опухоли могут сохранять способность продуцировать хромогранин А). Определение уровня хромогранина А может быть полезно в комплексной диагностике феохромоцитомы, нейробластомы, медуллярного рака щитовидной железы, опухолей, происходящих из островкового аппарата поджелудочной железы-инсулиномы, гастриномы и др. Повышение уровня хромогранина А в сыворотке коррелирует с размером, распространенностью, гистопатологическими характеристиками нейроэндокринных опухолей. Оно ярче выражено при больших, хорошо дифференцированных и метастатических опухолях. Тест предназначен для использования в комплексной диагностике и обследовании пациентов с характерными признаками и симптомами нейроэндокрин-

ных опухолей и не рекомендован к применению для скрининга в общей популяции или для использования в целях определения тяжести заболевания [1].

Список литературы

1. Дзеранова Л.К., Парамонов В.М., Пигарова Е.А. Место хромогранина А в современной диагностике нейроэндокринных опухолей. Фарматека. 2010;15. <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/7938> (Дата обращения 23.11.2017).
2. Костырной А.В., Воронов Н.В., Воронов А.Н. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – №3. – С. 134-139.
3. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Инсулинома (клиника, диагностика и лечение) // Медицинский совет. – 2011. – № 1-2. – С. 59-63.
4. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К. и соавт. Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулинома, гастринома) // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 53-58.
5. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Королева Т.В. и соавт. Редкая причина гипогликемии у пожилой пациентки с сахарным диабетом 2-го типа – злокачественная метастазирующая инсулинома // Клиническая медицина. – 2014. – № 2. – С. 65-70.
6. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В. и соавт. Экспериментальные модели в патологии: учебник / – Пермь. – 2011. – С. 267.
7. Щербинина М.Б., Коссинская С.В., Фатеева Т.В. и соавт. Инсулинома // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 70-76.
8. Gittler R.D., Zucker G., Eisinger R., Stoller N., Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma. N. Engl. J. Med. 1958; 258 (19): 932. (Дата обращения 23.11.2017).