

## **ИНСУЛИНОМА – КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МАСКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

Улитин А.Ю.<sup>1,2</sup>, Василенко А.В.<sup>1,2</sup>, Митрофанова Л.Б.<sup>1</sup>, Размологова О.Ю.<sup>1</sup>, Махортова С.А.<sup>2</sup>,  
Чудиевич С.Н.<sup>2</sup>, Чистова И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования "Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.  
Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

191014, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

### **Резюме**

Инсулинома является редкой нейроэндокринной опухолью, особенностью клинической картины которой является стойкая гипогликемия, обуславливающая развитие нейрогликопенических и вегетативных симптомов. Неспецифичность клинической картины приводит к определенным сложностям диагностики заболевания; наиболее часто клиницисты ошибочно диагностируют дебют эпилепсии, что приводит к назначению неэффективной терапии и ухудшению прогноза для жизни пациента. Фундаментом диагностики инсулином все еще остается триада Уиппла (гипогликемия, связанные с гипогликемией симптомы и устранение симптомов после внутривенного введения раствора глюкозы), а также проведение 72-часового теста с голоданием и ряда инструментальных исследований таких как эндоскопическая ультрасонография, ПЭТ/КТ с применением эксендина-4, 68-Ga-DOTAили 18-F-ДОФА. Данные методы отличаются крайне высокой чувствительностью и специфичностью, некоторые из них дают возможность минимизировать оперативное вмешательство и уменьшить риски послеоперационных осложнений. Важным моментом является морфологическая диагностика с проведением иммуногистохимического исследования для верификации диагноза и определения чувствительности к таргетной терапии. Лечение инсулиномы, как правило, хирургическое, тем не менее возможно применение медикаментозной терапии в виде активаторов калиевых каналов (дiazоксид), аналогов соматостатина (ланреотид, октреотид), снижающих секрецию инсулина. В качестве таргетной терапии используют ингибиторы mTOR (эверолимус, сунитиниб). Таким образом, на современном этапе спектр диагностических исследований и

подходов к лечению пациентов с инсулиномой крайне широк. Однако учитывая неспецифическую клиническую картину и некоторые особенности диагностических методик, довольно легко упустить данное заболевание, что сыграет главную роль в прогнозе жизни пациента.

**Ключевые слова:** инсулинома, эпилепсия, гипогликемия, гиперинсулинизм, ингибиторы mTOR

## **INSULINOMA – CLINICAL AND DIAGNOSTICAL FEATURES AND EPILEPSY MASK**

Ulitin A.Yu.<sup>1,2</sup>, Vasilenko A.V.<sup>1,2</sup>, Mitrofanova L.B.<sup>1</sup>, Razmogolova O.Yu.<sup>1</sup>, Makhortova S.A.<sup>2</sup>,  
Chudievich S.N.<sup>2</sup>, Chistova I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre

197341 Russian Federation, St. Petersburg, 2, Akkuratova st.

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

191014, Russian Federation, St. Petersburg, 12, Mayakovskogo st.

### **Abstract**

Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor feature in gresist an thy per glycemia that leads to neuro glycopenia and vegetative symptoms. Non specificity of the clinical presentation results in certain difficulties in diagnosis of the disease; often clinical physicians mistakenly diagnose the debut of the epilepsy which leads to the prescription of an ineffective therapy and worsening of a life prognosis for a patient. Diagnosis of insulinomas is still based on the Whipple triad (hypoglycemia, hypoglycemia associated symptoms and improvement of the symptoms after the glucose injection) and also on running the 72-hour starving test and group of instrumental diagnosis such as endoscopic ultrasonography, PET/CT with exendin-4, 68-Ga-DOTA or 18-F-DOFA. These methods are characterized by high sensibility and specificity, some of them give an opportunity to minimize surgery treatment and reduce the risks of postoperative complications. A key point is morphologic diagnosis by immunohistochemical analysis with a purpose to verify the diagnosis and reveal the sensibility to the target therapy. Treatment of an insulinoma generally is surgical, nevertheless it is possible to apply pharmacological treatment such as potassium channel activators (diazoxide), somatostatin analogues (lanreotide, octreotide) that reduce the synthesis of an insulin. Target therapy is also used by the way of mTOR inhibitors (everolimus, sunitinib). Therefore, actual specter of diagnostical tests and treatment is very large. Though concerning nonspecific clinical presentation and some features of diagnostical methods it is quite easy to miss this disease which will play the crucial role in a life prognosis for a patient.

**Keywords:** insulinoma, epilepsy, hypoglycemia, hyperinsulinism, mTOR inhibitors

## **Эпидемиология**

Достаточно редкой в структуре общей онкологической заболеваемости, но при этом самой часто встречающейся опухолью в структуре гормонопродуцирующих неоплазий поджелудочной железы является инсулинома – опухоль, происходящая из бета-клеток островков Лангерганса, особенностью которой является избыточная импульсивная продукция инсулина, приводящая к хроническому гипогликемическому синдрому [1]. По разным данным, частота встречаемости в популяции варьирует от 0,17 до 4 случаев на 1 миллион населения в год [2, 11, 15].

Согласно классификации ВОЗ от 2019 г. инсулиному относят к панкреатическим нейроэндокринным неоплазиям (PanNENs). Различают доброкачественный и злокачественный варианты течения, причем злокачественная форма инсулиномы встречается примерно в пять раз реже. Ее отличают большие размеры опухоли, также лабораторные данные указывают на более высокий уровень содержания С-пептида, инсулина и проинсулина в сыворотке крови пациента. К сожалению, пятилетняя выживаемость пациентов с данным течением заболевания составляет 66,8 % против 95,4% при доброкачественной опухоли [6].

Несмотря на тот факт, что бета-клетки располагаются по большей части в хвостовой части поджелудочной железы, инсулинома может встречаться экстрапанкреатически – в любых других органах брюшной полости (печень, желудок, сальник, селезенка, желудочно-селезеночная связка и пр.) [2, 20, 24].

## **Клиническая картина**

Механизм развития клинической симптоматики при инсулиноме связан с активной продукцией контринсулярных гормонов в ответ на бесконтрольную секрецию инсулина, приводящего к стойкой гипогликемии [2]. На фоне гиперинсулинизма уровень глюкозы значительно падает, что отражается, в первую очередь, на функционировании нервной системы. Ввиду энергодефицита в головном мозге развиваются когнитивные, зрительные, речевые нарушения, изменяется уровень сознания, а также развиваются судороги. Вместе с тем активируются адрено- и холинергические системы организма, что обуславливает помимо вышеперечисленных нейрогликопептических симптомов возникновение вегетативной симптоматики: общая слабость, тахикардия, потливость, тремор и др.

Определенные сложности в постановке диагноза инсулиномы до получения лабораторно-инструментальных данных представляет неспецифичность клинической картины и ее стертость на фоне сопутствующих заболеваний и состояний. Согласно некоторым

источникам, пациенты вынуждены посетить в среднем до шести специалистов разной направленности прежде, чем им поставят верный диагноз [8].

Наиболее часто пациенты обращаются с жалобами на регулярные приступы судорог, особенно натошак с утра, что заставляет думать в первую очередь о дебюте эпилепсии [1–3, 10, 12, 14]. Это играет большую роль в дальнейшем ведении данных пациентов: 16,5% – частота постановки ошибочного диагноза эпилепсии пациентам с инсулиномой. Большинству из них были назначены противоэпилептические препараты, а впоследствии поставлен диагноз фармакорезистентной эпилепсии, поскольку терапия не возымела должного эффекта [5].

Помимо эпилепсии заболевание часто можно спутать с психическим расстройством или с сопутствующим заболеванием пациента, что приводит к назначению неэффективной терапии, ухудшению общего состояния пациента и прогноза.

Так, был описан случай пациентки, у которой многие вышеперечисленные симптомы проявились в полной мере более 4 лет спустя. Ей были поставлены диагнозы эпилепсии и шизофрении, вследствие чего она пила на постоянной основе хлопромазин, фенobarбитал и вальпроаты. После установки верного диагноза и удаления опухоли, все психоневрологические симптомы также устранились, и пациентке отменили прием вышеперечисленных препаратов [8].

Задokumentирован редкий случай обнаружения инсулиномы у пациента с диагностированной ранее эпилепсией. Мужчина 39 лет, страдающий эпилепсией с 19-летнего возраста, заметил изменение характера и времени возникновения судорог на протяжении последних 4-х месяцев и присоединение к ним слабости, повышенной потливости, спутанности сознания, особенно ярко это протекало перед завтраком. Эти данные помогли быстро диагностировать инсулиному и провести хирургическое лечение, после которого симптоматика исчезла [9].

Дополнительные трудности в диагностике инсулиномы могут возникнуть в случае беременности пациентки. Описан клинический случай женщины, гипогликемические симптомы у которой возникли уже на ранних стадиях беременности. Пациентка предъявляла жалобы на спутанность сознания и холодный пот с утра перед завтраком, после приема пищи симптомы исчезали. С течением беременности симптомы ослабевали и исчезли совсем, однако появились вновь после родов и стали носить регулярный характер. Скорее всего, такая нестабильность клинической картины вызвана повышением инсулинорезистентности во время беременности, что не давало проявляться симптомам наличия

гормонопродуцирующей опухоли. В таких случаях необходимо проводить анализ на уровень С-пептида, поскольку анализ уровня инсулина и проинсулина не презентативен [18].

Науке известны трудно диагностируемые случаи инсулиномы. У некоторых пациентов она может протекать на фоне заболевания, которое обладает схожей клинической картиной, что маскирует опухоль целые десятилетия. Так, описан случай 28-летнего мужчины, имеющего диагноз врожденной гиперинсулинемической гипогликемии (незидиобластоз) с возраста 6 месяцев. На основании диагноза назначена постоянная терапия диазоксидом, которой пациент придерживался всю жизнь. На фоне приема данного препарата состояние пациента улучшалось, но, несмотря на терапию, его периодически беспокоили эпизоды судорог. В 28 лет он поступил в больницу с острым некротическим панкреатитом, вследствие чего была проведена дистальная панкреатэктомия и спленэктомия, интраоперационно никаких новообразований в поджелудочной железе выявлено не было. После операции пациент отметил резкое улучшение самочувствия и значительное урежение приступов судорог. Гистопатологический анализ резецированных тканей выявил множественные крупные островки Лангерганса, скопления нейроэндокринных клеток были также обнаружены и в регионарных лимфатических узлах. Из этих данных следует, что у пациента были множественные микроинсулиномы с метастазами в лимфатические узлы [13].

Однако, все вышеописанные случаи имеют общим признаком наличие судорожных эпизодов, что в какой-то степени может облегчить диагностический поиск. Гораздо сложнее выявить инсулиному, когда клиническая картина скудна и пациент предъявляет неспецифичные жалобы на головокружения и/или нарушения сна [19, 24, 25]. Так, 14-летняя пациентка страдала от гиперсомнии и неадекватного поведения во время сна. Во время бодрствования сохранялась некоторая спутанность сознания, периодически возникали легкие подергивания конечностей. При случайном исследовании крови на уровень глюкозы было выявлено, что он находился в интервале от 2 до 4 ммоль/л натощак, также насторожил высокий уровень инсулина (23,2 мкМЕ/мл). Это вызвало подозрения по поводу инсулиномы, которую удалось подтвердить впоследствии инструментальными методами обследования [19].

### **Диагностика**

В настоящее время выделяют так называемую «триаду Уиппла» – симптомокомплекс, патогномоничный для инсулиномы. К нему относят нейрогликопенические и вегетативные симптомы, уровень глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л, а также быстрое устранение вышеперечисленных симптомов после внутривенного введения раствора глюкозы [3, 21].

Ведущими лабораторными признаками наличия гиперинсулинемической гипогликемии являются: уровень глюкозы менее 3 ммоль/л (55 мг/дл), абсолютный уровень инсулина –

более 3 мкМЕ/мл, проинсулина – более 5 пмоль/л, С-пептида – более 0,2 нмоль/л [35]. В настоящее время нет общепринятой точки зрения по поводу диагностического уровня глюкозы: ряд авторов считает, что гипогликемия определяется при уровне глюкозы менее 2,2 ммоль/л, другие исследователи – при уровне менее 2,5 или 2,8 ммоль/л [11, 21]. Для исключения возникновения состояния гипогликемии вследствие передозировки препаратами сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом II типа проводят исследование на наличие метаболитов этих препаратов в плазме крови и моче [21].

Одним из важнейших лабораторных тестов является так называемый 72-часовой тест с голоданием, тем не менее, встречаются варианты и с 24 или 48 ч, поскольку уже у 75 % пациентов уже спустя 24 часа тест становится положительным. Суть исследования заключается в измерении уровня глюкозы, а также проинсулина, инсулина и С-пептида на фоне голодания. Пациент во время тестирования может пить только воду, первый забор крови осуществляется спустя 3 часа после последнего приема пищи, затем каждые 30–60 минут производится повторный забор для оценки динамики уровня глюкозы в крови. Кровь на определение уровней инсулина, проинсулина и С-пептида производится в момент возникновения клинической симптоматики [11, 21].

Для визуализации опухоли существует определенный спектр инструментальных исследований. Важна их высокая чувствительность, поскольку около трети всех инсулином имеют размеры менее 1 см, а 10 % являются множественными [11]. Благодаря относительно низкой стоимости исследований и их распространенности всем пациентам проводятся ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, а также компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако эти методы в сравнении с остальными обладают достаточно низкой чувствительностью, которая составляет в лучшем случае до 80 %; чувствительность КТ достигает 72 %, МРТ – 75 % [21]. Достоверно более высокой чувствительностью обладает инвазивный метод – эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) [21, 36]. Данная методика позволяет выявлять опухоли поджелудочной железы уже при размерах менее 3 см, а также производить тонкоигльную пункцию опухоли с последующим гистологическим изучением материала [38] (Рис. 1). Согласно данным исследования эффективности различных методик диагностики эндогенного гиперинсулинизма, проведенного в 2022 году в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ, изолированное использование ЭУС информативно в 77,8 % случаев, в то время как проведение только МСКТ/МРТ ОБП – лишь в 65,2 %. Полученные результаты позволяют рекомендовать ЭУС как первый диагностический метод в выявлении эндогенного гиперинсулинизма [39].

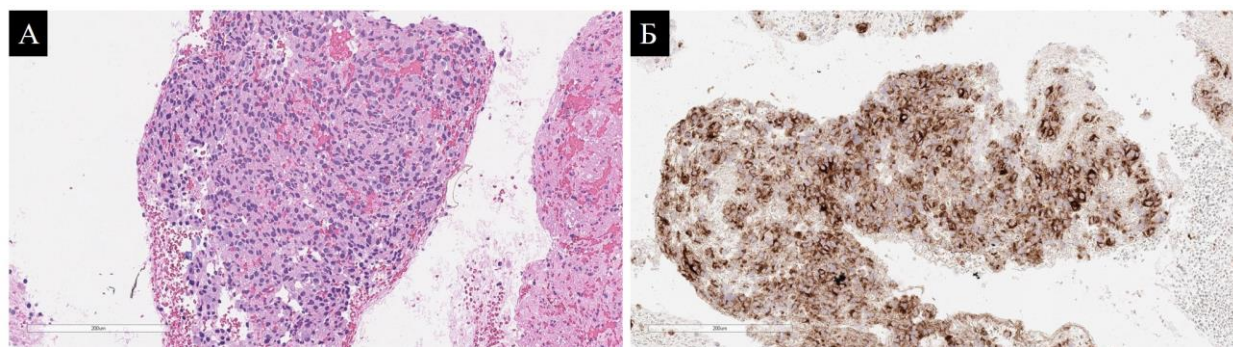


Рисунок 1. ЭУС инсулиномы хвоста поджелудочной железы. А. Скопления клеток нейроэндокринной опухоли среди фибрина и эритроцитов; окраска гематоксилином и эозином, х200. Б. Экспрессия инсулина в цитоплазме опухолевых клеток (коричневое окрашивание); х200. Микрофотографии из архива патологоанатомического отделения клиники «НМИЦ имени В.А. Алмазова»

Более дорогим с финансовой точки зрения, но также высокочувствительным методом является ПЭТ/КТ с применением эксендина-4, который связывается с рецептором GLP-1 [16, 21]. Рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 экспрессируются по большей части в нейрогипофизе, поджелудочной железе, причем гораздо чаще в островках Лангерганса. Важно отметить, что высокая плотность данных рецепторов свойственна также и инсулиномам. Этот факт во многом определил подход к визуализации данной опухоли: использование меченых радиоизотопов, способных связаться с рецептором GLP-1, дает возможность визуализировать инсулиному. Более того, именно этот подход успешно используется в прицельной радионуклидной терапии. Глюкагоноподобный пептид-1 (glucagonlikepeptide-1, GLP-1) является одним из наиболее значимых соединений, стимулирующих секрецию инсулина. Данный пептид синтезируется преимущественно в пищеварительном тракте, достаточно быстро разрушается под действием фермента дипептидилпептидазы-4, поэтому молекула считается неустойчивой. По этой причине в настоящее время в ПЭТ/КТ используют пептид под названием эксендин-4, являющийся агонистом рецептора GLP-1. Помимо этого, он устойчив к действию фермента, расщепляющего GLP-1, поэтому более 70 % эксендина-4 возможно определить в крови спустя 24 часа [16].

Тем не менее, у данной методики имеются свои недостатки. Во-первых, возможен ложноположительный результат за счет того, что в стенке двенадцатиперстной кишки имеется бруннеровы железы, в которых плотность рецепторов к GLP-1 физиологически довольно высока. Во-вторых, на фоне эффекта от активации рецепторов GLP-1 происходит мощный выброс инсулина, что усугубляет имеющееся у пациента гипогликемическое состояние. Данный факт обязательно нужно иметь в виду и назначать пациенту инфузии

раствора глюкозы перед проведением исследования. В-третьих, проблема реабсорбции меченых молекул эксендина-4 в почках приводила также к ложноположительным результатам за счет близкого расположения хвоста поджелудочной железы к левой почке. Однако для снижения активности реабсорбции было предложено внутривенное введение сукцинированного желатина [16,17].

Некоторую сложность в диагностическом поиске составляют экстрапанкреатические инсулиномы, которые могут располагаться в любых других органах брюшной полости (селезенка, печень, кишечник, желудок и пр.). Описан случай пациентки, которая страдала периодическими приступами гипогликемии. Был проведен 72-часовой тест с голоданием, положительный результат которого наводил на мысль об эндогенном гиперинсулизме. Однако при проведении КТ и ПЭТ-КТ с применением  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, который используется для обнаружения нейроэндокринных опухолей, данных за новообразование в поджелудочной железе получено не было. Тем не менее, была выявлена опухоль тощей кишки, но уверенности в том, что это инсулинома не было. Тогда была проведена ПЭТ-КТ с применением  $^{68}\text{Ga}$ -ексендина-4, что подтвердило факт наличия эктопической инсулиномы в тощей кишке. Данное обстоятельство объясняется тем, что  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA обладает сродством к соматостатиновым рецепторам SSTR-2 и SSTR-5, которые экспрессируются инсулиномой лишь в 80 % случаев, поэтому в сравнении с ПЭТ-КТ с применением  $^{68}\text{Ga}$ -ексендина-4 данный метод является менее надежным [7].

Также существует методика, позволяющая верифицировать фокальные формы врожденного гиперинсулизма – ПЭТ/КТ с применением  $^{18}\text{F}$ -ДОФА. Исследование актуально при возникновении гипогликемических состояний у детей. Оно позволяет минимизировать хирургическое вмешательство и четко определить необходимый объем резекции поджелудочной железы без риска развития осложнений в виде экзокринной недостаточности поджелудочной железы и сахарного диабета [40].

### **Морфологическая диагностика**

Макроскопически инсулиномы обычно хорошо отграничены от окружающей ткани и инкапсулированы. Консистенция их варьирует от плотной до мягкой, цвет — от серо-белого до темно-красного. При микроскопическом исследовании инсулиномы отличаются большим разнообразием строения, включая трабекулярный, солидный, альвеолярный, ацинарный, аденоматозный и смешанный тип. Хорошо сформированная капсула обычно встречается при крупных опухолях, а большинство мелких инсулином ее не имеют. В настоящее время опубликована четвертая редакция классификации Всемирной организации здравоохранения эндокринных опухолей, в которую включена новая информация в отношении системы

градации, а также стадирования этих опухолей[41]. В этой классификации дополнительно введена градация (G1, G2 и G3) степени злокачественности опухолей, основанная на оценках степени дифференцировки (митотического индекса) и пролиферативной активности поKi-67. В настоящее время морфологическая диагностика нейроэндокринных опухолей невозможна без выполнения иммуногистохимического исследования, которое позволяет подтвердить нейроэндокринную природу опухоли, уточнить гормональный статус и определить чувствительность к таргетной терапии. Для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли используют хромогранин А, синаптофизин, CD56, TTF1. Применяются также антитела к ISL1 (экспрессируется в доброкачественных образованиях – аденомах), к различным гормонам, а также к соматостатиновым рецепторам 2 и 5 типов (Рис. 2).

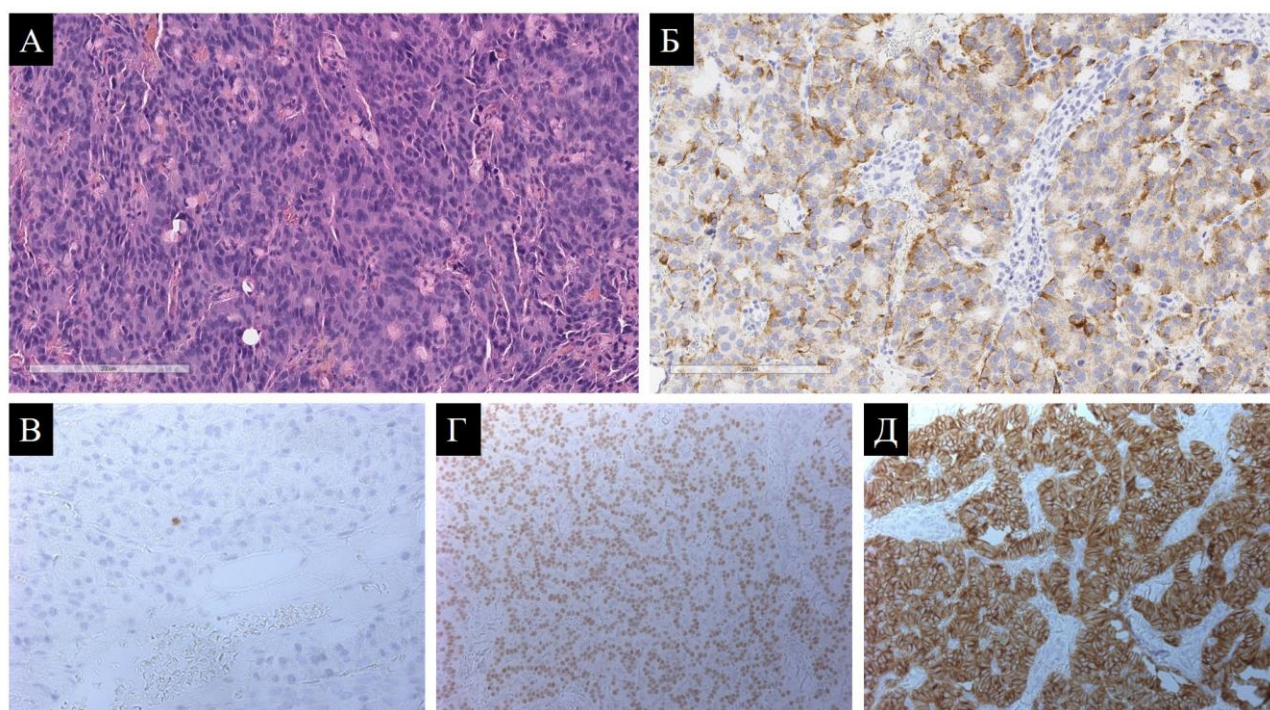


Рисунок 2. Инсулинома. Операционный материал. А. Аденоматозный тип строения; окраска гематоксилином и эозином. Б. Экспрессия инсулина (коричневое окрашивание); x200. В. Индекс пролиферативной активности Ki-67 менее 1% (коричневое окрашивание ядер); x400. Г. Экспрессия Isl1 в ядрах. Д. Экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа; x200.

Микрофотографии из архива патологоанатомического отделения клиники «НМИЦ имени

В.А. Алмазова»

## Лечение

Лечение инсулиномы предполагает в основном хирургическое лечение, однако в ряде случаев (предоперационный контроль гликемии, неоперабельная опухоль с множественными метастазами) прибегают и к медикаментозной терапии. Препаратом выбора на данный момент является диазоксид, оказывающий за счет своего действия на калиевые каналы

эффективное снижение секреции инсулина в бета-клетках. У данного препарата имеется побочный эффект в виде задержки натрия, что приводит к отекам, однако добавление к терапии диуретика гидрохлоротиазида устраняет их, а также оказывает дополнительное гипергликемическое действие. Подобная терапия проводится, как правило, у пациентов, которым отсрочили операцию на некоторое время, либо же в увеличенных дозировках у пациентов со злокачественной инсулиномой [21].

Помимо диазоксиды используют аналоги соматостатина – октреотид, ланреотид. Их эффективность несколько ниже, поскольку они оказывают свои эффекты через рецепторы к соматостатину, которые инсулинома продуцирует лишь в 80% случаев [7, 21]. Представителем второго поколения этой группы является пасиреотид, эффективность которого значительно выше препаратов первого поколения за счет высокого сродства сразу к четырем разным подтипам соматостатиновых рецепторов. Это подтверждают многочисленные исследования [21, 25, 26].

Перспективными препаратами в терапии злокачественных опухолей являются ингибиторы mTOR (эверолимус, сунитиниб), снижающие секрецию инсулина и повышающие инсулинорезистентность тканей [21].

Имеются данные о применении противоэпилептического препарата фенитоина, который помимо устранения клинической симптоматики ингибировал секрецию инсулина. Однако его клиническое значение оказалось не так велико, а прием его даже в терапевтических дозах способствовал быстрому развитию побочных эффектов [21].

Что касается миниинвазивных методов лечения, то в Российской Федерации применяют следующие варианты: радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция (МВА), ультразвуковая абляция (УЗА), лазерная абляция, криодеструкция, необратимая электропорация (НЭП), фотодинамическая терапия (ФДТ), кибер-нож; не описано применение в России, но активно применяют за рубежом алкоголизацию опухоли [4, 27, 31, 33, 37].

Применение РЧА под контролем ЭУС показывает более высокую эффективность в устранении опухоли, однако вместе с тем имеется и ряд осложнений, которые возникают в 10-37 % наблюдений. К ним относят острый панкреатит, образование панкреатического свища, кровотечение. Уровень летальности составляет 19 % [4, 22, 23].

Описывается прицельная фотодинамическая терапия препаратом exendin-4-IRDye700DX, мишенью является рецептор кGLP-1. Исследование *invitro* проводилось на клетках легких хомяка, результаты показали высокое сродство препарата с рецептором, а *invivo* на мышах демонстрирует значимое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [31].

Опыт применения высокотехнологичного УЗА при злокачественных инсулиномах показал высокую эффективность при низком проценте развития осложнений [4]. Методика продемонстрировала возможность полного некроза опухоли без повреждения окружающей ткани.

Перспективным и эффективным методом является абляция этанолом [28-30, 34]. В одном метаанализе проводилось сравнение методик РЧА и алкоголизации. Было описано 204 случая инсулином, 113 из них подверглись РЧА, 91 – абляции этанолом. Эффективность РЧА – 85,2 %, этанола 82,2 %, при этом чисто технически успешность манипуляции составила 94,4 % и 96,7 % соответственно. Из осложнений – абдоминальная боль в 45,5 % случаев, фистула панкреаса в 4,5 %, панкреатит при абляции – 7,8 %, при этаноле – 7,6 % [34].

Хирургическое лечение предполагает удаление опухоли чаще всего путем ее энуклеации, к панкреатэктомии прибегают в случае прорастания опухоли в выводные протоки железы или при близком расположении ее от крупных сосудов [8, 32].

### **Заключение**

Таким образом, на современном этапе спектр диагностических исследований и подходов к лечению пациентов с инсулиномой крайне широк. Однако учитывая неспецифическую клиническую картину и некоторые особенности диагностических методик, довольно легко упустить данное заболевание, что сыграет главную роль в прогнозе жизни пациента. Этот факт требует от клинициста грамотного ведения своих пациентов, подробного сбора анамнеза и знаний об особенностях патогенеза заболевания, что приведет к значительному снижению ошибочно диагностированных других патологических состояний, более ранней постановке на учет и повышению эффективности терапии данного заболевания.

### **Литература:**

1. Трудности в диагностике инсулиномы на примере клинического случая / Е. Р. Ганеева, А. В. Казанбаева, В.А. Легостина, А. А. Кустова // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – Т. 49, № 15. – С. 48–50.
2. Кондратьева Л. В. Инсулинома - сложности диагностики / Л. В. Кондратьева, А. П. Мишарова, Л. А. Рогова // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 81–86.
3. Сигарева И. Ю. Клинический случай во время курации студента-медика: инсулинома / И. Ю. Сигарева // Молодёжь, наука, образование: актуальные вопросы, достижения и инновации. – Пенза: Наука и Просвещение, 2021. – С. 263–265.

4. Dugarova RS, Berelavichus SV, Kaldarov AR, Gorin DS. Fizicheski minimally invazivny metody lecheniya bol'nykh s insulinomami podzheludochnoy zhelezy [Physical minimally invasive treatment of pancreatic insulinoma]. *Khirurgiya (Mosk)*. 2018;(4):94-97. Russian. doi: 10.17116/hirurgia2018494-97. PMID: 29697692.
5. Qu YQ, Zhang C, Wang XL, Guo QH, Chen K, Zang L, Du J, Yan WH, Pei Y, Gu WJ, Dou JT, Ba JM, Lyu ZH, Mu YM. Insulinoma misdiagnosed as epilepsy in 44 Chinese patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2021 Mar;42(1):43-47. PMID: 34009764.
6. Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, Thompson GB, Lyden ML, Dy BM, Halfdanarson TR, Vella A, McKenzie TJ. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg*. 2021 Feb;221(2):437-447. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.003. Epub 2020 Aug 16. PMID: 32873371.
7. Garg R, Memon S, Patil V, Bandgar T. Extrapancreatic insulinoma. *World J Nucl Med*. 2020 Jan 17;19(2):162-164. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_41\_19. PMID: 32939209; PMCID: PMC7478312.
8. Nashidengo PR, Quayson FW, Abebrese JT, Negumbo L, Enssle C, Kidaaga F. Varied presentations of pancreatic insulinoma: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022 May 25;42:69. doi: 10.11604/pamj.2022.42.69.34839. PMID: 35949463; PMCID: PMC9338700.
9. Bosak M, Sowa-Staszczak A, Słowik A. Insulinoma mimicking psychogenic nonepileptic seizures in a patient with refractory epilepsy. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Aug 29;129(7-8):545-546. doi: 10.20452/pamw.14795. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30975970.
10. Williams BA, Lampart S, Metzger J, Fischli S. Case report of a pancreatic insulinoma misdiagnosed as epilepsy. *BMJ Case Rep*. 2021 May 19;14(5):e238238. doi: 10.1136/bcr-2020-238238. PMID: 34011656; PMCID: PMC8137184.
11. De Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. 2020 Oct 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905215.
12. Adarsh M, Salman M, Kumar MS, Shetty M. Unusual presentation of an insulinoma in an elderly male patient. *J Postgrad Med*. 2021 Jul-Sep;67(3):164-167. Doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_1165\_20. PMID: 34414928; PMCID: PMC8445128.
13. Inoue C, Nishihama K, Hayasaki A, Okano Y, Hayashi A, Eguchi K, Uemura M, Suzuki T, Yasuma T, Inoue T, Yorifuji T, Mizuno S, Gabazza EC, Yano Y. Case Report: A Difficult-to-Diagnose Case of Hyperinsulinemic Hypoglycemia Surgically Treated After Developing Acute

- Pancreatitis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 27;12:731071. Doi: 10.3389/fendo.2021.731071. PMID: 34777243; PMCID: PMC8578890.
14. Qi Z, Li D, Ma J, Xu P, Hao Y, Zhang A. Insulinoma Presenting as a Complex Partial Seizure: Still a Possible Misleading Factor. *FrontNeurosci*. 2020 Jan 17;13:1388. Doi: 10.3389/fnins.2019.01388. PMID: 32009878; PMCID: PMC6978910.
15. Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, McKenzie TJ, Habermann EB. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World J Surg*. 2020 Jul;44(7):2288-2294. Doi: 10.1007/s00268-020-05445-x. PMID: 32128613; PMCID: PMC7678752.
16. Luo Y, Chen X. Imaging of Insulinoma by Targeting Glucagonlike Peptide-1 Receptor. *PETClin*. 2021 Apr;16(2):205-217. Doi: 10.1016/j.cpet.2020.12.008. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33589387.
17. Buitinga M, Jansen T, van der Kroon I, Woliner-van der Weg W, Boss M, Janssen M, Aarntzen E, Béhé M, Wild D, Visser E, Brom M, Gotthardt M. Succinylated Gelatin Improves the Theranostic Potential of Radiolabeled Exendin-4 in Insulinoma Patients. *J Nucl Med*. 2019 Jun;60(6):812-816. doi: 10.2967/jnumed.118.219980. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30504139.
18. Abe T, Takeda Y, Takiyama T, Sasaki A, Bessho R, Sato M, Kitsunai H, Sakagami H, Abiko A, Imai K, Yuzawa S, Tanino M, Takiyama Y. A case of insulinoma diagnosed postpartum with hypoglycemic symptoms that were masked during pregnancy. *ClinCaseRep*. 2021 Feb 16;9(4):1991-1998. doi: 10.1002/ccr3.3924. PMID: 33936628; PMCID: PMC8077346.
19. Yu Z, Wang Y, Sun Y, Wang Y, Tian Y, Ma Q, Fu Y. Case Report: Insulinoma Presenting as Excessive Daytime Somnolence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 26;12:712392. doi: 10.3389/fendo.2021.712392. PMID: 34899593; PMCID: PMC8660756.
20. Sun M, Luo Y, You Y, Han X, Zhao Y, Han X, Zhao Y. Ectopic insulinoma: case report. *BMC Surg*. 2019 Dec 18;19(1):197. doi: 10.1186/s12893-019-0661-y. PMID: 31852474; PMCID: PMC6921582.
21. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras DI, Karaolanis G, Papalampros A, Felekouras E. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020 May-Jun;25(3):1302-1314. PMID: 32862570.
22. Jonica ER, Wagh MS. Endoscopic treatment of symptomatic insulinoma with a new EUS-guided radiofrequency ablation device. *VideoGIE*. 2020 Jun 27;5(10):483-485. doi: 10.1016/j.vgie.2020.05.028. PMID: 33103004; PMCID: PMC7570976.
23. El Sayed G, Frim L, Franklin J, McCrudden R, Gordon C, Al-Shamma S, Kiss S, Hegyi P, Eröss B, Hegyi PJ. Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Nov

18;14:17562848211042171. doi: 10.1177/17562848211042171. PMID: 34819995; PMCID: PMC8606734.

24. Kriger A, Berelavichus S, Gorin D, Galkin G, Yukina M, Ilovayskaya I, Zektser V, Nuralieva N, Kaldarov AR. Successful surgical treatment of a patient with primary insulinoma of the liver. *J Surg Case Rep.* 2020 Dec 28;2020(12):rjaa519. doi: 10.1093/jscr/rjaa519. PMID: 33391648; PMCID: PMC7769218.

25. Siddiqui M, Vora A, Ali S, Abramowitz J, Mirfakhraee S. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *J Endocr Soc.* 2020 Nov 5;5(1):bvaa171. doi: 10.1210/jendso/bvaa171. PMID: 33294765; PMCID: PMC7692539.

26. Oziel-Taieb S, Maniry-Quellier J, Chanez B, Poizat F, Ewald J, Niccoli P. Pasireotide for Refractory Hypoglycemia in Malignant Insulinoma- Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 19;13:860614. doi: 10.3389/fendo.2022.860614. PMID: 35518928; PMCID: PMC9063459.

27. Ghorashi NS, Ghodasara N, Liddell RP. Percutaneous Cryoablation of an Insulinoma in a Patient with Symptomatic Hypoglycemia Refractory to Bland Microsphere Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Apr;45(4):530-532. doi: 10.1007/s00270-021-03046-2. Epub 2022 Jan 28. PMID: 35088136.

28. Altonbary A, Hakim H, Elkashef W. EUS-guided ethanol ablation of metastatic functional insulinoma. *VideoGIE.* 2021 Jun 24;6(10):443-445. doi: 10.1016/j.vgie.2021.05.013. PMID: 34660943; PMCID: PMC8503933.

29. Zalewska E, Kłosowski P, Dubowik M, Pęksa R, Sworczak K. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of insulinoma. *EndokrynolPol.* 2020;71(6):585-586. doi: 10.5603/EP.a2020.0070. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33125699.

30. Mosquera-Klinger G, Carvajal JJ. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation for the management of a symptomatic pancreatic insulinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Jan;113(1):48-51. doi: 10.17235/reed.2020.7109/2020. PMID: 33226258.

31. Boss M, Bos D, Frielink C, Sandker G, Bronkhorst P, van Lith SAM, Brom M, Buitinga M, Gotthardt M. Receptor-Targeted Photodynamic Therapy of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Positive Lesions. *J Nucl Med.* 2020 Nov;61(11):1588-1593. doi: 10.2967/jnumed.119.238998. Epub 2020 May 8. PMID: 32385165; PMCID: PMC8679620.

32. Dalvi AN, Garale MN, Takalkar YP, Rege SA, Thapar PM, Anurag L, Shah NS. Laparoscopic surgery for solitary insulinoma in the absence of IOUS. *J Minim Access Surg.* 2018 Jan-Mar;14(1):9-12. doi: 10.4103/jmas.JMAS\_6\_17. PMID: 28782747; PMCID: PMC5749208.

33. Kwon W, Thomas A, Kluger MD. Irreversible electroporation of locally advanced pancreatic cancer. *Semin Oncol.* 2021 Feb;48(1):84-94. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.004. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33648735.
34. Garg R, Mohammed A, Singh A, Harnegie MP, Rustagi T, Stevens T, Chahal P. EUS-guided radiofrequency and ethanol ablation for pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound.* 2022 May-Jun;11(3):170-185. doi: 10.4103/EUS-D-21-00044. PMID: 35313416; PMCID: PMC9258014.
35. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19088155.
36. Wang F, Yang Z, Chen X, Peng Y, Jiang H, Qin S. A novel diagnostic model for insulinoma. *Discov Oncol.* 2022 Aug 2;13(1):68. doi: 10.1007/s12672-022-00534-w. PMID: 35916979; PMCID: PMC9346017.
37. Jansen TJP, van Lith SAM, Boss M, Brom M, Joosten L, Béhé M, Buitinga M, Gotthardt M. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019 Aug;62(10):656-672. doi: 10.1002/jlcr.3750. PMID: 31070270; PMCID: PMC6771680.
38. Chandra, A., & Hati, A. (2022). Endoscopic ultrasound: a very important tool in detecting small insulinomas. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 115(5), 308–309. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac071>.
39. Назарова Светлана Сергеевна (2022). Современный алгоритм топической диагностики эндогенного гиперинсулинизма. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*, (4 (41)), 123-124.
40. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Митрофанова Л.Б., и др. Врожденный гиперинсулинизм: значение визуальной оценки позитронно-эмиссионной томографии и роль хирурга в определении границ резекции поджелудочной железы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. - 2022. - Т. 12. - №1. - С. 19-30. doi: 10.17816/psaic1221.
41. Liody RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.