

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСУЛИНОМЫ

Неживых Екатерина Вячеславовна

студент, кафедра патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Бахтина Мария Ильинична

студент, кафедра патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Ганеева Елена Рудольфовна

научный руководитель, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Аннотация. Инсулинома — редкая нейроэндокринная опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, характеризующаяся автономной гиперсекрецией инсулина и приводящая к развитию гипогликемических состояний. В 85–90% случаев опухоль доброкачественная, солитарная и небольших размеров (до 1,5 см), однако в 13% наблюдений встречаются злокачественные формы, ассоциированные с большими размерами (более 3 см) и метастазированием. В 10–20% случаев инсулинома является компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), связанного с мутациями гена *MEN1*. Данная статья систематизирует современные данные об эпидемиологии, молекулярных механизмах развития, клинических проявлениях и подходах к терапии инсулином, включая новые генетические и инструментальные методы диагностики.

Ключевые слова: инсулинома, нейроэндокринные опухоли, гипогликемический синдром.

Инсулинома — инсулин-продуцирующая нейроэндокринная опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящая к развитию гипогликемических приступов. В 85–90% случаев инсулинома представлена солитарной доброкачественной опухолью, в 13% случаев — злокачественными вариантами, в 8% — множественными опухолями, в 10–20% наблюдений инсулинома встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1-го типа). Инсулиномы локализуются с одинаковой частотой во всех отделах ПЖ. В казуистических случаях (менее 1%) опухоль расположена вне поджелудочной железы (в воротах селезенки, печени, стенке 12-перстной кишки, бронхах и тимусе) [1,2].

Величина опухолей варьируют от 0,2 до 10 см в диаметре и более, но большинство инсулином имеют небольшие размеры. В 70% случаев их диаметр не превышает 1,5 см, чем и обусловлены трудности топической диагностики. Как правило, эта опухоль одиночная, а множественные поражения выявляются не более чем у 15% больных. Злокачественными чаще бывают большие опухоли, диаметром более 3 см, а при диаметре более 6 см инсулиномы в подавляющем числе случаев (более 90%) злокачественны. Однако описаны и доброкачественные опухоли диаметром более 15 см. В последние годы в литературе

приводятся данные о более частом выявлении злокачественных инсулином (более 15%) [5].

Эпидемиология

Согласно данным эпидемиологического исследования за 2020 год, среди обследованных пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (229 человек) доля пациентов с инсулиномой составила 11,79% [7]. В целом, инсулиномы встречаются редко: 1–4 случая на 1 млн населения в год у лиц 30–60 лет. Инсулиномы несколько чаще встречаются у женщин.

Этиология

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами [1]. Инсулинома является представителем функционирующих нейроэндокринных опухолей.

Эндокринная часть ПЖ представлена панкреатическими островками Лангерганса, составляющими около 1/100 массы всей железы. Островки локализуются во всех отделах ПЖ, наиболее их число располагается в хвостовой части. β -клетками островков Лангерганса синтезируется полипептидный гормон – инсулин. Синтез инсулина идет в виде предшественника проинсулина, который переходит в активную форму путем протеолиза с отщеплением С-пептида [9].

Наиболее часто развитие опухоли связано с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах, что приводит к повышенной пролиферации β -клеток островков Лангерганса, избыточной секреции гормонов, вырабатываемых данными клетками. Инсулинома может быть ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, формирующимся при появлении мутаций в гене MEN1 (кодирует ядерный протеин менин, который оказывает супрессорное действие на рост опухолевых клеток, а также взаимодействует с другими протеинами, регулирующими транскрипцию, пролиферацию клеток и обеспечивающими стабильность генома) [8].

В образцах ткани инсулиномы и метастазов обнаружена экспрессия мРНК CASR (кодирует кальцийчувствительный рецептор, который регулирует секрецию гормонов, экспрессию генов, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток) и белка, кодируемого данным геном, поэтому нельзя исключать, что мутации в гене CASR могут играть роль в формировании инсулином.

В настоящее время обсуждается роль соматических мутаций и в других генах, например, ADCY1 и CACNA2D2. Кроме того, активно проводятся исследования по выявлению биомаркеров злокачественной инсулиномы [8].

Патогенез

В ткани инсулиномы происходят различные молекулярные нарушения, которые приводят к повышению уровня секреции инсулина и его предшественников [9].

У пациентов с инсулиномами избыточная выработка гормона связана не только с активностью опухоли, но и с дисфункцией β -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин при низкой концентрации глюкозы в крови. Гиперинсулинизм приводит к повышенной утилизации гликогена в печени и мышцах [4]. В результате этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы, развивается гипогликемический синдром — симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы в крови с развитием гипогликемии. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2–2,5 ммоль/л, при этом уровень гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической картины [9].

Дефицит углеводов, поступающих в мозг, препятствует нормальному обеспечению его энергией, что негативно сказывается на когнитивных функциях. Также активируется

симпатическая нервная система, и повышается уровень катехоламинов в крови, что проявляется в виде общей слабости, повышенной потливости, учащенного сердцебиения, тревоги, возбуждения и тремора. Замедление окислительных процессов и общее нарушение обмена веществ в мозге в результате гликемии приводит к снижению тонуса сосудистой стенки. В сочетании с усиленным притоком крови к мозгу, вызванным спазмом сосудов, это может спровоцировать отек мозга и запустить процессы атрофии и дегенеративных процессов в нем.

Клинические проявления

Клинические проявления инсулиномы непосредственно связаны со снижением уровня глюкозы в крови и недостаточным питанием тканей и органов. Симптомы инсулиномы можно подразделить на две группы:

Адренергические симптомы: дрожь, тахикардия, холодный пот, голод, страх, парестезии.

Нейрогликопенические симптомы: астения, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомноленция, судороги, параличи, кома.

Набор и выраженность перечисленных симптомов в отдельно взятом случае значительно варьируют. Это могут быть только адренергические или только нейрогликопенические симптомы, причем четкая зависимость их выраженности и последовательности развития по мере утяжеления гипогликемии отсутствует. Быстрое и значительное падение уровня гликемии сопровождается гипогликемическим шоком. Он характеризуется выраженной адренергической клинической картиной и прогрессирующим нарушением сознания. Длительная гипогликемия и/или ее частые эпизоды приводят к необратимым изменениям в ЦНС, прежде всего в коре больших полушарий, проявления которых значительно варьируют — от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых бывает стойкое слабоумие [3].

Постоянное чувство голода и необходимость частого приема пищи примерно у 70% пациентов могут приводить к увеличению массы тела, вплоть до ожирения.

Диагностика

Клинические проявления инсулиномы являются неспецифичными, поэтому для постановки диагноза необходима дифференциальная диагностика.

Фундаментом диагностики инсулиномы является триада Уиппла, которая включает: приступы гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания, снижение содержания глюкозы крови в момент приступа (ниже 2,2 ммоль/л), быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы [1,5].

Для диагностирования инсулиномы необходимо проведение лабораторных исследований, включающий в себя определение:

1. документированного снижения уровня глюкозы в плазме $\leq 2,2$ ммоль/л;
2. сопутствующий гипогликемии уровень инсулина ≥ 6 мЕд/мл;
3. уровень С-пептида ≥ 200 пмоль/л;
4. уровень проинсулина ≥ 5 пмоль/л [4].

К методам инструментальной диагностики инсулиномы относятся: УЗИ, КТ или МРТ поджелудочной железы.

Лечение

Для лечения инсулиномы используется в первую очередь оперативное вмешательство, после которого в большинстве случаев отмечается выздоровление без рецидивов.

При отсутствии возможности проведения хирургических вмешательств, а также в предоперационный период необходима лекарственная терапия. К основным медикаментозным методам лечения инсулиномы относят:

1. прием препаратов соматостатина и диазоксида;
2. симптоматическая терапия, включающая в себя прием глюкокортикоидов, внутривенное введение растворов декстрозы, для купирования приступов гипогликемии;
3. таргетная терапия [4].

Вывод. В последнее время наблюдается рост диагностирования инсулином, более частое явление злокачественных опухолей, поэтому необходимо повысить осведомленность врачей в отношении этого вопроса. Создание более современных методов диагностики позволит улучшить выявление патологий и ведение пациентов, а дальнейшее изучение генетических маркеров заболевания является основной перспективой для создания новых методик таргетной терапии.

Список литературы:

1. Газизова Г. Р., Валеева Ф. В., Галимова А. Р., Насыбуллина К. Р. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ // Медицинский альманах. 2023. №2 (75).
2. Ганеева Е. Р., Легостина В. А., Казанбаева А. В., Кустова А. А. Трудности в диагностике инсулиномы на примере клинического случая // Энигма. – 2019. – № 9-1. – С. 110-123. – EDN MTDNKJ.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с: ил. ISBN 978-5-9704-0529-1
4. Кривко А.А. Инсулинома: отдаленные результаты лечения и разработка современного протокола топической диагностики и реабилитации. Автореферат дисс.. к.м.н. М., 2015.
5. Кривко А.А., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Дедов И.И. Современные технологии в диагностике и лечении инсулиномы. Проблемы эндокринологии 2013;59(5):36-41.
6. Манушарова Р. А., Черкезов Д. И. Инсулинома (клиника, диагностика и лечение) // МС. 2011. №1-2.
7. Черных Т.М., Малюгин Д.А., Хачатуров М.В., Шефер А.А., Золоедов В.И. Современные взгляды на лечение инсулиномы. Проблемы Эндокринологии. 2024;70(1):46-55.
8. Юкина М. Ю., Елфимова А. Р., Трошина Е. А., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. ИНСУЛИНОМА: АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МИРЕ // Эндокринная хирургия. 2023. №2.
9. Юкина М. Ю., Нуралиева Н. Ф., Трошина Е. А., Кузнецов Н. С., Платонова Н. М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Пробл. эндокр.. 2017. №4.