

РЕДКАЯ ПРИЧИНА ГИПОГЛИКЕМИИ У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА — ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕТАСТАЗИРУЮЩАЯ ИНСУЛИНОМА

В.И. Подзолков¹, Н.А. Драгомйрецкая¹, Т.В. Королева¹, Н.Н. Кавтарадзе², Н.Н. Яковлева¹, А.В. Подзолков¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991 Москва; ²городская клиническая больница № 61, 119048 Москва

Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β-клеток поджелудочной железы, обуславливающая развитие гипогликемии, частота которых 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 инсулином метастазирует. Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются приступы спонтанной гипогликемии натощак менее 2,8 ммоль/л, купирующиеся внутривенным введением глюкозы или приемом сахара. В статье представлено клиническое наблюдение прижизненной диагностики злокачественной метастазирующей инсулиномы у пациентки 82 лет, страдавшей сахарным диабетом 2-го типа, и обзор литературы по проблеме.

Ключевые слова: инсулинома; злокачественная; сахарный диабет; гипогликемия.

A RARE CASE OF HYPOGLYCEMIA IN AN ELDERLY PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: MALIGNANT METASTASIZING INSULINOMA

V.I. Podzolkov¹, N.A. Dragomiretskaya¹, T.V. Koroleva¹, N.N. Kavtaradze², N.N. Yakovleva¹, A.V. Podzolkov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²City Clinical Hospital No 61, Moscow, Russia

The incidence of insulinoma, an insulin-producing tumour arising from pancreatic beta-cells and responsible for the development of fasting hypoglycemia, in the general population is 1-4 per 1,000,000 yearly, mostly at the age of 25-55 yr. Malignantization of this neoplasm occurs in 10-15% of the cases. One third of the tumours produce metastases. The most characteristic clinical manifestation of insulinoma is the Whipple's triad, with episodes of fasting hypoglycemia (below 2.8 mmol/l) correctable by intravenous glucose injection or intake of sugar. The authors report a case of intravital diagnosis of malignant metastasizing insulinoma in a 82 year old woman with type 2 diabetes mellitus. A review of relevant literature is presented.

Key words: insulinoma; malignant; diabetes mellitus; hypoglycemia.

Инсулинома — инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β-клеток островков Лангерганса и обуславливающая развитие гипогликемического синдрома [1—6].

Инсулинома — редкое заболевание; частота новых случаев составляет 1—4 на 1 млн человек в год [7]. Это новообразование встречается в основном у пациентов в возрасте от 25 до 55 лет. У детей инсулинома наблюдается крайне редко (5% от общего числа инсулином). В 85—90% случаев инсулинома представляет собой доброкачественную (солитарную) опухоль [7, 8]. 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 [7—9]. В большинстве случаев метастазы обнаруживают в регионарных лимфатических узлах или печени [10, 11]. Примерно 10% инсулином встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 [1, 7]. Опухоль может развиваться в любой части поджелудочной железы. Согласно патолого-анатомическим и интраоперационным наблюдениям более чем в 60% случаев опухоль локализуется в теле и хвосте поджелудочной железы [7, 10, 11], в 1% расположена вне подже-

лудочной железы — в воротах селезенки, печени, стенке двенадцатиперстной кишки [11]. Инсулинома, как правило, имеет небольшой размер (диаметр от 0,5 до 2 см). С увеличением диаметра опухоли более 2—3 см возрастает риск злокачественного течения заболевания [7, 12].

Наиболее характерными клиническими проявлениями инсулиномы являются повышение аппетита и ожирение [1, 4, 13]. В 1941 г. Whipple описал триаду симптомов, объединяющую клинические проявления инсулиномы [4, 13].

- Возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или через 2—3 ч после еды.
- Снижение уровня глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л во время приступа.
- Купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара.

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 [14]. При этом показатель гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической

симптоматики, что объясняется различиями индивидуальной чувствительности к снижению уровня глюкозы крови.

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» [1—3, 15].

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 [1—3, 16].

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 [15].

Патогенез нейрогликопенической симптоматики обусловлен особенностями метаболизма центральной нервной системы. В отличие от других органов и тканей организма головной мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника свободные жирные кислоты. При прекращении поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5—7 мин в клетках происходят необратимые изменения, приводящие к гибели наиболее дифференцированных элементов коры [16, 17].

Современная клиническая классификация инсулином базируется на оценке тяжести течения заболевания. На основании тяжести приступов гипогликемии и состояния пациента в межприступный период выделяют следующие стадии [1, 2, 5].

- Легкая (начальная) стадия, для которой характерны нетяжелые приступы гипогликемий и отсутствие признаков поражения центральной нервной системы в межприступном периоде.
- Среднетяжелая стадия, при которой приступы гипогликемии становятся более частыми и тяжелыми, а в межприступном периоде отмечаются неврологические микросимптомы.
- Тяжелая стадия, характеризующаяся выраженными, частыми и длительными приступами гипогликемии со значительными нарушениями психики в межпри-

ступном периоде и развитием картины тяжелого органического поражения головного мозга.

Диагностика инсулином в настоящее время остается в значительной степени клинической, а такие диагностические методы, как ультразвуковое сканирование, абдоминальная ангиография и компьютерная томография брюшной полости, выявляют локализацию лишь около 60% инсулином [18]. Это связано с тем, что некоторые даже активно секретирующие инсулиномы имеют чрезвычайно малый размер (несколько миллиметров) и легко «ускользают» от обнаружения [4, 7—9, 18]. В таких случаях наиболее информативна интраоперационная ультразвуковая диагностика [3, 18, 19]. Чреспеченочный, чрескожный отбор образцов венозной крови может помочь в установлении локализации скрытых опухолей и дифференциации изолированной единичной инсулиномы и диффузного поражения (аденоматоз, гиперплазия или незидиобластоз) [1, 4, 18]. В некоторых случаях требуется проведение дифференциальной диагностики инсулином и «тайного» применения экзогенного инсулина у пациентов с психическими расстройствами [20]. Доказательством введения экзогенного инсулина является наличие в крови больного антител к инсулину, а также низкое содержание С-пептида при высоком уровне общего иммунореактивного инсулина, в то время как эндогенная секреция инсулина и С-пептида всегда находится в эквимолярных соотношениях [1].

Приводим клиническое наблюдение злокачественной инсулиномы, развившейся на фоне сахарного диабета 2-го типа у пациентки старческого возраста.

Б о л ь н а я А., 82 года, поступила в терапевтическое отделение ГБ № 61 27.01.11 в тяжелом состоянии с жалобами на общую слабость, боль в правом подреберье, сухой кашель, одышку инспираторного характера при минимальной физической нагрузке.

Уточнение жалоб и сбор анамнеза были значительно затруднены из-за выраженных когнитивно-мнестических нарушений у пациентки, поэтому для получения сведений о состоянии ее здоровья в предшествующие годы был сделан запрос в поликлинику по месту жительства. Из анамнеза заболевания, собранного со слов родственников и по данным медицинской документации, удалось выяснить, что в течение длительного времени у больной отмечается повышение артериального давления до максимальных значений 180/100 мм рт. ст., однако постоянной антигипертензивной терапии она не получала. Также пациентка в течение многих лет страдает ожирением, которое прогрессивно нарастало после наступления менопаузы. В 2007 г. в поликлинике по месту жительства больной был установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа, по поводу которого она постоянно принимала глюкофаж и манинил. В амбулаторной поликлинической карте отмечены колебания уровня глюкозы от 6 до 10 ммоль/л. Эпизодов гипогликемии в амбулаторной карте не зафиксировано.

В течение нескольких дней у больной отмечалось нарастание одышки при минимальной физической нагрузке, появился сухой кашель. При очередном визите

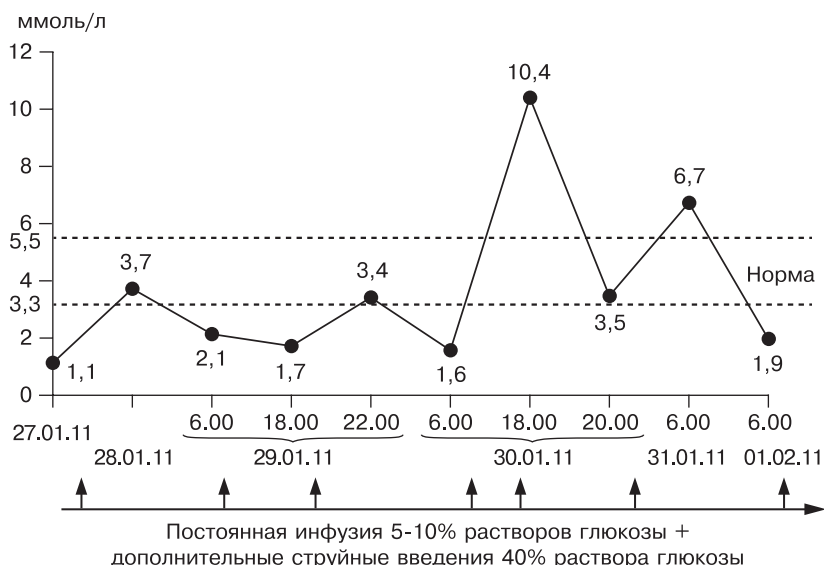


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы в крови у больной А.

родственников больная была обнаружена лежащей на полу, что стало причиной вызова бригады скорой медицинской помощи и госпитализации в ГКБ№ 61.

При поступлении состояние тяжелое. Больная в сознании, но сонливая, вялая, адинамичная, на заданные вопросы отвечает с трудом. Ориентирована в собственной личности, но дезориентирована в месте и времени. Ожирение III степени (масса тела около 200 кг). Кожные покровы субиктеричные. Трофические изменения, мацерация кожи левой молочной железы. Выраженные трофические изменения кожи голеней: гиперпигментация, шелушение. Варикозно-расширенные вены обеих голеней. Пастозность голеней, стоп. Гигантская неправильная пупочная грыжа с трофическими изменениями кожи. В легких дыхание жесткое, в нижних отделах с обеих сторон ослаблено, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 24 в минуту. Тоны сердца глухие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 98 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст.

Общий анализ крови: умеренная тромбоцитопения ($169 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофильный лейкоцитоз ($13,9 \cdot 10^9/\text{л}$): п. 5%, с. 84%, мон. 1%, лимф. 10%; СОЭ 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 137 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 380 Ед/л, ГГТП 507 Ед/л, АЛТ 93 Ед/л, АСТ 409 Ед/л, КФК 692 Ед/л, ЛДГ 555 Ед/л. Тропониновый тест отрицательный.

ЭКГ: ускоренный синусовый ритм с ЧСС 90 в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Рентгенограмма органов грудной клетки: выраженные застойные явления в малом круге кровообращения, застойная пневмония в нижних долях обоих легких. Сердце и аорта значительно расширены.

Ультразвуковое исследование брюшной полости оказалось малоинформативным из-за наличия выраженного слоя подкожной жировой клетчатки; отмечены лишь гепатомегалия и диффузные изменения печени.

Уровень глюкозы в цельной капиллярной крови

1,1 ммоль/л (по данным биохимического анализа венозной крови, 0,86 ммоль/л).

С учетом сахарного диабета 2-го типа в анамнезе и отсутствия четких данных о рационе питания пациентки, дозе, кратности и регулярности приема сахароснижающих препаратов низкий показатель гликемии первоначально был расценен как гипогликемическое состояние на фоне неадекватной сахароснижающей терапии.

Установлен предварительный клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца: постинфарктный (?) и атеросклеротический кардиосклероз на фоне гипертонической болезни III стадии, 3-й степени, риск 4, атеросклероза коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической микро- и макроангиопатией; морбидным ожирением, осложненным недостаточностью кровообращения II Б стадии, III функционального класса NYHA;

внебольничной застойной пневмонией в нижних долях обоих легких; рецидивирующие эпизоды гипогликемии.

Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность нижних конечностей с трофическими изменениями; неправильная пупочная грыжа; хронический гепатит неуточненной этиологии; атеросклероз аорты, церебральных артерий; дисциркуляторная энцефалопатия; эмфизема легких; пневмосклероз.

В связи с низким уровнем глюкозы в крови пациентке, несмотря на диагноз сахарного диабета 2-го типа, сахароснижающие препараты назначены не были, однако и при отсутствии терапии показатель гликемии оставался стабильно низким. Проводили постоянную инфузию 5–10% раствора глюкозы и дополнительные внутривенные введения 40% раствора глюкозы, что приводило лишь к кратковременному повышению уровня глюкозы, стабилизации нормогликемического состояния добиться не удалось (рис. 1).

На основании классических симптомов в виде эпизодов спонтанной выраженной гипогликемии (менее 1 ммоль/л), купирующейся внутривенным введением глюкозы у больной с морбидным ожирением был заподозрен диагноз инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Морфологические изменения печени, выявляемые при ультразвуковом исследовании, и повышение уровня ферментов печени были расценены как следствие метастазирования, что явилось свидетельством злокачественности процесса. Для уточнения диагноза было запланировано дополнительное обследование, в частности определение в крови концентрации иммунореактивного инсулина и С-пептида, а также мультиспиральная компьютерная томографии органов брюшной полости.

Обследование было затруднено морбидным ожирением больной, явившимся препятствием к проведению мультиспиральной компьютерной томографии органов

брюшной полости и адекватному ультразвуковому исследованию. Пациентка получала терапию ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, антигипертензивную терапию. На этом фоне состояние больной оставалось тяжелым: сохранялись выраженные симптомы нейрогликопении (спутанность сознания), нервно-психические расстройства, выраженные признаки сердечной недостаточности, нарастала дыхательная недостаточность, и на 5-е сутки стационарного лечения пациентка умерла.

Тело было отправлено на патолого-анатомическое исследование с диагнозом: злокачественная инсулинома с метастазами в органы брюшной полости: печень, лимфатические узлы; ИБС: постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий на фоне гипертонической болезни III стадии, 3-й степени, риск 4 в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической микро- и макроангиопатией, морбидным ожирением.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность II Б стадии, IV функционального класса NYHA, внебольничная застойная пневмония в нижних долях обоих легких; рецидивирующие эпизоды гипогликемии; трофические изменения, мацерация кожи левой молочной железы; отек легких, отек головного мозга; реанимационные мероприятия (01.02.11).

Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность с трофическими изменениями; невправимая пупочная грыжа; дисциркуляторная энцефалопатия; эмфизема легких; пневмосклероз.

При патолого-анатомическом и гистологическом исследовании диагноз злокачественной инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы был подтвержден (рис. 2, а, б; см. вклейку). Опухоль располагалась в головке поджелудочной железы и метастазировала в лимфатические узлы ворот печени, паренхиму печени (рис. 3; см. вклейку), легкие (рис. 4; см. вклейку) с развитием канцероматоза висцеральной плевры обоих легких. Смерть наступила вследствие массивного желудочного кровотечения из множественных эрозий и острых язв слизистой оболочки желудка (3500 мл содержимого, имеющего вид кофейной гущи и свертков крови, в просвете желудка, жидкая кровь в просвете кишечника).

По данным микроскопического исследования аутопсийного материала, один из фрагментов поджелудочной железы полностью вытеснен опухолевой тканью, гистологически имеющей строение темноклеточного карциноида. В относительно сохранных участках отмечаются выраженный склероз, липоматоз и атрофия островков Лангерганса.

Заключение

В приведенном клиническом наблюдении мы имели возможность наблюдать сочетание двух противоположных по своей клинической картине состояний — сахарного диабета 2-го типа и инсулиномы. Инсулинома — очень редкое заболевание, и в литературе имеются лишь

единичные описания клинических случаев сочетания сахарного диабета и инсулиномы, тем более злокачественной. По данным многолетних наблюдений, проведенных в период от 1927 до 1992 г. в клинике Мауо, из 313 подтвержденных случаев инсулиномы зарегистрирован только один случай возникновения ее у больного сахарным диабетом [7, 21, 22]. При анализе 443 случаев инсулиномы, зарегистрированных в 1976—1990 гг. в Японии, был выявлен только один случай инсулиномы при сахарном диабете [21, 23]. В эндокринологической клинике Тайваня из 23 случаев инсулиномы, наблюдавшихся с 1984 по 2006 г., также только в одном случае был зарегистрирован сахарный диабет 2-го типа [21]. В литературе имеются единичные указания на клинические наблюдения инсулиномы, ставших диагностической находкой как причина развития гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом [23—25]. В этих клинических наблюдениях, сделанных в эндокринологических клиниках Германии, Словении и Турции, у пациентов обоего пола в возрасте от 58 до 60 лет отсутствовали столь тяжелые и продолжительные эпизоды гипогликемии, как у нашей больной, что наряду с удовлетворительным общесоматическим состоянием позволило провести успешное оперативное лечение солитарных опухолей, приведшее к полному выздоровлению пациентов [23—25].

В 2011 г. N. Abbasakoog и соавт. [26] описали злокачественную метастазирующую инсулиному у пациентки 67 лет, страдавшей сахарным диабетом 2-го типа, подвергшейся успешному оперативному лечению с последующей терапией диазоксидом и аналогом соматостатина октреатидом под контролем гликемии.

Диазоксид — препарат из группы тиазидных диуретиков подавляет секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимулирует глюконеогенез, в дозе 50—300 мг/сут успешно используется при невозможности радикального оперативного лечения. Основными побочными эффектами диазоксиды являются сердцебиение, гирсутизм и отеки, встречающиеся почти в половине случаев, что затрудняет его применение [27, 28].

Эффекты аналогов соматостатина (октреотида) основаны на ингибировании секреции инсулина клетками опухоли. Это достигается путем связывания препаратов с рецепторами соматостатина (SRIF), главным образом sst2 и sst5, экспрессированных на клетках нейроэндокринных опухолей [29, 30].

У больных с метастазирующими инсулиномами оказались неэффективными традиционные цитостатические схемы [31], в связи с чем, по результатам отдельных наблюдений, большие надежды возлагаются на ингибитор mTOR-киназы эверолимус, который ингибирует пролиферативную активность клеток [32, 33].

Лечебной стратегией для большинства метастазирующих инсулином является хирургическое вмешательство, включающее резекцию поджелудочной железы и удаление метастазов с последующей химиотерапией [34—37].

Особенностью представленного клинического наблюдения является сочетание злокачественной инсули-

номы с ранее диагностированным сахарным диабетом 2-го типа. В мировой литературе с 1927 г. до настоящего времени описано не более 30 случаев подобного сочетания [38]. Представляют интерес и диагностика инсулиномы в старческом возрасте (типичным является возраст от 25 до 55 лет) [1, 3, 10], локализация опухоли в головке поджелудочной железы, злокачественный характер опухоли, наличие метастазов, в том числе отдаленных — в легкие и плевру, в то время как метастазирование наблюдается только в 1/3 случаев злокачественных инсулином и, по данным литературы, речь идет преимущественно о метастазах в регионарные лимфатические узлы и печень [1, 7, 10, 11].

К сожалению, тяжелое состояние 82-летней паци-

ентки, обусловленное далекозашедшим гормонально-активным опухолевым процессом в поджелудочной железе, приведшим к эпизодам тяжелой гипогликемии с выраженной нейрогликопенической симптоматикой, а также метастазирование в печень, плевру и легкие, наличие ишемической болезни сердца с признаками декомпенсированной сердечной недостаточности и полиорганной недостаточностью затрудняло не только диагностические, но и лечебные возможности. Танатогенез у пациентки был связан с массивным желудочно-кишечным кровотечением, вызванным острыми стрессовыми язвами и эрозиями на фоне длительной тяжелой гипогликемией с эпизодами снижения уровня глюкозы в крови менее 1 ммоль/л.

Сведения об авторах:

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра факультетской терапии № 2 лечебного факультета

Подзолков Валерий Иванович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Драгомирецкая Наталья Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры.

Королева Татьяна Вениаминовна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Яковлева Наталья Николаевна — интерн кафедры; e-mail: DrYakovleva@yandex.ru.

Кафедра эндокринологии лечебного факультета

Подзолков Андрей Валерьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Городская клиническая больница № 61

Кавтарадзе Нина Нодаровна — зав. 2 кардиологическим отделением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., ред. Эндокринология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Манушарова Р.А. Инсулинома. Лечащий врач. 2004; 10.
4. Лавин Н., ред. Эндокринология: Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
5. Старкова Н.Т., ред. Клиническая эндокринология: Руководство. 3-е изд. СПб: Питер; 2002.
6. Jensen R.T., Norton J.A. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chapt. 32.
7. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma — incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin. Proc. 1991; 66 (7): 711—9.
8. Ozkaya M., Yuzbasioglu M.F., Koruk I. et al. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. Cases J. 2008; 1: article 362.
9. Brentjens R., Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. Surg. Clin. N. Am. 2001; 81 (3): 527—42.
10. Baldelli R., Ettorre G., Vennarecci G. et al. Malignant insulinoma presenting as metastatic liver tumor. Case report and review of the literature. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2007; 26 (4): 603—7.
11. Varma V., Taricciotti L., Coldham C. et al. Preoperative localisation and surgical management of insulinoma: single centre experience. Dig. Surg. 2011; 28 (1): 63—73.
12. Ishii H., Ito T., Moriya S., Horie Y., Tsuchiya M. Insulinoma — a statistical review of 443 cases in Japan. Nippon Rinsho. 1993; 51 (suppl.): 199—206.
13. Nauck M.A., Meier J.J. Diagnostic accuracy of an «amended» insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. Ann. Intern. Med. 2012; 157 (11): 767—75.
14. Gittler R.D., Zucker G., Eisinger R., Stoller N. Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma. N. Engl. J. Med. 1958; 258 (19): 932.
15. Verschoor C.J., Oranje W.A., Maas H.A. Cyclic episodes of confusion and movement disorders: consider hypoglycemia and insulinoma. Tijdschr. Gerontol. Geriatr. 2011; 42 (2): 96—100.
16. Cryer P.E. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg H.M., Shlomo M., Polonsky K.S., Larsen P.R. eds. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chapt. 33.
17. Mukherjee E., Carroll R., Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2011; 2 (2): 81—93.
18. Li X.H., Zhang J.L., Liu Y.F. Localization of small sized insulinoma by means of combining arteriography with CT: a case report and review of the literature. Hepatogastroenterology. 2010; 57 (104): 1579—83.
19. Varas M., Gornals J., Prieto J.L., Iglesias-García J. Grupo de trabajo de Ultrasonografía Endoscópica de la SEPD. Diagnostic protocol for pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). Rev. Esp. Enferm. Dig. 2012; 104 (1): 29—32.
20. Gil E., Mintsman I., Wolfowitz E. Munchausen syndrome in an extreme form of factitious disorder. Harefuah. 2011; 150 (10): 778—779, 815, 814.
21. Lei W.Y., Wang T.E., Chen T.L., Chang W.H., Yang T.L., Wang C.Y. Insulinoma causing hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes. J. Formos. Med. Assoc. 2007; 106 (5): 392—6.
22. Kane L.A., Grant C.S., Nippoldt T.B., Service F.J. Insulinoma in a patient with NIDDM. Diabet. Care. 1993; 16 (9): 1298—300.
23. Heik S.C., Klöppel G., Krone W., Iben G., Priebe K., Kühnau J. Hypoglycemia caused by insulinoma in diabetes mellitus. Dtsch. Med. Wschr. 1988; 113 (44): 1714—7.
24. Cander S., Gül O.Ö., Yıldırım N., Unal O.K., Saraydaroglu O., Imamoğlu S. A rare cause of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient: insulinoma. J. Diabet. Complicat. 2012; 26 (1): 65—7.
25. Ravnik-Oblak M., Janez A., Kocijanic A. Insulinoma induced hypoglycemia in a type 2 diabetic patient. Wien. Klin. Wschr. 2001; 113 (9): 339—41.
26. Abbasakoor N.O., Healy M.L., O'Shea D. et al. Metastatic insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case report and review of the literature. Int. J. Endocrinol. 2011; 2011:124078. doi: 10.1155/2011/124078.
27. Stabile B.E. Islet cell tumors. Gastroenterologist. 1997; 5 (3): 213—32.
28. Gill G.V., Rauf O., MacFarlane I.A. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. Postgrad. Med. J. 1997; 73 (864): 640—1.
29. Bertherat J., Tenenbaum F., Perlemonne K. et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. J. Clin. Endocrinol. 2003; 88 (11): 5353—60.
30. Vezzosi D., Bennet A., Rochaix P. et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. Eur. J. Endocrinol. 2005; 152 (5): 757—67.

31. **Moscetti L., Saltarelli R., Giuliani R., Fornarini G., Bezzi M., Cortesi E.** Intra-arterial liver chemotherapy and hormone therapy in malignant insulinoma: case report and review of the literature. *Tumori*. 2000; 86 (6): 475—9.
32. **Kulke M.H., Bergsland E.K., Yao J.C.** Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (2): 195—7.
33. **Ong G.S.Y., Henley D.E., Hurley D., Turner J.H., Claringbold P.G., Fegan P.G.** Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162 (5): 1001—8.
34. **Liu H., Zhang S.Z., Wu Y.-L.** et al. Diagnosis and surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in 36 patients: a single-center report. *Chin. Med. J.* 2007; 120 (17): 1487—90.
35. **Kianmanesh R., Sauvanet A., Hentic O.** et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann. Surg.* 2008; 247 (4): 659—65.
36. **Danforth D.N.Jr., Gorden P., Brennan M.F.** Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery*. 1984; 96 (6): 1027—36.
37. **Begu-Le Corroller A., Valero R., Moutardier V.** et al. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabet. and Metabol.* 2008; 34 (4): 343—8.
38. **Siraj E.S., Samuel G., Saber S., Samuel S., Hamrahian A.H., Reddy S.S.** Metastatic malignant insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case presentation and literature review. *Endocr. Pract.* 2006; 12 (4): 411—6.
17. **Mukherjee E., Carroll R., Matfin G.** Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2011; 2 (2): 81—93.
18. **Li X.H., Zhang J.L., Liu Y.F.** Localization of small sized insulinoma by means of combining arteriography with CT: a case report and review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57 (104): 1579—83.
19. **Varas M., Gornals J., Prieto J.L., Iglesias-García J.** Grupo de trabajo de Ultrasonografía Endoscópica de la SEPD. Diagnostic protocol for pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012; 104 (1): 29—32.
20. **Gil E., Mintsman I., Wolfowitz E.** Munchausen syndrome in an extreme form of factitious disorder. *Harefuah*. 2011; 150 (10): 778—779, 815, 814.
21. **Lei W.Y., Wang T.E., Chen T.L., Chang W.H., Yang T.L., Wang C.Y.** Insulinoma causing hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes. *J. Formos. Med. Assoc.* 2007; 106 (5): 392—6.
22. **Kane L.A., Grant C.S., Nippoldt T.B., Service F.J.** Insulinoma in a patient with NIDDM. *Diabet. Care*. 1993; 16 (9): 1298—300.
23. **Gil S.C., Klöppel G., Krone W., Iben G., Priebe K., Kühnau J.** Hypoglycemia caused by insulinoma in diabetes mellitus. *Dtsch. Med. Wschr.* 1988; 113 (44): 1714—7.
24. **Cander S., Gül O.Ö., Yıldırım N., Unal O.K., Saraydaroglu O., Imamoğlu S.** A rare cause of hypoglycemia in a type 2 diabetic patient: insulinoma. *J. Diabet. Complicat.* 2012; 26 (1): 65—7.
25. **Ravnik-Oblak M., Janez A., Kocjanicic A.** Insulinoma induced hypoglycemia in a type 2 diabetic patient. *Wien. Klin. Wschr.* 2001; 113 (9): 339—41.
26. **Abbasakoor N.O., Healy M.L., O'Shea D.** et al. Metastatic insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case report and review of the literature. *Int. J. Endocrinol.* 2011; 2011:124078. doi: 10.1155/2011/124078.
27. **Stabile B.E.** Islet cell tumors. *Gastroenterologist*. 1997; 5 (3): 213—32.
28. **Gill G.V., Rauf O., MacFarlane I.A.** Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad. Med. J.* 1997; 73 (864): 640—1.
29. **Bertherat J., Tenenbaum F., Perlemoine K.** et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J. Clin. Endocrinol.* 2003; 88 (11): 5353—60.
30. **Vezzosi D., Bennet A., Rochaix P.** et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152 (5): 757—67.

REFERENCES

1. **Dedov I.I.**, ed. *Endocrinology. A national guide*. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
2. **Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.F.** *Endocrinology*. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
3. **Manusharova R.A.** Insulinoma. *Lechashii vrach*. 2004; 10 (in Russian).
4. **Lavin N.**, ed. *Endocrinology*. M.: Practice; 1999 (in Russian).
5. **Starkova N.T.**, ed. *Clinical endocrinology: a guide*. 3rd ed. St.-Petersburg: Piter; 2002 (in Russian).
6. **Jensen R.T., Norton J.A.** Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: *Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J.*, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010: chapt. 32.
7. **Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J.** Functioning insulinoma — incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66 (7): 711—9.
8. **Ozkaya M., Yuzbasioglu M.F., Koruk I.** et al. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Cases J.* 2008; 1: article 362.
9. **Brentjens R., Saltz L.** Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg. Clin. N. Am.* 2001; 81 (3): 527—42.
10. **Baldelli R., Ettorre G., Vennarecci G.** et al. Malignant insulinoma presenting as metastatic liver tumor. Case report and review of the literature. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2007; 26 (4): 603—7.
11. **Varma V., Tariciotti L., Coldham C.** et al. Preoperative localisation and surgical management of insulinoma: single centre experience. *Dig. Surg.* 2011; 28 (1): 63—73.
12. **Ishii H., Ito T., Moriya S., Horie Y., Tsuchiya M.** Insulinoma — a statistical review of 443 cases in Japan. *Nippon Rinsho*. 1993; 51 (suppl.): 199—206.
13. **Nauck M.A., Meier J.J.** Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157 (11): 767—75.
14. **Gittler R.D., Zucker G., Eisinger R., Stoller N.** Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma. *N. Engl. J. Med.* 1958; 258 (19): 932.
15. **Verschoor C.J., Oranje W.A., Maas H.A.** Cyclic episodes of confusion and movement disorders: consider hypoglycemia and insulinoma. *Tijdschr. Gerontol. Geriatr.* 2011; 42 (2): 96—100.
16. **Cryer P.E.** Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: *Kronenberg H.M., Shlomo M., Polonsky K.S., Larsen P.R.* eds. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chapt. 33.

Поступила 05.06.13

К ст. Подзолкова В.И.

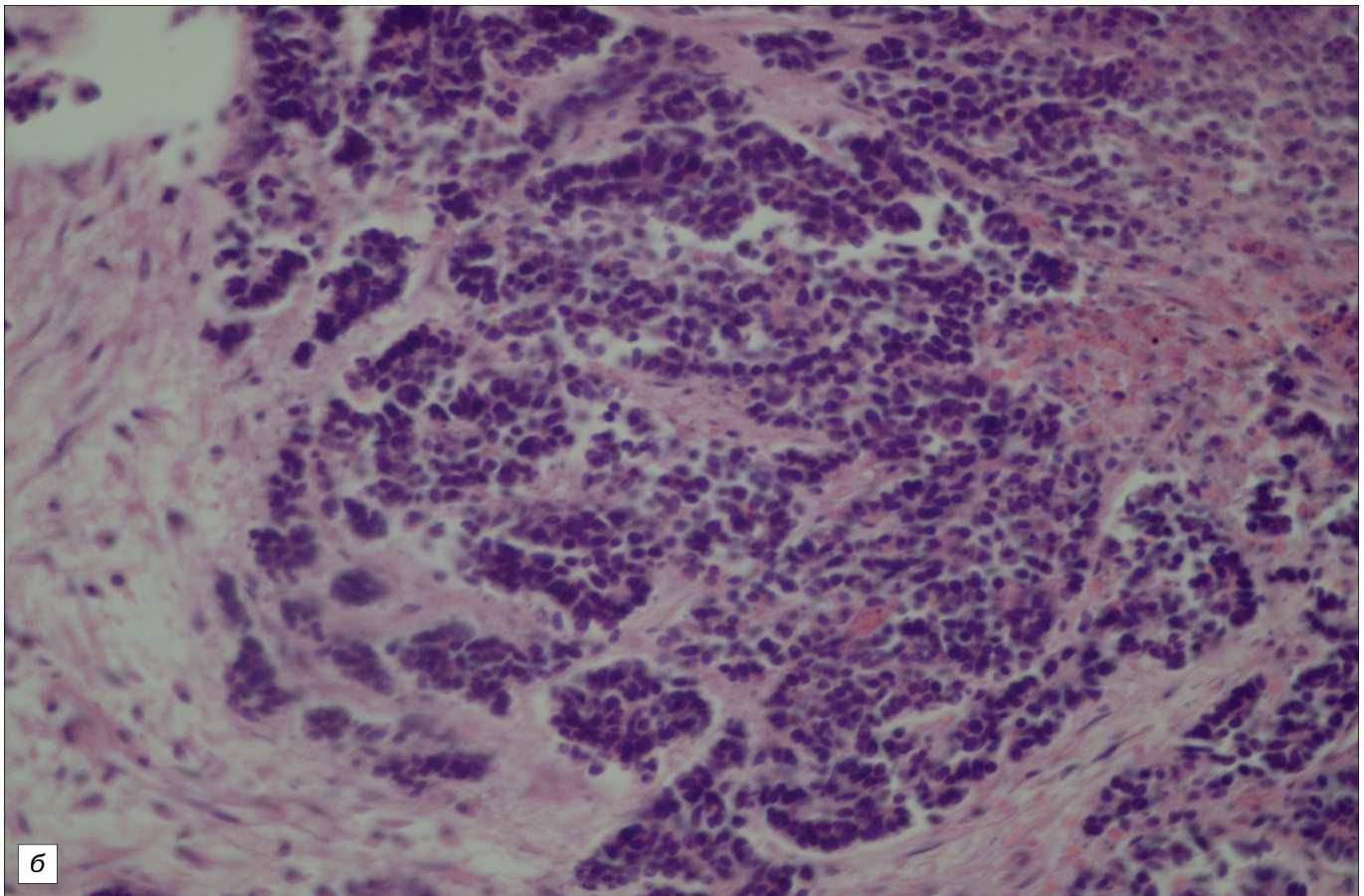
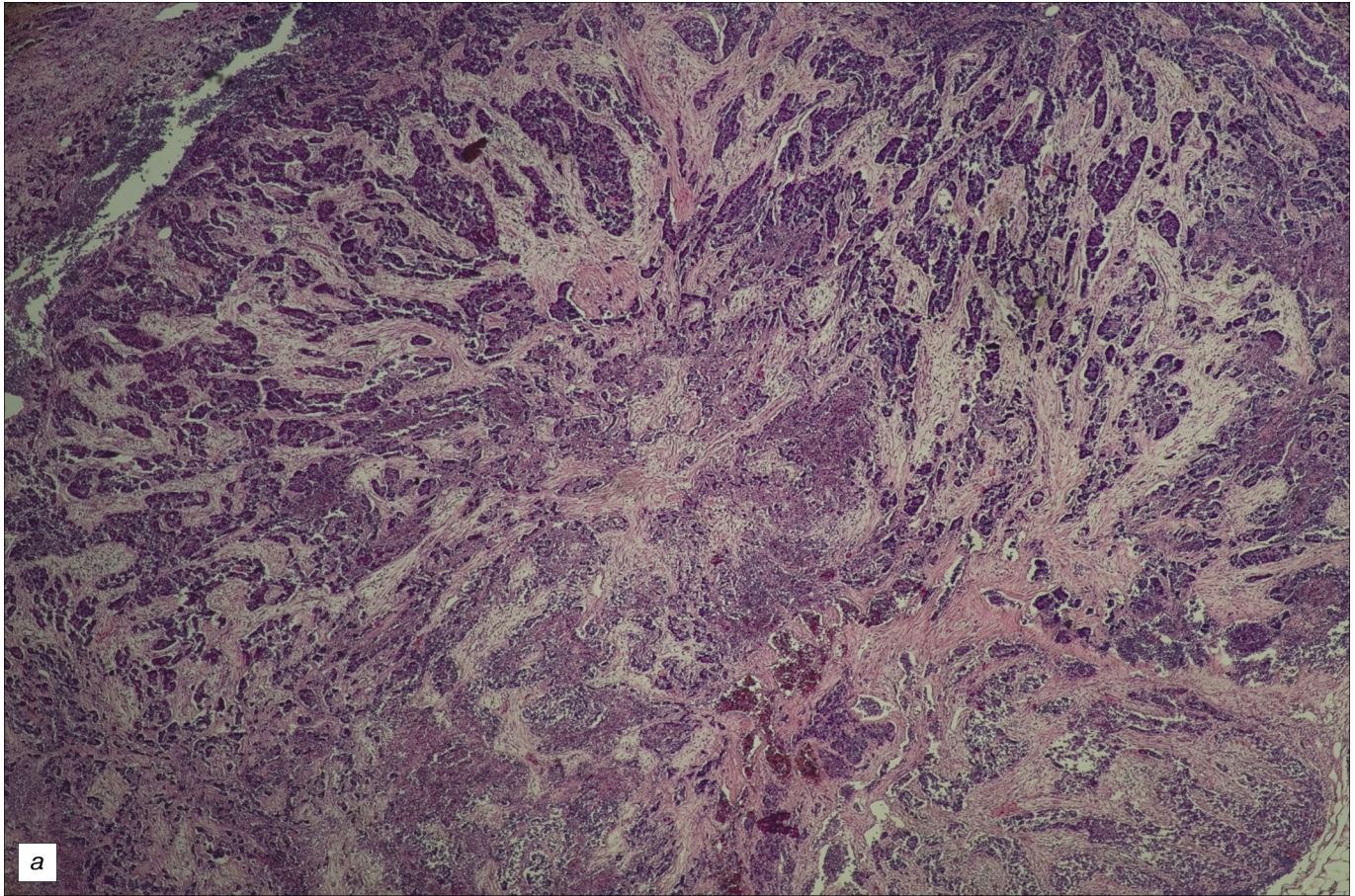


Рис. 2. Микропрепарат инсулиномы. Окраска гематоксилином и эозином. а — ув. 100; б — ув. 400.

К ст. Подзолкова В.И.

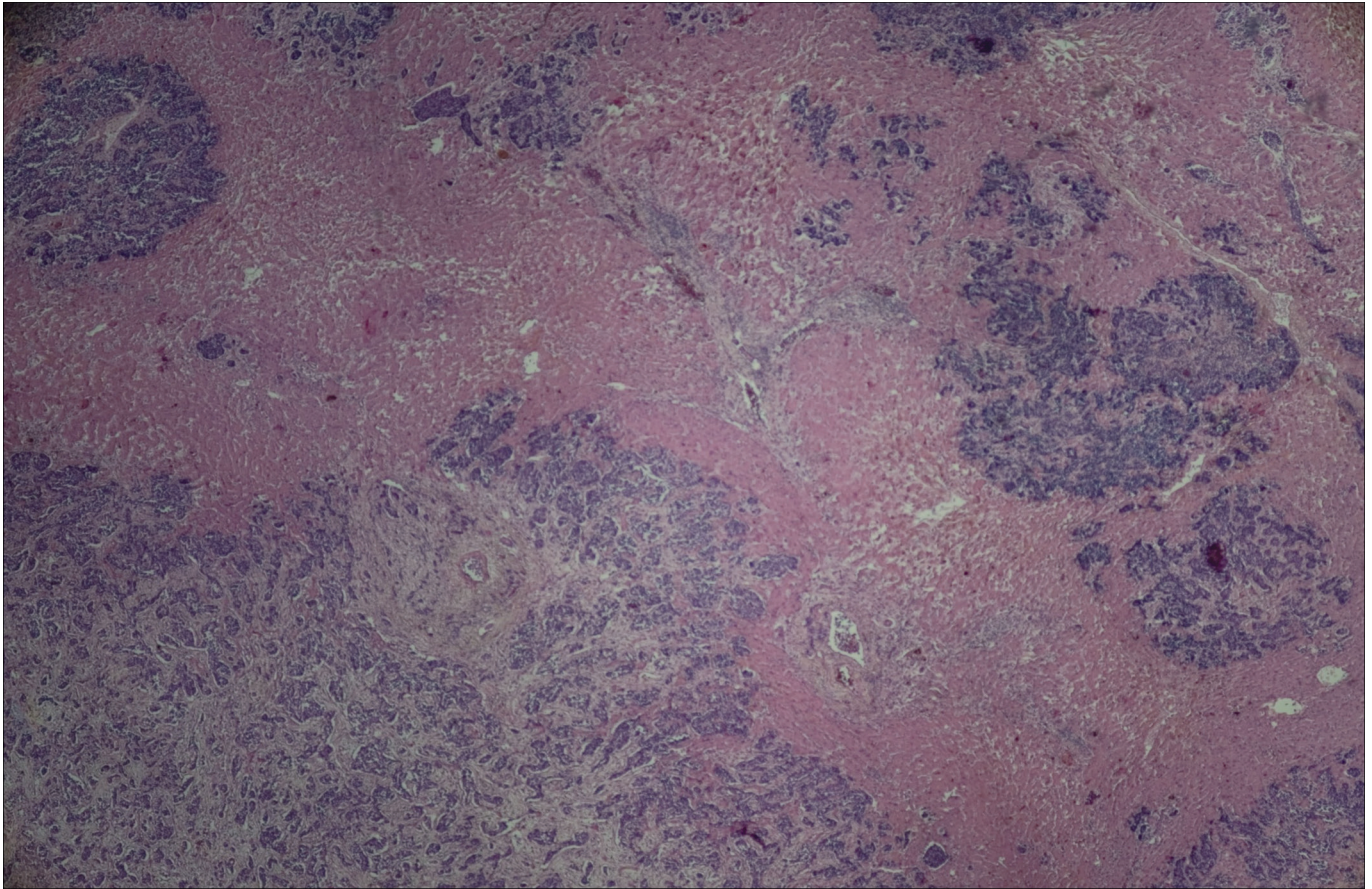


Рис. 3. Микропрепарат метастазы инсулиномы в печень. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

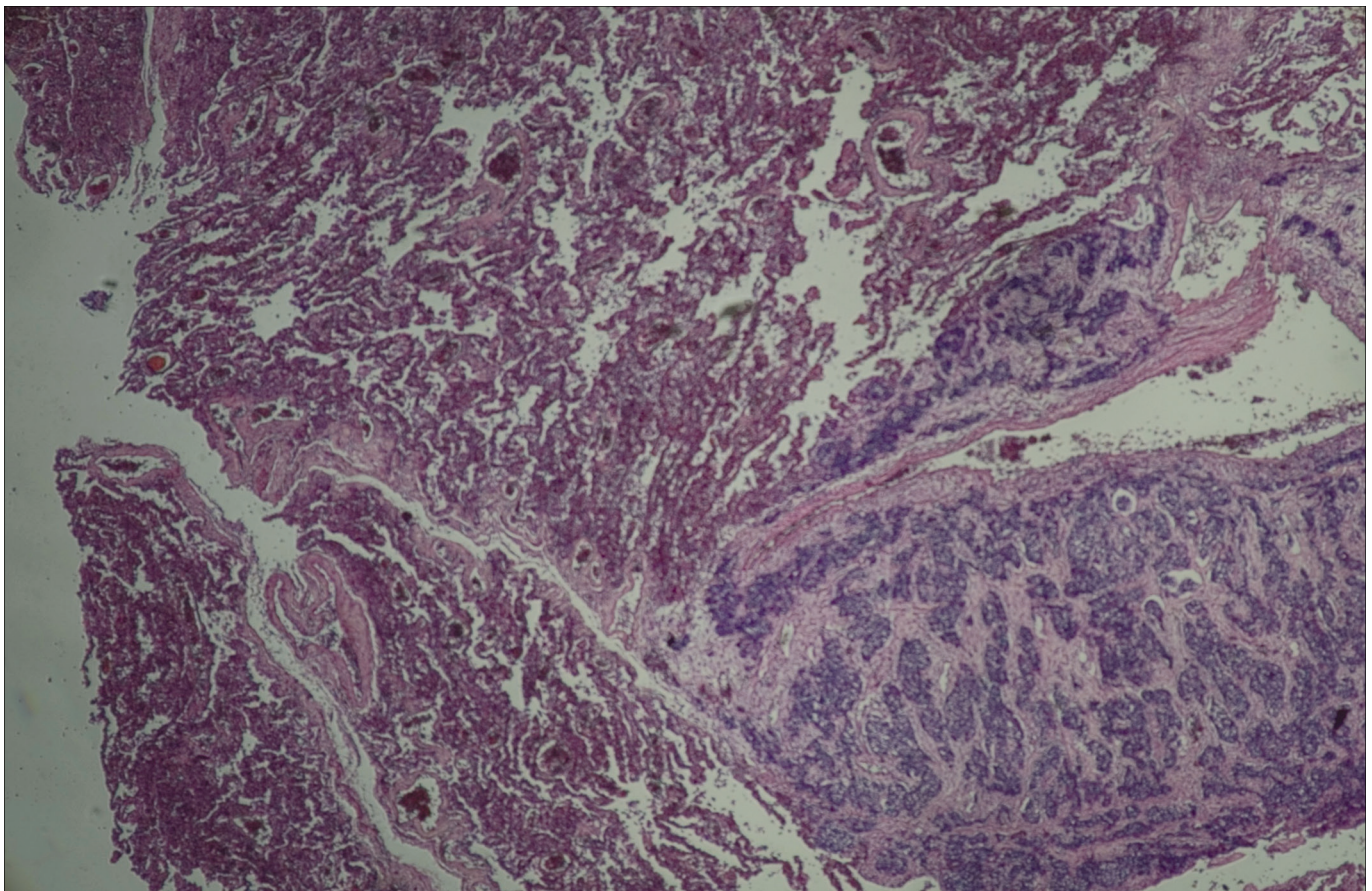


Рис. 4. Микропрепарат метастазы инсулиномы в легком. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.