



ФГБОУ ВО «Первый Санкт – Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

# Разбор клинического случая

Пациентка: Ш. Инесса  
Михайловна, 38 лет

Подготовила: студентка 6 курса, гр. 615

Устюжанина Анна Олеговна

Санкт – Петербург,  
2020 год

Поступила **13.11.19** в клинику ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова на отделение СОСМП в экстренном порядке с **жалобами:**

- На частые эпизоды снижения уровня глюкозы крови до 1,0 ммоль/л, сопровождающиеся чувством голода, потливостью, бледностью, потерей сознания
- на мышечную слабость
- на усталость в течение дня
- на эмоциональную лабильность

# Анамнез заболевания

Считает  
себя  
больной с  
**января**  
**2019 года**

**02.19** наступила  
самостоятельная 2-ая  
беременность.  
За период гестации  
симптомы, подозрительные  
на гипогликемии, **отрицает**

Прибавка массы тела за период  
гестации **14 кг**  
Во время обследования в СПб  
ГБУЗ «Городская поликлиника  
№107» **07.10.2019 г. гликемия**  
**натощак 3,6 ммоль/л** (3,5-5,9  
ммоль/л), выявлена **глюкозурия и**  
**кетонурия.**

Впервые, во время подъема по  
лестнице, возникло пресинкопальное  
состояние, сопровождающееся  
потливостью, бледностью, мышечной  
слабостью. Уровень гликемии **не**  
**исследовался.** После этого  
самостоятельно выполнила МРТ  
головного мозга (пациентка врач) -  
без патологии.

При наблюдении в ЖК  
постоянно выявлялась  
**глюкозурия**  
**(4,7-6,11 ммоль/л)**  
От проведения ПГГТ и  
консультации  
эндокринолога  
**пациентка отказалась**

# Анамнез заболевания

**27.10.19г.** вторые, срочные роды на 38 1/7 нед. через естественные родовые пути, вес ребенка 3026 г, здоров.

Вызвана служба СМП  
При измерении **гликемия 1,8 ммоль/л**, в/в введен 40% р-р глюкозы, предложена госпитализация

За период родов симптомы, подозрительные на гипогликемию, **отрицает**.  
Выписана на 7-е сутки послеродового периода (конфликт по системе АВ0)  
Ребенок здоров.

**02.11.19** в день выписки из род. дома, на фоне активной лактации, в машине ощутила **слабость, потливость, отмечалась бледность, расширение зрачков и спутанность сознания**

От госпитализации пациентка **отказалась** по причине желания сохранить лактацию

# Анамнез заболевания

В ночь с **04.11.19** на **05.11.19** на фоне лактации мужем отмечена спутанность сознания, заторможенные реакции

**06.11.19-08.11.19** на фоне регулярного обильного питания подобные симптомы не рецидивировали

Самоконтроль гликемии не производила. Синкопе отрицает

**05.11.19** в утреннее время выраженная заторможенность, неадекватные ответы на вопросы (со слов супруга), улучшение самочувствия после сладкого чая

# Анамнез заболевания

**09.11.19** ранее описанные симптомы повторились, приобрела глюкометр.

Доставлена в приемное отделение СПб ГБУЗ №3, от госпитализации отказалась, мотивируя отсутствием смеси для кормления ребенка

При самоконтроле гликемия не выше **3,7 ммоль/л** на фоне регулярного питания и лактации

**Ночью 11.11.19** – в связи с потерей сознания (со слов супруга) в машине СМП проведена инфузия р-ра глюкозы с восстановлением сознания

# Анамнез заболевания

В тот же день, **11.11.19** пациентка связалась со знакомым эндокринологом (по телефону): для исключения синдрома Шихана, инсулиномы – рекомендовано оценить уровень кортизола, инсулина, С-пептида.

- Инсулин от 11.11.2019 – 19,5 мкЕД/мл (2,7-10,4)
- С-пептид – 879 пкмоль/л (260-1730) на фоне глюкозы венозной плазмы 1,0 ммоль/л (пресинкопе в данный промежуток времени отрицает)
- Уровень кортизола (утренняя точка циркадного ритма) – 668 нмоль/л (135-635)
- Хромогранин А - 62,25 мкг/л (<100)

# Анамнез заболевания

**12.11.19** измерила гликемию – 3,7 ммоль/л, самостоятельно в течение ночи вводила внутривенно капельно 600 мл 5% глюкозы, часто питалась так как имел место страх гипогликемии.

Для подавления лактации начат прием каберголина.



# Анамнез заболевания

**13.11.19** обратилась в СОСМП ПСПбГМУ им.ак. И.П.Павлова в связи с сохраняющимися жалобами

- **Выполнено УЗИ ОБП:** в проекции крючка поджелудочной железы – изоэхогенное образование 2.9 x 2.0 x 2.7 см со слаботазметным гипоэхогенным контуром, при ЦДК интраперинодулярный кровоток.
- Получены результаты клинико-лабораторных исследований: обращает на себя внимание гипохромная анемия ( гемоглобин 112 г/л, ЦП 0.84), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты  $13.11 \cdot 10^9/\text{л}$ ), СОЭ 46 мм/час.
- Осмотрена гинекологом: инволюция матки удовлетворительная, соответствует сроку послеродового периода, в терапии не нуждается.
- Противопоказаний к госпитализации нет

**13.11.19 переведена в эндокринологическое отделение**

# Анамнез жизни

- **Образование:** высшее специальное
- **Профессия:** врач УЗД
- **Перенесенные заболевания в детстве:** ОРВИ, эпидемический паротит, краснуха
- **Заболевания взрослого:** из сопутствующей патологии имеет место хронический гастрит, вне обострения. Также известно о хронической железодефицитной анемии. Терапию препаратами железа не получает

# Анамнез жизни

## **Операции, травмы:**

- Лазерная коррекция зрения, 2015 год
- Травматический перелом I пальца левой нижней конечности – июнь 2018 года

**Аллергологический анамнез:** аллергия на эпидермальные аллергены домашних животных (шерсть кошки)

**Наследственность** отягощена: отец – Т-клеточная лимфосаркома, бабушка – СД 2 типа.

**Вредные привычки** отрицает

# Анамнез жизни

- **Гинекологический анамнез:** возраст начала менструаций - 13 лет, menses регулярные, умеренные, безболезненные, длительностью 5 дней через 28 дней. Беременности 2. Аборты 0. Роды 2. Выкидыши 0. Выделения из половых путей слизистые, сукровичные, скудные. Послеродовый период 17 сутки.
- **Эпидемиологический анамнез:** туберкулез, малярию, гепатит, ВИЧ, венерические заболевания отрицает, др. инфекционные заболевания в анамнезе отрицает. ФЛГ от 2019г – без патологии.

# Объективный статус

- **Общее состояние** относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Эмоциональная лабильность выражена
- **Телосложение** правильное, конституция нормостеническая. Состояние питания удовлетворительное. **Рост:** 167 см, **вес** 72 кг (ИМТ 25,8 кг/м<sup>2</sup>), что соответствует избыточной массе тела
- **Общая окраска кожи и видимых слизистых** нормальная. Перiorбитальная хлоазма
- **Периферические лимфоузлы** не увеличены, безболезненны, эластической консистенции
- **Отеки** не определяются
- **Пульс** 86 уд./мин симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен.
- **АД** на обеих руках - 130\90 мм рт. ст.

**Вторичные половые признаки** соответствуют полу и возрасту.

**Щитовидная железа** не увеличена поверхность ровная, консистенция мягко-эластичная, узлы не определяются, при глотании подвижная, при пальпации безболезненная

**Сердечно-сосудистая система** Тоны сердца ритмичные ясные чистые. Шум сердца не определяется

**Органы дыхания** Число дыханий в 1 мин. 17. Грудная клетка правильной формы. В акте дыхания вспомогательные мышцы не участвуют. Дистанционные хрипы не слышны. Дыхание жесткое. Дыхательные шумы нет

**Пищеварительная система** Язык влажный, обложен умеренно. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена

**Мочевыделительная система** Поколачивание по пояснице безболезненное с обеих сторон. Диурез достаточный.

Перитонеальные симптомы отрицательные.

**Особенности при клиническом обследовании:** Молочные железы при пальпации плотной консистенции, нагрубание без локальных флюктуаций, при надавливании на сосок - выделяется молозиво

# Лабораторные исследования

## Клинический анализ крови от 14.11.19

Эритроциты	3.9	$10^{12}/л$	3.7 – 5.7
Гемоглобин	<b>113</b>	г/л	115 – 145
Цветовой показатель	0.87		0.85 – 1.05
Гематокрит	<b>34.4</b>	%	36.0 – 42.0
Средний объем эритроцита	89.3	Фл	85.0 – 105.0
Среднее содержание Hb в эритроците	29.2	Пг	24.0 – 33.0
Средняя концентрация Hb в эритроците	327	г/л	300 – 380
Индекс распределения по объему эритроцита	<b>17.9&gt;</b>	%	11.5 – 15.5
Тромбоциты	305	$10^9/л$	150 - 400
Ширина распределения тромбоцита по объему	16.5	%	10.0 – 20.0
Средний объем тромбоцита	<b>10.6&gt;</b>	Фл	7.4 – 10.4
Тромбокрит	0.27	%	0.15 – 0.40
Лейкоциты	7.8	$10^9/л$	4.0 – 8.8
Нормоциты	<b>0.1</b>	%	

СОЭ 40 мм/ч

# Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови от 14.11.19

Креатинин	0.066	ммоль/л	0.053 – 0.115
Мочевина	4.0	ммоль/л	2.8 – 7.2
Калий	4.4	ммоль/л	3.5 – 5.1
Натрий	139.0	ммоль/л	136.0 – 146.0
Общий белок	<b>65</b>	г/л	66 – 83
Билирубин общий	8.3	мкмоль/л	5.0 – 21.0
Билирубин прямой	1.40	мкмоль/л	<3.40
Билирубин непрямой	6.9	мкмоль/л	
АЛТ	23.9	Е/л	0 – 35
АСТ	28	Е/л	0 – 35
$\alpha$ - Амилаза	50	Е/л	28 – 100
Холестерин общий	<b>5.50</b>	ммоль/л	3.10 – 5.20
ХС ЛПВП	2.11	ммоль/л	>1.55
ХС ЛПОНП	0.83	ммоль/л	0.60 – 1.10
ХС ЛПНП	2.56	ммоль/л	1.68 – 4.53
Триглицериды	1.80	ммоль/л	0.45 – 1.82
Коэффициент атерогенности	1.6		<3.0
Мочевая кислота	250	мкмоль/л	155 - 428
Глюкоза	4.84	Ммоль/л	4.10-6.10

СКФ по формуле  
СКД-ЕРІ - 102,1  
мл/мин/1.73м2



# Лабораторные исследования от 14.11.19

- С – реактивный белок **44.10 мг/л** (0.10 – 8.20)
- Альбумин **30.0 г/л** (35.0 – 50.0)
- Учитывая хроническую железодефицитную анемию в анамнезе. Оценен клинический анализ крови гемоглобин 112 г/л, ЦП 0,84. Витамин В12 110.80 пмоль/л (133.00 - 675.00) - снижен, ОЖСС, железо, ферритин - в пределах референсных значений.

# Лабораторные результаты от 14.11.19

- Гликированный гемоглобин Hb 4.50 % - в пределах референса
- Оценен уровень С-пептида 1.140 нг/мл (0.800 - 4.200)
- инсулин 6.07 мкМЕ/мл (3.21 - 16.32) на фоне уровня глюкозы венозной плазмы 4.77 ммоль/л - в пределах нормы, однако ввиду сохраняющихся эпизодов гипогликемии - в плане проведение пробы с голоданием, эндо-УЗИ, МРТ органов брюшной полости для верификации инсулиномы

14.11.19

## Динамика состояния

- С 16:00 фиксировались гипогликемические состояния
- Обращает на себя внимание **спонтанное возникновение гипогликемий, вне связи с физической нагрузкой и пребыванием натощак, в т.ч на фоне частого питания и прекращения лактации**

# Результаты лабораторных исследований

- АКТГ 44.1 пг/мл (4.7-48.8)
- Кортизол общий **669.3** нмоль/л (180.0 – 620.)
- ФСГ 7.5 МЕ/л
- ЛГ 0.3 МЕ/л
- Отношение ЛГ к ФСГ **0.04**
- Пролактин 142.9 мМЕ/л (71.0 – 570.0)
- Эстрадиол общий (E2) – 144.9 пмоль/л

АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол - в пределах референса.

Кортизол общий в утренней точке-умеренно повышен.

# Лабораторные исследования:

- С целью исключения синдрома аутоиммунитета к инсулину\* (САИ), или болезни Хирата исследован уровень антител к инсулину – не повышены.

Антитела к инсулину 1.31. RU/ml (<10.00)

\*Характерными клиническими признаками синдрома являются **спонтанные гипогликемии**, сопровождающиеся повышенным уровнем инсулина, наличием аутоантител к инсулину при отсутствии предшествующего использования экзогенного инсулина

Пациентка обследована на предмет поиска причин гипогликемических состояний:

данных за недостаточность коры надпочечников, синдром Шихана, синдром Хирата, соматотропную недостаточность, нарушения всасывания углеводов (по данным ВГДС), хроническую болезнь почек **не получено**

Исследованы скрининговые онкомаркеры – отрицательные

# Онкомаркеры

# Исключение МЭН - 1

Показатель	Уровень	Референс
Паратгормон	37.7 пг/мл	12.0 – 88.0
Фосфор неорганический	1.32 ммоль/л	0.83 – 1.48
Кальций общий	2.17 ммоль/л	2.10 – 2.55
Тиреотропный гормон (ТТГ)	1.682 мМЕ/л	0.400 – 3.500
Тироксин свободный (Т4 св.)	12.2 пмоль/л	7.8 – 14.3

25-ОН D **10.10** нг/мл (30.0 – 100.0) – дефицит витамина D



# Дневные колебания глюкозы

## 14.11.19

Дневные колебания глюкозы (8:00)	4.40	ммоль/л	(3.50 - 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	4.20	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)	3.20	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (20:00)	3.60	ммоль/л	

## 15.11.19

<b>Дневные колебания глюкозы (4 точки)</b>			
Дневные колебания глюкозы (8:00)	3.50	ммоль/л	(3.50 - 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	3.20	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)	2.60	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (20:00)	2.10	ммоль/л	

## 16.11.19

Дневные колебания глюкозы (8:00)	3.60	ммоль/л	(3.50 - 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	3.40	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)	3.90	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (20:00)	1.70	ммоль/л	

## 17.11.19

Дневные колебания глюкозы (8:00)	<b>3.30 &lt;</b>	ммоль/л	(3.50 - 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	2.30	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)	2.20	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (20:00)	3.50	ммоль/л	

- Принимая во внимание частые гипогликемические состояния, сопровождающиеся вегетативной симптоматикой и наличие образования поджелудочной железы (по данным УЗИ от 13.11.19), 18.11.19 с целью проведения **пробы с голоданием** пациентка переведена в ОРИТ
- Период голодания с 20:00 **18.11.19** по 00:00 **19.11.19** и с 10:00 19.11.19 по 12:25, завершена в 12:25 в связи со снижением уровня гликемии до 1,6 ммоль/л (глюкометр), венозная плазма 2,1 ммоль/л. На фоне чего взяты инсулин, С-пептид в сыворотке/плазме крови

Дата	Глюкоза	Инсулин	С-пептид
18.11.19 22:00	2,6 ммоль/л	19,7 мкМЕ/мл	2,280 нг/мл
19.11.19 10:00	2,4 ммоль/л	<b>30,79 мкМЕ/л</b>	2,950 нг/мл
19.11.19 12:25	2,1 ммоль/л	14,75 мкМЕ/л	1,490 нг/мл

# Динамика состояния на 19.11.19

Дневные колебания глюкозы (8:00)			
Дневные колебания глюкозы (12:00)	1.60		ммоль/л
Дневные колебания глюкозы (16:00)	4.00		ммоль/л
Дневные колебания глюкозы (20:00)	2.60		ммоль/л

Комментарий к тесту 'Глюкоза (кап. кровь)': Пациент отсутствовал на отделении

- В связи с зарегистрированным уровнем глюкозы 1.6 ммоль/л, выполнен контрольный забор крови на С-пептид, инсулин, проба с голоданием прекращена. Вводится 5% раствор глюкозы
- Для дальнейшего наблюдения и терапии переведена в эндокринологическое отделение

# Ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) результат

19.11.19 10:31

В условиях в/в седации выполнено сканирование области поджелудочной железы в режиме 7,5-12 мГц:

В структуре ткани поджелудочной железы в области крючковидного отростка определяется округлое новообразование изоэхогенной структуры, размером 3,5см x 3,2 см. Лимфаденопатии, свободной жидкости в зоне сканирования нет. В режиме доплерографии определяется, что опухоль обильно кровоснабжается.

**Заключение:** ЭУС-признаки новообразования (инсулинома?) поджелудочной железы

# Динамика состояния

19.11.19 начата терапия аналогами соматостатина короткого действия, блокаторами кальциевых каналов, на фоне чего достигнута эугликемия

# МРТ ОБП

## 21.11.19

В S VII правой доли печени поддиафрагмально выявляется киста 2,0\*1,1\*1,2.

На границе головки и тела поджелудочной железы выявляется зона изменения МР сигнала (умеренно гиперинтенсивная на T2 и гипоинтенсивная на T1 ВИ без четких границ размерами 3,0\*1,8\*2,9 см (поперечный\*сагит\*высота), после в/в контрастирования отмечено раннее накопление контраста в структуре образования, с постепенным его “вымыванием” в последующие фазы контрастирования.

**Заключение:** МР картина объемного образования на границе головки и тела поджелудочной железы, характерная для инсулиномы. Киста правой доли печени

# Эхокардиографическое исследование

## 21.11.19

ФВ ЛЖ Simpson (BP) 63% , сист. давление в ЛА мм рт ст., ЛП 35 мм, объем ЛП 42 мл

Камеры сердца не расширены. Миокард желудочков не утолщен. Зоны нарушения локальной сократимости достоверно не определяются. Глобальная сократительная способность ЛЖ не снижена. Диастолическая функция ЛЖ не изменена.

Аорта уплотнена, в просмотренных отделах просвет не расширен.

Визуализируется трехстворчатый аортальный клапан, аортальные полулуния уплотнены, раскрытие клапана достаточное, аортальная регургитация не лоцируется.

Створки митрального клапана уплотнены, раскрытие достаточное. Митральная регургитация приклапанная.

Створки трикуспидального клапана не изменены. Трикуспидальная регургитация приклапанная.

ЛА расширена. Давление в легочной артерии не повышено. НПВ исходно не расширена, спадение на вдохе более 50%. Перикард без особенностей.

**Заключение:** Незначительное расширение легочной артерии

# Лабораторные результаты от 21.11.19

- Инсулиноподобный ростовой фактор – **1349.8 нг/мл** ( 107.8 – 246.7)

Дневные колебания глюкозы (8:00)	<b>2.50 &lt;</b>	ммоль/л	(3.50 – 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	4.70	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)			
Дневные колебания глюкозы (20:00)	6.20	ммоль/л	

Комментарий к тесту 'Дневные колебания глюкозы (3т)': Пациент отсутствовал на отделении



## Особенности гипогликемических состояний у данной пациентки:

- 1) При проведении пробы с голоданием снижение уровня гликемии до **1,6 ммоль/л** не сопровождалось развитием вегетативной симптоматики, что может иметь место при длительном анамнезе гипогликемий, однако у данной пациентки гипогликемические состояния наблюдаются со 02.11.19г.
- 2) При госпитализации 13.11.19 отмечались нормальные показатели гликемии в течение 24 часов с возникновением гипогликемии 14.11.19, что однако, может быть обусловлено периодами функциональной активности инсулиномы

Принимая во внимание наличие образования поджелудочной железы, подозрительное на инсулиному, гиперинсулинизм, положительный эффект на фоне терапии аналогами соматостатина, данная терапия продолжена;

учитывая период действия препарата, развитие гипогликемических состояний на фоне трехкратного введения в течение суток, пациентка переведена на п/к введение октреотида каждые 4 часа, на фоне чего в период с 29.11.19-02.12.19 **гипогликемии не наблюдались**

# Инструментальные исследования: результаты

- **КТ органов грудной полости с контрастированием**

Заключение: КТ-данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не получено, образований средостения не выявлено

- **КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием**

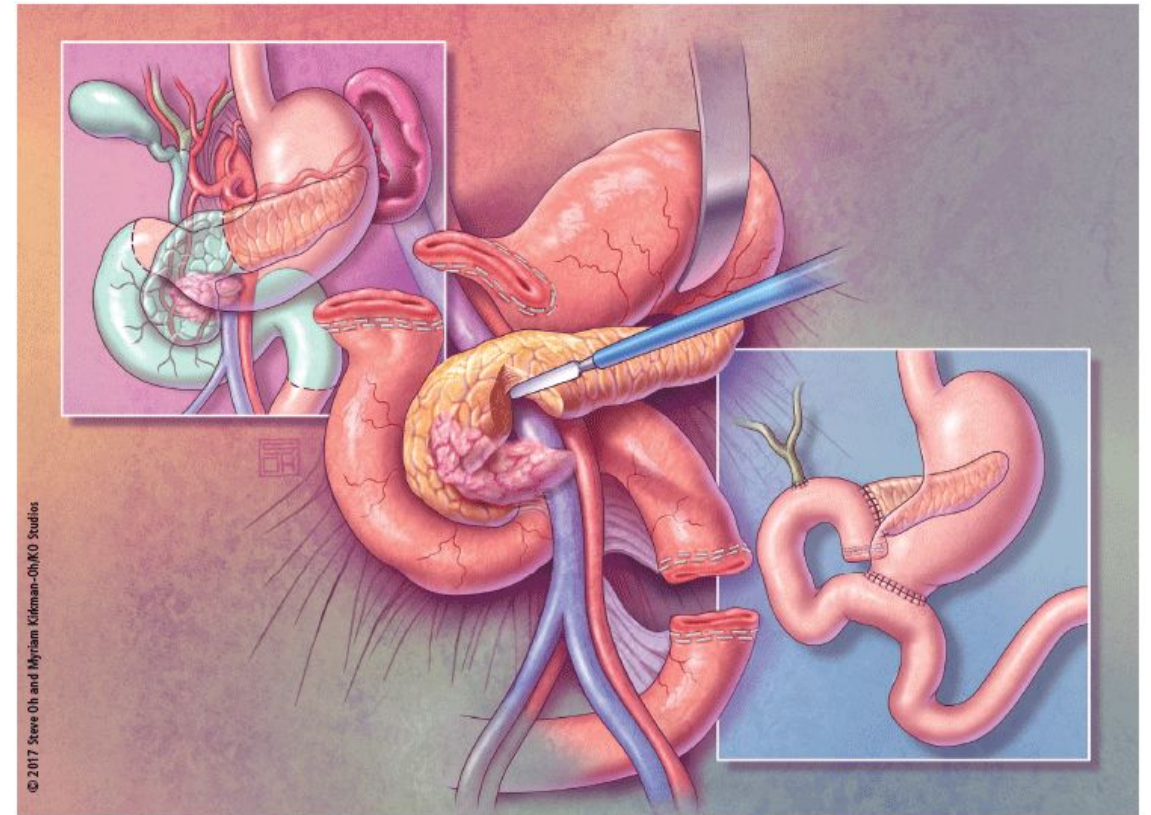
Заключение: КТ- картина гиперваскулярного образования крючка поджелудочной железы (нейроэндокринная опухоль), без признаков быстрого роста и экспансивной венозной инвазии. Ангиоархитектоника чревного ствола типичная (Michel's I). КТ-признаки не противоречат проявлениям кисты правой доли печени. КТ-данных за наличие лимфаденопатии не получено

# Заключение консилиума от 25.11.19

- Учитывая вышеуказанные клинические особенности, несущественное повышение инсулина, нормальный уровень С-пептида у данной пациентки, а также отсутствие вегетативных симптомов гипогликемии, нельзя исключить наличие у данной пациентки крайне редко встречающейся нейроэндокринной опухоли с проинсулиновой активностью – **проинсулиномы**, что, однако, не влияет на дальнейшую тактику ведения пациентки
- Исследован уровень проинсулина на фоне гипогликемии  
Анализ крови на проинсулин (лаборатория INVITRO) - **62,9**  
**пмоль/л** (3,3-28,0)

# Дальнейшая тактика лечения

- Пациентке необходимо хирургическое лечение (удаление образования поджелудочной железы)
- Принимая во внимание размер и локализацию образования (расстояние до Вирсунгова протока менее 4 мм) выполнение энуклеации образования **не представляется возможным**, пациентке разъяснены возможные варианты хирургической тактики, их последствия и возможные осложнения
- Оптимальным вариантом при данной топографии опухоли избрано оперативное лечение в варианте **панкреатодуоденальной резекции**



**Figure 3. Surgical Resection of Pancreatic Cancer**—The three anastomoses required to establish gastrointestinal continuity are shown in the inset. The proximity of the mesenteric vessels to the pancreas during resection is demonstrated.

- Пациентка переведена в онкологическое отделение НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ, показано проведение планового оперативного вмешательства в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции по поводу новообразования поджелудочной железы

### **КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ:**

**Основной:** Нео головки поджелудочной железы cT2N0M0  
(инсулинома?)

# Оперативное лечение – 03.12.19

## гастропанкреатодуоденальная резекция

### Протокол операции

« Под ЭТН выполнена поперечная лапаротомия по Шпренгелю. Ревизия. **Карциноматоза брюшины, метастазов в печени нет.** Опухоль располагается в крючковидном отростке поджелудочной железы, размером 3,0 x 3,0 см. ДПК мобилизована по Кохеру – **врастания в нижнюю полую вену нет.** Выделена ВБВ и её висцеральные ветви – **инвазии нет.** Под перешейком поджелудочной железы, сделан туннель – **врастания в переднюю и левую стенки конfluence v. portae нет.**

Выполнена типичная холецистэктомия от дна ...

...Выполнена резекция 2/3 желудка с помощью линейного сшивающего аппарата ETHICON NTLC 55 (2 кассеты). Перевязана и пересечена a. gastroduodenalis у основания ...»

# Данные послеоперационного патологоанатомического исследования от 11.02.19

**Микроскопическое описание:** Гастропанкреатодуоденальный комплекс: опухоль головки поджелудочной железы диаметром 2, 2 см в тонкой фиброзной капсуле, имеет морфологию аденомы, преимущественно солидного строения с участками аденоматозного и ангиоматозного строения, с очаговыми кровоизлияниями и формированием мелких кист в центре. Края резекции головки железы, зона лигатуры, клипирования и стента (зона Вирсунгова протока) без признаков опухолевого роста. Края резекции желудка и ДПК без признаков опухолевого роста, с полнокровием и отеком подслизистого слоя. Ткань поджелудочной железы с умеренным отеком и слабым перидуктулярным фиброзом, свежими очаговыми кровоизлияниями

**Заключение:** инкреторная аденома (высокодифференцированная эндокринная опухоль) головки поджелудочной железы. Окончательный диагноз – после ИГХ-исследования

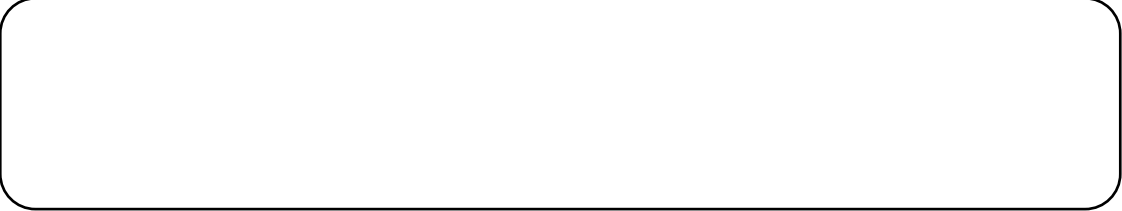


Лабораторные результаты:  
иммуногистохимическое исследование от  
14.02.19

- Микроскопическое описание: клетки островков Лангерганса и опухолевые клетки экспрессируют CD56, NSE, синаптофизин и хромогранин А. Экспрессия серотонина не выявлена. Ki – 67 – позитивных клеток – около 1%.
- **Заключение:** высокодифференцированная эндокринная опухоль

# Лабораторные результаты: интерпретация

- **CD56 (N-CAM)** - мембранный белок из группы молекул клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов; выявляется в **25% случаев** НЭО поджелудочной железы
- **Ki67** – индекс пролиферативной активности

- 
- **Синаптофизин** – экспрессируется вне зависимости от наличия секреторных гранул(50%)
  - **Хромогранин А** - кислый гликопротеин, ассоциирован с секреторным процессом – определяется в гранулах большинства НЭО (55%)
  - **NSE** (нейронспецифическая энолаза) – изоформа фермента энолазы, необходимого для осуществления гликолиза ( выявляется в 95% случаев НЭО, но обладает низкой специфичностью)

# Диагноз стационарный

**Основной:** Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (проинсулинома) головки поджелудочной железы

T2(2,2 см)N0M0,G1 (Ki- 67 менее 1%), стадия Ib

- T2 - опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;
- M0- нет отдаленных метастазов

# Течение послеоперационного периода

- Послеоперационный период протекает без осложнений. На 3 сутки после операции отмечались явления послеоперационного панкреатита, фебрильной лихорадки. Проведен курс антибактериальной (5 дней), инфузионной, дезинтоксикационной терапии, на фоне которого отмечалась положительная динамика.
- Дневные колебания глюкозы от 10.12.19

Дневные колебания глюкозы (8:00)	5.40	ммоль/л	(3.50 - 5.56)
Дневные колебания глюкозы (12:00)	6.50	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (16:00)	4.20	ммоль/л	
Дневные колебания глюкозы (20:00)	7.10	ммоль/л	

# Контрольные исследования

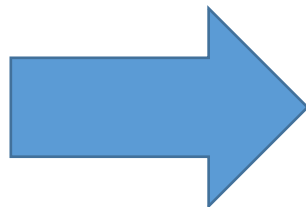
---

## МСКТ брюшной полости и грудной клетки от 09.12.19 г.:

КТ-картина состояния после оперативного лечения органов брюшной полости (гастропанкреатодуоденальная резекция с холецистэктомией, дренирование брюшной полости)

---

КТ-признаки не исключают наличие частичного осумкования жидкости книзу от билиопанкреатической петли тонкой кишки



---

## МСКТ брюшной полости и грудной клетки от 18.12.19 г.:

КТ-картина состояния после оперативного лечения органов брюшной полости (гастропанкреатодуоденальная резекция с холецистэктомией, дренирование брюшной полости)

---

**Положительная динамика** в сравнении с данными предыдущего КТ-исследования от 09.12.2019г. в виде значительного уменьшения количества жидкости вокруг билиопанкреатической петли и уменьшения количества свободной жидкости в пространствах верхнего этажа брюшной полости

# Исход

19.12.19 выписывается в поликлинику по месту жительства под наблюдение онколога, гастроэнтеролога, эндокринолога

Status localis на день выписки:

Послеоперационная рана без признаков воспаления, зажила первичным натяжением, ШВЫ СНЯТЫ

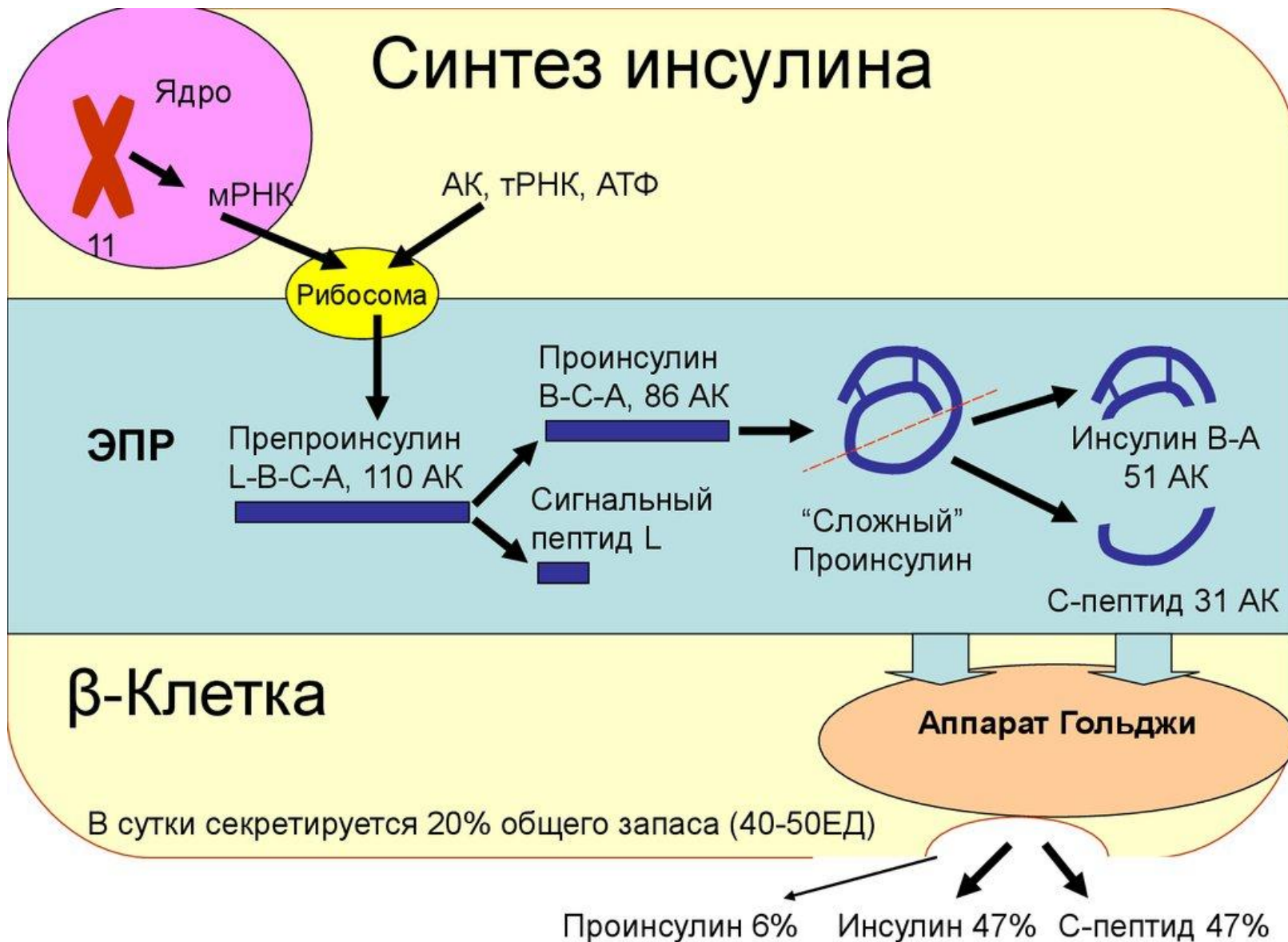


# Теоретическая часть

**Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы**

**Инсулинома. Проинсулинома**

# Синтез инсулина





# Изменения при снижении гликемии:

- **4,9 – 3,8 ммоль/л** – изменение электрической активности мозга, уменьшение секреции инсулина
- **До 3,8 ммоль/л** – повышение секреции контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста)
- **До 3,3 ммоль/л** – активация вегетативной нервной системы (нейрогенные симптомы)- **первые клинические проявления**
- **До 2,7 ммоль/л** – симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопенические симптомы)

# Гипогликемический синдром

Симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови (лабораторно характеризуется снижением концентрации глюкозы в плазме крови **менее 2,8 ммоль/л при наличии симптомов и менее 2,2 ммоль/л независимо от симптомов гипогликемии**)

# Классификация ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

## Натощак:

- **Эндогенный гиперинсулинизм** (инсулинома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы – незидиобластоз, эктопическая продукция инсулина/инсулиноподобных факторов)
- **Токсическая гипогликемия** (на фоне экзогенного введения инсулина, производных СМ, алкоголя)
- **Тяжелая органная недостаточность** (почечная, печеночная, СН, сепсис и др.)
- **Непанкреатические опухоли**

## Постпрандиальная гипогликемия:

- Постпрандиальный гипогликемический синдром
- Нарушения моторики (пассажа пищи) в ЖКТ
- Идиопатический постпрандиальный гипогликемический синдром
- Дефект ферментов углеводного обмена (галактоземия, непереносимость фруктозы)
- Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата)

**Панкреатические  
нейроэндокринные  
опухоли**

**Функционирующие**

**Без функциональной  
активности**

Наиболее часто  
встречающиеся:

- Гастронома
- Инсулинома

*Редко функционирующие  
ПНЭО:*

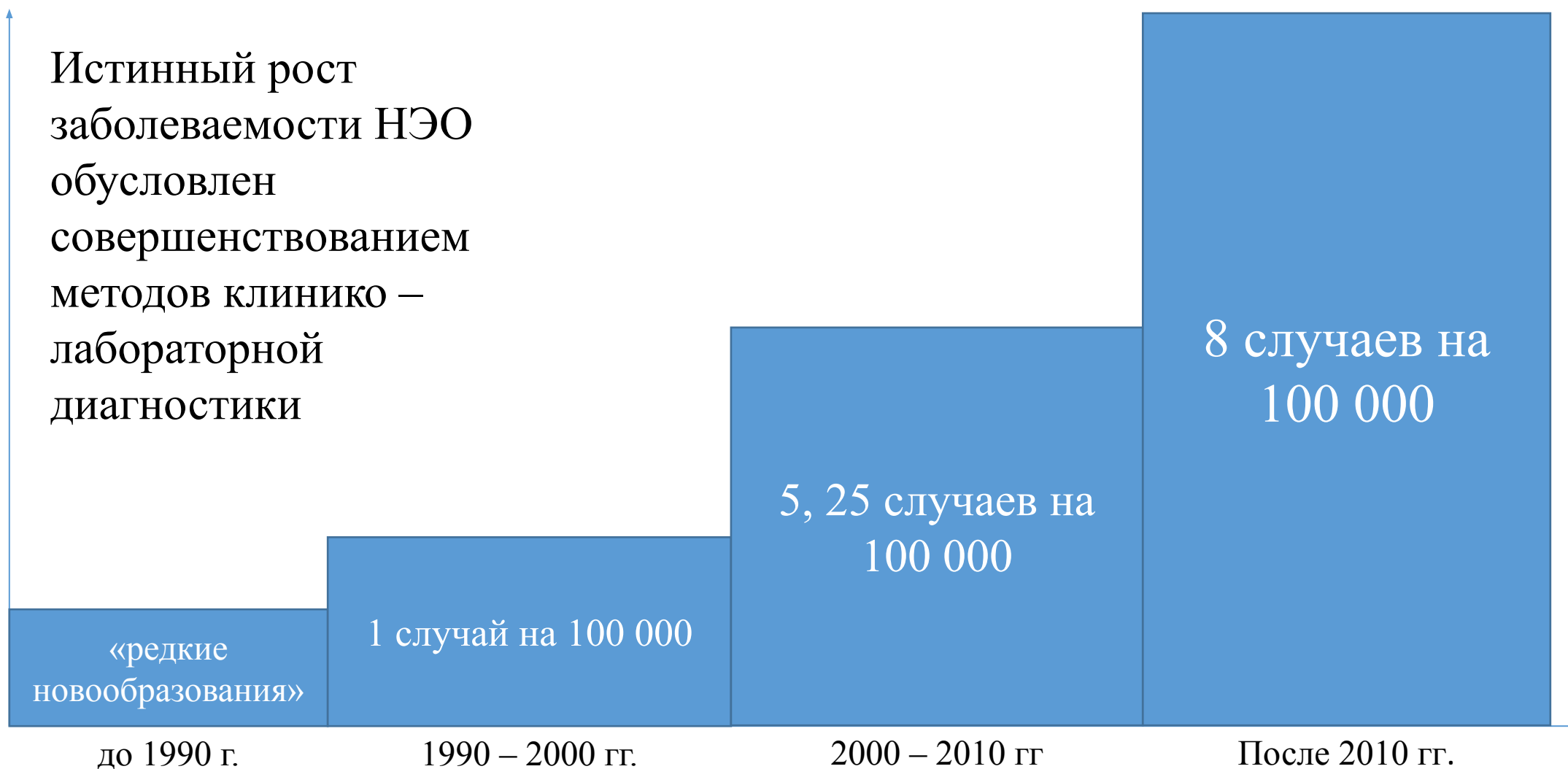
- Проинсулинома
- Соматостатинома
  - ВИПома
- Глюкагонома
- Соматолиберин-  
продуцирующая
- АКТГ-продуцирующая
- ПНЭО паратирома

Секретируют панкреатический  
полипептид, хромогранин А,  
нейроспецифическую энолазу (NSE),  
хорионический гонадотропин (ХГ),  
кальцитонин и другие пептиды

# Определение

- **Нейроэндокринные опухоли (НЭО)** представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами
- Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие **синдромов гиперпродукции** регуляторных пептидов, что в свою очередь может приводить к развитию соответствующих клинических синдромов

# Динамика изменения заболеваемости НЭО



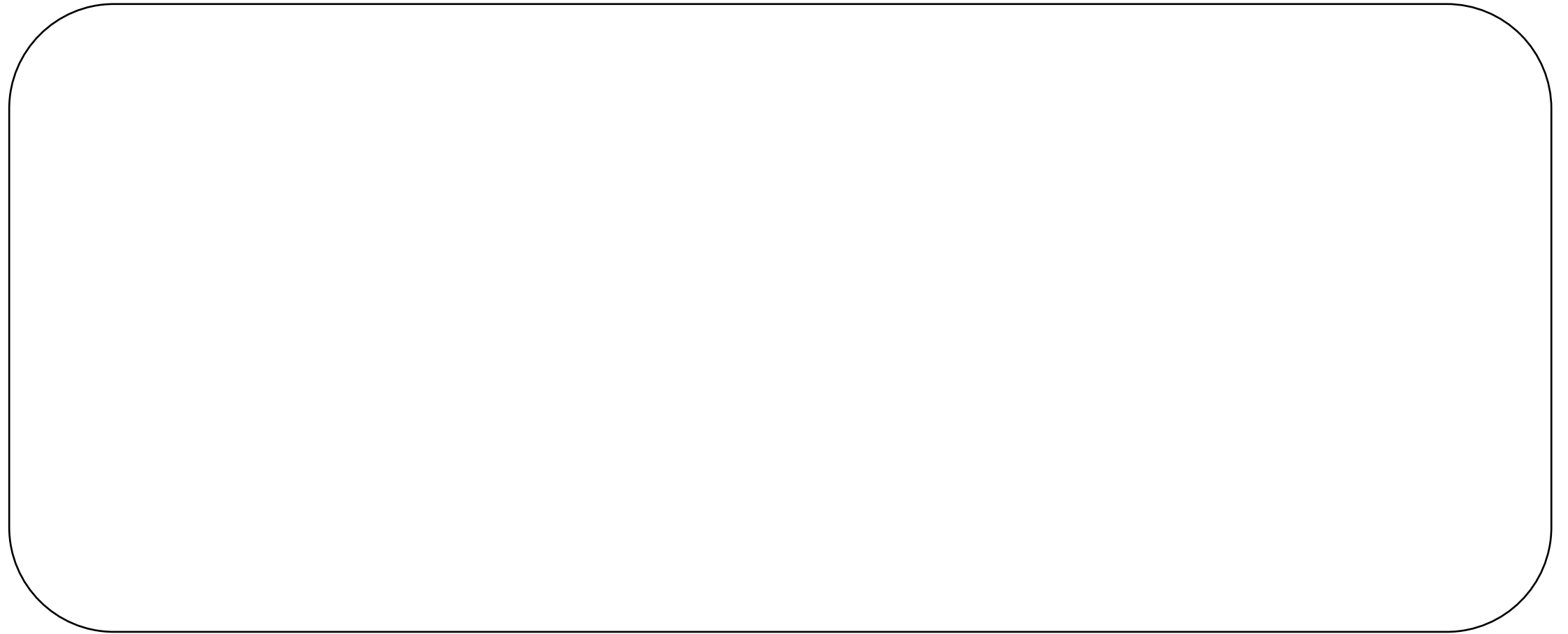
# Инсулинома

## Эпидемиология

- Инсулинома - наиболее часто встречающаяся опухоль из функционирующих П-НЭО (70-75%); опухолевые клетки продуцируют инсулин
- Выявляемость: 1-3 случая на 1 млн населения в год
- Возрастной пик заболеваемости:– пятая декада жизни, чаще болеют женщины

Около 10% инсулином носят множественный характер, менее 10% являются злокачественными и 5-10 % ассоциированы с синдромом МЭН I

Согласительные рекомендации ENETS (Европейское общество по нейроэндокринным опухолям) по ведению больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта: функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы





# Диагностика инсулиномы

- Анамнез
- Клинические проявления
- Лабораторные исследования (инсулин, С-пептид, проинсулин, глюкагон, ПП; уровень гликемии)
- Проба с 72- часовым голоданием
- Топическая диагностика

Согласительные рекомендации ENETS по ведению больных с нейроэндокринными опухолями ЖКТ:  
функционирующие нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

# Анамнез

---

Развитие приступов в ранние утренние часы или при пропуске очередного приема пищи, после физического или психического напряжения, характер которых больные не помнят

---

**Прибавка в весе** с тех пор, как стали появляться приступы

---

*\* Предвестники приступов: слабость, потливость, покалывание губ, языка, головокружение, апатия, сонливость и др.*

# Клинические проявления инсулиномы

## Нейрогенные

- Сердцебиение
- Тремор
- Возбуждение
- Раздражительность
- Потливость
- Чувство голода
- Парестезии

## Нейрогликопенические

- Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения
- Снижение концентрации внимания
- Поведенческие нарушения
- Нарушение координации
- Фокальные/генерализованные судороги
- Потеря сознания
- Кома

# Фундамент диагностики инсулиномы - триада Уиппла, которая включает:

- развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания;
- снижение во время приступа содержания глюкозы крови (ниже 2,2 ммоль/л);
- быстрое купирование приступа внутривенным введением глюкозы или ее пероральным приемом

# Критерии лабораторной диагностики ИНСУЛИНОМЫ:

1. документированное снижение уровня глюкозы в плазме  $\leq 2,2$  ммоль\л
2. сопутствующий гипогликемии уровень инсулина  $\geq 6$  мкЕд/мл ( $\geq 36$  пмоль\л);
3. уровень С-пептида  $\geq 200$  пмоль\л;
4. уровень проинсулина  $\geq 5$  пмоль\л;
5. уровень  $\beta$ -гидроксибутирата  $\leq 2.7$  ммоль\л;
6. отсутствие сульфонилмочевины (ее метаболитов) в плазме и\или моче

\* согласно рекомендациям ENETS 2012 г.

# «Золотой стандарт» - проба с 72-часовым голоданием

## Условия проведения:

- Проводится в условиях реанимации
- Проводится в течение 72 часов после последнего приема пищи (у 75% больных с инсулиномой проба с голоданием положительна в течение первых 24 часов)
- Исключают какое – либо питание
- Допускается только употребление воды

## Интерпретация результатов:

- Отсутствие достаточного снижения уровня инсулина на фоне гипогликемии доказывает наличие автономной гиперпродукции инсулина
- Уровни С-пептида и проинсулина также повышены, как в первой, так и в последней пробе крови
  - Достоверным в плане диагностики инсулиномы является индекс **инсулин/глюкоза > 5** (мкМЕ/мл/ммоль/л)

# Синдром МЭН – I должен быть заподозрен в случае:

- при наличии собственных или семейных иных эндокринопатий, особенно при гиперпаратиреозе
- при сопутствующей гастриноме или других панкреатических новообразованиях, имеющих одновременно или развившихся со временем
- при наличии нефункционирующих панкреатических новообразований
- при множественных инсулиномах или при рецидиве опухоли после хирургического лечения

# Исключение МЭН – I у данной пациентки

Показатель	Уровень	Референс
Паратгормон	37.7 пг/мл	12.0 – 88.0
Фосфор неорганический	1.32 ммоль/л	0.83 – 1.48
Кальций общий	2.17 ммоль/л	2.10 – 2.55
Тиреотропный гормон (ТТГ)	1.682 мМЕ/л	0.400 – 3.500
Тироксин свободный (Т4 св.)	12.2 пмоль/л	7.8 – 14.3

25-ОН D **10.10** нг/мл (30.0 – 100.0) – дефицит витамина D



# Топическая диагностика

Инсулиномы почти всегда локализируются в ПЖ (1/3 в головке, 1/3 в теле, 1/3 в хвосте) и, как правило, имеют небольшие размеры (82% меньше 2 см, 47% меньше 1 см), в связи с этим возникают затруднения при их топической диагностике

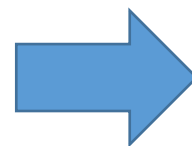
- УЗИ, КТ, МРТ - широкодоступны, но чувствительность их в отношении инсулином составляет 10–40%
- **Эндо-УЗИ** (чувствительность 70 – 95%)
- Инсулинома, как и другие ПНЭО, хорошо васкуляризирована, селективная ангиография позволяет обнаружить опухоль в 60% наблюдений
- ИОУЗИ (чувствительность 95 – 100%) - необходимо для точного определения локализации опухоли и коррекции хирургической тактики
- ПЭТ- КТ с использованием Ga - DOTATOC

# Принципы лечения инсулином

Немедикаментозные  
методы

Медикаментозная  
терапия

Хирургическое лечение



До проведения операции рекомендуются частые приемы пищи (8—10 раз в сутки) с достаточным содержанием белка и углеводов

Во избежание ночных гипогликемий ужин больных должен состоять преимущественно из белковых продуктов (сыр, творог, мясо)

# Медикаментозное лечение инсулиномы

используется в  
предоперационном периоде  
для контроля гликемии, а  
также у неоперабельных  
пациентов с  
распространенными  
метастазами или при отказе  
больного от операции

- **Аналоги соматостатина**  
(Октреотид, Лантреотид)

50 мкг 1-2 р/сутки с постепенным  
повышением до 100-200 мкг 3-4 р/сутки

- **Диазоксид** (агонист АТФ-  
зависимых  $K^+$  - каналов, вызывает  
закрытие  $Ca^{2+}$  -каналов,  
препятствуя секреции инсулина)

50-300 мг/сут. в 3-4 приема, с  
возможным увеличением дозы до 600  
мг/сут

# Медикаментозное лечение инсулиномы

- При резистентных гипогликемических состояниях эффективны **глюкокортикоиды** (преднизолон) 15-20 мг/день, при необходимости дозу увеличивают

При отсутствии эффекта от 60-80мг дозу быстро снижают до полной отмены препарата

- В новейших исследованиях на небольшом числе наблюдений злокачественных инсулином продемонстрирована эффективность **ингибиторов mTOR-киназы** (эверолимус, рапамицин) за счет ингибирования секреции инсулина и нарушения захвата глюкозы мышцами и печенью

# Хирургическое лечение

Тип операции	Выбор операции	Послеоперационные осложнения
Энуклеация	Операция выбора	25-60%
Дистальная резекция ПЖ	Расположение опухоли в глубине ткани тела и хвоста органа, ее близость к сосудам и вирсунгову протоку, злокачественная инсулинома	40-70%
Панкреатодуоденальная резекция	Локализации новообразования в глубине ткани головки и особенно крючковидного отростка ПЖ, злокачественная инсулинома	50-75%

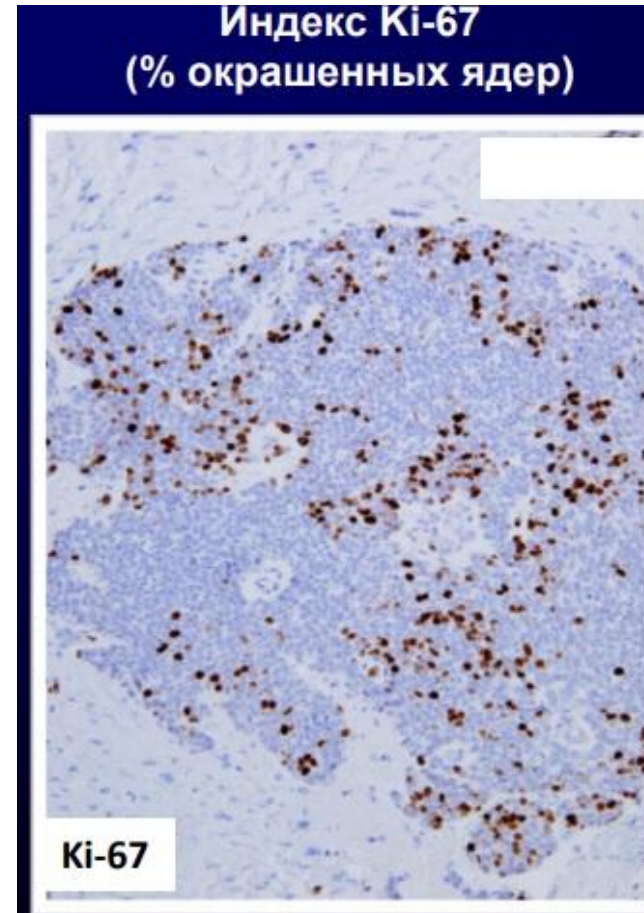
**Является основным методом лечения**

Если опухоль определяется более чем в 2–3 мм от панкреатического протока, то **энуклеация предпочтительнее** резекции ПЖ

В любых ситуациях нет необходимости в лимфаденэктомии !

# Патоморфология инсулином

- Гистологическое исследование с гематоксилином и эозином должно дополняться ИГХ на **хромогранин А, синаптофизин и инсулин**
- Обязательно определение как митотического индекса, так и индекса пролиферации **Ki67**

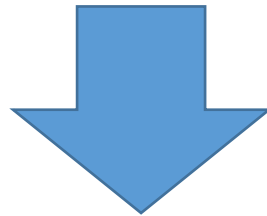


**NB!**

ИГХ определение инсулина не является абсолютным критерием диагностики инсулиномы, некоторые опухоли не окрашиваются на инсулин, несмотря на правильный диагноз. Это может быть обусловлено ускоренной экскрецией инсулина из инсулин-продуцирующих опухолевых клеток

# Прогноз и выживаемость

Инсулинома отличается от других ПНЭО низкой частотой злокачественности (менее 10%) и поэтому имеет высокую частоту излечения (более 90%)



95–100% могут быть излечены хирургическим путем

# Проинсулинома

- Крайне редко встречающаяся ПНЭО с проинсулиновой активностью
- Обычно имеет симптоматическую гипогликемию, которая сопровождается **нормальным/низким уровнем инсулина** (в отличие от инсулиномы)
- Какие-либо данные об истинной распространенности и встречаемости в рамках синдрома МЭН I отсутствуют
- Неизвестна тактика ведения таких пациентов, поскольку клинические рекомендации (протоколы) по ведению проинсулиномы отсутствуют
- В литературе существуют лишь описания клинических случаев проинсулиномы



# A Systematic Review of Proinsulin-Secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Gastrointest Surg, 21 (8), 1335-1341 Aug 2017

**Методы:** проведен систематический обзор для характеристики клинико-патологических особенностей проинсулиномы.

С использованием электронных биомедицинских баз данных PubMed, Ovid Medline и Embase было проверено 316 публикаций, из которых 14 были отобраны

# Результаты

- из 16 пациентов, включенных в исследование, средний возраст составил 56,8 года, причем преобладали женщины в соотношении 2: 1
- У большинства пациентов отмечалась симптоматическая гипогликемия с нормальным или низким уровнем инсулина.
- Средний диаметр опухоли составлял 1,2 см и 80% располагались в теле и хвосте поджелудочной железы.
- После резекции у большинства больных наблюдалась нормализация гормонального фона без рецидивов (75%;12/16)