

УДК 616.37-006+616.8

КУШНИР Г.М.¹,КОРСУНСКАЯ Л.Л.¹,МИКЛЯЕВ А.А.¹, МАТЯЖОВА Н.А.², СИДОРЕНКО Н.А.²,
ДЕРЕВЬЕВА Е.А.²¹ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра нервных болезней с курсом неврологии ФПО² Крымское Республиканское учреждение «Крымское территориально-медицинское объединение «Университетская клиника»

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНСУЛИНОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Резюме. В статье представлены данные о клинических неврологических проявлениях инсулиномы, ее диагностике, лечении и исходах. Анализируются два собственных случая диагностики и лечения данной патологии. Отмечены основные трудности в клинической постановке диагноза и его параклиническом подтверждении.

Ключевые слова: инсулинома, триада Уиппла, вегетативные кризы, миоклонии.

Данная статья посвящена интересной и непростой патологии, которая из-за своей редкости крайне сложно диагностируется и, соответственно, неадекватно лечится.

Многообразие клинических проявлений и недостаточная осведомленность врачей о гипогликемических состояниях часто приводят к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с органическим гиперинсулинизмом (ГИ) длительно и безуспешно лечатся под самыми разными диагнозами. По данным К. Kaczirek, В. Niederle [8], ошибочные диагнозы ставятся 3/4 больных с гиперинсулинизмом: эпилепсия диагностируется в 34 % случаев, опухоль головного мозга — в 15 %, вегетососудистая дистония — в 11 %, диэнцефальный синдром — в 9 %, психозы, неврастения — в 3 %.

Абсолютного стандарта для нижней границы нормогликемии не существует, поэтому для характеристики гипогликемии предлагают различные значения содержания глюкозы в плазме. По данным 3-го Международного симпозиума [4], лабораторным признаком гипогликемии является снижение содержания глюкозы в плазме крови ниже 2,8 ммоль/л (50,4 мг/100 мл).

Адрес для переписки с авторами:

Кушнир Григорий Матвеевич
95006, Украина, АР Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.
ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

© Кушнир Г.М., Корсунская Л.Л., Микляев А.А.,
Матяжова Н.А., Сидоренко Н.А., Деревьева Е.А., 2014
© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

Абсолютный гиперинсулинизм — состояние, связанное с патологией инсулярного аппарата, встречается в 1,5–4 случаях на 1 млн населения [2, 4, 5]. Наиболее частыми причинами органического гиперинсулинизма являются инсулинома — опухоль бета-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина (у взрослых и детей старшего возраста), и незидиобластоз — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся тотальной трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в бета-клетки, продуцирующие инсулин. Распространенность инсулиномы составляет 4 на 1 млн, с учетом случайных находок на аутопсии — 8 на 1 млн населения [6].

Клиническим критерием постановки диагноза инсулиномы является триада Уиппла (Whipple's triad):

- 1) развитие приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки;
- 2) снижение во время приступа содержания глюкозы в крови ниже 50 мг% (2,77 ммоль/л);
- 3) быстрое купирование приступа при введении глюкозы (внутривенном и/или пероральном).

Все перечисленные симптомы в различных комбинациях встречаются у 25–90 % больных.

Неясная клиническая картина и недостаточная осведомленность многих клиницистов о симптомах этой болезни приводят к тому, что средняя продолжительность заболевания от появления первых симптомов до постановки правильного диагноза составляет в среднем 2–3 года, а в некоторых случаях растягивается до 5 лет. По данным U. Nabokov и соавт., в течение первого года заболевания инсулиномы диагностируют менее чем в 15 % случаев, правильный диагноз в течение года после появления первых признаков болезни был поставлен у 17,6 % больных, средняя продолжительность заболевания от первых его симптомов до постановки диагноза составила $2,2 \pm 0,9$ года [9].

Довольно часто клинические проявления инсулиномы позволяют предположить нервно-психическое или сердечно-сосудистое заболевание, и больные в течение длительного времени обследуются и лечатся у терапевтов или в психоневрологических стационарах (15–25 %).

Чаще всего гипогликемические приступы развиваются в ранние утренние часы, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом, сознание к ним возвращается медленно, длительное время они остаются дезориентированными, бывают суетливы, действуют как во сне, односложно или невпопад отвечают на вопросы. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, который купируется внутривенным введением глюкозы. Провоцирующими факторами могут стать физическая нагрузка, голодание, эмоциональные переживания. С течением времени гипогликемические состояния становятся ежедневными, и промежутки между приемами пищи или парентеральным введением глюкозы сокращаются до 2–3 ч.

Одним из постоянных симптомов, характерных для инсулиномы, принято считать чувство голода. Так, у большинства больных имеется повышенный аппетит с выраженным чувством голода перед приступом. У 50 % из них отмечается избыток массы тела (от 10 до 80 %) из-за частого приема пищи (в основном углеводов). Однако некоторые больные, наоборот, испытывают отвращение к пище. Таким образом, ни повышенный аппетит, ни чувство голода нельзя считать характерными симптомами для данного заболевания, хотя они могут встречаться в отдельных случаях [4].

R.D. Gittler и соавт. [7] выделили две группы симптомов, развивающихся при гипогликемии. В I группу включены обморочные состояния, слабость, дрожь, сердцебиение, чувство голода, повышенная возбудимость. Развитие этих симптомов автор связывает с реактивной гипердреналинемией. Такие расстройства, как головная боль, нарушение зрения, спутанность сознания, преходящие параличи, атаксия, потеря сознания, кома, объединены во II группу. При постепенно развивающихся симптомах гипогликемии преобладают изменения, связанные с центральной нервной системой, а при остро возникшей гипогликемии — симптомы реактивной гипердреналинемии [4].

Р.А. Манушарова [4] отмечает, что левое полушарие головного мозга более чувствительно к гипогликемическим состояниям, чем и объясняется большая частота его поражений по сравнению с правым. Нарушение высшей нервной деятельности в межприступном периоде приводит к снижению памяти и умственной трудоспособности, безразличию к окружающему, потере профессиональных навыков, что часто вынуждало больных заниматься менее квалифицированным трудом, а иногда приводило к инвалидности. В тяжело протекающих случаях больные не помнили прошедшие события, а иногда не могли даже назвать своей фамилии и года рождения. Решающее значение в развитии расстройств психики имеет не продолжительность, а тяжесть заболевания, которая зависит от индивидуальной чувствительности больного к недостатку глюкозы крови и выраженности компенсаторных механизмов.

Наблюдаемые у больных с инсулиномой эпилептиформные припадки отличаются от истинных большей продолжительностью, хореоформными подергиваниями, другими гиперкинезами, обильной нейровегетативной симптоматикой.

Периферический отдел нервной системы, более резистентный к недостатку глюкозы в крови, поражается позже и медленнее. Как правило, периферическая неврологическая симптоматика в рамках дисметаболической полинейропатии развивается на фоне продолжительной гипогликемии и проявляется мышечной слабостью, мышечной атрофией и парестезиями [5].

Отличие клинических проявлений гипогликемии от органических неврологических состояний другой этиологии — положительный эффект от приема пищи,

обилие симптомов, не укладывающихся в определенную клинику [2].

Спектр инструментальных методов исследования для топической верификации диагноза стандартен. Метод скрининга — УЗИ органов брюшной полости. Наиболее информативными являются МРТ с использованием контрастного усиления гадолинием, четырехфазная мультidetекторная спиральная компьютерная томография и эндоскопическое ультразвуковое исследование поджелудочной железы [3].

Лабораторная диагностика включает определение в плазме крови следующих показателей:

— определение уровня инсулина методом радиоиммунологического анализа; наиболее информативно определение инсулина во время приступа гипогликемии (норма содержания инсулина 2,6–24,9 мкЕД/мл), определение уровня проинсулина (норма натощак до 7,31 пмоль/л);

— определение уровня С-пептида как одного из структурных предшественников инсулина (норма 1,1–4,4 нг/мл).

Лечение инсулиномы хирургическое. Частота отдаленных рецидивов гипогликемии составляет после удаления доброкачественной инсулиномы 5,1–5,3 %, злокачественной — 37,5 %, при незидиобластозе — 60 %, островковоклеточной гиперплазии — 35 % [8].

Все трудности на пути к правильному диагнозу демонстрируют наблюдаемые нами больные.

Больная Ш., 18 лет. Заболевание клинически стало проявляться с ноября 2011 года: появилась повышенная утомляемость, стали подкашиваться ноги при длительной ходьбе. В апреле 2012 года пациентка приехала на выходные домой (являлась студенткой университета), заснула, проспала 4–5 часов, после чего родители не смогли ее разбудить. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) больная была транспортирована в районную больницу. По дороге развился судорожный приступ. Со слов отца, после внутривенного введения «какого-то лекарства» в машине СМП девочка пришла в себя, вышеописанное состояние амнезировала. Невропатологом данное состояние было расценено как эпилепсия. Впоследствии повторялись судорожные приступы по типу миоклонических, без потери сознания. На ЭЭГ была получена неубедительная эпилептиформная активность первично-генерализованного типа, МРТ головного мозга патологии не выявила. Пациентке был поставлен диагноз: идиопатическая юношеская миоклоническая эпилепсия с частыми миоклоническими и редкими тонико-клоническими приступами, назначена противосудорожная терапия (вальпроаты), которую больная переносила крайне плохо: появились слабость, заторможенность, сонливость, в связи с чем родители самостоятельно приняли решение об отмене препаратов.

В мае — июне 2012 года на фоне хорошего состояния здоровья пациентка сдала сессию на «хорошо» и «отлично». В июле самочувствие ухудшилось. Вновь

отмечалось длительное сопорозное состояние после сна, повторялись судорожные приступы, которые продолжались расцениваться как эпилептические, был возобновлен прием антиконвульсантов. На этом фоне у пациентки развился эпилептический статус тонико-клонических припадков, и пациентка была доставлена в республиканскую клинику.

При поступлении вербальный контакт значительно затруднен, негативизм, выраженная эмоциональная лабильность. Явной очаговой патологии в неврологическом статусе нет. Проводится обследование, включающее КТ головного мозга (очаговых изменений не выявлено), ЭЭГ-картирование (пароксизмальной активности не выявлено), исследование цереброспинальной жидкости (уровень белка, цитоз, ПЦР-диагностика ликвора на цитомегаловирус, герпес, микобактерии туберкулеза), полный спектр биохимических исследований крови, мочи. Какой-либо патологии, объясняющей данную симптоматику, не выявлено. Обращала на себя внимание диссоциация между непонятными для специалистов типами припадков и полным отсутствием каких-либо изменений при обследовании, в том числе и электроэнцефалографическом. В результате консилиумом специалистов выставляется диагноз: органическое (с учетом эпилепсии в анамнезе) диссоциированное (конверсионное) расстройство. Для дальнейшего лечения и обследования больная переводится в республиканскую клиническую психиатрическую больницу. На фоне проводимой в данном учреждении терапии с применением нейролептиков, транквилизаторов состояние ухудшилось. У пациентки на фоне периодически повторяющихся припадков с полиморфной клинической картиной стали нарастать выраженные когнитивные нарушения, затруднения речи, периодические делириозные состояния, во время которых контакт с больной был практически невозможен. Магнитно-резонансная томография головного мозга демонстрирует прогрессирующий атрофический процесс с умеренно выраженной наружной и внутренней гидроцефалией, при этом причина нарастающей атрофии мозга остается неясной. Больная вновь переводится в соматический стационар.

В октябре 2012 года присоединилось поражение периферической нервной системы в виде полинейропатического синдрома с развитием вялого дистального тетрапареза. Таким образом, в течение года с момента развития первых проявлений болезни диагностический поиск, в том числе неоднократное исследование уровня глюкозы крови, не давал основания заподозрить наличие опухоли поджелудочной железы.

Только в октябре 2012 года, когда у пациентки ночью развилась кома, по поводу которой она очередной раз была госпитализирована, впервые (через год после начала клинических проявлений заболевания) была зарегистрирована гипогликемия 1,1–1,9 ммоль/л. Стало понятно, что имеющаяся у больной клиника энцефалопатии (с эписиндромом, психоорганическим синдромом)

мом) и полинейропатии носит дисметаболический характер вследствие рецидивирующих гипогликемических состояний. В дальнейшем диагностический поиск был направлен на выявление причины гипогликемии. При проведении спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным усилением верифицировано объемное образование поджелудочной железы (вероятнее всего, инсулинома), исходящее из хвоста поджелудочной железы, размером $11 \times 11 \times 13$ мм, накапливающее контрастное вещество. На этом этапе суточный профиль инсулина крови колебался от 13 до 57 мкЕд/л (при норме 2,6–24,9), проинсулина крови натощак — 12,9 пмоль/л (норма до 7,31), связанного пептида — 3,77 нг/л (норма 1,1–4,4).

После стабилизации уровня глюкозы в условиях гастрохирургического отделения больницы было проведено оперативное вмешательство — лапаротомия, энуклеация объемного образования поджелудочной железы. После операции отмечалась нормализация уровня сахара крови, прекратились миоклонии и судорожные припадки. При выписке больная была абсолютно контактна, правильно выполняла все команды, отвечала на вопросы, речь значительно улучшилась. Ряд неврологических нарушений сохранялся, прежде всего когнитивное снижение и проявления вялого тетрапареза, однако неуклонно отмечалась положительная динамика и регресс симптомов.

Таким образом, в описанном выше случае основными клиническими проявлениями заболевания являлись эпилептический, психоорганический и полиневритический синдромы. В связи с поздней диагностикой патологии у пациентки развилась атрофия головного мозга, когнитивные нарушения, полинейропатический синдром. При этом отсутствовала классическая триада Уиппла, а гипогликемия была выявлена только через год после манифестации клинических проявлений.

Далее следует описание другого случая данной патологии.

Пациентка Б., 44 лет, впервые поступила в неврологический стационар республиканской клиники в 2007 году. Со слов мужа, в утреннее время у больной наблюдаются эпизоды сумеречного состояния сознания (до 2–3 часов), когда больная в сознании, но неадекватна, не реагирует на просьбы, команды, стремится снова лечь спать или совершает непродуктивные действия. Иногда больная встает, ходит, может правильно отвечать на вопросы, но потом все амнезирует. У больной отмечаются ночные редкие развернутые судорожные припадки. Иногда наблюдаются эпизоды замирания, без падения, застывания в той позе, в которой застал приступ. На внезапные раздражители не реагирует. Часто во время этого приступа наблюдаются кивательные движения головой или хаотические движения рук.

Данные приступы наблюдались около года. На момент поступления средняя частота утренних сумеречных состояний до 2 раз в неделю, абсансов — до нескольких

раз в день. Какой-либо патологии внутренних органов или отклонения в результатах анализов выявлено не было. Данные МРТ головного мозга и ЭЭГ в пределах нормы. Был выставлен диагноз: эпилепсия, парциальная форма с частыми (практически ежедневными) приступами амбулаторного автоматизма и редкими вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками. Длительное время по поводу вышеописанных припадков больная принимала антиконвульсанты (финлепсин в дозировке 1200 мг/сут), практически без эффекта, затем депакин — также без эффекта.

Повторно пациентка поступила в стационар в январе 2009 года. При этом муж пациентки сообщил, что во время одного из «особо длительных» приступов была вызвана машина скорой медицинской помощи, фельдшер бригады внутривенно ввел раствор 40% глюкозы и приступ сразу был купирован. После этого пациентка детально была обследована на предмет гиперпродукции инсулина. При анализе глюкозы крови в утреннее время четыре дня подряд отмечались следующие показатели: 3,4; 2,0; 2,3; 2,3 ммоль/л. Следует отметить, что дневные показатели были абсолютно в пределах нормы. Другие биохимические анализы, в том числе и инсулин крови, были в пределах нормы. При проведении рутинной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием патологии выявлено не было. Практически ежедневно в стационаре отмечались утренние приступы: больная на обращенную речь не реагировала, совершала хаотические движения руками, немотивированные действия, длительность приступов — около 30 минут. Купировались приступы внутривенным введением 10,0 мл 40% раствора глюкозы. Следует отметить, что каких-либо жалоб на повышенный аппетит, слабость, утомляемость пациентка не предъявляла, по телосложению это была невысокая худощавая женщина, весящая при росте 165 см 61 кг. Пациентке было рекомендовано дробное питание углеводной пищей каждые три часа, на фоне которого отмечалось значительное снижение частоты припадков.

Следующее поступление в стационар — в марте 2013 года. За прошедшее с момента предыдущей госпитализации время на фоне углеводной диеты пациентка поправилась на 15 кг. Противосудорожных средств пациентка не принимает. На фоне приема углеводной пищи на ночь отмечается значительное уменьшение интенсивности утренних приступов, а часто и вовсе их отсутствие. При этом пациентка не ощущает чувства голода и ест через силу.

По данным ЭЭГ на фоне легких диффузных изменений электрической активности мозга была зарегистрирована фокальная эпилептиформная активность (височной локализации, левое полушарие). При проведении МРТ-исследования на аппарате 1,5Т выявлены признаки глиозных изменений кортикальных отделов левой височной доли. Несмотря на наличие подтверждающих диагноз эпилепсии признаков, проводится

дальнейший поиск возможной причины гипогликемии. Гликозилированный гемоглобин (на фоне усиленного углеводного питания) — 3,9 % (норма 4–5,5 %), утренняя глюкоза крови и гликемический профиль без патологии, инсулин крови — 32,24 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9), связанный С-пептид — 3,93 нг/мл (норма 1,1–4,4).

Пациентке снова было проведено КТ-исследование органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, но на мультисрезовом спиральном томографе. Выявлены атрофия поджелудочной железы, увеличение размеров хвоста. Учитывая клинические данные инсулиномы, можно полагать, что изменения в теле поджелудочной железы могут соответствовать опухоли. Было принято решение об оперативном вмешательстве, которое было успешно проведено, была найдена и удалена опухоль поджелудочной железы. При гистологическом исследовании подтвердилась аденома из бета-клеток поджелудочной железы.

После оперативного вмешательства некоторое время отмечалась транзиторная гипергликемия. При этом не было зарегистрировано ни одного эпилептического припадка. Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии без каких-либо неврологических нарушений.

Подытоживая описанные случаи, следует подчеркнуть, что ни в одном из них не было признаков наличия классической триады Уиппла. Повышенное чувство голода отсутствовало. У пациентки Б. масса тела была повышенной только вследствие следования высококалорийной диете для предупреждения приступов. Также следует отметить, что даже при подозрении на инсулиному имеющиеся методы обследования не позволяли обнаружить ее. Только проведение исследования на современном мультисрезовом спиральном компьютерном томографе позволило нам поставить правильный диагноз.

Надеемся, что представленные наблюдения помогут в дальнейшем нашим коллегам не забывать о

дисметаболических (гипогликемических) нарушениях при верификации характера впервые возникших эпилептиформных, синкопальных и липотимических состояний. Наличие полиморфных атипичных пароксизмов, приуроченных к «голодным» периодам, негативный ответ на антиконвульсанты и позитивный на глюкозу, быстрое нарастание органических неврологических и эмоциональных нарушений дают основание для предположения наличия данной патологии.

Список литературы

1. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кузнецов Н.С. и др. Диагностика и хирургическое лечение органического гиперинсулинизма // *Хирургия*. — 1999. — № 12. — С. 21–27.
2. Журтова И.Б., Волков И.Э., Румянцев А.Г. Клинико-диагностические особенности различных форм гиперинсулинизма у детей и подростков // *Педиатрия*. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 119–124.
3. Кригер А.Г., Кочатков А.В., Лебедева А.Н. Инсулинома: современное состояние проблемы // *Хирургия*. — 2010. — № 1. — С. 66–70.
4. Манушарова Р.А. Инсулинома // *Лечащий врач*. — 2004. — № 10.
5. Шувакина Н.А., Загородняя И.Л. Синдром полинейропатии при инсулиноме. Соматоневрологические синдромы. — М., 1986. — С. 35–38.
6. Boden G. Glucagonomas and insulinomas // *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* — 1989. — Vol. 18. — P. 831–845.
7. Gittler R.D., Zucker G., Eisinger R., Stollen N. Amelioration of diabetes mellitus by an insulinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1958. — 258. — 932.
8. Kaczirek K., Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding // *World J. Surg.* — 2004. — № 12. — P. 1227–1230.
9. Nabokov U., Norton S., Gunther C. Современная дооперационная NLS диагностика органического гиперинсулинизма // *По материалам сайта metatronnls.ru*.

Получено 13.11.13 □

Кушнір Г.М.¹, Корсунська Л.Л.¹, Микляєв А.А.¹,
Матяжова Н.А.², Сидоренко Н.А.², Дерев'єва Є.А.²
¹ ДУ «Кримський державний медичний університет імені
С.І. Георгієвського», кафедра нервових хвороб із курсом
неврології ФПО

² Кримська республіканська установа «Кримське
територіально-медичне об'єднання «Університетська
клініка»

НЕВРОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНСУЛІНОМИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Резюме. У статті наведені дані про клінічні неврологічні прояви інсуліноми, її діагностику, лікування та наслідки. Аналізуються два власних випадки діагностики та лікування даної патології. Відзначені основні труднощі в клінічній постановці діагнозу та його параклінічному підтвердженні.

Ключові слова: інсулінома, триада Уіппла, вегетативні кризи, міоклонії.

Kushnir G.M.¹, Korsunskaya L.L.¹, Miklyayev A.A.¹,
Matyazhova N.A.², Sidorenko N.A.², Derevyeva Ye.A.²
¹ State Institution «Crimean State Medical University named
after S.I. Georgiyevsky», Department of Nervous Diseases
with the Course of Neurology of the Faculty of Postgraduate
Education

² Crimean Republican Institution «Crimean Territorial Medical
Association «University Clinic», Simferopol, Ukraine

NEUROLOGICAL ASPECTS OF INSULINOMAS: LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF OWN OBSERVATIONS

Summary. The article presents data on clinical neurological manifestations of insulinoma, its diagnosis, treatment and outcomes. There are analyzed two own cases of diagnosis and treatment of this disease. There are marked the main difficulties in the clinical diagnosis and its paraclinical confirmation.

Key words: insulinoma, Whipple triad, vegetative crises, myoclonus.