

ФЛЭШ-МОНИТОРИРОВАНИЕ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ИНСУЛИНОМЫ



© М.Ю. Юкина^{1*}, Е.А. Трошина¹, Н.Ф. Нуралиева¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время с целью диагностики рецидива инсулиномы ежегодно исследуется глюкоза венозной крови после ночного голодания для выявления гипогликемии. Однако при небольшой опухоли гипогликемия далеко не всегда может быть зафиксирована после обычного ночного голодания. Исследования, оценивающие возможности непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в диагностике рецидива/персистенции гипогликемии при инсулиноме, проведены на немногочисленных выборках.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность исследования глюкозы методом непрерывного мониторинга в интерстиции для диагностики рецидива инсулиномы (гипогликемии) после ее оперативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовались взрослые пациенты, прооперированные по поводу инсулиномы поджелудочной железы (ПЖ) и имевшие ремиссию в раннем послеоперационном периоде. Исследовался уровень глюкозы в интерстиции методом непрерывного мониторинга максимально в течение 14 суток, и проводилось однократное исследование глюкозы венозной крови после ночного голодания. При выявлении гипогликемии любым из вышеперечисленных методов проводилась проба с длительным голоданием для подтверждения рецидива гипогликемического синдрома и визуализирующая диагностика для выявления инсулиномы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Включено 29 пациентов, прооперированных по поводу инсулиномы ПЖ за 6 [5; 11], (3, 69) месяцев до проведения исследования. После ночного голодания у 28 пациентов снижения уровня глюкозы не наблюдалось, тогда как у одного выявлена гипогликемия, подтвержденная в последующем пробой с голоданием. По данным НМГ, у 25 пациентов снижения уровня глюкозы не наблюдалось на протяжении всего периода исследования, тогда как у 4 пациентов выявлена гипогликемия, из них в последующем в ходе пробы с голоданием наличие гипогликемии подтверждено в трех случаях. При инструментальном исследовании у этих трех пациентов выявлено образование ПЖ, отличное по локализации от первичной опухоли. Чувствительность НМГ в диагностике рецидива инсулиномы составила 100%, 95% ДИ (3%; 100%), специфичность — 89%, 95% ДИ (72%; 98%), прогностическая ценность положительного результата — 25%, 95% ДИ (1%; 81%), прогностическая ценность отрицательного результата — 100%; 95% ДИ (86%; 100%). Нежелательных явлений в ходе НМГ не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. НМГ можно эффективно и безопасно использовать для исключения гипогликемии, при этом положительные случаи требуют проведения в дальнейшем пробы с длительным голоданием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрерывное мониторинг гликемии; инсулинома; рецидив.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN THE RULING OUT RECURRENT INSULINOMA

© Marina Yu. Yukina^{1*}, Ekaterina A. Troshina¹, Nurana F. Nuralieva¹, Olga Yu. Rebrova^{1,2}, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Currently, an annual study of venous glucose after night fasting is carried out to detect hypoglycemia for diagnosis the recurrence of insulinoma. However, hypoglycemia cannot always be achieved after night fasting if tumor is small. Previously continuous glucose monitoring (CGM) in diagnosis of recurrence of insulinoma was evaluated in small samples.

AIM: To evaluate the effectiveness of CGM in interstitium for the diagnosis of recurrent insulinoma (hypoglycemia) after surgery.

METHODS: Adult patients who underwent surgery for insulinoma and with remission in the early postoperative period were included. The glucose level in the interstitium was studied by CGM for a maximum of 14 days, and a single venous blood glucose test was performed after a night fasting. If hypoglycemia was detected by any method, a long-term fasting test to confirm the recurrence of hypoglycemic syndrome and imaging diagnostics to identify insulinoma were performed.

RESULTS: The study included 29 patients after surgical treatment of insulinoma 3-69 months ago. Normoglycemia was determined in 28 patients after night fasting, while one had hypoglycemia, subsequently confirmed by a long-term fasting test. During the CGM, 25 patients had normoglycemia throughout the entire study period, while hypoglycemia was detected in 4 patients, and among them subsequent long-term fasting test confirmed it in three cases. During instrumental

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



examination, pancreatic formation, different in location from the primary tumor, was detected in these three patients. Thus, the sensitivity of CGM relative to reference night fasting test is 100%, 95% CI (3%; 100%), specificity 89% (72%; 98%), positive predictive value 25% (1%; 81%), negative predictive value 100% (86%; 100%). During CGM no adverse events were detected. **CONCLUSIONS:** CGM can be used effectively and safely to rule out hypoglycemia, and positive cases require subsequent long-term fasting test.

KEYWORDS: *continuous glucose monitoring; insulinoma; recurrence.*

ОБОСНОВАНИЕ

Пациенты с инсулиномой — лица с крайне высоким риском развития угрожающего жизни состояния — гипогликемической комы, а также инвалидизации из-за повреждения центральной нервной системы вследствие повторяющихся гипогликемических эпизодов (вплоть до деменции и тяжелых психических расстройств) и морбидного ожирения с соответствующими осложнениями. В то же время при небольшом объеме опухоли гипогликемия может долго никак не проявляться или маскироваться под другие нарушения, а со временем пациент может на некоторый период и вовсе адаптироваться к низкому уровню гликемии, что также затрудняет ее диагностику. Своевременное выявление и удаление инсулиномы является залогом успешного ее лечения, но риски персистенции заболевания при первично-множественном поражении или рецидива, особенно при метастатической инсулиноме, остаются относительно высокими даже после хирургического вмешательства (до 14% случаев) [1, 2].

Основным методом диагностики гипогликемического синдрома (главного клинического признака инсулиномы) уже много десятков лет служит проба с длительным голоданием, которая может достигать 72 часов. Однако с целью диагностики рецидива инсулиномы (после ее эффективного оперативного удаления) данная проба в качестве скринингового ежегодного метода не рекомендуется, поскольку трудоемка и требует госпитализации в специализированный стационар. Согласно текущим клиническим рекомендациям, таким пациентам необходимо проводить ежегодное исследование уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после ночного голодания [3]. Но, как показывает практика, лабораторно гипогликемия не всегда может быть достигнута вследствие обычного ночного голодания. Известно, что в среднем гипогликемия у пациентов с инсулиномой развивается только через 24 часа голодания. Более того, согласно физиологическим особенностям, в ранние утренние часы наблюдается пиковое повышение уровня АКТГ и кортизола, что влечет за собой активацию глюконеогенеза и гликолиза, а соответственно, и физиологическое повышение уровня глюкозы во время забора крови после ночного голодания. Напротив, ускоренная утилизация глюкозы мышцами во время бодрствования и физической активности, а также стимуляция пищей неадекватного выброса инсулиномой инсулина, может приводить к гипогликемическим состояниям. Таким образом, заболевание может в течение продолжительного времени, иногда годами, не диагностироваться, несмотря на регулярный стандартный лабораторный контроль. В итоге повышается риск манифестации болезни тяжелой гипогликемической комой с высокой вероятностью летального исхода. А в случае рецидива злокачественной инсулиномы и поздней

диагностики можно столкнуться с выраженным распространением поражения и отсутствием возможности полного излечения [4–16].

Таким образом, остро встает вопрос о необходимости более точного, но простого способа диагностики рецидива гипогликемического синдрома. Проведение непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени продемонстрировало свою эффективность в ходе диагностических проб у пациентов с инсулиномой на дооперационном этапе диагностики, а также у пациентов после бариатрических операций. Имеются сообщения об успешном применении непрерывного мониторинга гликемии при подборе медикаментозной коррекции недиабетической гипогликемии (НДГ) и даже во время хирургического лечения инсулиномы для контроля за эффективностью лечения. Однако имеющийся вышеперечисленный опыт применения метода ограничен единичными исследованиями с небольшим числом пациентов. Исследования, оценивающие диагностические возможности непрерывного мониторинга гликемии в выявлении гипогликемии, успешно проведены нами ранее на когорте пациентов с различными вариантами НДГ, в том числе при рецидиве инсулиномы. Однако диагностика рецидива инсулиномы не являлась приоритетной задачей данного исследования [6, 7, 17–22]. Таким образом, актуально проведение исследования, направленного на оценку эффективности метода непрерывного мониторинга глюкозы в интерстиции для диагностики рецидива гипогликемии после оперативного лечения инсулиномы у взрослых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность исследования глюкозы методом непрерывного мониторинга в интерстиции для диагностики рецидива инсулиномы после оперативного лечения у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. 2022–2024 гг.

Исследуемая популяция

Популяция больных, прооперированных по поводу инсулиномы.

Набор пациентов проводился на основании следующих критериев включения: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше; операция по поводу инсулиномы поджелудочной железы (ПЖ; коды МКБ: C25.0–C25.2, C25.4, C25.7–C25.9, D13.7, E16.1) минимум за 3 месяца до включения в исследование; ремиссия

гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде.

Критериев исключения не было.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Использован сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое, одномоментное, одновыборочное исследование.

Описание медицинского вмешательства

В качестве индексного метода использовалось непрерывное мониторирование гликемии в интерстиции: пациентам устанавливался датчик системы чрескожного мониторинга уровня глюкозы на период до 14 суток или до достижения гипогликемии (первые двое суток исключались из анализа из-за возможных погрешностей в ходе технической настройки системы). При самопроизвольном или вызванном внешним воздействием повреждении датчика при суммарной длительности исследования уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования менее 5 суток производилась его замена. При самопроизвольном или вызванном внешним воздействием повреждении датчика при суммарной длительности исследования уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования 5 суток или более замена не производилась. Считывание данных, хранящихся на датчике, осуществлялось пациентом с помощью смартфона или специального сканера самостоятельно (предварительно с пациентом проводился инструктаж). Вся полученная цифровая информация импортировалась в программное обеспечение LibreView непосредственно (при считывании данных сканером) или через приложение FreeStyle LibreLink для операционных систем iOS и Android (при считывании данных смартфоном) в режиме реального времени. Ежедневно в будние дни с помощью программного обеспечения врачом формировался и анализировался в рамках дистанционного наблюдения за показателями уровня глюкозы крови отчет результатов мониторирования. В качестве критерия гипогликемии, по данным индексного теста (НМГ), рассматривался уровень глюкозы <3 ммоль/л. Длительность выявления у пациента гликемии в интервале <3 ммоль/л в % не оценивалась. Это обусловлено тем, что для диагностики рецидива гипогликемического синдрома достаточно однократного снижения уровня глюкозы. При завершении участия в исследовании проводилась консультация врача-эндокринолога.

В качестве референсного метода проводилась однократная оценка гликемии после ночного голодания. В качестве критерия гипогликемии, по данным референсного теста, рассматривался уровень глюкозы <3 ммоль/л. В случае выявления гипогликемии в ходе индексного или референсного методов проводился дополнительный тест — проба с длительным голоданием. Расхождением между индексным и референсным тестом считалась ситуация, когда уровень глюкозы <3 ммоль/л минимум однократно выявлялся при помощи одного из методов и не выявлялся при помощи другого.

Методы

Диагноз рецидива инсулиномы. Диагностика рецидива инсулиномы проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по нейроэндокринным опухолям (НЭО) [3] следующим образом: однократно исследовались глюкоза после ночного голодания (референсный тест), и только в случае выявления гипогликемии (<3 ммоль/л) выполнялась проба с длительным голоданием для подтверждения гипогликемического синдрома и уточнения его причины. Рецидив инсулиномы считался подтвержденным в случае выявления гиперинсулинемической гипогликемии по данным пробы с длительным голоданием (в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [9]) и выявления опухоли ПЖ визуализирующими методами. Для определения варианта гипогликемии оценивали уровни инсулина и С-пептида. Описанная тактика ведения в настоящее время применяется в клинической практике. В рамках настоящего исследования диагностика рецидива инсулиномы дополнительно осуществлялась другим (индексным) методом: в случае выявления гипогликемии (<3 ммоль/л), по данным НМГ (индексного теста), также выполнялась проба с длительным голоданием.

У пациентов, которым проведена проба с длительным голоданием (дополнительный тест), заключительный диагноз устанавливался на основании ее результатов. У тех пациентов, которым проба с длительным голоданием не проводилась (у пациентов без диагностированной гипогликемии по данным референсного и индексного тестов), заключительный диагноз устанавливался на основании результатов референсного теста (однократное исследование уровня глюкозы после ночного голодания).

Лабораторные методы исследования. Уровень глюкозы капиллярной крови в ходе пробы с голоданием исследовался при помощи глюкометра (ГМ) OneTouch Verio Pro+. Забор крови для биохимических и гормональных исследований производился в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы сыворотки центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре 4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут, и затем поступали в работу. Исследование инсулина, С-пептида осуществлялось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнялось на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США).

Непрерывное мониторирование гликемии. Система чрескожного мониторинга уровня глюкозы FreeStyle Libre 1 (Abbott Diabetes Care Ltd., Великобритания) состоит из сканера или приложения FreeStyle LibreLink для операционных систем iOS и Android на личном смартфоне и электрохимического, вводимого подкожно датчика, который измеряет показатели глюкозы и сохраняет результаты измерений. Датчик устанавливался на заднюю поверхность верхней конечности между плечом и локтем. Для этого данную зону обрабатывали спиртовым тампоном. Далее с футляра датчика полностью снимали гибкую крышку, отвинчивали колпачок с аппликатора датчика и откладывали колпачок

в сторону. Совмещали темную метку на аппликаторе датчика с темной меткой на футляре датчика, ставили футляр датчика на твердую поверхность, с усилием до упора вдавливали в него аппликатор датчика, извлекали аппликатор датчика из футляра датчика. Прикладывали аппликатор датчика к подготовленному участку кожи и сильно прижимали его для установки датчика, осторожно отводили аппликатор датчика от кожи, при этом датчик оставался прикрепленным к коже. Далее закручивали колпачок на аппликаторе датчика. Датчик дополнительно фиксировался повязкой пленочной, проницаемой для жидкостей. Диапазон измеряемых датчиком показателей глюкозы 2,2–27,8 ммоль/л [23].

Проба с длительным голоданием. Проба проводилась в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [9] с модификацией по сложившейся в РФ клинической практике. Проба с голоданием выполнялась на фоне отмены всех медикаментов, за исключением жизненно необходимых. После последнего приема пищи выполнялась катетеризация кубитальной или (при необходимости) других периферических вен, пациентам разрешалось употреблять только простую воду в достаточном количестве, рекомендовалось сохранять активность. В ходе теста проводилось исследование уровня глюкозы в крови ГМ каждые 3 часа. При достижении гликемии менее 3,0 ммоль/л — каждые 30 мин. Проба завершалась при возникновении у пациента вегетативных симптомов при гликемии по ГМ $\leq 2,8$ ммоль/л или до достижения гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л без симптомов. При завершении пробы проводился забор крови из периферической вены для лабораторного исследования уровня инсулина, С-пептида, глюкозы в крови; всем пациентам, которые завершили пробу с голоданием на показателях $\leq 2,9$ ммоль/л в сочетании с уровнем инсулина ≥ 3 мкМЕ/мл и С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл, выполнялись визуализирующие исследования для поиска инсулиномы.

Визуализирующие методы диагностики инсулиномы. Подтверждение наличия опухоли ПЖ проводилось при помощи как минимум двух инструментальных методов диагностики: УЗИ и/или МРТ с/без контрастирования и/или КТ с контрастированием и/или артериально-стимулированный забор крови из вен ПЖ. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив/персистенцию инсулиномы, рассматривали как новообразования в месте резекции, так и новообразования другой локализации в рамках первично-множественного или метастатического поражения.

Статистический анализ

С помощью пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, Inc., США) рассчитывалась описательная статистика количественных признаков — медианы, квартили, минимум и максимум, представленные в формате Me [Q1; Q3], (min; max). Для чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) и относительных частот методом Клоппера-Пирсона рассчитывались 95% доверительные интервалы с использованием интернет-калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval2>.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом «НМИЦ эндокринологии» (протокол №1 от 27.01.2016 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 29 пациентов 45 [35; 56], (25; 75) лет, из них 22 (76%) — женщины. У всех пациентов до включения в исследование подтверждена инсулинома ПЖ и за 6 [5; 11], (3; 69) месяцев до включения в исследование проведено ее хирургическое удаление с положительным исходом: ремиссия гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде.

При лабораторном исследовании после стандартного ночного голодания у 28 пациентов снижения уровня глюкозы не определялось (5,0 [4,7; 5,5], (4,0; 6,7) ммоль/л).

У одного пациента (№1) после ночного голодания выявлена гипогликемия 2,7 ммоль/л, при этом уровень инсулина и С-пептида составили 15,2 мкМЕ/мл и 2,6 нг/мл соответственно, что определяет гиперинсулинемический вариант НДГ. По данным НМГ, у этого пациента неоднократно отмечалось снижение гликемии менее 3 ммоль/л (минимально 2,8 ммоль/л). Рецидив гипогликемического синдрома подтвержден в последующем пробой с голоданием. При инструментальном обследовании выявлена инсулинома ПЖ.

При НМГ у 25 пациентов снижения уровня глюкозы < 3 ммоль/л не определялось на протяжении всего периода исследования, а у 4 пациентов (№1–4) выявлена гипогликемия на 3,5 [3,0; 7,0], (3,0; 10,0) сутки, из них в последующем в ходе пробы с голоданием наличие гипогликемии подтверждено в трех случаях (пациенты №1–3). При инструментальном исследовании у этих трех пациентов выявлена инсулинома ПЖ, причем у всех пациентов локализация выявленной опухоли отличалась от локализации ранее удаленной.

Некоторые исследователи считают пороговыми значениями гипогликемии при выполнении НМГ показатели до 3,9 ммоль/л [24]. У 93% (27/29) пациентов, как минимум однократно, после технической настройки системы фиксировались показатели в пределах 3,0–3,9 ммоль/л.

Характеристика всех пациентов с подозрением на рецидив/рецидивом инсулиномы приведена в таблице 1.

Кросс-табуляция результатов НМГ и исследования глюкозы после ночного голодания представлена в таблице 2, операционные характеристики НМГ по отношению к однократному исследованию глюкозы после ночного голодания оказались следующими:

- чувствительность — 100%, 95% ДИ (3%; 100%);
- специфичность — 89%, 95% ДИ (72%; 98%);
- ПЦПР — 25%, 95% ДИ (1%; 81%);
- ПЦОР — 100%; 95% ДИ (86%; 100%).

НМГ обладает приемлемой специфичностью и высокой ПЦОР, однако чувствительность и ПЦПР отсутствуют. Следовательно, НМГ можно успешно использовать для исключения гипогликемии, а положительные случаи требуют проведения в дальнейшем пробы с голоданием. При этом из трех ложноположительных случаев в дальнейшем оказался таковым лишь один, а в двух случаях было доказано наличие рецидива инсулиномы. Таким образом, с помощью НМГ выявлено больше случаев

Таблица 1. Характеристика пациентов с подозрением на рецидив/рецидивом инсулиномы

№ пациента	Пол	Возраст, лет	Длительность послеоперационного периода, мес.	Уровень глюкозы после ночного голодания, ммоль/л	Время развития гипогликемии при НМГ, сут.	Минимальный уровень глюкозы в ходе НМГ, ммоль/л	Длительность пробы с голоданием, ч	Минимальный уровень глюкозы в ходе пробы с длительным голоданием, ммоль/л	Локализация инсулиномы в пределах ПЖ
1	м	62	69	2,7	3	2,8	18	2,3	хвост
2	ж	45	6	4,03	4	2,4	26	2,3	головка
3	м	43	6	5,19	10	2,5	49	2,8	хвост
4	ж	54	3	4,57	3	2,7	72	3,6	визуализирующие исследования не проводились

Сокращения: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии; м — мужчины; ж — женщины; ПЖ — поджелудочная железа.

Таблица 2. Кросс-табуляция результатов НМГ и исследования глюкозы после ночного голодания

		Однократное исследование глюкозы после ночного голодания (референсный тест)		Всего
		Рецидив выявлен	Рецидив не выявлен	
НМГ (индексный тест)	Рецидив выявлен	1	3	4
	Рецидив не выявлен	0	25	25
Всего		1	28	29

Сокращения: НМГ — непрерывное мониторирование гликемии.

рецидива инсулиномы (3 из 3 случаев), чем при помощи однократного исследования глюкозы после ночного голодания (1 из 3 случаев).

Нежелательных явлений при проведении НМГ не зафиксировано ни в одном случае, следовательно, частота нежелательных явлений составляет 0%, 95% ДИ (0%; 12%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная выборка репрезентативна по отношению к целевой популяции в отношении возраста пациентов и преобладания женщин. Так, в работе Iglesias P. и соавт., также описавших 29 больных инсулиномой, возраст составил $48,7 \pm 17,4$ года (интервал от 16 до 74 лет), а доля женщин составила 79,3% [25].

Несмотря на то, что при измерении уровня глюкозы при помощи флэш-мониторинга может отмечаться как завышение, так и занижение показателей [26, 27] по сравнению с венозной кровью, в качестве критерия гипогликемии, по данным этого метода, принято пороговое значение 3 ммоль/л. Таким образом, мы не исключаем наличие ложноотрицательных результатов в нашем исследовании в случае завышения показателей, по данным флэш-мониторинга. Однако несмотря на это, применение нового метода позволило выявлять число случаев рецидива инсулиномы на 67% больше, что по-

зволяет рекомендовать его применение в клинической практике. Необходимо также отметить, что и увеличение порогового уровня до 3,9 ммоль/л, как предлагают некоторые исследователи [24], также нецелесообразно, так как у большинства пациентов (93%), как минимум однократно, уровень глюкозы определялся в пределах 3,0–3,9 ммоль/л. Таким образом, потребовалось бы почти всем больным необоснованно проводить пробу с голоданием в стационарных условиях. При анализе литературы нам не удалось найти идентичные работы, но встречались исследования либо с другим дизайном, либо с меньшим количеством пациентов.

Так, в нашем исследовании, опубликованном в 2019 г. [7], применялось НМГ в ходе пробы с длительным голоданием на выборке из 38 пациентов для диагностики НДГ. Однако целью работы не являлась сравнительная оценка точности данной пробы и НМГ. Было показано, что использование НМГ сопряжено с теми же финансовыми затратами, что и использование ГМ в ходе теста, но снижает трудозатраты и, при определенных условиях, сокращает продолжительность обследования. Преимуществом настоящего исследования является осуществление НМГ в амбулаторных условиях на фоне привычного для пациента питания и уровня физической активности без проведения провокационных проб.

В работе Косева А. и соавт. [28] исследуется возможность применения НМГ при оценке эффективности хирургического лечения инсулиномы в небольшой группе пациентов ($n=3$), при этом рецидив заболевания не описывается ни в одном случае, а длительность наблюдения в послеоперационном периоде не указана. Таким образом, преимуществом нашего исследования является большой объем выборки, а также обследование пациентов в отдаленном периоде после хирургического вмешательства.

Отсутствие рецидива инсулиномы, по данным НМГ через 3 месяца после хирургического лечения, описано в клиническом случае Murakami T. и соавт. [29]. В отличие от нашей работы, включен только один пациент и не проведено сравнение с лабораторными показателями после ночного голодания.

Более приближенной к нашему исследованию является работа Yuan T. и соавт. [30], которые оценивали возможность применения НМГ для определения эффективности эндоскопической этаноловой абляции инсулиномы ПЖ, а также гликемические профили до и после лечения. С этой целью авторы провели НМГ в течение 3–5 дней до и после эндоскопической этаноловой абляции инсулиномы ПЖ у 8 пациентов. При этом авторы оценивали длительность выявления у пациента гликемии в интервалах <3 ммоль/л, 3,0–3,9 ммоль/л, 3,9–7,8 ммоль/л относительно общего периода мониторинга. Значимых отличий с показателями ГМ не выявлено. Показатели <3 ммоль/л как до, так и после этаноловой абляции выявлялись у трех пациентов (№2, №3 и №7). Одному из пациентов (№7) с гипогликемиями после процедуры была выполнена повторная этаноловая абляция, а второй пациент был прооперирован (№3). Третьему пациенту было рекомендовано наблюдение, с учетом отсутствия симптомов гипогликемии (№2). Также у одного из пациентов (№1) после процедуры зафиксирована минимальная гликемия 3 ммоль/л, а в последующем выполнена повторная этаноловая абляция. Важно отметить, что сопоставление с показателями венозной крови авторами не проводилось, что, безусловно, является недостатком данного исследования. При анализе данной публикации также необходимо отметить, что до этаноловой абляции с целью поддержания нормогликемии пациентам было рекомендовано частое питание (медикаментозное лечение не назначалось). Данный факт мог оказать значительное влияние на результаты сравнения гликемических профилей до и после процедуры. Кроме того, на наш взгляд, длительность мониторинга 3–5 дней является недостаточной, так как гипогликемия может быть выявлена в отсроченном периоде (например, на 10-й день, как в нашем исследовании).

Наибольшая длительность периода наблюдения после хирургического лечения в нашем исследовании составила 69 месяцев (5 лет 9 месяцев). В публикации Walker M.P. и соавт. [31] описан случай более длительного (8 лет) наблюдения при помощи НМГ за пациенткой с метастатической инсулиномой, которой неоднократно проводились хирургические вмешательства по поводу данного заболевания. Через 2 года после первой операции (энуклеация опухоли без данных за метастатическое поражение) пациентка сообщила о рецидиве симптомов гипогликемии во время физических нагрузок, однако

НМГ в течение 7 дней не подтвердило снижение уровня глюкозы. Однако через 4 года после операции на фоне учащения симптомов НМГ в течение 7 дней выявило, что 29% показателей глюкозы соответствовали гипогликемии. Авторы не подтверждали рецидив гипогликемического синдрома пробой с голоданием, однако при визуализирующем исследовании выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов. После хирургического лечения пациентке несколько лет каждые 3 месяца проводится НМГ в течение 2 недель, при этом 99% измеряемых показателей находится в целевом диапазоне, и $<1\%$ соответствует гипогликемии. По данным последней ПЭТ/КТ с Ga^{68} -DOTA-TATE, фокусов захвата радиофармпрепарата не определялось. Авторы не уточняют, когда были зафиксированы низкие показатели глюкозы, поэтому, с учетом того, что рецидив инсулиномы исключен другими методами, а также минимальной продолжительности этих эпизодов, вероятно, имеют место именно ложные гипогликемии, которые, как правило, определяются в первые сутки мониторинга.

Необходимо отметить, что во всех вышеперечисленных исследованиях или описаниях клинических случаев для НМГ использовались устройства, отличные от FreeStyle Libre 1, или название устройства не указывалось. В единственной публикации для контроля эффективности хирургического лечения инсулиномы применялась та же система, что и в нашей работе (название устройства указано только при описании дооперационного периода, однако его смена после хирургического вмешательства маловероятна) [32]. У пациента после дистальной панкреатэктомии гипогликемии не фиксировались (уровень глюкозы сохранялся в пределах 5–10 ммоль/л).

Таким образом, наше исследование является новаторским с учетом объема выборки и способа обследования. Ежегодный мониторинг гликемии путем установки системы непрерывного мониторинга на несколько дней, без применения стационарной помощи и провокационных проб, позволит своевременно исключить рецидив инсулиномы и оказать адекватную медицинскую помощь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокие эффективность (ПЦОР 100%; 95% ДИ (86%; 100%)) и безопасность (частота нежелательных явлений 0%, 95% ДИ (0%; 12%)), можно рекомендовать НМГ в интерстиции на фоне привычного образа жизни для исключения рецидива инсулиномы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Юкина М.Ю. — анализ литературных данных; разработка концепции и дизайна исследования; проведение обследования пациентов; сбор материала; проведение инструментальных исследований; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. — помощь в разработке концепции и дизайна исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки

с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; Нуралиева Н.Ф. — помощь в сборе материала; подготовка статьи к публикации; Реброва О.Ю. — внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Мокрышева Н.Г. — одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — No4. — С. 245—256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245-256. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017634245-256>
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for workup and treatment. *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 1):645-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpm.2013.08.007>
- Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли» (одобрены Минздравом России). — 2020. — Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_1 (дата обращения: 28.10.2024). [Clinical recommendations «Neuroendocrine tumors» (approved by the Russian Ministry of Health). — 2020. — Text: electronic // Rubricator of clinical recommendations: website. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_1 (date of request: 28.10.2024).]
- Lin S-D, Hsu S-R. Glucose changes in a patient with insulin autoimmune syndrome demonstrated by continuous glucose monitoring. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(1):e35-e39 doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0258>
- Wang X. Application of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):883-6. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2004.6.883>
- Munir A, Choudhary P, Harrison B, et al. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):912-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x>
- Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Continuous glucose monitoring during the prolonged fast test for the diagnosis of hypoglycemic diseases: primary data analysis. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:P54. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.63.p54>
- Карточка проекта фундаментальных и поисковых научных исследований, поддержанного Российским научным фондом. — 2020. — Текст: электронный // Российский научный фонд: сайт. — URL: https://rscf.ru/prjcard_int?17-75-30035 (дата обращения: 28.10.2024). [The card of the project of fundamental and exploratory scientific research, supported by the Russian Science Foundation. — 2020. — Text: electronic // Russian Science Foundation: website. — URL: https://rscf.ru/prjcard_int?17-75-30035 (accessed: 10/28/2024).]
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3222-6. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6807>
- Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, et al. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5-6):523-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001>
- Kumar P, Chauhan A, Dixit J, et al. Insulinoma Causing Prolonged Hypoglycaemic Coma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8): OD01-OD02. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19433.8245>
- Shreenivas AV, Leung V. A Rare Case of Insulinoma Presenting with Postprandial Hypoglycemia. *Am J Case Rep*. 2014;15:488-491. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.891336>
- Lainis F, Fahy E, Murphy M. An insulinoma presenting as hypoglycaemia associated with exercise stress testing. *BMJ Case Rep*. 2013;2013: bcr2012008436. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008436>
- Qian SY, Hare MJL, Pham A, Topliss DJ. Insulinoma presenting with post-prandial hypoglycemia following fundoplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:17-0131. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0131>
- Soare A, Khazrai YM, Fontana L, et al. Treatment of reactive hypoglycemia with the macrobiotic Ma-pi 2 diet as assessed by continuous glucose monitoring: The MAHYP randomized crossover trial. *Metabolism*. 2017;69:148-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.023>
- Saxon DR, McDermott MT, Michels AW. Novel Management of Insulin Autoimmune Syndrome with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1931-1934. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1097>
- Suminaga K, Murakami T, Yabe D, et al. Factory-calibrated continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in a case with insulinoma: usefulness and possible pitfall under chronic hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J*. 2020;67(3):361-366. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0339>
- Tabarin A, Goichot B, French Endocrine Society. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):196-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.05.009>
- Perez-Guzman MC, Shang T, Zhang JY, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):240-255. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.201>
- Magliozzo M, Tumminia A, Arpi ML, et al. Intraoperative intermittently scanned continuous glucose monitoring in the management of patients with pancreatic insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02472-6>
- Инструкция по применению медицинского изделия Датчик FreeStyle Libre системы Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre — Текст: электронный // FreeStyle Libre: сайт. — [The FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System User's Manual] — Text: electronic // FreeStyle Libre: website. — URL: <https://www.freestylediabetes.ru/upload/%D0%98%D0%B-D%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%8F%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B-C%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%D0%B8%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%B-D%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%B8%D0%B7%D0%B4%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D1%8F%D0%A1%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D1%80%D0%FreeStyle%20Libre%20D1%81%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%BC%D1%8B%20Flash%20D0%B%D0%BE%D0%B-D%D0%B8%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B-D%D0%B3%D0%B0%20D0%B3%D0%B-B%D1%8E%D0%BA%D0%BE%D0%B7%D1%8B%20FreeStyle%20Libre.pdf> (дата обращения: 28.10.2024) (date of request: 28.10.2024).
- Nakajima R, Idesawa H, Sato D, et al. Continuous glucose monitoring in a patient with insulinoma presenting with unawareness of postprandial hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0056. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0056>
- Iglesias P, Lafuente C, Martin Almendra MA, et al. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983-2014). *Endocrinol Nutr*. 2015;62(7):306-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.04.004>
- Pleus S, Schauer S, Baumstark A, et al. Differences in venous, capillary and interstitial glucose concentrations in individuals without diabetes after glucose load. *Journal of Laboratory Medicine*. 2023;47(3): doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2023-0013>
- Alva S, Bailey T, Brazg R, et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820958754>
- Koceva A, Krajnc Mitja. Insulinoma Unmasked: A Continuous Glucose Monitoring-Fueled Journey. *Curr Oncol*. 2024;31(9):5452-5461. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol31090403>

29. Murakami T, Yamashita T, Yabe D, et al. Insulinoma with a History of Epilepsy: Still a Possible Misleading Factor in the Early Diagnosis of Insulinoma. *Intern Med.* 2017;56(23):3199-3204. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8932-17>
30. Yuan T, Liu S, Zhu C, et al. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Insulinoma Treated by Endoscopic Ultrasound-Guided Ethanol Injection. *Pancreas.* 2021;50(2):183-188. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001735>
31. Walker MP, Shenoy V, Metz DC, et al. Case presentation of 8-year follow up of recurrent malignant duodenal Insulinoma and lymph node metastases and literature review of malignant Insulinoma management. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01219-9>
32. Alkundi A, Momoh R. A Case Report: Hypoglycaemic Unawareness Associated With Insulinoma. *Cureus.* 2024;16(7):e64994. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.64994>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна, к.м.н. [Nurana F. Nuralieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nuralieva.nurana@endocrincentr.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: rebrova.olga@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 28.11.2024. Рукопись одобрена: 25.12.2024. Received: 28.11.2024. Accepted: 25.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Реброва О.Ю., Мокрышева Н.Г. Флэш-мониторирование для исключения рецидива инсулиномы // *Эндокринная хирургия.* — 2024. — Т. 18. — №4. — С. 25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12984>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Rebrova OYu, Mokrysheva NG. Continuous glucose monitoring in the ruling out recurrent insulinoma. *Endocrine surgery.* 2024;18(4):25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12984>