



ЭНЦ
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

М. А. Меликян, М. А. Карева

Врожденный гиперинсулинизм

Пособие для врачей

Москва, 2017

Утверждаю

Утверждаю

Главный детский внештатный
эндокринолог МЗ РФ,
академик РАН В.А. Петеркова

Петеркова
_____ 2018 год

13 февраля 2018г.



Президент Российской
Ассоциации Эндокринологов,
академик РАН И.И. Дедов

И.И. Дедов
_____ 2018 год



М. А. Меликян, М. А. Карева

Врожденный гиперинсулинизм

Пособие для врачей

Москва, 2017

Меликян М. А., Карева М. А.

Врожденный гиперинсулинизм: Пособие для врачей.

Методическое пособие «Врожденный гиперинсулинизм» посвящено редкому эндокринному заболеванию. Пособие разработано ведущими специалистами ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. В нем представлены определение, патогенез, классификация и диагностика врожденного гиперинсулинизма, лечение и наблюдение пациентов. Пособие обобщает лучший российский и международный опыт. Оно предназначено для неонатологов, педиатров и детских эндокринологов.

Печать осуществлена при поддержке российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (интернет-сайт программы: www.alfa-endo.ru).

Издание предназначено для бесплатного распространения.

Предисловие

Данные методические рекомендации подготовлены ведущими специалистами в области диагностики и лечения врожденного гиперинсулинизма у детей к. м. н. Марией Арменаковной Меликян и к. м. н. Марией Андреевной Каревой.

Врожденный гиперинсулинизм является редким заболеванием, поэтому многие педиатры никогда с ним не сталкивались. В последние годы благодаря открытию перинатальных центров и оснащению их автоматическими биохимическими анализаторами улучшилось раннее выявление гипогликемии у новорожденных. В связи с этим появилась потребность в информации о данном тяжелом орфанном заболевании, своевременное правильное лечение которого позволяет избежать тяжелых осложнений, прежде всего неврологических.

Надеемся, что данное методическое пособие будет полезно неонатологам, педиатрам и детским эндокринологам.

*Главный детский эндокринолог МЗ РФ,
академик РАН В. А. Петеркова*

1. Определение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина — клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии.

ВГИ является редким заболеванием. Частота встречаемости ВГИ, по данным европейских авторов, составляет в среднем 1:30 000—1:50 000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков — 1:2500 живых новорожденных [1]. В РФ регистр ВГИ не ведется, однако, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Москве в период с 2009 по 2011 г., частота встречаемости схожа с данными Европы и составляет 1:45 000 [2].

Несмотря на незначительную частоту встречаемости, ВГИ является одной из основных причин персистирующей гипогликемии у детей первого года жизни [3].

2. Классификация

ВГИ является гетерогенным заболеванием как этиологически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. Основные принципы классификации гиперинсулинизма приведены в табл. 1 [4].

Таблица 1. Классификация врожденного гиперинсулинизма

С точки зрения течения гипогликемии		
Транзиторная	Персистирующая	
Этиологические варианты		
Мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: <i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i> <i>GCK</i> <i>GLUD1</i> <i>HADH</i> <i>UCP2</i> <i>INSR</i> <i>HNF4A</i> <i>SLC16A1</i>	Синдромальные формы: Синдром Беквита–Видемана Синдром Ашера Синдром Сотоса Синдром маски Кабуки Врожденные дефекты гликозилирования	Осложнения внутриутробного и перинатального периодов: Асфиксия при рождении Диабетическая фетопатия ЗВУР* Внутриутробный сепсис
Морфологические формы		
Диффузная	Фокальная	Атипичная

ЗВУР – задержка внутриутробного развития.

3. Этиопатогенез

В настоящий момент в литературе описано девять генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемическая гипогликемия. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития [1, 4].

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина – сложный многоступенчатый процесс, контролируемый различными гормональными и ферментативными системами. В норме при поступлении глюкозы в клетку она фосфорилируется до своего активного метаболита глюкозо-6-фосфата. Данная реакция происходит при активации фермента глюкокиназы. Лейцин тоже является одним из основных стимуляторов секреции инсулина. Он является специфическим активатором фермента глутаматдегидрогеназы, катализирующей реакцию превращения глутамата в – кетоглутарат. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ ингибирует работу АТФ-зависимых калиевых каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Вход интерстициального Ca^{++} в клетку стимулирует выброс инсулина (рис. 1).

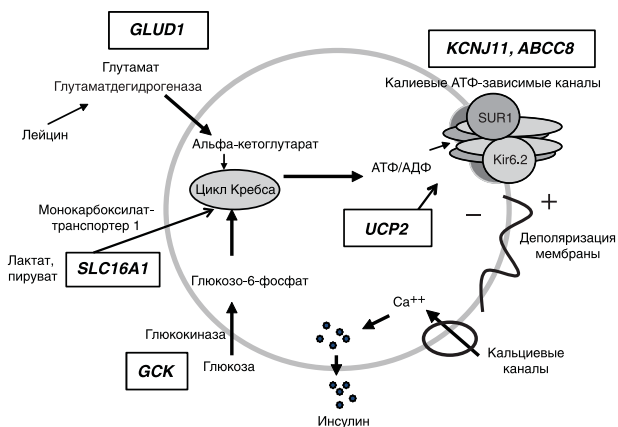


Рисунок 1. Механизм секреции инсулина β-клеткой поджелудочной железы

При снижении уровня глюкозы в крови ее внутриклеточный метаболизм тормозится, что изменяет (уменьшает) соотношение АТФ/АДФ и приводит к открытию калиевых и закрытию кальциевых каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Нарушения функции АТФ-зависимых калиевых каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы могут приводить к развитию гиперинсулинемической гипогликемии [1].

Наиболее частой причиной ВГИ служат инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, которые кодируют структурные белки калиевых каналов β -клеток, что приводит к уменьшению экспрессии АТФ-зависимых калиевых каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию данных каналов [5–8]. В результате мембрана β -клетки находится в деполяризованном состоянии независимо от уровня глюкозы в крови, что влечет за собой избыточное поступление Ca^{++} в клетку и гиперсекрецию инсулина [9–11].

Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов [12].

Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1* являются второй по частоте причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10–15% случаев ВГИ. Данная форма ВГИ в силу своей клинической картины носит также название гипераммониемийной лейцинчувствительной гипогликемии [1, 13, 14].

Активирующие мутации гена глюкокиназы (*GCK*), кодирующего одноименный фермент, служат причиной ВГИ в 5–7% случаев [13, 15–23].

К редким генетическим причинам ВГИ относятся мутации генов *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *INSR*, *UCP2*. Важно отметить, что более чем в 40% случаев молекулярно-генетический вариант ВГИ установить не удается [13, 24–26].

Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в табл. 2.

Таблица 2. Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Белок	Тип наследования	Фенотип
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	11p15.1	Kir6.2 SUR1	АР	Тяжелая гипогликемия, резистентная к терапии. Дебют в первые дни жизни
			АД	Гипогликемия средней степени тяжести. Возможен эффект от консервативной терапии
			Импринтинг	Фокальные формы. Степень тяжести гипогликемии может варьировать
<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	АД	Клиника вариабельна. Может встречаться изолированная постпрандиальная гипогликемия. Большинство случаев с мягким течением. Высокий риск развития СД у взрослых непрооперированных пациентов
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутаматдегидрогеназа	АД	Мягкое фармакочувствительное течение. Гипогликемия после протеиновой нагрузки. Повышен уровень аммиака крови. Характерны различные неврологические осложнения, не связанные напрямую с гипогликемическими приступами
<i>HADH</i>	4q25	3-гидрокси-ацилКоА-дегидрогеназа	АР	Мягкое фармакочувствительное течение. Протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксипутирата в крови и 3-гидроксиглутарата в моче)
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4а	АД	Макросомия при рождении. Мягкое фармакочувствительное течение. Гипогликемия чаще транзиторная, манифестирует в неонатальном периоде. У взрослых пациентов отмечается развитие НТГ и СД типа MODY
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат-транспортер 1 типа	АД	Гипогликемия после физической анаэробной нагрузки
<i>INSR</i>	19p13.2	Рецептор инсулина	АД	Поздний дебют гипогликемии (3–30 лет), возможно развитие во взрослом возрасте ИР. Течение мягкое, фармакочувствительное
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	АД	Мягкое фармакочувствительное течение. Транзиторная гипогликемия

АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; ИР – инсулинорезистентность; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет.

4. Клиническая картина

Классически ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуется в/в инфузия крайне высоких доз глюкозы. Однако существуют и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до трехлетнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемия развивается натошак, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста и в отсутствие адекватной терапии набирают избыточный вес [27–31].

5. Диагностика. План обследования пациента с подозрением ВГИ

А. Клиническое обследование

Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром;
- мышечная гипотония (в неонатальном периоде);
- потеря сознания, сонливость, вялость;
- повышенный аппетит, прогрессирующий набор избыточной массы тела;
- у детей старшего возраста могут отмечаться приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании.

При осмотре необходимо обратить внимание на:

- стигмы дизэмбриогенеза (характерны для синдромальных форм ВГИ);
- данные антропометрии (может выявляться макросомия).

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса);

- течение беременности (наличие у матери гестационного диабета);
- наличие у пациента синдрома, одним из компонентов которого может быть ВГИ;
- наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду;
- близкородственный брак;
- возраст манифестации первых симптомов гипогликемии.

Б. Лабораторное обследование

Мониторинг уровня глюкозы в крови

При выявлении гипогликемии рекомендуется провести суточный мониторинг с помощью портативного глюкометра (измерение глюкозы каждые 1–2 часа) и (или) системы суточного мониторинга (CGMS). Гликемический профиль рекомендуется регистрировать как минимум в течение 1–3 суток. В ходе мониторинга важно оценить, в какой момент и с какой частотой у пациента развивается гипогликемия, натощак или после приема пищи, есть ли зависимость между гипогликемией и физической нагрузкой [31].

Оценка потребности в глюкозе

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая потребность в глюкозе (более 8 мг/кг/сут) для поддержания нормогликемии (более 3,5 ммоль/л). Для оценки скорости утилизации глюкозы в мг/кг/мин используют стандартные формулы:

$$\begin{aligned} & \text{Скорость инфузии глюкозы, мг/кг/мин} = \\ & (\text{Концентрация раствора глюкозы, \%} \times \text{Объем инфузии, мл/кг/сут}) \\ & \quad / 144 \\ & \text{или} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Скорость инфузии глюкозы, мг/кг/мин} = \\ & (\text{Концентрация раствора глюкозы, \%} \times \text{Скорость инфузии, мл/час}) \\ & \quad / (6 \times \text{Вес, кг}) \end{aligned}$$

Диагностическая проба с голоданием

Проба с голоданием является «золотым стандартом» диагностики ВГИ [28, 29].

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящий момент не существует стандартизированных протоколов данного диагностического теста у детей.

Мы рекомендуем использовать следующие временные промежутки.

- Новорожденные с задержкой внутриутробного развития – 2,5–3 часа.
- Новорожденные с нормальным весом – 3,5–4 часа.
- Дети в возрасте 1–3 месяца – 6 часов.
- Дети в возрасте 3–6 месяцев – 8 часов.
- Дети в возрасте 6–12 месяцев – 10–12 часов.
- Дети в возрасте 1–2 года – 15–18 часов.
- Дети в возрасте 2–7 лет – 20 часов.
- Дети старше 7 лет – 24 часа.

Всем больным в ходе пробы должен проводиться мониторинг гликемии. Для новорожденных детей с высокой потребностью во в/в инфузии контроль уровня глюкозы в крови необходим каждые 15–20 минут, детям более старшего возраста контроль гликемии можно выполнять каждые 30–60 минут. Пробу останавливают при наступлении гипогликемии.

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели – исходные и на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3 ммоль/л).

- Уровни инсулина, С-пептида, кортизола, соматотропного гормона (СТГ) в сыворотке крови.
- Уровень кетоновых тел в плазме крови или в моче.
- Уровень свободных жирных кислот в крови.
- Уровень аммония в сыворотке крови.
- Анализ крови на спектр аминокислот и ацилкарнитинов (только на фоне голодания).
- Анализ крови на лактат.

***ВНИМАНИЕ!** Проба с голоданием должна проводиться в условиях стационара под наблюдением квалифицированного медицинского персонала,*

обязательно при наличии венозного доступа. Если ребенок в момент обследования находится на в/в инфузии глюкозы, резко останавливать инфузию не рекомендуется: необходимо плавное снижение скорости поступления раствора (с шагом 5 мл/час каждые 15–20 минут). Забор крови для гормонального исследования проводят при снижении уровня глюкозы ниже 3 ммоль/л.

***ВНИМАНИЕ!** У новорожденных с ВГИ гипогликемия может развиваться стремительно и иметь минимальные клинические проявления. Учитывая данное обстоятельство, при проведении пробы необходимо подготовить 10%-й раствор глюкозы для болюсного введения, а также иметь под рукой глюкагон, введение которого может стать необходимым при потере венозного доступа.*

Интерпретация результатов пробы с голоданием

При ВГИ получают следующие результаты.

1. Инсулин в крови на фоне гипогликемии имеет определяемые значения (более 2 мкЕд/мл). Уровень инсулина не обязательно высокий! Формально он может не выходить за пределы референсных значений [28, 31].
2. С-пептид исходно и на фоне гипогликемии нормальный или повышенный [28, 31].
3. Кортизол на фоне гипогликемии может быть ниже 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности [32].
4. СТГ на фоне гипогликемии имеет нормальные или высокие значения [32].
5. Кетоновые тела и свободные жирные кислоты на фоне голодания низкие, адекватного нарастания при голодании по сравнению с исходными показателями нет [28, 31].
6. Аммоний в крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии) [14, 28, 31].
7. Аминокислоты и ацилкарнитины сохраняют нормальные соотношения [28, 31–33].
8. Лактат в крови находится в пределах нормы.

Проба с глюкагоном

Эта проба может быть использована как дополнительный подтверждающий метод диагностики и завершать пробу с голоданием. Пациенту в/м или п/к вводят глюкагон в дозе 0,3–0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень глюкозы в крови оценивают через 5, 10, 15 и 30 минут. *Уровень глюкозы должен подняться не менее чем на 1,7 ммоль/л от исходного значения* [28, 29].

Стимуляционные пробы

В некоторых случаях гипогликемия при ВГИ носит постпрандиальный характер и не выявляется при диагностическом голодании. Для диагностики подобных состояний используют следующие стимуляционные тесты.

1. Проба с нагрузкой белком

Пробу желательно проводить после 3–6-часового голодного промежутка (если есть такая возможность). Протеиновую смесь дают перорально из расчета 1 г белка на 1 кг веса. Проба длится 2 часа. На 0-й, 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах исследуют уровни глюкозы и инсулина в крови. *При развитии гипогликемии пробу следует остановить и купировать гипогликемию.*

***ВНИМАНИЕ!** Меры предосторожности такие же, как при проведении пробы с голоданием. У детей с протеинзависимым ВГИ в ходе данного теста может развиться крайне тяжелая гипогликемия, требующая длительной инфузионной терапии раствором глюкозы.*

Интерпретация результатов

Наличие гипогликемии с определяемым уровнем инсулина (более 2 мкЕд/мл) на любой минуте теста говорит в пользу протеинзависимого ВГИ [14, 28–31].

2. Пролонгированный оральный тест на толерантность к глюкозе

Пациенту дают раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг перорально. Анализ крови на глюкозу и инсулин проводят на 0-й, 30-й, 60-й, 90-й, 120-й, 150-й и 180-й минутах. При развитии гипогликемии пробу следует остановить и купировать гипогликемию [34].

3. Тест с физической нагрузкой

Тест может быть использован при наличии анамнестических данных, говорящих в пользу гипогликемии, индуцированной физическими

упражнениями. Работать надо на велотренажере в течение 10 минут; задача — достичь тахикардии 200 ударов в минуту. Контроль уровней глюкозы и инсулина проводят на —10-й, 0-й, 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й и 60-й минутах. *При развитии гипогликемии пробу следует остановить и купировать гипогликемию.*

Интерпретация результатов

Наличие гипогликемии с определяемым уровнем инсулина на любой минуте теста говорит в пользу ВГИ [35].

В. Генетическое обследование

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения транзиторных форм (задержка внутриутробного развития, асфиксия при рождении) всем детям с ВГИ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования. Пациенту необходимо провести полное секвенирование генов KCNJ11 и ABCC8 и в случае выявления мутаций обоих родителей обследовать на предмет носительства. Молекулярно-генетическое исследование этих генов носит принципиальный характер, так как позволяет с высокой долей вероятности определить морфологическую форму заболевания [31].

Интерпретация результатов

Наличие гомозиготных, а также компаундных гетерозиготных мутаций подтверждает диагноз «ВГИ» и свидетельствует в пользу диффузной формы заболевания [1, 3, 5, 36].

Гетерозиготные мутации, унаследованные от отца (в случае отсутствия у отца клинической картины ВГИ), подтверждают генетический диагноз «ВГИ» и свидетельствуют о фокальной форме заболевания [1, 37]. Гетерозиготные мутации de novo, а также мутации, унаследованные от матери (в случае отсутствия у матери клинической картины ВГИ), с высокой долей вероятности подтверждают генетический диагноз, однако могут иметь место как при диффузных, так и при атипичных формах ВГИ [1, 3, 5].

Отсутствие мутаций в указанных генах не исключает диагноз и не исключает наличие фокальной формы заболевания, однако вероятность ее выявления в данной ситуации значительно ниже [1, 3, 5].

Дети с гипераммониемией и протеинзависимым характером гипогликемии могут быть обследованы на предмет мутаций в гене *GLUD1* [13, 14].

Дети с постпрандиальной гипогликемией могут быть обследованы на предмет мутаций в гене *GSK* [15, 17].

При наличии характерных стигм дизэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходима консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена [1, 3, 13].

Г. Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм

Провести дифференциальную диагностику морфологической формы ВГИ, а также визуализировать патологический участок при наличии фокальной формы в настоящий момент можно лишь с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (^{18}F -DOPA ПЭТ). L-ДОФА обнаруживается в нейроэндокринных клетках и является предшественником катехоламинов. В β -клетках поджелудочной железы L-ДОФА конвертируется в дофамин при участии фермента ДОФА-декарбоксилазы. Бета-клетки с высоким уровнем секреции инсулина захватывают изотоп ^{18}F -DOPA сильнее, чем клетки с нормальной секреторной активностью. Поэтому при фокальном ВГИ захват изотопа в области патологического фокуса значительно выше, что дает возможность установить его локализацию [38, 39]. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили достоверность данного метода для визуализации фокальных форм. По разным данным, чувствительность ^{18}F -DOPA ПЭТ составляет от 88 до 94%, а специфичность – 100% [38–40]. ПЭТ с ^{18}F -DOPA рекомендовано проводить детям с диазоксид-резистентным течением врожденного гиперинсулинизма.

Внимание! Рутинные методы визуализации (такие как МРТ, МСКТ, ангиография) неинформативны при диагностике фокальных форм ВГИ.

6. Лечение больных с ВГИ

Основная задача лечения ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Следует отметить, что подобного эффекта удается добиться отнюдь не всегда, и в таких случа-

ях возможны диетологические манипуляции — такие как использование обогащенных углеводами смесей, включение в рацион кукурузного крахмала, а в некоторых ситуациях и гастростомия для возможности непрерывного кормления в ночные часы [3, 4, 31, 41].

Поскольку при ВГИ гипогликемия носит гипокетотический характер, любое, даже субклиническое снижение уровня глюкозы в крови в детском возрасте может привести к тяжелым неврологическим осложнениям [42, 43]. При наблюдении детей с ВГИ рекомендуется поддерживать уровень глюкозы выше 3,5 ммоль/л независимо от времени приема пищи [41].

А. Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии [3, 4]

Если ребенок в сознании и может пить и есть: «Гипостоп» (глюкогель/20%-й раствор глюкозы/таблетка глюкозы) перорально, затем накормить ребенка.

При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания: при наличии венозного доступа — 10%-й раствор глюкозы, 1 мл/кг, в/в болюсно (медленно в течение 3 мин.), затем в/в инфузия 10%-го раствора глюкозы из расчета 3 мл/кг/час; увеличивать скорость и (или) концентрацию раствора глюкозы в соответствии с уровнем глюкозы в крови;

в отсутствие венозного доступа — ввести глюкагон, 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) п/к или в/м (может отмечаться рикошетная гипогликемия). Внимание! Объем инфузионной терапии растворами глюкозы и концентрация препаратов определяются по уровню глюкозы в крови. Целевые показатели уровня глюкозы в крови при ВГИ — более 3,5 ммоль/л.

Б. Медикаментозная терапия ВГИ

Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Основные препараты, используемые для лечения ВГИ, приведены в табл. 3. Препаратом выбора является диазоксид, однако, учитывая его способность вызывать задержку жидкости в организме, детям, получающим большой объем инфузионной терапии глюкозой (более 200 мл/кг/сут), рекомендуется начинать лечение с препаратов соматостатина и глюкагона [3, 4].

Указанные в табл. 3 препараты можно применять в комбинации. Для оценки эффективности терапии должен проводиться регулярный

мониторинг уровня глюкозы в крови. Следует отметить, что эффект от проводимого лечения может быть достигнут не сразу; например, для диазоксиды необходимо выждать 3–4 дня после начала лечения и лишь после этого оценивать его эффективность [3, 31].

Критерием эффективности консервативного лечения является в первую очередь возможность достижения стойкой эугликемии (выше 3,5 ммоль/л) на фоне отмены в/в введения глюкозы и глюкагона. Дополнительным критерием служит способность ребенка выдерживать положенный для его возраста и веса голодный промежуток.

В случае клинической эффективности того или иного лечения рекомендуется проведение контрольного голодания на фоне терапии с оценкой уровня инсулина и кетоновых тел (в идеальном варианте в конце пробы, независимо от продолжительности голода, если достигнута гипогликемия, инсулин должен быть менее 2 мкЕд/мл, а кетоновые тела должны адекватно нарастать) [3, 31].

Таблица 3. Препараты для лечения гипогликемии при ВГИ

Препарат (коммерческое название), форма выпуска	Путь и кратность введения	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
Диазоксид (Прогликам) Суспензия 50 мг/мл, капсулы 25 и 100 мг	Перорально, 3–4 раза в сутки	5–20 мг/кг/сут; при ВГИ у пациентов со ЗВУР – 3–5 мг/кг/сут	Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости Редко: гипеурикемия, эозинофилия, лейкопения, артериальная гипотензия	Большой объем инфузионной терапии (> 200 мл/кг/сут)	1-я линия терапии. Не зарегистрирован в РФ
Гидрохлортиазид (Гипотиазид) Таблетки 25 и 100 мг Порошок для приготовления раствора в комбинации с диазоксидом	Перорально, 2 раза в сутки	2–5 мг/кг/сут	Тиазидный диуретик. Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. Потенцирует эффект диазоксида	Гипонатриемия, артериальная гипотензия, полиурия	Гипокалемия, гипонатриемия	Не эффективен в монотерапии
Нифедипин Таблетки 10 и 20 мг	Перорально, 3 раза в сутки	0,25–2,5 мг/кг/сут	Блокатор кальциевых каналов	Артериальная гипотензия (редко)		Ограниченные данные об эффективности
Глюкагон Раствор для инъекций 1 мг/мл	Как неотложная помощь п/к или в/м однократно	0,1 мг/кг (максимум 1 мг)	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Тошнота, рвота. Редко: парадоксальный выброс инсулина – рикошетная гипогликемия		
	В/в инфузия	1–5 мг/кг/час				Разводится в 5%-м растворе глюкозы. Нельзя смешивать с перентеральным питанием, необходимо дополнительный венозный доступ
Аналоги соматостатина (Октреотид) Раствор для инъекций 50, 100 и 500 мкг в 1 мл	П/к 3–4 раза в сутки; постоянная подкожная инфузия	5–30 мкг/кг/сут	Активирует рецепторы к соматостатину 5 типа. Ингибирует поступление Ca ²⁺ в клетку. Снижает активность ацетихолина	Анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, холилитиаз, подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона, задержка роста. Очень редко: острый некротический энтероколит, синдромы поражения эндокринных желез, нарушениях с инферекциями (ЖКТ)	Заблуждения ЖКТ	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярных гормонов, что усугубляет течение гипогликемии. В/в введение аналогов соматостатина не рекомендуется у детей с высоким риском осложнений. У детей старше 3 мес. при доказанной эффективности октреотида возможно применение аналога в соматостатина пролонгированного действия

ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АКТГ – адренокортикотропный гормон; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

В. Оперативное лечение ВГИ

Показания:

фокальная форма ВГИ (всегда);

диффузные формы ВГИ (при доказанной фармакорезистентности).

Виды оперативного лечения

1. При фокальных формах — частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. Исход операции: полное выздоровление [44].

2. При диффузных формах — субтотальная панкреатэктомия. Исход операции: в первые годы после оперативного лечения эугликемия (у 50—60% больных), гипогликемия (у 30—40%), сахарный диабет (у 10—20%); отдаленные результаты — сахарный диабет с частотой до 95%, экзокринная недостаточность [31, 44].

Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом.

Г. Динамическое наблюдение за пациентами с ВГИ

Дети с ВГИ должны регулярно обследоваться в целях оценки компенсации заболевания и эффективности проводимого лечения. Многие исследователи отмечали, что течение ВГИ с возрастом становится более мягким, а в некоторых случаях возможна даже полная ремиссия. Это в первую очередь касается детей с транзиторными вариантами (последствия задержки внутриутробного развития, перинатальной асфиксии). У таких пациентов в течение первых 3—6 месяцев жизни потребность в терапии, как правило, исчезает [3, 4, 31, 45].

1. Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия задержки внутриутробного развития, перинатальной асфиксии)

- Кратность: 1 раз в 2—3 месяца.
- Консультация/осмотр:
 - эндокринолог;
 - невролог;
 - педиатр.
- Лабораторные обследования:
 - гликемический профиль в течение 1—3 дней на фоне терапии;
 - контрольная проба с голоданием на фоне терапии.

В отсутствие гипогликемий и при адекватной реакции на голод следует попытаться отменить диазоксид. Терапию отменяют за 3 дня до плани-

руемой госпитализации. При госпитализации ребенку проводят пробу с голоданием с оценкой продолжительности выдерживаемого голодного промежутка и уровня инсулина и кетоновых тел на момент завершения пробы. В отсутствие данных в пользу гиперинсулинизма необходимости в дальнейшем лечении таких пациентов нет.

2. Протокол динамического наблюдения детей с персистирующими фармакочувствительными формами ВГИ

- Кратность: 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, затем 1 раз в 6 месяцев до 3 лет, затем (в случае компенсации) 1 раз в год.
- Осмотр:
 - антропометрия (особенно тщательно, если ребенок получает терапию аналогами соматостатина);
 - психомоторное развитие (наблюдение невролога).
- Лабораторные обследования:
 - гликемический профиль в течение 1–3 дней на фоне терапии;
 - контрольная проба с голоданием на фоне терапии;
 - стимуляционные пробы на фоне терапии (при наличии у пациента доказанной специфической формы ВГИ).

***ВНИМАНИЕ!** Коррекция доз препаратов должна быть основана на показателях гликемии и результатах обследования, а не на расчетах.*

В пубертатном периоде могут отмечаться декомпенсация заболевания, снижение комплаентности приема препаратов, что требует более внимательного обследования детей, а в некоторых случаях организации психологической поддержки.

3. Протокол динамического наблюдения детей после субтотальной панкреатэктомии

- Кратность: 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, затем 1 раз в 6 месяцев до 3 лет, затем (в случае компенсации) 1 раз в год.
- Лабораторные обследования: комплексное обследование на предмет развития инсулинозависимого сахарного диабета (гликемический профиль, гликозилированный гемоглобин, оральный тест на толерантность к глюкозе).
- Наблюдение эндокринологом, гастроэнтерологом, диетологом.
- Оценка экзокринной функции поджелудочной железы (копрология, эластаза-1 в кале), решение вопроса о присоединении ферментотерапии.

Д. Обучение родителей

- Родители/опекуны всех пациентов с ВГИ в обязательном порядке должны владеть техникой измерения уровня глюкозы в крови с помощью портативного глюкометра. Необходимо дать четкие инструкции по кратности измерений и целевым значениям уровня глюкозы.
- Необходимо рассказать родителям о возможных клинических проявлениях гипогликемии у детей разного возраста.
- В домашней аптечке обязательно должны храниться следующие гипергликемические средства для экстренного применения.
 - Раствор глюкозы (20–40%-й), введение которого возможно пероральным путем. Применяется, если у ребенка гипогликемия и он в сознании. Важно предостеречь родителей от попыток самостоятельного парентерального введения раствора глюкозы, так как в/м инъекции концентрированных растворов могут приводить к развитию местных осложнений.
 - Глюкогель или таблетки глюкозы (для перорального применения). Применяются, если у ребенка гипогликемия и он в сознании.
 - Раствор глюкагона для в/м или п/к введения. Может применяться при тяжелой гипогликемии с потерей сознания. Необходимо обучение технике разведения препарата и проведения инъекций.
- При поступлении ребенка в детский сад или школу необходимо проинформировать учителя/воспитателя и медицинскую сестру о его заболевании и путях купирования гипогликемических состояний.
- Родители должны быть информированы о том, что в случае развития интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся диареей, рвотой и отказом от еды, гипогликемии могут усугубляться и развиваться даже на фоне проводимого лечения. При развитии подобных состояний детям с ВГИ может быть рекомендована госпитализация в целях проведения поддерживающей инфузионной терапии растворами глюкозы.
- Каждому пациенту с ВГИ рекомендуется ношение браслета с указанием его имени, рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи и телефона доверенного лица.

Литература

1. Glaser B., Thornton P. S., Otonkoski T., Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2000; 82:79–86.
2. Меликян М. А., Карева М. А., Петрайкина Е. Е. и др. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. *Проблемы эндокринологии* 2012; № 2:3–7.
3. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J. et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:98–107.
4. Wolfsdorf J. I., Weinstein D. A. Hypoglycemia in Children. / In: Lifshitz F. (ed) *Pediatric Endocrinology*. Vol. 1. 5th ed. – NY, 2007; pp. 329–333.
5. Thomas P. M., Cote G. J., Wohilk N. et al. Mutations in the sulphonylurea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268:426–429.
6. Thomas P. M., Yuyang Y., Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier, Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1809–1812.
7. Nestorowicz A., Inagaki N., Gono T. et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997; 46:1743–1748.
8. Dunne M. J., Kane C., Shepherd R. M. et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336:703–706.
9. Cartier E. A., Conti L. R., Vandenberg C. A., Shyng S. L. Defective trafficking and function of K(ATP) channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2882–2887.
10. Crane A., Aguilar-Bryan L. Assembly, maturation, and turnover of K(ATP) channel subunits. *J Biol Chem* 2004; 279:9080–9090.
11. Yan F., Lin C. W., Weisiger E. et al. Sulfonylureas correct trafficking defects of ATP-sensitive potassium channels caused by mutations in the sulfonylurea receptor. *J Biol Chem* 2004; 279:11096–11105.

12. Flanagan S. E., Clauin S., Bellann -Chantelot C. et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009; 30:170–180.
13. James C., Kapoor R. R., Ismail D. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46:289–299.
14. Stanley C. A., Lieu Y. K., Hsu B. Y. et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338:1352–1357.
15. Christesen H. B., Tribble N. D., Molven A. et al. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:27–34.
16. Cuesta-Munoz A. L., Huopio H., Otonkoski T. et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes* 2004; 53:2164–2168.
17. Sayed S., Langdon D. R., Odili S. et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009; 58:1419–1427.
18. Kassem S., Bhandari S., Rodriguez-Bada P. et al. Large islets, beta-cell proliferation, and a glucokinase mutation. *N Engl J Med* 2010; 362:1348–1350.
19. Christesen H. B., Jacobsen B. B., Odili S. et al. The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes* 2002; 51:1240–1246.
20. Gloyn A. L., Noordam K., Willemsen M. A. et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003; 52:2433–2440.
21. Wabitsch M., Lahr G., van de Bunt M. et al. Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Diabet Med* 2007; 24:1393–1399.
22. Barbetti F., Cobo-Vuilleumier N., Dionisi-Vici C. et al. Opposite clinical phenotypes of glucokinase disease: description of a novel activating mutation and contiguous inactivating mutations in human glucokinase (GCK) gene. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1983–1989.
23. Beer N. L., van de Bunt M., Colclough K. et al. Discovery of a novel site regulating glucokinase activity following characterization of a new

-
- mutation causing hyperinsulinemic hypoglycemia in humans. *J Biol Chem* 2011; 21:19118–19126.
24. Hussain K., Clayton P. T., Krywawych S. et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr* 2005; 146:706–708.
 25. Pearson E. R., Boj S. F., Steele A. M. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4:e118.
 26. Gonzalez-Barroso M. M., Giurgea I., Bouillaud F. et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One* 2008; 3:e3850.
 27. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F108–F112.
 28. Kapoor R. R., Flanagan S. E., James C. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia *Arch Dis Child* 2009; 94:450–457.
 29. Palladino A. A., Bennett M. J., Stanley C. A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67:245–254.
 30. De Lonlay P., Fournet J. C., Touati G. et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia: A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002; 161:37–48.
 31. Kapoor R. R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5:101–112.
 32. Hussain K., Hindmarsh P., Aynsley-Gree A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4342–4347.
 33. Davis M. R., Shamoon H. Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycaemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:995–1000.
 34. Brun J. F., Fedou C., Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab* 2000; 26:337–351.
 35. Otonkoski T., Jiao H., Kaminen-Ahola N. et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta-cells. *Am J Hum Genet* 2007; 81:467–474.

36. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:3–12.
37. Ryan F., Devaney D., Joyce C. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child* 1998; 79:445–447.
38. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M. J. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:933–940.
39. Mohnike K., Blankenstein O., Minn H. et al. [F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2008; 70:65–72.
40. Hardy O. T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J. R. et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4706–4711.
41. Hussain K., Blankenstein O., De Lonlay P., Christesen H. T. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child* 2007; 92:568–570.
42. Meissner T., Wendel U., Burgard P. et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:43–51.
43. Filan P. M., Inder T. E., Cameron F. J. et al. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr* 2006; 148:552–555.
44. F k t C. N., de Lonlay P., Jaubert F. et al. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2004; 39:267–269.
45. Mercimek-Mahmutoglu S., Rami B., Feucht M. et al. Long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism in Austria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:523–532.

