

Российская ассоциация эндокринологов

М. А. Меликян

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Рекомендации для родителей



Москва
2015

Российская ассоциация эндокринологов

М. А. Меликян

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Рекомендации для родителей

Москва
2015

Врожденный гиперинсулинизм (Рекомендации для родителей детей с ВГИ). Российская ассоциация эндокринологов. М. А. Меликян. – М., 2015. – 36 с.

Данные рекомендации написаны специально для родителей детей с врожденным гиперинсулинизмом. Врожденный гиперинсулинизм является редким заболеванием, и информация о нем в доступных источниках весьма ограничена. В данном издании мы постарались изложить основные вопросы, касающиеся причин возникновения, механизма развития, диагностики и лечения врожденного гиперинсулинизма у детей. Настоящее пособие издано в рамках Программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо», которая осуществляется Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России при финансировании ОАО «Альфа-Банк». Предназначено для некоммерческого использования.



<http://alfa-endo.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

Общие вопросы	4
Общие практические рекомендации	16
Информация для пациентов с ВГИ, находящихся на терапии Диазоксидом (Прогликемом)	23
Информация для пациентов с ВГИ, находящихся на терапии аналогами Соматостатина (Сандостатин/Октреотид)	28
Информация для пациентов с ВГИ, перенесших субтотальную панкреатэктомию	31
Что нужно помнить всегда	33
Полезные ссылки	34

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Что такое глюкоза и зачем она нужна?

Глюкоза, а иными словами сахар, является основным и наиболее универсальным источником энергии для обеспечения жизнедеятельности всех клеток человеческого организма. Для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови (**нормогликемии**) существуют разнообразные сложные механизмы. В организм глюкоза поступает с пищей. Она способна депонироваться в печени в виде гликогена (вещества, образованного из молекул глюкозы), образующего энергетический резерв, который может быть быстро мобилизован при необходимости восполнить внезапный недостаток глюкозы (например, при голодании).

Что такое гипогликемия?

Гипогликемия – это снижение уровня глюкозы в крови ниже нормальных значений.

Нормальными значениями глюкозы крови натощак считаются показатели от 3,3 до 5,5 ммоль/л.

Что такое врожденный гиперинсулинизм?

Врожденный гиперинсулинизм (**ВГИ**) – это заболевание, при котором в поджелудочной железе вырабатывается слишком много гормона инсулина, что влечет за собой развитие гипогликемий.

У ВГИ есть другие названия, которые до сих пор можно встретить в литературе. В частности, длительное время использовался термин **незидиобластоз**. В англоязычной литературе ВГИ определяли как **персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии детского возраста** (persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy – ПНИ).

Когда проявляется ВГИ?

Так как ВГИ является врожденным заболеванием, гипогликемии, как правило, отмечаются уже в первые дни или недели жизни ребенка. Реже заболевание проявляется позже – в первые 3 года жизни.

Какова частота встречаемости ВГИ?

ВГИ – редкое заболевание. По данным мировой литературы, оно встречается в среднем с частотой 1:30 000 – 1:50 000 новорожденных.

Несмотря на свою редкость, ВГИ является одной из основных причин тяжелых гипогликемий у детей первого года жизни.

Каков механизм развития ВГИ?

Механизм развития ВГИ связан с неадекватной гиперсекрецией инсулина.

Инсулин – это гормон, который вырабатывается в бета-клетках поджелудочной железы. Его основное действие заключается в снижении концентрации глюкозы в крови.

Количество вырабатываемого инсулина напрямую зависит от уровня глюкозы в крови. В норме, после того как человек поел, уровень глюкозы в крови повышается. Вместе с повышением уровня глюкозы в крови происходит секреция инсулина, который, в свою очередь, утилизирует глюкозу, доставляя ее в различные клетки организма. Инсулин стимулирует образование из глюкозы гликогена в печени и мышцах (депо глюкозы), усиливает синтез жиров и белков.

Спустя некоторое время после еды, когда содержание сахара в крови снижается, секреция инсулина прекращается, при этом в случае продолжительного голодания (например, когда мы спим) происходит распад гликогена в печени, в результате чего содержание глюкозы в крови повышается, предотвращая развитие гипогликемии.

При ВГИ зависимость между уровнем глюкозы в крови и секрецией инсулина нарушена. Бета-клетки поджелудочной железы продолжают продуцировать инсулин независимо от уровня глюкозы крови. Это приводит к развитию гипогликемии, в особенности на фоне голодания.

Чем опасны гипогликемии при ВГИ?

Глюкоза является основным источником энергии для клеток головного мозга. Если по каким-то причинам глюкоза не поступает в организм (например, при голодании) и ее концентрация в крови снижается, запускаются компенсаторные механизмы, такие как гликогенолиз (превращение гликогена в глюкозу), глюконеогенез (превращение белков в глюкозу), а также окисление жирных кислот и кетогенез (превращение жиров в кетоновые тела и глюкозу). При гипогликемии клетки центральной нервной системы (ЦНС) испытывают «голодание» (**нейрогликопению**), однако на протяжении некоторого времени они могут использовать альтернативные субстраты, такие как кетоновые тела и лактат. Концентрация этих веществ также повышается при активации гликогенолиза и глюконеогенеза.

Опасность ВГИ заключается в том, что он лишает клетки головного мозга энергии. Избыточная секреция инсулина при ВГИ не только поглощает весь запас глюкозы, но и блокирует возможные компенсаторные механизмы, оставляя клетки ЦНС без какого-либо источника энергии. Это приводит к их быстрому и тяжелому угнетению, что проявляется в виде судорог и комы. При длительно сохраняющейся нейрогликопении возможно формирование автономной судорожной активности и развитие эпилепсии, когда судороги происходят уже независимо от уровня сахара крови. Помимо этого, длительно текущая гипогликемия в раннем возрасте влечет за собой различные тяжелые неврологические осложнения, такие как детский церебральный паралич (ДЦП), потеря зрения, задержка психомоторного развития.

При отсутствии лечения тяжелой гипогликемии возможен летальный исход.

Как проявляется гипогликемия у детей?

У новорожденных гипогликемия может протекать практически незаметно. Чаще всего она проявляется в сонливости, вялом сосании, нарушении дыхания (апноэ) и судорогах. К сожалению, зачастую судороги и являются первым очевидным симптомом гипогликемии.

У детей постарше симптомы гипогликемии более разнообразны:

- усиленное потоотделение, ощущение голода, тремор конечностей, парестезии (покалывание, онемение конечностей), бледность, возбужденность, тошнота, усиленное сердцебиение, тахикардия (учащенное сердцебиение), боли в животе, судороги;
- усталость, вялость, головная боль, снижение уровня концентрации внимания, ощущение сонливости, головокружение, потеря сознания.

Какие бывают формы ВГИ?

ВГИ является гетерогенным (то есть разнообразным) по течению заболеванием. Существуют **транзиторные (проходящие со временем)** формы ВГИ, которые отмечаются в течение всего нескольких дней или недель жизни и впоследствии самостоятельно проходят. Транзиторные формы ВГИ, как правило, связаны с осложнениями внутриутробного периода и родов. Они встречаются у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, у детей, рожденных с малым весом, а также при тяжелой гипоксии.

Перманентные формы ВГИ в большинстве случаев имеют генетическую природу, то есть связаны с мутациями в определенных генах. Они сохраняются у пациентов на всю жизнь, хотя стоит отметить, что тяжесть заболевания с возрастом значительно снижается, а в некоторых ситуациях возможно и развитие полной ремиссии.

Перманентный ВГИ, в свою очередь, можно разделить на **фокальную** и **диффузную** формы. При диффузной форме поражены и неправильно работают все бета-клетки поджелудочной железы, при фокальной форме существует небольшой участок клеток, который производит избыточное количество инсулина (рис. 1). Несмотря на то, что при фокальной форме поражены лишь некоторые бета-клетки, заболевание может протекать очень тяжело.

Важно понимать, что фокальная форма **НЕ является** опухолью, ее не стоит путать с инсулиномой (опухолью поджелудочной железы, продуцирующей инсулин, которая встречается у взрослых пациентов с гиперинсулинизмом).

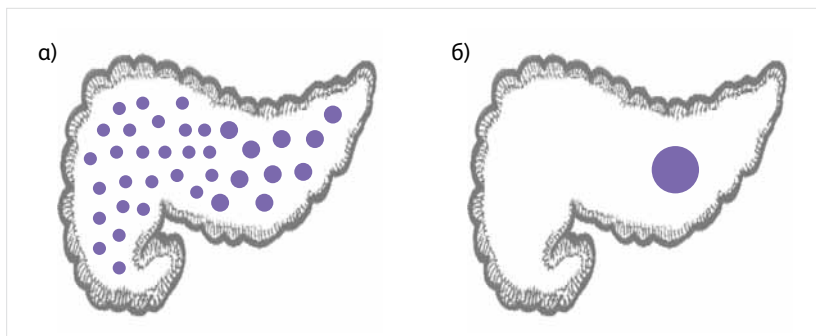


Рис 1. Поражение бета-клеток поджелудочной железы при диффузной (а) и фокальной (б) формах перманентного ВГИ

Какие существуют причины перманентного ВГИ?

Более 60% перманентного ВГИ связаны с мутациями генов, отвечающих за формирование и правильное функционирование калиевых АТФ-зависимых каналов (**K_{ATP} каналы**). Эти каналы располагаются на мембранах бета-клеток поджелудочной железы и играют ключевую роль в механизме секреции инсулина. Закладку и работу K_{ATP} каналов контролируют два гена: **ABCC8** и **KCNJ11**. Мутации (генетические поломки) этих генов могут приводить к развитию ВГИ.

В 10–20% случаев перманентный ВГИ развивается вследствие мутаций в генах, отвечающих за работу основных ферментов, необходимых для внутриклеточного метаболизма глюкозы. К этим ферментам в первую очередь относятся **глутамат-дегидрогеназа (ГДГ)** и **глюкокиназа (ГК)**. Недостаточность ГДГ приводит к специфической форме ВГИ, когда гипогликемии развиваются преимущественно после приема богатой белком пищи. Недостаточность глюкокиназы – к снижению чувствительности бета-клеток к колебаниям гликемии.

Существуют также разнообразные редкие формы ВГИ, связанные с мутациями в других генах. В настоящий момент в литературе описано 9 генов, поломки которых приводят к перманентному ВГИ. При этом в достаточно большом проценте случаев генетическую причину заболевания установить не удается.

Также существуют редкие синдромы, в структуру которых входит ВГИ. Наиболее известным и распространенным из них является синдром Беквита-Видемана.

Как наследуется ВГИ?

У всех людей есть по две копии каждого гена. Одну копию мы наследуем от матери, другую от отца. При **доминантном типе наследования** некоторые наследственные заболевания могут развиваться даже при дефекте только одной копии гена (рис. 2), таким образом, риск развития заболевания у ребенка составляет 50%.

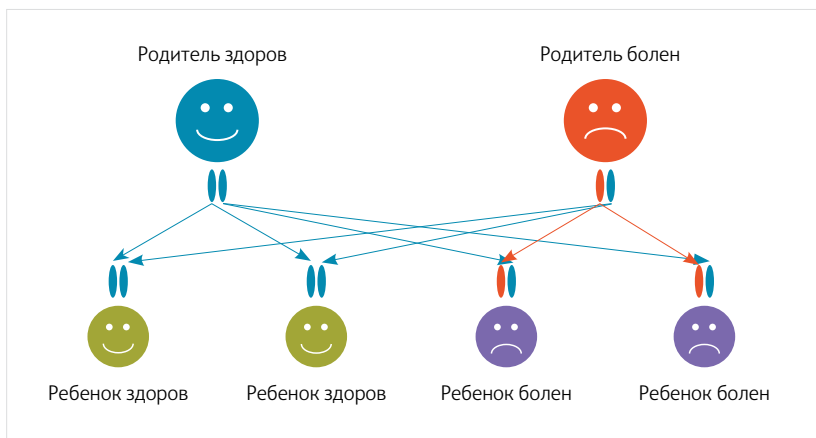


Рис. 2. Аутосомно-доминантное наследование
(мутированный ген обозначен красным цветом)

При **аутосомно-рецессивном** типе наследования для того, чтобы заболевание проявилось, необходимо унаследовать мутации с обеих сторон (и от мамы, и от папы), в случае же наследования только одной мутации ребенок становится носителем заболевания, однако само по себе оно не проявляется (рис. 3). Таким образом, риск носительства заболевания составляет 50%, а риск развития заболевания – 25%.

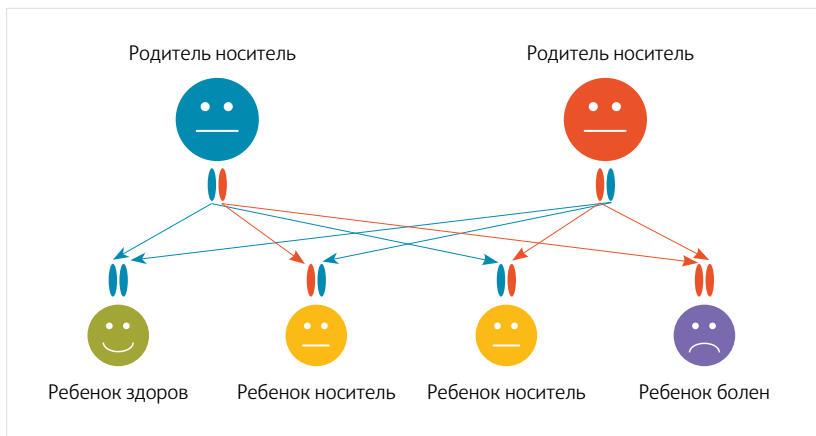


Рис. 3. Аутосомно-рецессивное наследование (мутированный ген обозначен красным цветом)

Большинство случаев ВГИ, связанных с мутациями в генах $K_{ATФ}$ каналов, наследуются аутосомно-рецессивным путем, в редких случаях возможно и доминантное наследование. Мутации в генах ферментов ГДГ и ГК наследуются аутосомно-доминантным путем.

В каких ситуациях развивается фокальная форма, а в каких – диффузная?

Большинство случаев ВГИ проявляются диффузным поражением бета-клеток. Фокальные формы ВГИ связаны с определенным (нетипичным) наследованием мутаций в генах. Фокальный ВГИ формируется при наследовании ребенком мутации от отца, являющегося носителем заболевания, и одновременной потере здоровой материнской копии этого гена в клетках поджелудочной железы (рис. 4). Подобный механизм наследования называется **импринтинг**. Риск данного наследования составляет порядка 1% среди всех детей, унаследовавших мутации в генах $K_{ATФ}$ каналов от отца.

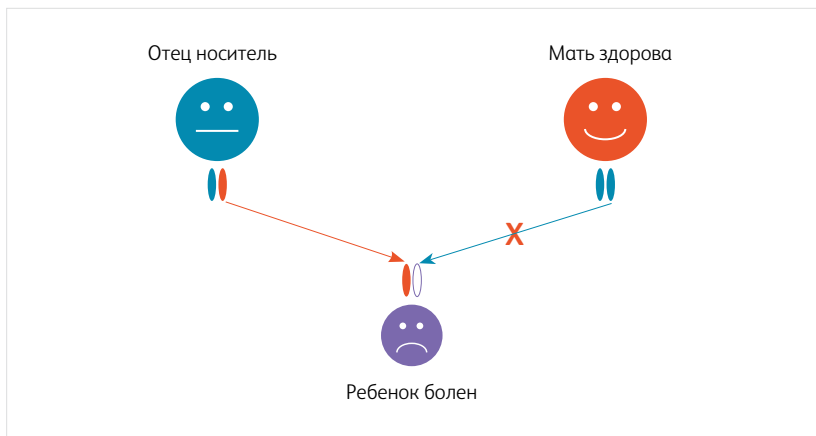


Рис. 4. Генетический механизм развития фокальной формы ВГИ

Как диагностируют ВГИ?

Диагноз «ВГИ» ставится на основании гормональных исследований. Оценивается уровень инсулина и кетоновых тел в момент гипогликемии. В норме инсулин на фоне гипогликемии в крови определяться не должен, то есть он должен быть ниже нижней границы нормы, а концентрация кетоновых тел, наоборот, должна нарастать. При ВГИ на фоне низкого содержания сахара в крови не происходит адекватного подавления инсулина, а кетоновые тела не нарастают.

В некоторых ситуациях для достижения гипогликемии необходимо провести различные провокационные пробы, такие как, например, проба с голоданием или проба с нагрузкой белком. Помимо этого может потребоваться дополнительное обследование для исключения иных причин гипогликемического синдрома.

Насколько необходимо проведение генетического обследования?

Генетический анализ на ВГИ используется в большей степени не для подтверждения диагноза, а для выбора дальнейшей тактики ведения и оценки прогноза. Результаты генетических исследований также могут быть использованы для генетического консультирования родственников и при проведении пренатальной диагностики в последующей беременности.

Как лечат ВГИ?

Основной задачей в лечении ВГИ является достижение стойкой нормогликемии (нормального содержания уровня сахара в крови).

На первых этапах (на период диагностики) большинству пациентов может потребоваться **постоянное внутривенное введение раствора глюкозы**. Объем проводимой инфузии напрямую зависит от уровня сахара крови и может сильно варьировать у разных детей. Так как потребность в глюкозе может быть очень высокой, в некоторых случаях необходима постановка центрального венозного катетера, что в ряде больниц можно проводить только в реанимационном отделении.

В некоторых случаях, особенно при легких транзиторных формах ВГИ, нормогликемии удается достичь путем **частого дробного кормления**. Иногда в грудное молоко/детскую смесь мы рекомендуем добавлять обогащенные углеводами фортификаторы или дополнительно выпаивать детей 5%-м раствором глюкозы между кормлениями.

Если компенсации на фоне дробного кормления добиться не удастся, необходимо использовать специфическую лекарственную терапию.

Подбор терапии при ВГИ носит **поэтапный характер**. Все лекарственные препараты, используемые при ВГИ, тем или иным способом подавляют секрецию инсулина, нормализуя уровень сахара крови.

В большинстве случаев терапию начинают с **Диазоксид** (коммерческое название лекарства – **Прогликем**). Данный препарат активирует работу K_{ATP} каналов в бета-клетках поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина этими клетками. Одним из побочных эффектов Диа-

зоксида является задержка жидкости в организме, поэтому маленьким детям и особенно тем, кто находится на инфузионной терапии глюкозой, мы рекомендуем сочетать Диазоксид с диуретиками (мочегонными средствами). Из диуретиков в данной ситуации следует выбрать **Гидрохлортиазид (Гипотиазид)**, так как он усиливает сахароповышающий эффект Диазоксида.

Дети с мутациями в генах K_{ATP} каналов (а это около 60% всех случаев ВГИ) в большинстве не восприимчивы к терапии Диазоксидом. В этой ситуации приходится прибегать к другим терапевтическим средствам.

Более мощным средством, подавляющим инсулин, являются аналоги **Соматостатина** (коммерческие названия **Сандостатин** или **Октреотид**). Эти препараты также способны подавлять секрецию инсулина, однако в отличие от Прогликема они существуют только в виде инъекций.

Так как продолжительность действия Сандостатина составляет около 6–8 часов, инъекции необходимо делать 3–4 раза в день.

Самым выраженным контринсулярным эффектом обладает препарат Глюкагон (аналог одноименного гормона глюкагона). Однако в виду фармакокинетических особенностей Глюкагона его можно использовать только в виде внутривенной инфузии или как скорпомощное средство в подкожных инъекциях.

Доза того или иного препарата подбирается **индивидуально** по уровню гликемии. Медикаментозной компенсацией является наличие стойкой нормогликемии на фоне лечения и нормального регулярного питания. С возрастом дозы могут сильно меняться, это важно учитывать.

ВГИ – **хроническое заболевание**, поэтому лечение может быть **пожизненным**. Однако важно отметить, что в большинстве случаев течение заболевания становится значительно мягче и легче с возрастом, дозы терапии снижаются, а в некоторых ситуациях возможно и развитие полной ремиссии.

Если эффекта от лекарственной терапии достичь не удастся, прибегают к хирургическому лечению – удалению части или всей поджелудочной железы.

В каких ситуациях проводится хирургическое лечение ВГИ?

Хирургическое лечение проводится в двух случаях:

- 1) при **фокальных формах** ВГИ, когда можно полностью удалить патологический очаг и тем самым вылечить пациента;
- 2) при диффузных формах с полной резистентностью к медикаментозной терапии (когда ни одно из лекарственных средств не позволяет добиться нормогликемии).

От чего зависит объем операции при ВГИ?

Объем операции в первую очередь зависит от морфологической формы ВГИ.

При фокальных формах проводится резекция участка поджелудочной железы, содержащего «патологический фокус».

При диффузных формах в подавляющем проценте случаев рекомендуется проводить субтотальную панкреатэктомию (то есть удаление 98% ткани поджелудочной железы), так как частичная резекция не дает эффекта (сохраняются гипогликемии после операции).

Как определяется место расположения патологического очага при фокальном ВГИ?

Как уже было сказано выше, фокальная форма ВГИ не является аналогом опухоли. Патологический очаг при ВГИ представляет собой группу клеток повышенной гормональной активности, однако не отличается излишним ростом, как это бывает с новообразованиями. Данная особенность фокальных форм затрудняет их визуализацию. Такие методики, как УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), не позволяют увидеть место его локализации.

В настоящий момент единственным методом с доказанной высокой информативностью для локализации «фокусов» при ВГИ является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием специфического изотопа ¹⁸F-DOPA.

Чего ожидать после проведения операции?

При хирургическом лечении фокальных форм удастся добиться полного излечения больного, так как очаг заболевания может быть целиком удален.

При хирургическом лечении диффузных форм обычно проводят субтотальную панкреатэктомию, то есть практически полное удаление поджелудочной железы. После подобных операций у части больных удастся добиться стойкой нормогликемии; около 40% пациентов продолжают испытывать гипогликемию и сохраняют потребность в консервативной терапии препаратами Соматостатина. К сожалению, практически в 100% случаев со временем (в течение 10–15 лет) у пациентов, перенесших субтотальную панкреатэктомию, развивается инсулинзависимый сахарный диабет, а также формируется недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, что требует дополнительной медикаментозной коррекции.

ОБЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Как часто нужно измерять глюкозу в крови?

Контроль за уровнем глюкозы в крови при ВГИ крайне важен. Это единственный способ оценить компенсацию заболевания и подобрать правильную дозу лекарств.

На момент подбора терапии, пока ребенок находится в больнице, глюкозу крови следует измерять очень часто – каждые 2–3 часа, включая ночные часы. После того как доза подобрана и ребенок выписан домой, контроль за уровнем глюкозы в крови должен осуществляться не реже 3–4 раз в сутки. Сахар крови нужно измерять перед едой.

Дозы используемых лекарств будут меняться с возрастом, ростом и набором веса. В каждом конкретном случае доза подбирается индивидуально.

1–2 раза в месяц необходимо исследовать суточный гликемический профиль, то есть измерять глюкозу перед каждым кормлением ребенка в течение дня и дополнительно 2–3 раза ночью во время сна. Эти данные могут потребоваться врачу, чтобы подобрать правильную дозу лекарств.

Рекомендуется вести дневник самоконтроля (рис. 5), иными словами, записывать уровень глюкозы крови при каждом измерении с указанием даты, времени измерения, времени приема препаратов, а также получаемого питания.

Дополнительно каждые 2–3 часа нужно измерять глюкозу в крови, если:

- появились клинические симптомы гипогликемии (повышенное потоотделение, дрожь, слабость, раздражительность, агрессивность, судороги);
- ребенок плохо себя чувствует;
- ребенок плохо ест;
- у ребенка поднялась температура (например, он заболел ОРВИ);

- ребенок спит дольше обычного;
- при попытке отмены ночного (грудного) вскармливания;
- происходит смена рациона питания (вводится прикорм/меняется смесь).

Дата	Время	Глюкоза в крови	Что съел? Сколько съел?	Лекарство, доза
01.10	06:00			Диазоксид, 25 мг
	08:00	4,5		
	08:30		Каша, 100 гр.	
	10:00		Яблоко	
	12:00	5,1		Диазоксид, 25 мг
	13:00			

Рис. 5. Дневник самоконтроля

Какой уровень глюкозы крови считается нормальным для ребенка с ВГИ?

Глюкоза крови натошак у пациентов с ВГИ должна быть выше 3,5 ммоль/л!!!

3,5 ммоль/л – это минимальный безопасный уровень глюкозы крови при ВГИ!!! Глюкоза в крови менее 3,5 ммоль/л может не проявляться клинически, однако клетки головного мозга будут испытывать голодание и, как следствие этого, могут отмечаться неврологические осложнения.

Если при измерении сахар крови ниже 3,5 ммоль/л, НЕОБХОДИМО сразу покормить ребенка или напоить его сладким, даже если время его кормления еще не подошло и/или ребенок не голоден!!!

Если при измерениях глюкоза крови неоднократно ниже 3,5 ммоль/л, необходимо обратиться к врачу и решить вопрос о коррекции дозы лекарственной терапии и/или коррекции рациона питания.

Как часто и чем нужно кормить детей с ВГИ?

Глюкоза поступает к нам в организм с пищей. Потребность в глюкозе при ВГИ может быть крайне высокой (значительно выше, чем у здоровых детей). После того как доза терапии подобрана, у детей с ВГИ может сохраняться необходимость в дробном (частом) вскармливании. Частота и объем кормления подбираются в каждом случае индивидуально. Стоит помнить, что у малышей с ВГИ потребность в ночном вскармливании может сохраняться значительно дольше, чем у здоровых детей (вплоть до 2,5–3 лет).

Новорожденных и детей первого года жизни с ВГИ рекомендуется кормить грудным молоком или адаптированными смесями. В некоторых ситуациях может потребоваться добавление в смесь/грудное молоко специальных фортификаторов, обогащенных глюкозой. Помимо этого между кормлениями может быть рекомендовано дополнительное выпивание 5%-м раствором глюкозы.

У маленьких детей с ВГИ часто выявляется рефлюксная болезнь, которая проявляется в частых срыгиваниях и рвотах. В этой ситуации может потребоваться постановка назогастрального зонда (трубочки, которая проводится через носовые ходы в пищевод, а затем в желудок), с помощью которого ребенка можно будет докармливать в случае рвот. В более тяжелых ситуациях может потребоваться проведение гастростомии, при которой хирургически формируется искусственный вход в желудок через переднюю брюшную стенку, что позволяет вводить пищу ребенку непосредственно в желудок, избегая тем самым рвот.

Рацион питания детей старшего возраста (после года) с ВГИ должен быть полноценным и содержать продукты, богатые как углеводами, так и белками и жирами. Питание должно быть максимально регулярным. Длительные голодные промежутки в течение дня значительно повышают риск развития гипогликемии у детей с ВГИ.

В каких продуктах содержится глюкоза?

Источником глюкозы являются все углеводосодержащие продукты питания. Их можно разделить на 2 группы: легкоусвояемые (или простые) углеводы, употребление которых приводит к быстрому, но непродолжительному повышению сахара крови, и медленно усвояемые (или слож-

ные) углеводы, употребление которых ведет к медленному, но стойкому повышению сахара крови (табл. 1).

Таблица 1. Основные продукты, содержащие разные виды углеводов

Простые углеводы (быстро повышают сахар крови)	Сложные углеводы (медленно, но продолжительно повышают сахар крови)
Сахар	Крахмал
Фрукты и ягоды (особенно виноград)	Крупы (рис, овсянка, пшено)
Сухофрукты (особенно изюм)	Хлеб
Мед	Макаронные изделия
Сладкие напитки (соки, сладкая газированная вода)	Картофель
Шоколад, конфеты	

Для купирования гипогликемии используют самые «быстрые» углеводы: сахар, сладкие напитки, мед.

Для достижения нормогликемии при длительном голодном промежутке (например, ночью) перед сном в пищу можно добавлять кукурузный крахмал, а также готовить на ужин каши.

Что делать в случае гипогликемии?

Родители или опекуны пациентов с ВГИ должны знать о существующих способах купирования гипогликемии и владеть методиками подкожных инъекций.

Для купирования гипогликемии в домашних условиях могут быть использованы **(ДОЛЖНЫ ХРАНИТЬСЯ В ДОМАШНЕЙ АПТЕЧКЕ):**

- 1) раствор глюкозы 20–40%-й (принимается внутрь – в рот в качестве питья);
- 2) таблетки глюкозы (рассасываются под языком);
- 3) глюкогель (сладкий гель с высоким содержанием глюкозы – выдавливается в рот);
- 4) кусковой сахар (рассасывается во рту);
- 5) Глюкагон (ГлюкагенГипокит) – раствор для подкожных инъекций.

- Если у ребенка гипогликемия и он может есть/пить, в первую очередь стоит дать ему сладкое питье (раствор глюкозы/сок) или положить в рот сахар/глюкогель/таблетку глюкозы, а после этого уже покормить.
- Если на фоне гипогликемии у ребенка развиваются судороги или он потерял сознание, не стоит пытаться его поить/кормить, так как это может привести к аспирации (попаданию жидкости/еды в дыхательные пути). В таких ситуациях необходимо сделать ребенку укол Глюкагона и вызвать скорую помощь (рис. 6).



Рис. 6. Алгоритм действий при гипогликемии

- Не пытайтесь самостоятельно вводить раствор глюкозы в вену или делать внутримышечные уколы глюкозы, так как это может привести к некрозу (гибели) ткани. Подобные процедуры должны выполнять опытные медицинские работники.

Что делать, если ребенок заболел вирусным заболеванием?

Если у ребенка с ВГИ острая респираторная вирусная инфекция и поднялась температура, риск гипогликемий возрастает. Необходимо чаще измерять глюкозу в крови, а на период лихорадки дополнительно выпаивать ребенка сладкими растворами (сок/глюкоза/сладкий чай) в течение всего дня.

У некоторых пациентов с ВГИ при повышении температуры, наоборот, отмечается повышение уровня глюкозы в крови. Это связано с повышенной выработкой контринсулярных гормонов на фоне лихорадки. Снижать дозу лекарств (Диазоксид/Сандостатина) в такой ситуации НЕ рекомендуется, так как при нормализации температуры глюкоза вновь будет снижаться.

Если у ребенка с ВГИ отмечается кишечная инфекция или он отравился и это сопровождается рвотой и/или поносом, всасывание глюкозы из пищи будет резко снижено, что может приводить к тяжелым гипогликемиям. В таких ситуациях нужно связаться с лечащим врачом и решить вопрос о необходимости госпитализации в стационар для проведения инфузионной терапии (внутривенного введения) глюкозой на период заболевания.

Можно ли проводить профилактические прививки детям с ВГИ?

У детей с ВГИ нет прямых противопоказаний к проведению профилактических прививок, однако стоит учитывать, что в течение нескольких дней после вакцинации у детей может отмечаться подъем температуры и увеличивается риск развития гипогликемии. Следовательно, в течение 1–3 дней после проведения прививки необходимо чаще измерять ребенку глюкозу в крови.

Можно ли детям с ВГИ посещать детский сад/школу/детские кружки?

Всем детям для полноценного развития необходимо регулярное общение в среде сверстников. Детям с ВГИ можно и нужно посещать детские образовательные учреждения. Однако сотрудники (воспитатель/учитель/медсестра/врач) сада/школы должны быть в курсе заболевания ребенка, обучены методике измерения глюкозы в крови и знать основные симптомы гипогликемии и принципы ее купирования.

Что нужно иметь с собой в поездках?

Если вы с ребенком отправляетесь в поездку, с собой необходимо иметь:

- 1) достаточное количество лекарства (препараты, применяемые при ВГИ, продаются далеко не во всех аптеках);
- 2) глюкометр и тест-полоски к нему;
- 3) Глюкагон;
- 4) средства для быстрого купирования гипогликемии (40%-й раствор глюкозы, глюкоголь или таблетки глюкозы).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВГИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТЕРАПИИ ДИАЗОКСИДОМ (ПРОГЛИКЕМОМ)

Какие дозы Диазоксид используют при ВГИ?

При ВГИ Диазоксид назначается в дозе 5–20 мг/кг/сут. У детей старшего возраста доза может быть ниже и составлять 2–3 мг/кг/сут. Доза всегда подбирается индивидуально и корректируется по уровню глюкозы в крови. Эффект от Диазоксид может наступать не сразу, поэтому при изменении дозы необходимо выждать 2–3 дня, чтобы оценить результат.

Как принимается Диазоксид? Какие бывают формы выпуска?

Диазоксид принимается внутрь (в рот). Как правило, он назначается 3–4 раза в сутки.

Диазоксид выпускается в виде сиропа (бутылочки по 30 мл: 50 мг/мл) или в капсулах (по 25 или по 100 мг).

При использовании капсул у маленьких детей допустимо их разведение в воде или растворе глюкозы. Заранее расфасовывать Диазоксид из капсул в порошки не рекомендуется, так как он разрушается при длительном контакте со светом.

Где продается Диазоксид? Нужен ли для него рецепт?

К сожалению, в настоящий момент Диазоксид не зарегистрирован на территории РФ. Приобрести его можно по рецепту в любой аптеке в Европе или США.

Несмотря на то, что Диазоксид не зарегистрирован в РФ, ввоз его в страну и использование для собственных нужд разрешены. Однако врач, рекомендуя данный препарат, может потребовать у пациента (его родителей/опекунов) информированное согласие, свидетельствующее о том, что пациент ознакомлен с потенциальными побочными эффектами и готов использовать незарегистрированный на территории нашей страны препарат. Помимо этого, стоит учитывать, что в бюджетном финансировании данного лекарства пациенту может быть отказано.

Какие побочные эффекты есть у Диазоксида?

1. Задержка жидкости (отеки). Этот побочный эффект особенно сильно может быть выражен у маленьких детей (первых месяцев жизни), поэтому малышам, как правило, его назначают в комбинации с диуретиком (мочегонным средством) Гипотиазидом. Чтобы не пропустить задержку жидкости на фоне приема Диазоксида, а также оценить адекватность дозы Гипотиазидом, важно обращать внимание на частоту мочеиспускания и количество выпиваемой и выделяемой жидкости. Симптомы задержки жидкости: ребенок стал реже и меньше мочиться, появилась припухлость под глазами. Прием Гипотиазидом, в свою очередь, может приводить к избыточной потере солей (калий, натрий) с мочой. Симптомы передозировки Гипотиазидом: учащенное мочеиспускание, сухие кожа и губы, мышечная слабость, снижение аппетита, умеренное повышение температуры без признаков инфекции.

Если ребенок стал редко мочиться, незамедлительно обратитесь к врачу!!!

2. Гипертрихоз (повышенный рост волос на теле). Этот побочный эффект встречается часто и имеет дозозависимый характер (то есть чем больше доза Диазоксида, тем выраженнее рост лишних волос). Почему

активизируются волосяные фолликулы при приеме Диазоксид, до конца неизвестно, однако здесь важно понимать, что гормональной дисфункции (например, повышенной продукции мужских половых гормонов) при этом не отмечается. Известно, что при снижении дозы с возрастом или при полной отмене лекарства лишние волосы на теле пациентов постепенно выпадают. Гипертрихоз может явиться причиной тяжелых переживаний, особенно у девочек старшего возраста. Поэтому пациенткам, особенно в период полового развития, может потребоваться дополнительная психологическая поддержка, чтобы избежать самопроизвольной отмены лекарства. Необходимо своевременно проинформировать пациентов о возможных косметических средствах для удаления лишних волос, а также о риске гипогликемии при отмене лекарства.

Не пытайтесь самостоятельно снижать дозу при появлении гипертрихоза!

3. Диспепсия (тошнота, боли в животе, снижение аппетита). Данные симптомы могут иметь разную степень выраженности. В редких случаях прием Диазоксид может спровоцировать полный отказ от еды (анорексию), что может служить поводом к отмене лекарства и выбору иной тактики лечения.

4. Аллергические реакции (сыпь, покраснение кожи, редко – отек Квинке). Аллергические реакции могут отмечаться при приеме любого лекарства. В случае с Диазоксидом аллергии встречаются чаще при использовании сиропа. В этой ситуации можно попробовать заменить его на капсулы.

Если вы заметили сыпь после начала лечения Диазоксидом, сразу сообщите об этом врачу.

5. Кетоз. Диазоксид не только подавляет секрецию инсулина, но еще и стимулирует кетогенез (образование кетоновых тел). С одной стороны, это хорошо, так как кетоновые тела оберегают наш головной мозг в случае гипогликемии. С другой стороны, избыточная продукция кетоновых тел приводит к интоксикации. Особенно часто кетоз наблюдается на фоне инфекционных заболеваний. У ребенка могут появиться жалобы на тошноту, рвоту, головокружение, плохой аппетит, слабость, может наблюдаться небольшой подъем температуры. При этом в моче и в кро-

ви будет отмечаться высокий уровень кетоновых тел. Родители могут заметить появление резкого запаха от мочи и пота ребенка. Самостоятельно измерить уровень кетоновых тел в моче можно специальными тест-полосками, которые продаются в аптеке. При кетозе рекомендуется выпаивать ребенка сладкими напитками, воздерживаться от длительных промежутков между кормлениями даже при нормальном уровне глюкозы крови.

Если кетоз сопровождается рвотой и сильной головной болью, необходимо обратиться к врачу!

*Как часто нужно корректировать дозу Диазоксид?
С какой периодичностью нужно наблюдаться
у эндокринолога?*

Доза Диазоксид может сильно меняться с возрастом, набором веса и ростом ребенка.

В течение первого года жизни рекомендовано часто (1 раз в 2–3 месяца) наблюдаться у эндокринолога и отслеживать адекватность дозировки. С 1 до 3 лет частота визитов к врачу может быть сокращена до 1 раза в 6 месяцев. После 3 лет, при хорошей компенсации, достаточно наблюдаться эндокринологом 1 раз в год. Коррекция дозы должна проводиться по согласованию с лечащим врачом.

Можно ли пропускать прием Диазоксид?

Диазоксид следует принимать регулярно. Пропуск лекарства может повлечь за собой развитие гипогликемии.

*В какое время следует принимать Диазоксид?
Есть ли связь со временем приема пищи?*

Время приема Диазоксид подбирается каждому ребенку индивидуально. Как правило, изначально Диазоксид назначается 4 раза в сутки с равным промежутком времени (каждые 6 часов, например, в 12:00 – в

18:00 – в 24:00 – в 06:00). С возрастом частота приемов может быть сокращена до 2–3 раз в день (утро – вечер или утро – день – вечер). В редких случаях препарат назначается один раз в день (как правило, перед сном).

Препарат можно принимать как до, так и после еды.

У маленьких детей предпочтительным является прием Диазоксида каждые 6–8 часов. У детей старшего возраста, при хорошей компенсации заболевания, время приема лекарства должно подбираться с учетом режима дня (посещения школы/детсада/кружков и т.д.).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВГИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНА (САНДОСТАТИН/ОКТРЕОТИД)

Какие дозы Сандостатина используются при ВГИ?

Дозы Сандостатина при ВГИ могут варьировать от 3 до 30 мкг/кг/сут. В среднем, как правило, доза составляет 3–8 мкг/кг/сут. Дозы выше 15 мкг/кг/сут используются крайне редко при очень тяжелом течении заболевания.

Как принимается Сандостатин?

Какие бывают формы выпуска?

Сандостатин (Октреотид) существует только в форме раствора для инъекций. При ВГИ он назначается в виде подкожных уколов. Родители/опекуны пациента должны быть обучены методике выполнения подкожных инъекций до выписки домой. Уколы выполняются с помощью одноразовых инсулиновых шприцев. Уколы можно делать в ягодицы, бедра, плечо. Место инъекции необходимо обрабатывать спиртовой салфеткой до и после укола.

Важно помнить, что места инъекций необходимо чередовать, чтобы избежать появления липом (подкожных бугорков). Если на месте укола появился синяк или образовалась липома, стоит воздержаться от инъекций в этой области в течение недели. Если на месте укола появились

признаки воспаления (уплотнение, покраснение, гнойное отделяемое), нужно незамедлительно обратиться к врачу!

В некоторых ситуациях Сандостатин вводится в виде постоянной подкожной инфузии (непрерывного подкожного введения). Для этого используют **специальные помпы**. Помпа представляет собой миниатюрное электронное устройство размером с пейджер, которое вводит лекарство (Сандостатин) через катетер (тоненькую пластиковую трубочку) подкожно с заданной скоростью. Катетер устанавливается, как правило, на переднюю стенку живота или на ягодицу. Скорость, с которой вводится препарат, а иначе говоря, доза, подбирается в каждом случае индивидуально.

У помпового введения есть свои преимущества: нет необходимости в частых инъекциях (катетер переставляют 1 раз в 2–3 дня), отмечается лучшая компенсация заболевания, отсутствуют резкие перепады уровня глюкозы крови; как правило, снижается суточная доза лекарства.

Детям старшего возраста (после 3 лет) можно рекомендовать особую форму Сандостатина пролонгированного (длительного) действия. Это лекарство также выпускается в виде инъекций, однако, в отличие от обычного Сандостатина, оно вводится всего 1 раз в 28 дней. Данный вид терапии совсем недавно стали использовать у детей с ВГИ, и, несмотря на хорошие результаты, опыт использования пролонгированного Сандостатина у малышей весьма ограничен.

Какие побочные эффекты есть у Сандостатина?

1. Диспепсия (тошнота, боли в животе, диарея). Так как Сандостатин снижает секрецию не только инсулина, но и различных «кишечных гормонов», при его применении могут часто отмечаться различные диспепсические явления.

2. Желчекаменная болезнь (ЖКБ) – образование камней в желчном пузыре. Данный побочный эффект может развиваться при длительном приеме Сандостатина. Особая опасность при ЖКБ состоит в том, что она может привести к развитию закупорки желчных протоков. Это будет сопровождаться коликой (сильными болями в животе) и может потребовать хирургического лечения. Для профилактики ЖКБ необходим

регулярный контроль биохимических маркеров (щелочная фосфатаза), а также проведение УЗИ брюшной полости.

Если у ребенка появились сильные боли в животе, рвота и/или желтушность кожи, незамедлительно обратитесь к врачу.

3. Задержка роста. Сандостатин подавляюще действует не только на инсулин, но и на другие гормоны, в частности, на гормон роста. При длительном применении больших доз Сандостатина возможно замедление темпов роста ребенка. Необходимо регулярно измерять рост и вес ребенка, находящегося на терапии Сандостатином.

4. Аллергии. Аллергические реакции при приеме Сандостатина отмечаются крайне редко.

Как часто нужно корректировать дозу Сандостатина? С какой периодичностью нужно наблюдаться у эндокринолога?

Доза Сандостатина может сильно меняться с возрастом. Доза подбирается индивидуально на основании уровня глюкозы в крови.

В течение первого года жизни рекомендовано часто (1 раз в 2–3 месяца) наблюдаться у эндокринолога и отслеживать адекватность дозировки. С 1 до 3 лет частота визитов к врачу может быть сокращена до 1 раза в 6 месяцев. После 3 лет, при хорошей компенсации, достаточно наблюдаться у эндокринолога 1 раз в год. Коррекция дозы должна проводиться только по согласованию с лечащим врачом.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВГИ, ПЕРЕНЕСШИХ СУБТОТАЛЬНУЮ ПАНКРЕАТЭКТОМИЮ

Чего ожидать в первые месяцы и годы после проведения операции?

Результаты операции во многом зависят от исходной степени тяжести заболевания.

Приблизительно в 30% случаев у детей с тяжелым ВГИ в течение нескольких месяцев (лет) после субтотальной панкреатэктомии сохраняются гипогликемии, для купирования которых необходима лекарственная терапия.

В 40–50% случаев отмечается нормализация уровня глюкозы в крови, которая может сохраняться в течение нескольких лет.

У 20–30% детей после удаления поджелудочной железы развивается сахарный диабет (недостаточность инсулина), который требует инсулинотерапии.

Помимо инсулина поджелудочная железа также вырабатывает различные вещества (панкреатические ферменты), необходимые для нормальной работы кишечника, в частности липазу, амилазу и эластазу. После субтотальной панкреатэктомии может отмечаться развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы (дефицита панкреатических ферментов), приводящей к нарушению всасывания жиров и белков в кишечнике. Экзокринная недостаточность проявляется в виде поносов, плохой прибавки веса, снижения аппетита, тошноты, рвоты, метеоризма. Выраженность данного осложнения может сильно варьировать у разных детей. Для диагностики используют определение панкреатических ферментов в кале. Лечение экзокринного дефицита сводится к назначению ферментотерапии.

Каковы отдаленные осложнения субтотальной панкреатэктомии?

По данным масштабных исследований, у подавляющего большинства пациентов (98%), перенесших субтотальную панкреатэктомию, в течение 10–12 лет развивается инсулиновая недостаточность (сахарный диабет). Сахарный диабет после удаления поджелудочной железы всегда инсулинзависимый! Степень выраженности сахарного диабета, а также дозы инсулина сильно варьируют у разных детей и должны подбираться индивидуально.

ЧТО НУЖНО ПОМНИТЬ ВСЕГДА

1. Глюкоза в крови должна быть более 3,5 ммоль/л!!!
2. Всегда и везде нужно иметь с собой что-то сладкое (сок, раствор глюкозы или кусок сахара).
3. Если ваш ребенок заболел и попал в больницу, **ОБЯЗАТЕЛЬНО** предупредите врача о ВГИ, предоставьте выписку от эндокринолога.

ПОЛЕЗНЫЕ ССЫЛКИ

Форумы для пациентов с ВГИ и их родителей (на русском языке):

- <https://vk.com/club60338674>
- <http://hypoglycemia.mybb.ru/>

Международные организации пациентов с ВГИ:

- <http://congenitalhi.org/>
- <https://www.facebook.com/pages/Congenital-Hyperinsulinism-International/138424716215911>

Мировые референсные центры врожденного гиперинсулинизма:

- <http://www.gosh.nhs.uk/medical-information/search-for-medical-conditions/hyperinsulinism/>
- <http://www.chop.edu/centers-programs/congenital-hyperinsulinism-center#.VIauh9KsUhM>
- <http://www.ouh.dk/wm409703>

Для заметок

Для заметок