

© Коллектив авторов, 2010

М.А. Меликян<sup>1</sup>, Е.Е. Петрайкина<sup>2</sup>, В.Л. Фомина<sup>2</sup>, И.Г. Рыбкина<sup>2</sup>, И.В. Гаряева<sup>2</sup>,  
Е.А. Пронина<sup>2</sup>, Т.Д. Михайлова<sup>2</sup>, И.Э. Волков<sup>3</sup>, Ю.В. Аверьянова<sup>3</sup>,  
И.Г. Коломина<sup>4</sup>, В.А. Петеркова<sup>1</sup>

## ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

<sup>1</sup>Институт детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр; <sup>2</sup>ГУ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения Москвы; <sup>3</sup>ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава; <sup>4</sup>ГУ Тушинская детская городская больница Департамента Здравоохранения Москвы

В статье представлен опыт диагностики и лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом (ВГИ). За последние 1,5 года авторы наблюдали 27 детей с ВГИ. 15 детей успешно ответили на консервативную терапию, 12 оказались резистентными к лечению и потребовали проведения оперативного вмешательства (субтотальная панкреатэктомия). Были определены предикторные факторы чувствительности к терапии: возраст манифестации, степень потребности во внутривенной инфузии глюкозы и уровень инсулина плазмы в момент гипогликемии. Результаты исследования демонстрируют позднюю диагностику заболевания и высокий процент развития неврологических осложнений. Предложены современные протоколы обследования, диагностики и лечения пациентов с ВГИ.

*Ключевые слова:* врожденный гиперинсулинизм, гипогликемия, дети, диагностика и лечение.

Authors present their experience of congenital hyperinsulinism (CHI) diagnosis and treatment. They examined 27 patients with CHI during last 1,5 years. 15 patients were sensitive to conservative treatment, 12 were resistant and needed in surgical intervention (subtotal pancreatectomy). Authors determined predictors of sensitivity to conservative therapy: age of manifestation, degree of needs in intravenous glucose, level of serum insulin in moment of hypoglycemia. Results of study showed high rate of delayed diagnosis and development of neurological complications. Authors propose modern protocols of CHI diagnosis and treatment.

*Key words:* congenital hyperinsulinism, hypoglycemia, children, diagnosis and treatment.

Гиперинсулинемические гипогликемии (ГГ) являются следствием неадекватной гиперпродукции инсулина. ГГ могут быть как персистирующими (при врожденном гиперинсулинизме – ВГИ, инсулиномах), так и транзиторными (при синдроме Беквита–Видемана, диабетической фетопатии, затяжном неонатальном гиперинсулинизме). Гиперсекреция инсулина приводит к утилизации глюкозы клетками инсулинзависимых тканей и в то же время подавляет продукцию глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел. Подобный метаболический эффект инсулина формирует биохимическую основу, лишаящую пациентов с ГГ

как глюкозы, так и альтернативных источников энергии для головного мозга, увеличивая риск развития неврологических расстройств [1].

Наиболее частой причиной персистирующих гипогликемий у детей является ВГИ [2] – наследственное заболевание, гетерогенное в отношении как клинических проявлений и гистологических форм, так и молекулярно-генетических дефектов, лежащих в основе данной патологии. Частота встречаемости ВГИ составляет 1:40 000–1:50 000 в общей популяции и 1:2500 в закрытых популяциях с высоким процентом близкородственных браков [3].

### *Контактная информация:*

*Петрайкина Елена Ефимовна* – к.м.н., зав. отделением эндокринологии Морозовской ДГКБ  
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9  
Тел.: (495) 236-05-45, E-mail: lepet\_morozko@mail.ru  
Статья поступила 7.09.10, принята к печати 30.09.10.

В настоящее время в литературе описано 8 генов, участвующих в развитии ВГИ [4]. Большинство случаев ВГИ (от 40 до 60%) связаны с дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, участвующие в работе АТФ-зависимых калиевых каналов  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ) [4]. Около 15–20% связаны с активирующими мутациями в генах *GCK* и *GLUD1*, участвующих в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. В литературе также имеются единичные описания случаев ВГИ, связанных с дефектами генов *HADH*, *HNF4 $\alpha$* , *INSR*, *UCP2*. В 30–40% всех случаев ВГИ не удается выявить молекулярно-генетические дефекты в вышеуказанных генах [5].

Морфологически ВГИ можно разделить на две основные формы заболевания: диффузную, при которой поражены все  $\beta$ -клетки ПЖ, и фокальную, когда очаг поражения лимитирован определенной областью.

Верифицировать фокальные формы ВГИ возможно молекулярно-генетически, т.к. формирование фокуса происходит при наследовании отцовской мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* и потере гомозиготности [6]. Визуализировать фокус можно с помощью позитронно-эмиссионной томографии с 18-флюорин-л-3,4-дигидроксифенилаланином (ПЭТ с 18-F-Допой) [7].

Выраженность гипогликемического синдрома при ВГИ крайне вариабельна. Гипогликемии могут носить бессимптомный характер, иметь мягкое течение, хорошо поддающееся консервативной терапии. В 40–50% случаев гипогликемический синдром не удается купировать консервативно [8]. Таким пациентам требуется оперативное лечение – субтотальная панкреатэктомия, в большинстве случаев приводящая к развитию инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД). При фокальных формах ВГИ проводится селективная резекция фокуса, что ведет к полному выздоровлению при сохранении функциональной активности ПЖ [9].

Эффективность терапии коррелирует с возрастом манифестации заболевания и уровнем инсулина плазмы в момент диагностики. Поздний дебют гипогликемий и низкие показатели инсулина являются хорошим прогнозом в отношении эффекта от консервативной терапии, тогда как пациенты, имеющие манифестацию заболевания в первые дни жизни и имеющие высокие цифры инсулина, как правило, требуют оперативного вмешательства [10]. Тяжесть гипогликемического синдрома и эффективность консервативной терапии не зависят от морфологической формы заболевания [10].

Основным критерием диагноза ВГИ служит определение уровня инсулина в плазме (более 2,0 мЕд/мл) в момент гипогликемии (глюкоза крови <2,4 ммоль/л у детей старше года и

<2,2 ммоль/л у детей до года). Помимо этого, критериями, подтверждающими диагноз ВГИ, являются следующие: гипокетотический характер гипогликемий, гипергликемический ответ на введение глюкагона, высокий или нормальный уровень С-пептида на фоне гипогликемии, потребность в высоких дозах внутривенно вводимой глюкозы (>8 мг/кг/мин), низкие показатели аминокислот (валина, лейцина) в крови, нормальные показатели контринсулярных гормонов (соматотропный гормон – СТГ, кортизол, глюкагон), отсутствие признаков объемного образования ПЖ (инсулиномы) при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [12].

ВГИ необходимо дифференцировать с другими гипокетотическими гипогликемиями, такими как врожденные дефекты  $\beta$ -окисления жирных кислот; синдромальные формы гиперинсулинизма (синдромы Беквита–Видемана, Сотоса, Ашера и др.); врожденные заболевания гликозилирования и инсулинпродуцирующие опухоли ПЖ [12].

Основной целью лечения ВГИ является достижение стойкой эугликемии. Среди консервативной терапии препаратом выбора в настоящий момент является диазоксид (Прогликем) [1, 2, 12]. Аналоги соматостатина (Сандостатин/Октреатид) также активно применяются для лечения гиперинсулинемических гипогликемий. Наиболее эффективным и безопасным способом использования соматостатина является помповая терапия, способная минимизировать нежелательные побочные эффекты и достичь стойкой нормогликемии при назначении минимальных доз препаратов [12, 13].

Глюкагон, как основной контринсулярный гормон, также может быть использован для лечения ВГИ. Учитывая его незначительный период действия, прием его возможен лишь с помощью постоянной подкожной инфузии [14].

Диагностика и лечение пациентов с ВГИ должны быть своевременными. Позднее выявление гипогликемий и неадекватная терапия неизбежно влекут за собой тяжелые неврологические расстройства [10].

Целью исследования явилось изучение клинических и биохимических особенностей ВГИ, анализ результатов обследования и исходов лечения пациентов данной группы, а также разработка диагностических и терапевтических протоколов.

#### Материалы и методы исследования

За последние 1,5 года на базе Морозовской детской городской клинической больницы, Тушинской детской городской больницы Департамента здравоохранения Москвы, Российской детской клинической больницы, НИИ детской эндокринологии Эндокринологического научного центра нами были обследованы 27 детей (10 девочек и 17 мальчиков) с диагнозом ВГИ в возрасте от

1 мес до 10 лет. Из них 8 пациентов, ранее обследованных в указанных клиниках, были вызваны для катамнестического обследования, 19 пациентов обследовались впервые.

Всем впервые обратившимся пациентам проводили комплекс диагностических процедур, включавший мониторинг гликемии (портативными глюкометрами и/или аппаратами суточного мониторирования); пробу с голоданием с оценкой уровня инсулина плазмы и кетонов мочи в момент гипогликемии ( $<2,2$  ммоль/л), исследование гормонального профиля с оценкой уровня инсулина, С-пептида, кортизола, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1); тандемную масс-спектрометрию (ТМС) крови с оценкой уровня аминокислот и ацилкарнитинов; развернутый биохимический анализ крови; УЗИ органов брюшной полости. Детям старше года также проводили МСКТ брюшной полости. Выраженность гипогликемического синдрома оценивали по степени потребности в глюкозе (количество глюкозы, вводимой внутривенно на кг/мин).

Диагноз ВГИ устанавливали на основании повышения уровня инсулина плазмы  $>2,0$  Ед/л и отсутствия кетонов в моче в момент гипогликемии  $<2,2$  ммоль/л, а также отсутствия нарушений  $\beta$ -окисления жирных кислот (по результатам ТМС) и объемных образований ПЖ (по результатам УЗИ и МСКТ).

После верификации диагноза пациентам проводили поэтапный подбор консервативной терапии (аналоги соматостатина, глюкагон, диазоксид). В большинстве случаев в первую очередь использовали препараты-аналоги соматостатина (Сандостатин/Октреатид). Данное обстоятельство связано с отсутствием диазоксидов в свободной продаже на территории РФ. Препарат назначали инъекционно, подкожно, 4 раза в день (каждые 6 ч). В некоторых случаях введение препаратов осуществляли с помощью инсулиновых помп. Стартовая доза аналогов соматостатина составила 5–10 мкг/кг/сут. Эффект оценивали в течение 2–3 дней. Дальнейшую коррекцию дозы проводили на основании результатов мониторирования гликемии в течение суток. Максимальная доза соматостатина составила 50 мкг/кг/сут.

Эффект от проводимой терапии оценивали как хороший в случае выявления стойкой нормогликемии в течение 3 дней на фоне регулярного режима питания; как удовлетворительный – в случае нормализации гликемии при сохранении потребности в пероральном приеме раствора глюкозы в промежутках между кормлениями или в случае наличия резких перепадов гликемии в течение дня; как неудовлетворительный – в случае стойкой потребности во внутривенном введении раствора глюкозы.

Диазоксид (Прогликем) назначали в случае неэффективности или как альтернативная терапия соматостатином. Препарат назначали перорально, 4 раза в сутки (каждые 6 ч). Стартовая доза составляла 10 мг/кг/сут с дальнейшей необходимой коррекцией под контролем гликемии.

Эффект от препарата оценивали по истечении 3 дней с момента начала терапии.

В случае неудовлетворительного эффекта от указанных выше методов лечения пациентам проводили субтотальную панкреатэктомию с последующим гистологическим исследованием удаленной ткани ПЖ.

Пациентам, поступившим для катамнестического наблюдения (8 детей), проводили комплексное обследование с оценкой эффективности и адекватности проводимого лечения, наличия осложнений. Исследовали уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), гликемический профиль (по результатам мониторинга гликемии), развернутый биохимический анализ крови, гормональный профиль. Пациентам обеих групп проводили детальный анализ семейного анамнеза, а также молекулярно-генетические исследования генов *KCNJ11* и *ABCC8*.

## Результаты

Нами было выявлено, что медиана возраста манифестации первых симптомов гипогликемии составила 1 мес (1 день – 2,5 года), тогда как медиана возраста постановки диагноза – 3,5 мес (1 день – 2,5 года).

Наиболее частыми симптомами манифестации ВГИ оказались вялость, повышение аппетита, набор избыточной массы тела, судороги. Реже ВГИ дебютировал угнетением сознания, снижением аппетита, апноэ.

Степень тяжести гипогликемического синдрома оценивали по уровню потребности во внутривенном введении раствора глюкозы:

1) легкая (при достижении нормогликемии на фоне перорального приема глюкозы) – у 12 детей (44,5%);

2) средняя (потребность во внутривенном введении раствора глюкозы  $<6$  мг/кг/мин) – у 7 детей (25,9%);

3) тяжелая (потребность во внутривенном введении раствора глюкозы  $>6$  мг/кг/мин) – у 8 детей (29,6%).

Отягощенный семейный анамнез отмечен в семьях 5 пациентов.

При оценке гормональных показателей было выявлено, что медиана уровня инсулина плазмы в момент гипогликемии составила 25,15 Ед/л (2,7–354 Ед/л); медиана уровня С-пептида – 3,97 нг/мл (0,33–7,93 нг/мл). Показатели контринсулярных гормонов, таких как кортизол и ИФР1, у всех пациентов не выходили за рамки референсных значений. Стоит отметить, что в момент гипогликемии ( $<2,2$  ммоль/л) медиана уровня кортизола составила 144 нмоль/л (40,4–577 нг/мл), что формально является недостаточным подъемом кортизола и может быть ложно расценено как надпочечниковая недостаточность. Однако подобное «подавление» адреналовой активности характерно для пациентов с персистирующими гипогликемиями.

При оценке биохимического профиля пациентов в момент постановки диагноза ВГИ в 57% случаев было отмечено умеренное повышение АЛТ и АСТ, в 20% – повышение уровня холестерина и триглицеридов. После подбора адекватной терапии и нормализации углеводного обмена данные показатели снизились до референсных значений.

Среди пациентов с впервые выявленным ВГИ (n=19) консервативная терапия оказалась успешной у 11 детей (58%). При этом у 7 детей хороший терапевтический эффект был достигнут на фоне приема диазоксид (в дозах 5–20 мг/кг/сут), у 2 – на фоне приема соматостатина (в дозах 10–50 мкг/кг/сут), у одного – на фоне постоянной подкожной инфузии глюкагона (10 мкг/кг/сут). У одной пациентки удалось достичь стабильной нормогликемии на фоне дробного кормления. 8 детей (42%) оказались резистентными к консервативной терапии и потребовали оперативного лечения (субтотальная панкреатэктомия). Среди пациентов, приглашенных для катамнестического наблюдения, 4 детям (50%) проведено оперативное лечение, 4 ребенка (50%) получают диазоксид (3–15 мг/кг/сут).

Оценивали побочные эффекты от проводимой терапии у пациентов, получающих лечение диазоксидом (11 человек, продолжительность лечения от 6 мес до 5 лет) и соматостатином (2 ребенка, продолжительность лечения от 1 мес до 1,5 лет). Тяжелых побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не было выявлено ни у одного ребенка. Среди пациентов, получавших диазоксид, у всех отмечалось развитие гипертрихоза различной степени выраженности; у 2 (18%) была выявлена умеренная отечность нижних век (без нарушения электролитного состава и не требующая дополнительного лечения). Нейтропении, диспептических явлений и аллергических реакций не было выявлено ни у одного пациента. Среди пациентов, получавших соматостатин, через несколько месяцев после начала терапии отмечалось появление под-

кожных липом (у одного пациента). Такие побочные эффекты, как формирование холелитиаза и задержка роста, не были выявлены.

Сравнительный анализ биохимических и клинических характеристик пациентов, чувствительных (группа А) и резистентных к консервативной терапии (группа Б), представлен в таблице.

Таким образом, такие параметры, как уровень инсулина в момент гипогликемии, степень потребности во внутривенном введении глюкозы и возраст манифестации первых симптомов, можно расценить как предикторные факторы чувствительности к консервативной терапии.

При проведении гистологического исследования ткани удаленной ПЖ у пациентов, потребовавших оперативного лечения, нами было выявлено 7 диффузных, 4 фокальных и одна атипичная (мультифокальная) формы. Не было выявлено зависимости между морфологической формой заболевания и степенью тяжести гипогликемического синдрома.

Несмотря на то, что оперативное лечение всех пациентов проводилось по единому протоколу одной бригадой хирургов, исходы субтотальной панкреатэктомии оказались крайне вариабельны. У 8 пациентов (66,6%) отмечено развитие ИЗСД, у 2 детей (16,7%) поддерживаются низкоуглеводной диетой, 2 ребенка (16,7%) для достижения нормогликемии по-прежнему нуждаются в дополнительной терапии препаратами диазоксид.

Методом ПЦР и прямого секвенирования исследованы гены *KCNJ11* и *ABCC8*. Только у 7 пациентов (27,5%) выявлены мутации в вышеуказанных генах.

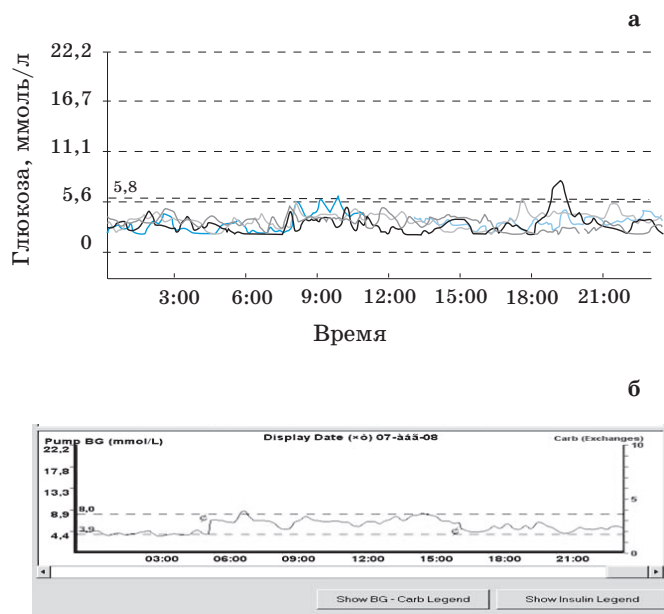
При оценке неврологических расстройств задержка психомоторного развития выявлена у 19 детей (70,3%): тяжелая – у 6 (22,2%), средней степени тяжести – у 5 (18,5%), легкая – у 8 (29,6%). У 5 детей (18,5%) также отмечено развитие автономной эпилепсии, требующей терапии противосудорожными препаратами.

Таблица

**Сравнительный анализ биохимических и клинических характеристик пациентов с ВГИ, чувствительных и резистентных к консервативной терапии**

Показатели	Группа А (n=15)	Группа Б (n=12)	p
Возраст манифестации (медиана, min–max)	91 день (1 день – 2,5 года)	2 дня (1 день – 3,5 мес)	<0,05 (Mann–Whitney U Test)
Уровень инсулина плазмы в момент гипогликемии (медиана, min–max), Ед/л	17,6 (2,7–354)	77,5 (9–249)	<0,05 (Mann–Whitney U Test)
Средняя масса тела при рождении, г	3291,2±1207,5	3590±611,4	0,43 (T-test)
Средний уровень С-пептида в момент гипогликемии, нг/мл	3,065±1,94	4,78±2,21	0,06 (T-test)
Медиана потребности во внутривенном введении раствора глюкозы, мг/кг/мин	0 (0–5)	10 (4–16)	<0,05 (Mann–Whitney U Test)





**Рис. 1.** Гликемический профиль ребенка Е. на фоне инъекционной (а) и помповой терапии сандостатином (б). На рис. 1а отображены гликемические кривые за 4 дня.

Ниже приведены клинические случаи ВГИ.

**Клинический случай № 1.** У ребенка Е. в возрасте 8 мес был диагностирован гипогликемический синдром. После установления диагноза ВГИ ребенок получал различные дозы сандостатина от 0,2 до 0,05 мг в сутки. В возрасте 1 год 8 мес была начата терапия сандостатином 0,25 мл подкожно 2р/сут (в 1 ампуле содержится 1 мл – 0,05 мг вещества, суточная доза 0,025 мг – 0,5 мл). Среднесуточный уровень гликемии составлял 2,7–5,8 ммоль/л. На фоне данной терапии у ребенка имели место диспепсические расстройства, снижение темпов роста. При снижении дозы сандостатина возникали повторные гипогликемии. Для коррекции терапии было решено применить введение малых доз препарата в режиме постоянного введения с помощью инсулиновой помпы Медтроник Минимед 722 с определением гликемии в режиме реального времени (рис. 1а).

Первично вводили минимальную базальную концентрацию 0,05 ед/кг/ч (0,025 мкг) сандостатина, что за 24 ч составляет 0,0006 мг с добавлением болюса 0,25 мл (0,0125 мг) при гликемии ниже 2,7 ммоль/л 2р/сут, затем стало достаточно такого одного болюса. Через неделю была скорректирована базальная доза препарата без дополнительных болюсов, достаточная для предотвращения гипогликемического состояния. Эта доза составила 0,05 ЕД или 0,025 мкг сандостатина в час (0,6 мкг/сут). При переходе на помповую терапию доза препарата, необходимая для достижения терапевтического эффекта, составила 2,4% дозы на инъекционной терапии, то есть была снижена на 97,6%. Изменение показателей гликемии оценивали с помощью аппарата постоянного мониторинга глюкозы крови (CGMS) (рис. 1б).

На данной схеме терапии ребенок находился в течение года без побочных эффектов, далее – потребность в

сандостатине снизилась до 0,3 мкг/сут, что сделало постоянное базисное введение сандостатина нецелесообразным. Помповая терапия была прекращена. В настоящее время ребенку 3,5 года, целевые значения гликемии достигаются при падении гликемии ниже 2,7 ммоль/л 1–2 инъекциями сандостатина в сутки. Ежедневной потребности нет. Максимальная суточная доза 0,2 мкг/сут. По клинико-лабораторным данным фиксируется неполная ремиссия ВГИ.

**Клинический случай № 2.** Пациентка О.Д. поступила в эндокринологическое отделение в возрасте 2 мес с жалобами на персистирующие гипогликемии (0,9–1,5 ммоль/л). Из анамнеза известно, что девочка от здоровых родителей, нормально протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов. При рождении рост 48 см, масса тела 2348 г. В первые сутки жизни выявлена гипогликемия (1,1 ммоль/л). Начата внутривенная инфузия раствора глюкозы. Для поддержания нормогликемии доза глюкозы составила 14–16 мг/кг/сут. При обследовании на фоне гипогликемии выявлено повышение уровня инсулина до 7 мкЕд/мл, кортизола – до 120 нмоль/л. Иницирована терапия препаратами аналогов соматостатина (Октреатид), максимальная доза составила 0,5 мг/сут (160 мкг/кг/сут). На фоне данного лечения отмечалось снижение потребности во внутривенно вводимой глюкозе (до 5 мг/кг/сут), уровень инсулина в плазме крови снизился до 2 мкЕд/мл, однако при попытках приостановления инфузии декстрозы в течение 30–40 мин развивалась гипогликемия со снижением сахара крови до 1,2 ммоль/л.

Учитывая гипокетотический характер гипогликемий, было проведено исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов на предмет наличия дефектов β-окисления жирных кислот и аминокацидурий. Патологии не выявлено.

Учитывая сохраняющуюся задержку роста и массы тела (несмотря на полноценное питание и непрерывную инфузию глюкозы), заподозрен вторичный гипокортицизм, начата терапия преднизолоном (в дозе 15 мг/сут) без эффекта.

В возрасте 2,5 мес проведено комплексное гормональное обследование. На фоне отмены соматостатина: гликемия 1,1 ммоль/л, инсулин 9,0 Е/л, С-пептид 3,8 нг/мл, ИФР1 137,7 нг/мл, СТГ 7,0 МЕ/л. На основании данных результатов был исключен дефицит контринсулярных гормонов. Подъем инсулина до 9,0 Е/л на фоне гипогликемии подтвердил наличие органического гиперинсулинизма. Пациентке было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *ABCC8*: выявлена гетерозиготная *de novo* мутация R998X, характерная для диффузной формы заболевания.

Проводилась попытка терапии диазоксидом. Максимальная доза на 5-й день приема составила 20 мг/кг/сут. На этом фоне отмечалось снижение потребности в глюкозе до 3–5 мг/кг/мин, однако отказаться от инфузионной терапии не представлялось возможным. Случай был признан резистентным к консервативной терапии, в связи с чем в возрасте 3 мес пациентке прове-

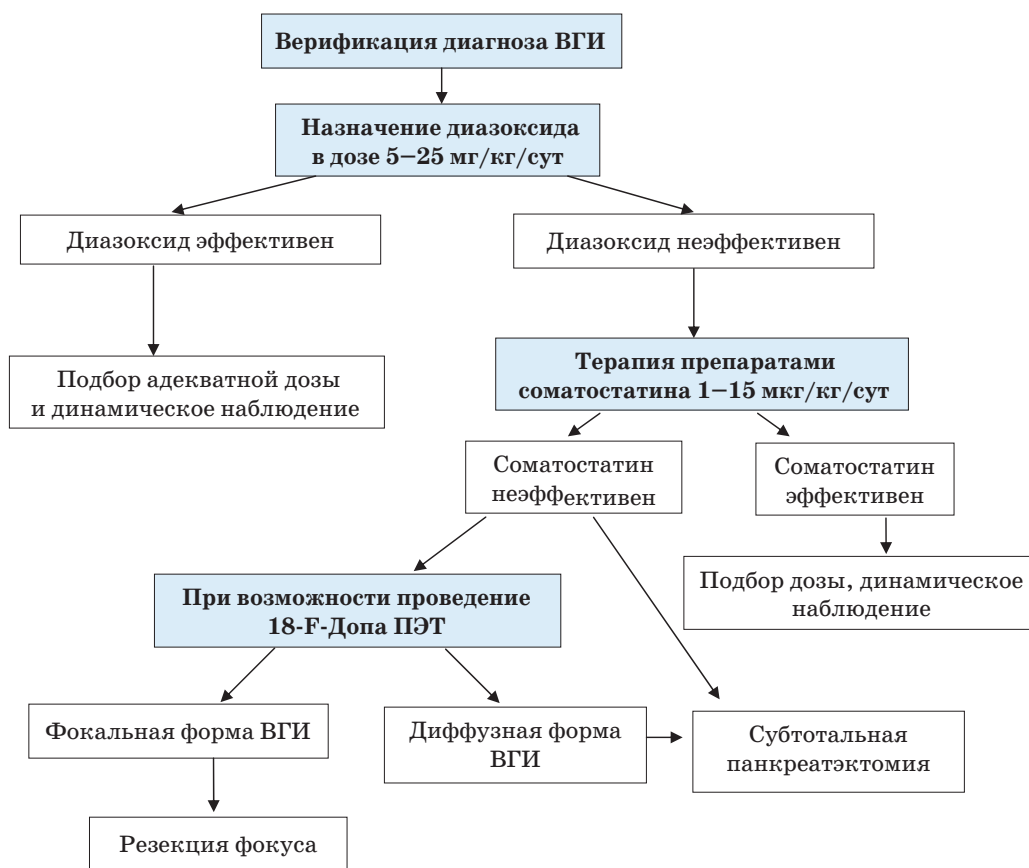


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с ВГИ.

дена субтотальная панкреатэктомия. При гистологическом исследовании ткани ПЖ подтверждена диффузная форма ВГИ. В послеоперационном периоде отмечалось развитие гипергликемии. Начата инсулинотерапия, которую девочка получала в течение года. Дозы инсулина варьировали от 0,3 до 0,5 ед/кг/сут. При повторном обследовании в возрасте года выявлены гипогликемии, в связи с чем инсулинотерапия прекращена. На фоне отмены лечения гликемия в течение месяца в пределах 4,0–8,0 ммоль/л, уровень  $HbA_{1c}$  через 3 месяца после отмены составил 5,7%.

К возрасту 1,5 лет сохраняется задержка психомоторного развития средней степени тяжести. Данных за автономную эпилепсию не получено.

Данный клинический случай демонстрирует нетипичное течение ВГИ, когда при отсутствии классической макросомии и выраженного повышения инсулина отмечался тяжелый гипогликемический синдром с первых дней жизни, потребовавший оперативного лечения.

### Обсуждение

Несмотря на то, что диагностика гипогликемий и ВГИ не представляет больших технических трудностей, результаты нашего исследования продемонстрировали позднюю диагностику гипогликемии у детей. В среднем возраст постановки

диагноза отстает на 2,5 мес от возраста манифестации заболевания, что неизбежно влечет за собой высокую частоту развития психомоторной задержки и эпилепсии. Подобная ситуация может быть связана с гетерогенностью и неспецифичностью симптомов гипогликемии. Мы рекомендуем включить исследование глюкозы крови в рутинный набор педиатрического обследования. Кроме того, отсутствует единый протокол обследования таких пациентов в России. По современным представлениям, критерием гиперинсулинизма является наличие определяемого в плазме крови уровня инсулина ( $>2$  Ед/л) на фоне гипогликемии [2, 11, 12]. Зачастую данный факт упускается и высокие для гипогликемии показатели инсулина ложно расцениваются как нормальные, что торозит сроки постановки диагноза.

Необходимо помнить, что в отличие от детей с кетотическими формами гипогликемий гиперсекреция инсулина блокирует кетогенез, лишая таких пациентов не только глюкозы, но и альтернативных источников энергии для головного мозга (кетоновых тел), что влечет за собой тяжелые неврологические расстройства. Целевые показатели гликемии для детей, страдающих гиперинсулинемическими гипогликемиями, составляют 3,8–4,0 ммоль/л натощак. Недопустимо ведение

таких детей на субнормальных показателях сахара крови (2,8–3,0 ммоль/л) даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики [1].

Анализ результатов обследования детей с ВГИ позволил выявить такие предикторные факторы чувствительности к терапии, как возраст манифестации, уровень потребности во внутривенной инфузии глюкозы и показатель инсулина плазмы в момент гипогликемии. Чем раньше дебютирует заболевание, чем выше потребность в экзогенных углеводах и уровень инсулина, тем хуже прогноз в отношении эффекта от консервативного лечения. Тем не менее, подобные биохимические и клинические маркеры не являются критериями выбора терапии. У 55,5% обследованных нами детей с ВГИ отмечался хороший терапевтический эффект на фоне проводимой консервативной терапии, что говорит о необходимости пробного консервативного лечения всех пациентов с данным заболеванием. Делать вывод о наличии резистентности к медикаментозным препаратам и рекомендовать оперативное лечение можно лишь после детального поэтапного подбора различных схем терапии. Субтотальная панкреатэктомия, безусловно, является инвалидизирующей операцией, в большинстве случаев приводя к развитию ИЗСД и пожизненной инсулинотерапии. В связи с этим

подобные хирургические вмешательства должны рассматриваться в последнюю очередь.

Частичные резекции ПЖ возможны лишь при фокальных формах ВГИ. Учитывая отсутствие возможности проведения ПЭТ с 18-F-Допой на территории РФ, а соответственно невозможности визуализировать участок поражения, единственным методом хирургического лечения пациентов с ВГИ в настоящий момент является субтотальная панкреатэктомия. В случае резистентности к консервативной терапии и наличия показаний к оперативному лечению необходимо выполнение радикальных операций. Сохранение более чем 2 мм ткани ПЖ являются риском рецидива [2].

Рекомендуемая нами схема ведения пациентов с ВГИ представлена на рис. 2.

ВГИ является одной из наиболее частых причин персистирующих гипогликемий в детском возрасте. Своевременная диагностика и адекватное лечение пациентов с ВГИ позволяют значительно улучшить неврологический прогноз пациентов и избежать формирования автономной эпилепсии. Дети с подозрением на ВГИ должны наблюдаться в специализированных центрах. В случае необходимости хирургического лечения, операции должны проводиться бригадой опытных хирургов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. Arch. Dis. Child. 2007; 92: 568–570.
2. 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.
3. Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. Horm. Res. 2003; 59: 30–34.
4. James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J. Med. Genet. 2009; 46: 289–299.
5. Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA et al. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. Hum. Mol. Genet. 1998; 7: 1119–1128.
6. Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. Modern Pathology. 2006; 19: 122–129.
7. Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro M-J et al. Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [18F] Fluoro LDihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91 (3): 933–940.
8. de Lonlay P, Fournet JC, Touati G et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. Eur. J. Pediatr. 2002; 161: 37–48.
9. Cherubini V, Bagalini LS, Ianilli A et al. Rapid genetic analysis, imaging with 18F-DOPA-PET/CT scan and laparoscopic surgery in congenital hyperinsulinism. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2010; 23 (1–2): 171–177.
10. Meissner T, Wendel U, Burgard P et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. Eur. J. of Endocrinology. 2003; 149: 43–51.
11. Kapoor RR, Flanagan SE, James C et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch. Dis. Child. 2009; 94: 450–457.
12. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Hypoglycemia in Children. Pediatric Endocrinology, 5<sup>th</sup> Ed. NY: Blackwell Munksgaard, 2007; 1: 291–327.
13. Thornton PS, Alter CA, Katz LE et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J. Pediatr. 1993; 123 (4): 637–643.
14. Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A et al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. Horm. Res. 2008; 70 (1): 59–64.