

*На правах рукописи*

**ЮКИНА МАРИНА ЮРЬЕВНА**

**НЕДИАБЕТИЧЕСКИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ У ВЗРОСЛЫХ:  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ СТРАТЕГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И  
ЛЕЧЕНИИ**

3.1.19. Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

МОСКВА – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Трошина Екатерина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Горбунова Вера Андреевна**

доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Волкова Анна Ральфовна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Климонтов Вадим Валерьевич**

доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя филиала по научной работе, заведующий лабораторией эндокринологии НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России [www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2025 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Недиабетические гипогликемии (НДГ) – состояния и заболевания, проявляющиеся гипогликемическим синдромом (ГГС), не связанным с лечением сахарного диабета (СД). Эпидемиология НДГ, в том числе инсулин-продуцирующей опухоли (ИПО), в РФ не изучена.

«Золотым стандартом» диагностики НДГ является потенциально опасный тест с длительным голоданием. Однако протокол проведения пробы четко не установлен, биохимический критерий (крит.) подтверждения НДГ значительно варьирует, диагностическая значимость дополнительных диагностических маркеров, таких как бета-гидроксибутират (БГБ), на российской выборке пациентов не исследовалась.

Среди экспертов нет единого мнения, какому тесту (продолженный пероральный глюкозотолерантный тест (пПГТТ) или тест со смешанной пищей (ТСП)), следует отдать предпочтение для диагностики постпрандиальных гипогликемий.

Стандартные методы визуализации ИПО позволяют выявлять опухоль (О) только в 75% случаев, что требует анализа диагностической эффективности других инструментальных подходов: ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастированием (УЗИ с КУ), УЗИ с технологией мультимодальной визуализации Smart Fusion (ММ-УЗИ; синхронизирует изображения, полученные при абдоминальном УЗИ в реальном времени, с данными томографических модальностей), магнитно-резонансная томография (МРТ) без контрастирования (КУ), сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с <sup>99m</sup>Tc-Текротидом.

Молекулярные и генетические механизмы развития ИПО (за исключением О в составе множественной эндокринной неоплазии 1 типа), в особенности злокачественной, малоизучены. Идентификация этих механизмов позволит усовершенствовать диагностику, определить прогноз заболевания, выбрать оптимальную тактику ведения пациентов. Важной задачей остается идентификация оптимального маркера ИПО с целью дифференциальной диагностики, своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, осуществления индивидуального прогноза и мониторинга лечения.

Необходимо создание унифицированного подхода к выбору тактики медикаментозного лечения больных с НДГ в дооперационном периоде и при неоперабельной О.

К малоизученным причинам НДГ относятся врожденные нарушения метаболизма глюкозы и секреции инсулина (ВНМГ), которые ранее расценивались исключительно как патология детского возраста, а также инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС, болезнь

Хирата). Требуется разработка методов диагностики искусственной гипогликемии (Арг) вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов (Арг/ПССП) или введения аналогов инсулина (Арг/АИ).

**Цель исследования.** Оптимизация и разработка персонализированных диагностических и терапевтических подходов при недиабетической гипогликемии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту случаев недиабетической гипогликемии и ее вариантов в выборке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; проанализировать эпидемиологические характеристики инсулиномы в мире и в Российской Федерации.
2. Определить оптимальные клинико-лабораторные критерии диагностики недиабетической гипогликемии и верификации ее нозологической причины.
3. Провести анализ фенотип-генотипических особенностей инсулинового аутоиммунного синдром и разработать оптимальный способ дифференциальной диагностики заболевания.
4. Разработать метод диагностики искусственной гипогликемии.
5. Разработать оптимальные подходы для диагностики наследственно-обусловленных инсулин-продуцирующих опухолей и нарушений метаболизма глюкозы у взрослых, оценить эффективность метода.
6. Оценить эффективность МРТ без контрастного усиления, УЗИ с технологией мультимодальной визуализации и с контрастированием, сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Текротидом в топической диагностике инсулиномы.
7. Изучить циркулирующие и иммуногистохимические маркеры, предположительно ассоциированные с развитием инсулиномы, в том числе с ее злокачественным потенциалом.
8. Разработать унифицированный подход в выборе персонализированной тактики медикаментозного лечения больных с недиабетической гипогликемией.

**Научная новизна:**

*Впервые в России:*

1. определена частота недиабетической гипогликемии и ее вариантов на основе изучения одноцентровой когорты больных, рассчитана распространенность и заболеваемость инсулиномой в Российской Федерации;
2. оптимизированы клинико-лабораторные критерии диагностически значимой гипогликемии и завершения пробы с голоданием;
3. доказана высокая эффективность исследования  $\beta$ -гидроксibuтирата капиллярной крови в диагностике вариантов недиабетической гипогликемии;
4. оценена эффективность исследования хромогранина А у пациентов с инсулиномой;

5. разработан метод диагностики искусственной гипогликемии вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием;
6. разработаны генетические панели для диагностики наследственно-обусловленных инсулин-продуцирующих опухолей и нарушений метаболизма глюкозы у взрослых, доказана их эффективность в выявлении заболеваний;
7. оценена эффективность магнитно-резонансной томографии без контрастного усиления в топической диагностике инсулиномы;
8. оценена эффективность ультразвукового исследования с контрастированием в топической диагностике инсулиномы на большой выборке пациентов.

*Впервые в мире:*

1. определены клинико-генетические критерии диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома на российской популяции пациентов;
2. проведено сравнительное исследование эффективности методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции в диагностике искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина, разработан метод диагностики искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина;
3. оценена эффективность мультимодального ультразвукового исследования, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с  $^{99m}\text{Tc}$ -Текротидом, в топической диагностике инсулиномы;
4. исключительно на выборке пациентов с инсулиномой исследованы иммуногистохимические маркеры CART, хромогранин В, NESP55, TPD52, MTNR1b, рецептор к глюкагоноподобному пептиду 1, а также циркулирующие CART, хромогранин В, NESP55, AA-NAT, мелатонин и глюкагоноподобный пептид 1;
5. унифицирован подход в выборе персонализированной тактики медикаментозного лечения больных с недиабетической гипогликемией.

**Теоретическая и практическая значимость.** Полученные результаты решают вопросы оптимизации диагностики и лечения недиабетической гипогликемии: модифицирован протокол проведения теста с голоданием, предложено применение новых биохимических маркеров для верификации нозологической причины недиабетической гипогликемии, выявлены перспективные иммуногистохимические индикаторы инсулиномы, определены критерии диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома, разработаны генетические панели для диагностики наследственно обусловленных инсулин-продуцирующих опухолей, а также нарушений метаболизма глюкозы; оптимизирован алгоритм топической диагностики инсулин-

продуцирующих опухолей, в том числе с помощью неинвазивных, не обладающих лучевой нагрузкой и не требующих введения контрастных веществ методов; унифицирован подход в назначении медикаментозной терапии при недиабетической гипогликемии. Кроме того, проведен анализ нозологической структуры недиабетической гипогликемии, а также рассчитаны заболеваемость и распространенность инсулиномы в мире с экстраполяцией на население Российской Федерации. Полученные в работе результаты легли в основу разработанных Российской ассоциацией эндокринологов клинических рекомендаций по диагностике и лечению недиабетической гипогликемии у взрослых и внедрены в клиническую практику. Материалы исследования использованы в учебном процессе – в лекциях и семинарах для ординаторов, аспирантов и врачей различных специальностей.

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Лично соискателем проведены все этапы подготовки диссертационной работы: анализ данных литературы по научной тематике, определены цель и задачи работы, для каждого исследования составлялся дизайн и набирались участники, у которых производился сбор анамнеза и осмотр, большинство пациентов лично курировались соискателем, автор принимал участие в работе с биологическим материалом в лаборатории, выполнялась статистическая обработка данных, а также их систематизация и анализ, результаты были представлены в опубликованных материалах, а также устных и постерных докладах. Литературный и клинический опыт сформулированы автором в форме выводов и практических рекомендаций.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Число новых случаев и этиологическое разнообразие недиабетических гипогликемий в одноцентровой выборке пациентов возросло. При этом расчетная заболеваемость и распространенность инсулиномы в мире оказались ниже, чем представлялось ранее.
2. Критерием диагностически значимой гипогликемии является концентрация глюкозы в венозной крови  $< 3$  ммоль/л. Диагностически значимая гипогликемия наиболее вероятна при концентрации капиллярной глюкозы  $\leq 2,8$  ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии и  $\leq 2,1$  ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов.
3. Исследование  $\beta$ -гидроксibuтирата в крови при завершении пробы с голоданием является высокоэффективным дополнительным методом определения варианта недиабетической гипогликемии.
4. Исследование хромогранина А в крови, как маркера инсулиномы, имеет низкую диагностическую ценность.
5. Метод хемилюминесценции на микрочастицах предпочтителен для исследования инсулина в диагностике артериальной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина.

При этом совместное применение методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции актуально в сомнительных случаях.

6. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием обладает высокой диагностической точностью в обнаружении и идентификации пероральных сахароснижающих препаратов (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид) в образцах крови пациентов.

7. Для всех пациентов с болезнью Хирата характерны повышение в крови уровня антител к инсулину, постпрандиальная гипогликемия, прием триггерного серосодержащего медикамента, присутствие аллеля DR4 при типировании генов HLA. Показатели антител к инсулину после ночного голодания, а также инсулина и соотношение инсулин/С-пептид позволяют с высокой эффективностью дифференцировать инсулиновый аутоиммунный синдром от инсулиномы. Применение пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста в диагностике инсулинового аутоиммунного синдрома предпочтительнее, чем теста со смешанной пищей.

8. С помощью секвенирования разработанной генетической панели у взрослых пациентов с идиопатической недиабетической гипогликемией могут быть выявлены случаи врожденных нарушений метаболизма глюкозы и секреции инсулина.

9. Анализ данных разработанной генетической панели позволяет выявлять у четверти пациентов с инсулиномой, которые не имеют клинических и/или генетических признаков множественной эндокринной неоплазии 1 типа, наследственные заболевания, из них в половине случаев диагностируется туберозный склероз.

10. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления (в экспертном медучреждении) по своим операционным характеристикам не уступает компьютерной томографии с контрастированием в диагностике инсулиномы.

11. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом, показала невысокую чувствительность в диагностике инсулиномы.

12. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением или с технологией мультимодальной визуализации — высокочувствительные методы инструментальной диагностики инсулин-продуцирующей опухоли.

13. Иммуногистохимические маркеры CART, рецептор к глюкагоноподобному пептиду 1 и MTNR1b являются перспективными мишенями для воздействия при инсулиноме.

14. Разработанная классификация течения гипогликемического синдрома позволяет определять показания к назначению медикаментозного лечения постабсорбтивной недиабетической гипогликемии.

**Апробация результатов.** Официальная апробация диссертационной работы состоялась 20 мая 2025 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Основные результаты диссертации доложены на следующих конференциях: Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (2017; 2021; 2024), European Congress of Endocrinology (2018; 2019; 2020; 2021; 2022; 2023), EndoBridge (2018), Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (2019; 2023), Всероссийская конференция с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (2019), школа молодых ученых с международным участием «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями» (2020), Asia-Oceania Congress of Endocrinology and Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (2020), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Превентивная психиатрия: ранняя диагностика и своевременная терапия» (2022), Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (2022), Конференция по онкоэндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (2023; 2024), конференция «Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей» (2024).

По теме диссертации опубликовано 77 научных работ, в том числе: 28 статей в российских журналах, из них 27 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации; 6 статей в зарубежных журналах; 14 тезисов в российских сборниках конференций и 20 в зарубежных; 8 глав в книгах; 1 патент на изобретение. Результаты работы включены в проект Клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов «Недиабетические гипогликемии».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 390 страницах, состоит из оглавления, введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов, результатов 16 независимых исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 765 источников (85 отечественных, 680 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 78 таблицами и 23 рисунками.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Условия проведения.** Все пациенты обращались или проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (директор – д.м.н., проф., акад. РАН Дедов И.И., с 2018 г. – д.м.н., проф., акад. РАН Шестакова М.В., с 2019 г. – д.м.н., проф., акад. РАН Мокрышева Н.Г.), Институте клинической эндокринологии (руководитель – д.м.н., проф., акад. РАН Мельниченко Г.А., с 2022 г. – д.м.н., проф., член-корр. РАН Трошина Е.А.), отделе терапевтической эндокринологии (руководитель – д.м.н., проф., член-корр. РАН Трошина Е.А., с 2022 г. – д.м.н. Платонова Н.М.), отделении патологии надпочечников и эндокринных артериальных гипертензий (руководитель – д.м.н. Платонова Н.М. до 2021 г.), отделении терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения (руководитель – к.м.н. Юкина М.Ю. с 2022 г.) или обращались за амбулаторной помощью в консультативно-диагностический центр (руководитель – д.м.н., проф. Волеводз Н.Н.). Все проведенные исследования в диссертации одноцентровые. Набор группы (гр.) здоровых участников также осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (далее – Центр). Лабораторные и визуализирующие исследования выполнялись в следующих подразделениях Центра: клиничко-диагностическая лаборатория (зав., к.м.н. Никанкина Л.В.), генетические лаборатории Института персонализированной медицины (рук., д.м.н. Тюльпаков А.Н., с 2020 по 2025 г. – к.б.н. Попов С.В.), отдел фундаментальной патоморфологии (зав., д.м.н. Абросимов А.Ю., с 2021 г. – д.м.н. Урусова Л.С.), лаборатория метаболомных и протеомных исследований (зав., к.х.н. Иоутси В.А.), отделение ультразвуковой диагностики (зав., к.м.н. Солдатов Т.В.), отделение радионуклидной диагностики (зав., Дегтярев М.В.), отдел лучевой диагностики (зав., д.м.н. Воронцов А.В., с 2023 г. – к.м.н. Тарбаева Н.В.).

**Крит. включения (общие) во все исследования:** мужской или женский пол, возраст 18 лет и старше.

## 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 1.1. Лабораторная диагностика

**1.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.** Дизайн: наблюдательное, одномоментное, сравнительное. Включены пациенты с подозрением на НДГ ( $n = 186$ ). Крит. включения: симптомы/признаки гипогликемии и/или концентрация глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л и/или купирование симптомов/признаков гипогликемии после повышения концентрации глюкозы крови. Крит. исключения: пациенты с венозной гликемией при

завершении ПГ  $\geq 3,0$  ммоль/л, беременность, лактация; острые инфекции, обострение хронических заболеваний, тяжелые, жизнеугрожающие состояния. Проводилась ПГ, завершалась при сочетании нейрогликопенических (НГП) симптомов с гликемией по глюкометру (ГМ)  $< 3,0$  ммоль/л или через 72 ч. Дополнительно в ходе ПГ проводились заборы венозной крови на инсулин, С-пептид (Сп) и глюкозу при появлении первых вегетативных симптомов при гликемии по ГМ  $< 3,0$  ммоль/л и/или при гликемии  $\leq 2,2$  ммоль/л без симптомов. Проводились заборы венозной крови на глюкозу для расчета отклонений показателей ГМ от показателей сыворотки при значениях глюкозы по ГМ в промежутки 3,1–2,8–2,5–2,2 ммоль/л. При завершении ПГ на показателях венозной гликемии  $\leq 2,9$  ммоль/л проведены исследования для уточнения причины НДГ, либо, в случае ее отсутствия, ПГ повторялась через 3–6 мес. для подтверждения диагноза «идиопатическая гипогликемия». Полученные крит. для диагностики НДГ валидированы на новой выборке пациентов с подозрением на НДГ ( $n = 190$ ) – экспериментальное, одномоментное, несравнительное исследование.

**1.1.2. Исследование  $\beta$ -гидроксibuтирата.** Дизайн: экспериментальное, одномоментное одновыборочное, сравнительное. Включены пациенты с подозрением на НДГ ( $n = 154$ ). Крит. исключения: острые инфекции; обострение хронических заболеваний; жизнеугрожающие состояния; тяжелые психические заболевания; прием препаратов с гипергликемическим эффектом. Проводилась ПГ. Уровень БГБ капиллярной крови определялся с помощью системы FreeStyle Optium каждые 6 ч в ходе ПГ и при ее завершении. При завершении ПГ также исследовались уровни глюкозы, инсулина, Сп и проинсулина сыворотки крови.

**1.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение субстанций пероральных сахароснижающих препаратов.** Дизайн: экспериментальное, сравнительное. Включены пациенты с подозрением на НДГ ( $n = 116$ ), с СД 2 типа, получающие ПССП ( $n = 7$ ), условно здоровые ( $n = 7$ ). У участников с СД 2 типа и условно здоровых проводилась детекция в образцах крови исследуемых ПССП (иПССП; глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид, репаглинид) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Для валидации метода включены пациенты с гиперинсулинемической НДГ неясного генеза и ИПО.

**1.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение препаратов аналогов инсулина.** 1-й этап. Дизайн: сравнительное, одномоментное, наблюдательное. Пациентам с гипер- и гипoinsулинемической НДГ ( $n = 88$ ) исследовался человеческий инсулин методами хемилюминесценции на микрочастицах (ХМ) и электрохемилюминесценции (ЭХ) в одном образце крови с последующей сравнительной оценкой результатов.

2-й этап. Дизайн: сравнительное, одномоментное, экспериментальное. Пациентам с СД 1 типа ( $n = 51$ ; гр. 2а), получающим АИ сверх-/длительного действия (гларгин ( $n = 26$ ), детемир ( $n = 8$ ), деглудек ( $n = 17$ )), утром натощак в 08–09.00 осуществлялся забор венозной крови до введения инсулина ультра-/короткого действия, исследовался инсулин методами ХМ и ЭХ (И-ХМ и И-ЭХ). Пациентам с СД 1 типа ( $n = 13$ ; гр. 2б), получающим АИ (аспарт) при помощи инсулиновых помп, утром натощак в 08–09.00 осуществлялся забор венозной крови, исследовались И-ХМ и И-ЭХ. Пациентам с подозрением на надпочечниковую недостаточность (НН) без СД, не принимающим сахароснижающие препараты ( $n = 20$ ; гр. 2с), в ходе теста с инсулиновой гипогликемией (5 пациентам вводился актрапид; 5 – аспарт; 5 – лизпро; 5 – глулизин) исходно, через 15, 30, 45, 60 и 90 мин производился забор венозной крови с определением уровня И-ХМ и И-ЭХ.

3-й этап. На основании результатов 1 и 2 этапов выделены гр., которым вводились и не вводились АИ, с определением порогового уровня соотношения И-ХМ к И-ЭХ для дифференциации пациентов, которым вводился АИ, с последующей валидацией метода на гр. пациентов с гипoinsулинемической НДГ (по данным ЭХ) неуточненного генеза и оценки эффективности метода для диагностики АрГ/АИ.

**1.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома.** Дизайн: экспериментальное, одномоментное, сравнительное. Обследовано 376 пациентов с подозрением на НДГ, 49 пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), 50 здоровых участников. Крит. исключения: беременность, лактация, злоупотребление алкоголем, острые инфекции, обострение хронических заболеваний, жизнеугрожающие состояния, АрГ, гипoinsулинемическая НДГ. С целью диагностики ИАС всем пациентам с подозрением на НДГ проведена ПГ. По результатам ПГ пациентам с гиперинсулинемической НДГ проведено визуализирующее исследование с целью поиска ИПО и исключена АрГ. Всем пациентам с нормогликемией и гиперинсулинемической НДГ (за исключением пациентов с АрГ) исследовались антитела к инсулину (АТ-И). Всем пациентам с повышенными АТ-И выполнен ТСП. Пациентам с отрицательным ТСП проведён пПГТТ. Определены клинико-лабораторные особенности пациентов с ИАС, диагностированным по результатам проведенного обследования. Для определения эффективности ТСП и пПГТТ в диагностике ИАС, дополнительно пациентам с ИАС проведен пПГТТ, если этого не было сделано на этапе диагностики. Поэтапно тесты с нагрузкой проведены также пациентам с ИПО ( $n = 30$ ). Для определения новых крит. дифференциальной диагностики ИАС и ИПО проведен сравнительный анализ гормональных и иммунологических показателей (АТ-И, инсулина, Сп и соотношения инсулина к Сп) при заборе крови после стандартного ночного голодания с определением диагностических порогов этих маркеров. Для

проверки гипотезы об ассоциации ИАС и аллеля DR4 при типировании генов HLA, выполнен генетический анализ крови пациентам с ИАС, АИЗ и здоровым участникам, а также пациентам с ИПО и неподтвержденной НДГ с повышенными АТ-И. С целью поиска факторов, ассоциированных с наличием у пациентов аллеля DR4, проведен анализ его статистических связей с повышением уровня АТ-И и с различными АИЗ, включая ИАС. Для этого пациентам с АИЗ и здоровым участникам также выполнено исследование АТ-И.

**1.1.6. Эффективность исследования ХгА в диагностике ИПО.** Дизайн 1-й части – одномоментное сравнительное, 2-й части – проспективное несравнительное. Включены пациенты с подозрением на НДГ. Крит. исключения: беременность; лактация; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; жизнеугрожающие состояния; лечение программным гемодиализом, ингибиторами протонной помпы, глюкокортикоидами в супрафизиологических дозах, аналогами соматостатина; любые другие О, за исключением О поджелудочной железы (ПЖ); множественная О ПЖ; рецидив ИПО после операции. Исследовался Хромогранин А (ХгА) и проводилась ПГ с установлением заключительного диагноза: ИПО (n = 87), гипогликемия неопухолевого генеза (n = 8) или исключенная НДГ (n = 25). Пациентам с ИПО без рецидива повторно исследован ХгА через 6 [4; 7] мес. после операции. Проведен сравнительный анализ уровня ХгА до и после операции.

**1.1.7. Генетические предикторы ИПО.** Дизайн: наблюдательное одномоментное сравнительное. Включены пациенты с ИПО (n = 32), подтвержденной патоморфологическим исследованием без клинических или генетических данных за множественную эндокринную неоплазию 1 типа. Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базах PubMed и Elibrary до 31.12.2020, включающих следующие ключевые слова: “insulinoma”, “germinal mutation”, “somatic mutation”, “hereditary syndrome”. Пациентам проведено секвенирование разработанной таргетной генетической панели, а части пациентов дополнительно секвенирование кастомной панели «Эндом».

**1.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых.** Дизайн: наблюдательное, одномоментное, сравнительное. Включено 17 пациентов с идиопатической НДГ (гр. 1; крит. включения: подтвержденная в ходе ПГ НДГ; исключение всех возможных других причин НДГ (кроме ВНМГ)) и 12 пациентов с ИПО (гр. 2; подтвержденная в ходе ПГ, результатами инструментальных методов и в последующем — патоморфологическим исследованием). Крит. исключения: операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базах PubMed и Elibrary до 31.12.2020, включающих следующие ключевые слова: “nondiabetic hypoglycemia”, “congenital glucose metabolism disorder”, “congenital insulin

synthesis disorder”, “congenital insulin bioavailability disorder”. Пациентам проведено секвенирование разработанной панели генов с анализом полученных данных.

**1.1.9. Дополнительные циркулирующие и ИГХ маркеры ИПО.** Дизайн: наблюдательное, сравнительное. 41 пациенту с ИПО, подтвержденной результатами гистологического и ИГХ исследований, исследовали циркулирующие маркеры CART (кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт), ХгВ (хромогранин В), NESP55 (нейроэндокринный секреторный протеин 55), мелатонин, АА-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза), и у части из них – ГПП1 (глюкагоноподобный пептид 1) до и через 2–12 мес. после операции. Пациентам с агрессивной и неагрессивной ИПО исследованы О, окружающая О ткань и островки Лангерганса с первичными антителами (АТ) к белкам-маркерам CART, ХгВ, NESP55, рГПП1, MTNR1b, TPD52.

## **1.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы**

**1.2.1. Абдоминальное УЗИ с КУ.** Дизайн: экспериментальное, одномоментное, сравнительное. Включены пациенты с гиперинсулинемической НДГ (n = 25). Выполнены КТ с КУ, первично абдоминальное УЗИ без КУ, а в последующем – абдоминальное УЗИ с КУ. По результатам проводился анализ операционных характеристик метода.

**1.2.2. Абдоминальное УЗИ с технологией мультимодальной визуализации.** Дизайн: экспериментальное, одновыборочное, несравнительное, одномоментное. Включены пациенты с подозрением на НДГ (n = 25). Крит. включения: визуализация ИПО ПЖ при абдоминальном УЗИ и КТ/МРТ в смежных областях ПЖ: головка-тело или тело-хвост; проведенное в Центре абдоминальное УЗИ ПЖ, сроком давности до проведения ММ-УЗИ не более 3 мес.; наличие на электронном носителе изображений КТ/МРТ ПЖ, полученных в Центре, сроком давности до проведения ММ-УЗИ не более 3 мес. Крит. исключения: отсутствие результатов патоморфологического исследования выявленной ИПО ПЖ после операции; отсутствие ремиссии ГГС после операции на основании медицинской документации.

**1.2.3. МРТ без КУ в диагностике ИПО.** Дизайн: одномоментное, одновыборочное (при оценке операционных характеристик МРТ без КУ по отношению к референсному методу); одномоментное, одновыборочное, сравнительное (оценка факторов, ассоциированных с получением ложноотрицательных результатов МРТ без КУ и КТ с КУ; сравнительный анализ топографических и патоморфологических/ИГХ характеристик ИПО). Включены пациенты с подозрением на НДГ (n = 180). Крит. включения: проведенные в Центре МРТ без КУ и КТ с КУ, в связи с подозрением на НДГ, а при гиперинсулинемической НДГ и отрицательном результате

КТ — другие референсные методы (УЗИ и/или артериально-стимулированный венозный забор крови (АСЗК)).

**1.2.4. Сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом.** Дизайн: экспериментальное, одномоментное, сравнительное. Включены пациенты с гиперинсулинемической НДГ различного генеза ( $n = 30$ ). Крит. исключения: беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; острые инфекции; тяжелые психические заболевания; обострение хронических патологий; жизнеугрожающие состояния; аллергические реакции на любой компонент препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид. Выполнялась ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом. На основании заключительного диагноза, после полного обследования для уточнения причины заболевания, участники разделены на две гр. (с ИПО и с гиперинсулинемической НДГ другого генеза) и проведен анализ операционных характеристик ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом в диагностике ИПО.

### **1.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии**

Дизайн: экспериментальное, проспективное, сравнительное. Включены пациенты с подозрением на НДГ. Крит. исключения: некомплаентность к медикаментозной или немедикаментозной терапии по профилактике гипогликемий, беременность, лактация, злоупотребление алкоголем, острые инфекции, обострение хронических заболеваний, жизнеугрожающие состояния, тяжелые психические заболевания. Устанавливалась система непрерывного мониторингирования (СНМ) гликемии в интерстиции и инициировалась ПГ. Пациенты ( $n = 40$ ) с диагностированной НДГ разделены на гр.: с длительностью ПГ  $\geq 9$  ч (гр. 1), 3–9 ч (гр. 2),  $\leq 3$  ч (гр. 3). Всем участникам после ПГ назначалось питание, богатое сложными углеводами, каждые 3 ч за исключением периода сна (9 ч). Мониторинг прекращался по истечении 24 ч или ранее при развитии гипогликемии. При регистрации гипогликемии пациенту назначалось сахароповышающее медикаментозное лечение.

### **1.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий**

**1.4.1. Анализ выборки пациентов с НДГ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.** Дизайн: ретроспективное, сравнительное. Включены пациенты с НДГ или подозрением на НДГ ( $n = 800$ ). Крит. исключения: отсутствие в медицинской документации данных за НДГ (подозрение на НДГ или установленная НДГ); прием сахароснижающих препаратов по поводу СД, в соответствии с назначением лечащего врача. Для изучения распространенности НДГ различного генеза проводился анализ медицинской документации пациентов с подозрением на НДГ или с установленным диагнозом НДГ за период

2006–2022 гг. Проводился сравнительный анализ нозологической структуры за периоды до и после 2016 г. Проанализирована ежегодная обращаемость пациентов с НДГ или подозрением на НДГ в Центре в период 2016–2022 гг.

**1.4.2. Анализ распространённости и заболеваемости ИПО в мире, частоты случаев ИПО в различных медучреждениях РФ.** Дизайн: наблюдательное одномоментное. Включены пациенты с ИПО, обратившиеся в Центр в период 2006–2022 гг.; пациенты с ИПО из опубликованных статей в РФ и мире до 01.06.2023. Крит. включения для пациентов из опубликованных источников литературы: указание на диагностированную ИПО. Крит. включения для пациентов Центра: зафиксированная гипогликемия ( $< 3$  ммоль/л) в сочетании с относительной гиперинсулинемией (инсулин  $\geq 3$  мкЕд/мл, Сп  $\geq 0,6$  пг/мл) в одном образце венозной крови и наличие О ПЖ, подтвержденной минимум двумя методами топической диагностики и/или по результатам ее оперативного лечения. Крит. исключения для пациентов из опубликованных статей: отсутствие данных о количестве пациентов с ИПО. Крит. исключения для пациентов Центра: отсутствие медицинской документации, включающей основания для выставления диагноза ИПО. Проводился обзор зарубежных и российских статей, в которых указано число больных ИПО, период наблюдения и регион проживания. Проведен анализ распространенности и заболеваемости ИПО в мире, а также в РФ на основе экстраполяции полученных данных на численность популяции РФ. Проведен анализ медицинской документации и численности пациентов с ИПО, обследованных в Центре.

### Методы исследования

*Исследование глюкозы капиллярной крови* в ходе ПГ осуществлялось при помощи ГМ OneTouch Verio Pro+.

*Исследование инсулина, Сп, глюкозы и других биохимических показателей крови.* Исследование инсулина, Сп осуществлялось методом ЭХ на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнялось на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США).

*Проба с голоданием.* Проводилась в соответствии с крит. клинических рекомендаций Endocrine Society (ES) по НДГ с модификацией по сложившейся в РФ клинической практике. После последнего приема пищи выполнялась катетеризация кубитальной вены, пациентам разрешалось употреблять только простую воду, рекомендовалось сохранять активность. ГМ исследовалась глюкоза каждые 3 ч. При достижении гликемии менее 3,0 ммоль/л – каждые 30 мин. ПГ продолжалось не более 72 ч или пока не была зафиксирована манифестная гипогликемия по данным ГМ менее 3,0 ммоль/л в сочетании НГП симптомами, когда производился забор

венозной крови.

*Непрерывное мониторирование гликемии в режиме «реального времени».* СНМ устанавливалась в день госпитализации пациента. Контроль гликемии начинался с момента установки системы и продолжался в течение 24 ч после инициации диетотерапии. С учетом возможного отклонения СНМ от ГМ в сторону снижения на 0,2–0,3 ммоль/л, манифестная гипогликемия по данным СНМ диагностировалась при гликемии 2,8 ммоль/л. Мониторирование гликемии в интерстиции осуществлялось системой MiniMed Paradigm VEO, MMT-754 (Medtronic Diabetes). Когда результаты измерений уровня глюкозы с помощью сенсора достигали 3 ммоль/л, включался звуковой сигнал.

*Мультиспиральная КТ с КУ* проводилась на аппарате Optima CT660 или Revolution CT (GE Healthcare, США); введение контрастного вещества (Йомерон 400, 100 мл) выполнялось по стандартной методике.

*Абдоминальное УЗИ поджелудочной железы* выполнялось после ночного голодания в течение комфортного для пациента времени (с учётом риска развития гипогликемий) в положении пациента лежа на спине на высоте форсированного вдоха.

*МРТ без КУ* проводилась на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла Optima MR450w или (Optima MR450w №415449, США) в T1-, T2- и диффузионно-взвешенных последовательностях по стандартной методике.

*ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектронидом.* Сцинтиграфия всего тела и низкодозная ОФЭКТ/КТ абдоминальной области проводились через 4 ч после внутривенного введения 500–900 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектрониды на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670. Запись данных проводилась на матрицу 1024.256 при ширине окна дискриминатора 20% в пике полного поглощения 141,0 кэВ. Обработка результатов планарной сцинтиграфии осуществлялась стандартными приемами. ОФЭКТ/КТ выполнялась на гамма-камере с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме «все тело», шагом ротации 6° на полные 360°, экспозицией на одну проекцию 25 с, матрицей 256.256, напряжением трубки 120–140 кВ, силой тока 80–400 mAs, толщиной среза 3,75 мм с реконструкцией 1,25 мм, шагом стола 1 мм. Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и коронарных томографических срезов осуществлялась с использованием итерационного алгоритма и встроенных средств рабочей станции Xeleris version 4.0.

*Артериально-стимулированный венозный забор крови.* После пункции бедренной вены по обычной методике катетер проводился в нижнюю полую вену, а затем устанавливался в правую печеночную вену. Далее пунктировалась бедренная артерия и катетер через аорту вводился в чревный ствол, затем в верхнюю брыжеечную артерию. Далее выполнялась целиакография и



верхняя мезентерикография. Для селективной стимуляции различных отделов ПЖ катетер в произвольном порядке проводился в следующие точки: правую печеночную и желудочно-двенадцатиперстную артерии, проксимальный и дистальный отделы селезеночной и верхнюю брыжеечную артерии. Для проведения исследования 2,0 мл 10% раствора глюконата кальция разводили в 23 мл физиологического раствора, при стимуляции вводили в артерию болюсно по 5 мл, что составляет 3,6 мг кальция в болюсе. Забор крови из правой печеночной вены осуществлялся через 1, 2 и 3 мин.

*Абдоминальное УЗИ ПЖ с КУ* выполнялось после абдоминального УЗИ ПЖ без КУ. Для получения контрастного вещества к содержимому флакона препарата Соновью добавляли 5 мл растворителя, флакон энергично встряхивали в течение нескольких секунд до тех пор, пока лиофилизат полностью не растворялся. Суспензию в необходимом объеме набирали шприцем. В случае выявления О при исследовании без КУ на экран аппарата выводилось изображение с наилучшей визуализацией ИПО. Пациенту через кубитальный катетер с интервалом 10 мин вводилась суспензия двумя болюсами по 2–2,4 мл. Одновременно с началом введения включались таймер и видеозапись на жесткий диск. Время начала КУ определялось моментом введения контрастного препарата в вену. После каждого болюса вводилось 5 мл физиологического раствора и пациентам рекомендовалось задержать дыхание на вдохе на 20–25 с (ранняя фаза контрастирования). Поздняя фаза КУ длилась 2–3 мин. Головка и прилегающая зона тела ПЖ оценивались в раннюю артериальную фазу после введения первого болюса, остальная часть – в раннюю артериальную фазу после введения второго болюса.

*Абдоминальное УЗИ с технологией мультимодальной визуализации.* Изображения КТ и/или МРТ на электронном носителе импортировались в ультразвуковой сканер с модулем виртуальной навигации. Магнитная приставка находилась рядом с пациентом. В ультразвуковые датчики устанавливались магнитные метки. Затем выполнялась топографическая синхронизация полученных изображений с ультразвуковыми изображениями путем установления референсных точек с использованием анатомических ориентиров. Далее проводилось абдоминальное УЗИ в реальном времени, при этом изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводило на экран соответствующий срез КТ и/или МРТ.

*Выявление пероральных сахароснижающих препаратов в крови* осуществлялось методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, Германия). Образцы сыворотки крови готовили методом жидкостной экстракции с высаливанием. Хроматографическое разделение компонентов проводили на колонке Assiscore PFP 2,1 x 50 мм, 2,6 мкм диаметр частиц (Thermo Scientific, США). В качестве элюентов были

применены ацетонитрил (Honeywell, for LC-MS, Германия) и деионизированная вода (MilliQ Advantage A10, Millipore, Германия). Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), совмещенного с информационно-зависимым мониторингом, который был реализован на линейной ионной ловушке. Для ионизации использовали источник химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) в режиме положительных ионов. MRM-переходы подбирали для каждого компонента индивидуально путем ввода стандартного образца в хроматографическом потоке непосредственно в источник ионизации и последовательного варьирования параметров фрагментации. Для каждого компонента регистрировали по два MRM-перехода. Крит. идентичности субстанции из образца пациента с субстанцией в образце контроля считается совпадение времен удерживания в пределах 0,2 мин, соотношение площадей под хроматографическими пиками по двум MRM-переходам для определяемой субстанции, а также совпадение спектров фрагментных ионов для компонента образца и контроля. Управление анализом, сбор и обработку данных проводили с использованием программного пакета Analyst 1.6.3 (AB Sciex, Канада).

*Тест со смешанной пищей и пролонгированный пероральный глюкозотолерантный тест.* ТСП проводился согласно рекомендациям ЕС, после ночного голодания (в течение 8–14 ч, в некоторых случаях сокращенного, в связи с частыми гипогликемиями) на фоне нормогликемии и отмены медикаментов, назначенных не по жизненным показаниям. В ходе исследования проводился забор крови из вены для исследования глюкозы исходно, и далее – каждые 30 мин после перорального приема жидкой пищевой смеси, содержащей 36,8 г углеводов, 12 г белков, 11,6 г жиров (калорийность – 300 ккал), до достижения 5 ч, если гипогликемия в венозной крови не регистрировалась ранее. Исследование инсулина и Сп проводилось однократно в образце с диагностированной гипогликемией. пПГТТ проводился идентично ТСП (вместо пищевой смеси пациент принимал раствор Декстрозы).

*Типирование генов системы Human Leukocyte Antigen II класса (DRB1, DQA1, DQB1) низкого разрешения* проводили с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО ДНК-Технология) и наборов НПО ДНК-Технология методом ПЦР в режиме реального времени согласно инструкциям производителя. В качестве ассоциированного с ИАС рассматривался следующий генотип: гаплотип DR4, а также комбинация аллелей DRB1\*04, DQA1\*03:01, DQB1\*03:01/\*03:02.

*Исследование HgA.* Забор крови проводили в утренние часы, через 8–12 ч голодания или после сокращенного периода голодания в случае частых эпизодов гипогликемий, когда их профилактика достигалась за счет частого питания. Исследование проводили в сыворотке

иммуноферментным методом (Diasource, Бельгия, кат. номер КАРЕРКТ812) согласно инструкции к набору. Референсный интервал составлял  $\leq 2$  нмоль/л.

*Патоморфологическое исследование инсулиномы.* На основании медицинской документации проанализированы число, локализация и максимальный размер. Число митозов рассчитывали на 10 полей зрения с объективом 40×/0,65. При наличии нескольких О приводилась характеристика наибольшей. При стандартном ИГХ исследовании определялся индекс Ki67. Стадирование О (Grade) проводилось в соответствии с классификациями AJCC 2010, European Neuroendocrine Tumor Society/WHO 2010.

*Молекулярно-генетическое исследование кастомной панели* проводилось методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.). Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics и российского руководства по интерпретации данных NGS. Анализировались панели, средняя глубина покрытия которых была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием  $> 10x$  — не менее 97%. В одном случае проведено молекулярно-генетическое исследование кастомной панели «Эндом», разработанной в Центре в 2020 г. и выявляющей герминальные варианты мутаций кодирующих областей 377 генов, связанных с эндокринопатиями.

*Исследование циркулирующих маркеров* CART (RadBio Tech, США), ХгВ (Cloud-Clone Corp., США), NESP55 (Cusabio, Китай), AA-NAT (Cloud-Clone Corp., США) и ГПП1 (Mercodia, Швеция) проводилось с помощью измерения оптической плотности на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (PerkinElmer Inc., США). Определение мелатонина проводили методом ВЭЖХ-МС/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1290 InfinityII (Agilent Technologies, Германия) и tandemном масс-спектрометре ABSciexQTrap 5500 (ABSciex, Сингапур).

*Расширенное ИГХ исследование* проводилось на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия) на иммуногистостейнере LeicaBond III (Германия). Все препараты отсканированы на системе LeicaAT2 (Германия). С целью оценки специфичности взаимодействия АТ с тканевыми антигенами использовали контрольные

образцы: ткани надпочечника (для CART, ХгВ, NESP55), щитовидной железы (для MTNR1a<sup>1</sup>, MTNR1b, TPD52), ПЖ (для рецепторов к ГПП1), гипофиза (для ХгВ), предстательной железы (для TPD52). Интенсивность окрашивания описывали в соответствии со следующей системой: 0 баллов при отсутствии иммунореактивности, 1 балл при слабоположительной реакции, 2 балла при умеренно положительной реакции, 3 балла при выраженной положительной реакции иммуноокрашивания.

*Немедикаментозная профилактика гипогликемии (диетотерапия).* Назначалось углеводсодержащее питание каждые 3 ч за исключением периода сна (9 ч) с включением в каждый прием пищи 40 г углеводов для женщин и 50 г углеводов для мужчин в виде хлебобулочных и/или макаронных изделий из муки грубого помола и/или каш из необработанной крупы и/или картофеля без длительной обработки и/или фруктов/сухофруктов.

*Анализ медицинской документации.* Изучение случаев НДГ проводилось на основе анализа историй болезни (в том числе электронных) после или в ходе госпитализации пациентов; медицинской документации пациентов из заседаний врачебных комиссий по госпитализации, амбулаторных консультаций базы Центра в системах MEDIALOG (01.2008–09.2015) и qMS (09.2015–12.2022). Анализ амбулаторных консультаций в период 09.2006–09.2015 осуществлялся только из личного архива, поскольку вся медицинская амбулаторная документация Центра в этот период была малодоступна. Поисковые запросы по диагнозам осуществлялись по следующим кодам международной классификации болезней десятого пересмотра: C25, D13.6, D13.7, D35.8, E15, E16.1, E16.2, E31.1, E31.8, K86.2, K86.3, K86.8, K86.9, K91.1. Также, осуществлялся поиск пациентов с гипогликемией (< 3 ммоль/л) по результатам лабораторных исследований из базы qMS в период 09.2015–12.2022. Далее анализировалась медицинская документация этих пациентов. Обращаемость в Центр рассчитывалась из числа обследованных как стационарно, так и амбулаторно. Также для расчёта обращаемости включались пациенты, обратившиеся в Центр по различным источникам, указанным выше, либо с уже установленной НДГ, но не прошедшие обследование для уточнения ее причины, либо с подозрением на НДГ, но не прошедшие обследование для уточнения наличия НДГ. Обращаемость рассчитывалась только с 2016 по 2022 г. На основании результатов проведенного поиска создана база данных пациентов с НДГ.

*Установление диагноза НДГ и инсулиномы.* Диагноз НДГ устанавливался в соответствии с крит. клинических рекомендаций ES по НДГ, манифестная гипогликемия констатировалась при достижении уровня глюкозы в венозной крови < 3 ммоль/л; гиперинсулинемический вариант

---

<sup>1</sup> Экспрессия MTNR1a не подтверждена на контрольных образцах, дальнейшие исследования с данным маркером не проводились.

НДГ при уровне Сп  $\geq 0,6$  нг/мл, а инсулина  $\geq 3$  мкЕд/мл; гипoinsулинемический вариант при уровне Сп  $< 0,6$  нг/мл, а инсулина  $< 3$  мкЕд/мл. Забор крови производился на фоне манифестной гипогликемии в ходе ПГ или при спонтанной гипогликемии. Диагноз ИПО устанавливался в соответствии с крит. клинических рекомендаций ЕС по НДГ и российских клинических рекомендаций по нейроэндокринным О на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии и подтверждения наличия О ПЖ при помощи как минимум двух инструментальных методов диагностики. В качестве методов первого ряда применялись: КТ с КУ и/или МРТ (при необходимости с КУ) и/или УЗИ органов брюшной полости.

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения: StatXact v.8 (Cytel Studio, Inc., США), Statistica 10 (StatSoft Inc., США) и STATISTICA v. 13 (TIBCO Inc., США). Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал, а также в некоторых случаях минимальное и максимальное значения (Me [Q1; Q3], (min, max)). Распределения качественных признаков представлены абсолютными и относительными частотами. Доверительные интервалы для относительных частот вычислялись методом Клоппера – Пирсона. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся крит. Манна – Уитни (U-тест); трех и более независимых выборок – крит. Краскела – Уоллиса; качественных признаков – тест хи-квадрат и хи-квадрат с поправкой Йейтса, в случае наличия равных нулю наблюдаемых частот – точный двусторонний крит. Фишера (ТКФ<sub>2</sub>), а также крит. Фримана – Холтона (<http://vassarstats.net/>). Для сравнения связанных гр. по количественным признакам применялся крит. Вилкоксона. Для выявления связи между количественными параметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена. 95% ДИ для чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности отрицательного и положительного результатов (NPV и PPV), точности (Ac) рассчитывались с использованием интернет-калькулятора <https://statpages.info/confint.html>. Для оценки согласованности заключений использовали оценку коэффициента каппа (Kappa) (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>). ROC-анализ осуществлялся при помощи программного обеспечения Microsoft Excel XLSTAT (Addinsoft, США, 2022). Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05, выполнялась его коррекция на множественную проверку гипотез с использованием поправки Бонферрони. Статистическая тенденция определялась при значениях уровня значимости в интервале от скорректированного порогового уровня значимости до 0,05.

### Источники финансирования

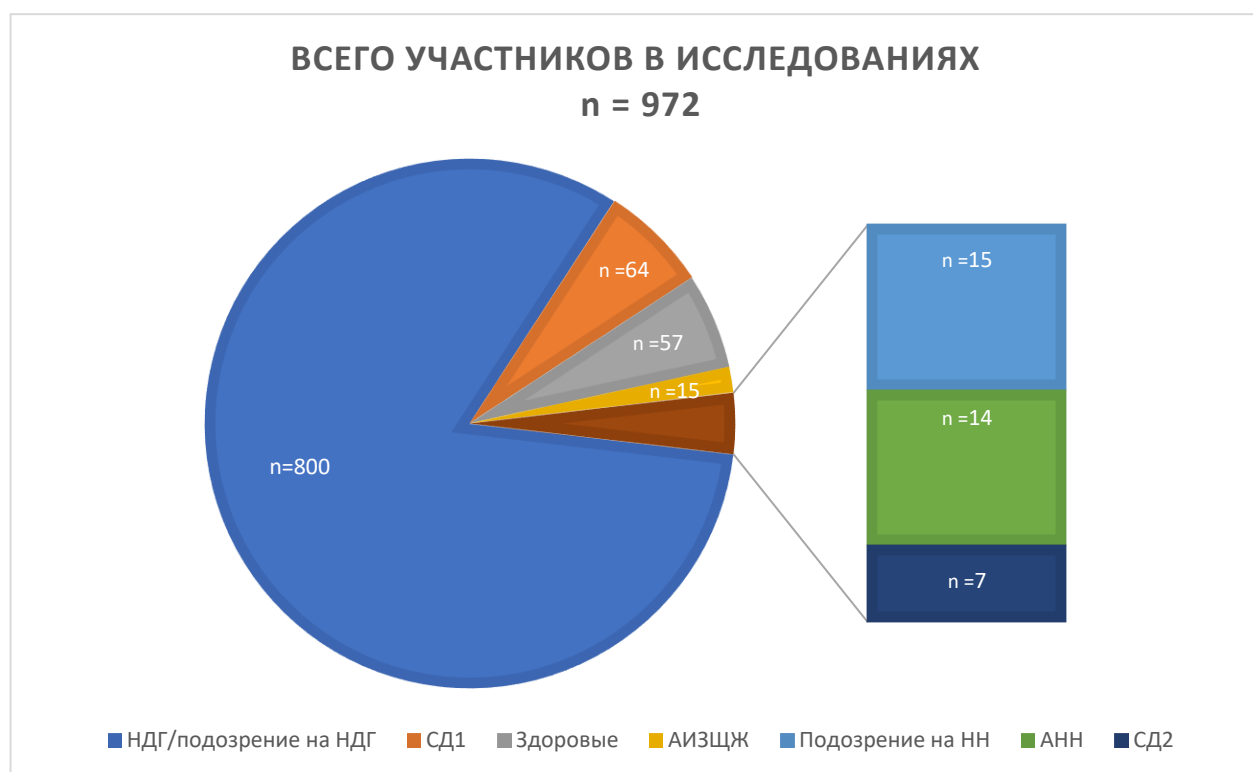
Гранты Российского научного фонда № 17-75-30035, Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашения № 075-15-2020-899; № 075-15-2022-310), государственные задания № АААА-А18-118051590057-2, № 123021300096-3, протоколы клинической апробации № 2018-4-12, № 2019-15-10.

### Этическая экспертиза

Работа одобрена Локальным этическим комитетом Центра (протокол № 1 от 27.01.2016). Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В общей сложности в исследованиях участвовали 972 пациента (**Рисунок 1**).



**Рисунок 1** – Число участников в исследованиях. НДГ – недиабетическая гипогликемия, СД1 – сахарный диабет 1 типа, АИЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы, НН – надпочечниковая недостаточность, АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, СД2 – сахарный диабет 2 типа

## 2.1. Лабораторная диагностика

**2.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.** *Влияние условий забора крови на эффективность пробы с голоданием.* НДГ подтверждена у 128 (69%) пациентов. Время от начала ПГ до развития вегетативных симптомов составило 18 [7,5; 23], (1, 49) ч, а НГП – 39 [23; 46], (3, 67) ч,  $p < 0,001$ . У 110 пациентов с уточненной НДГ частота тяжелых осложнений в ходе ПГ до развития НГП симптомов составила 20% (13%; 29%) ( $n = 22$ ), а до развития вегетативных симптомов – 0% (0%; 3%) ( $n = 0$ ). Влияние условий забора венозной крови при завершении ПГ на ее эффективность представлено в **Таблице 1**.

Для сравнения диагностических показателей инсулина и Сп в установлении варианта НДГ (гипер- или гипоинсулинемический), взятых на фоне НГП и вегетативных симптомов при венозной гликемии  $\leq 2,9$  ммоль/л с забором крови у одного пациента, проанализировано 104 образца крови 52 пациентов. Как на фоне вегетативных, так и на фоне НГП симптомов у 100% пациентов показатели оставались в одном диагностическом поле (гипер- или гипоинсулинемическом). Также проанализировано 78 образцов крови, взятых на фоне венозной гликемии  $\leq 2,2$  ммоль/л при развитии НГП симптомов и без симптомов, от 39 пациентов. Как без симптомов, так и на фоне НГП симптомов у 100% пациентов показатели оставались в одном диагностическом поле.

*Оценка степени отклонения показателей капиллярной крови от венозной.* Проанализированы 324 образца венозной крови с исследованием глюкозы, измеренной в лаборатории, и капиллярной крови по данным ГМ при одновременном заборе. Отклонение показателя капиллярной крови от венозной составило -0,1 [-0,3; 0,2], (-0,6, 1,4) ммоль/л, т.е. ГМ занижает показатель гликемии на 0,1 ммоль/л.

*Валидация метода диагностики НДГ в ходе пробы с голоданием по новым критериям.* НДГ подтверждена у 131 пациента. Длительность ПГ составила 21 [16; 25], (1, 31) ч, частота тяжелых осложнений до развития вегетативных симптомов – 1% (0%; 4%) ( $n = 1$ ). Se метода диагностики НДГ при завершении ПГ по новым крит. составила 100% (97%; 100%), PPV 98% (94%; 100%).

**Таблица 1** – Влияние условий забора венозной крови при завершении пробы с голоданием на ее эффективность

Условие	Se % (95% ДИ)	Sp % (95% ДИ)	PPV % (95% ДИ)	NPV % (95% ДИ)	Ac % (95% ДИ)
ГК $\leq$ 2,2 ммоль/л, НГП (n = 110)	61% (51%; 70%)	100% (40%; 100%)	100% (96%; 100%)	9% (2%; 20%)	62% (53%; 71%)
ГК $\leq$ 2,5 ммоль/л, НГП (n = 110)	83% (74%; 89%)	100% (41%; 100%)	100% (97%; 100%)	17% (5%; 39%)	83% (75%; 90%)
ГК $\leq$ 2,9 ммоль/л, НГП (n = 110)	100% (97%; 100%)	-	97% (92%; 99%)	-	-
ГК $\leq$ 2,2 ммоль/л, Вег (n = 110)	19% (12%; 28%)	100% (41%; 100%)	100% (89%; 100%)	4% (1%; 11%)	22% (15%; 31%)
ГК $\leq$ 2,5 ммоль/л, Вег (n = 110)	40% (31%; 50%)	100% (40%; 100%)	100% (95%; 100%)	6% (2%; 14%)	42% (33%; 52%)
ГК $\leq$ 2,9 ммоль/л, Вег (n = 110)	100% (97%; 100%)	-	96% (91%; 99%)	-	-
ГК $\leq$ 2,2 ммоль/л, без симптомов <sup>2</sup> (n = 57)	100% (93%; 100%)	-	93% (83%; 98%)	-	-
Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; Ac – точность; ДИ – доверительный интервал; ГК – уровень глюкозы; НГП – нейрогликопенические симптомы; Вег – вегетативные симптомы					

**2.1.2. Исследование  $\beta$ -гидроксibuтирата.** Участники разделены на гр.: с гиперинсулинемической НДГ (n = 98; гр. 1) и с гипоинсулинемической НДГ /отсутствием НДГ<sup>3</sup> (n = 56; гр. 2). При сравнении уровня БГБ на фоне завершения ПГ получены значимые различия между гр. 1 (0,2 [0,1; 0,3], (0,0, 4,4) ммоль/л) и 2 (4,8 [3,5; 5,6], (0,8, 7,4) ммоль/л). По данным ROC-анализа, исследование БГБ для диагностики гиперинсулинемического варианта НДГ характеризуется отличным качеством модели с максимальной диагностической Ac (97% (93%;

<sup>2</sup> Симптомы возникали на фоне гликемии < 2,2 ммоль/л. При гликемии  $\geq$  2,2 ммоль/л у пациентов симптомов не было.

<sup>3</sup> У большинства условно здоровых пациентов (без НДГ) уровень инсулина на фоне длительного голодания супрессируется с развитием кетоза.



99%)) при отрезной точке  $\leq 1,4$  ммоль/л. 49 пациентам БГБ исследован каждые 6 ч с самого начала ПГ – диагностически значимый ( $> 1,4$  ммоль/л) прирост зарегистрирован начиная с 24 ч голодания.

**2.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение субстанций пероральных сахароснижающих препаратов.** При исследовании образцов крови пациентов с СД 2 типа (гр. 1) в 100% случаев подтвержден прием препарата, который получал больной:  $n = 1$  – глибенкламид,  $n = 1$  – гликвидон,  $n = 1$  – гликлазид,  $n = 1$  – глимепирид,  $n = 1$  – глипизид,  $n = 1$  – натеглинид и  $n = 1$  – репаглинид. В гр. здоровых (гр. 2) иПССП не выявлены.

У 38 пациентов с подозрением на НДГ выявлена гипoinsулинемическая гипогликемия (исключены). У оставшихся 78 пациентов выполнены КТ с КУ и/или МРТ и/или УЗИ органов брюшной полости для поиска ИПО. У 11 пациентов диагностирована НДГ неясного генеза (гр. 3), а у 67 пациентов – ИПО (гр. 4). В гр. 4 иПССП не выявлены. Идентифицированы глибенкламид и гликлазид в образцах крови 5 пациентов гр. 3.

У 6 пациентов гр. 3, у которых не выявлены иПССП, продолжены обследования и установлена неартифициальная причина НДГ. Se ВЭЖХ-МС/МС в выявлении иПССП составила 100% (74%; 100%), Sp 100% (95%; 100%).

**2.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение препаратов аналогов инсулина.** Сравнительная оценка определения эндогенного инсулина методами ХМ и ЭХ. Включено 20 пациентов с гипoinsулинемической НДГ (9 с неясным генезом (гр. 1а), 11 с идентифицированной причиной (гр. 1б)) и 68 пациентов с гиперинсулинемической НДГ уточненного генеза (гр. 1с). В гр. 1а уровень И-ХМ (1,40 [0,90; 45,00]; (0,80, 89,90) мкЕд/мл) значимо не отличался от И-ЭХ (1,46 [1,03; 1,52], (0,20, 2,20) мкЕд/мл)),  $p = 0,374$ ; между данными показателями выявлена значимая умеренная положительная корреляция ( $r = 0,678$ ,  $p = 0,045$ ). В гр. 1б уровень И-ХМ (0,80 [0,48; 1,60]; (0,10, 1,60) мкЕд/мл) значимо отличался от И-ЭХ (0,84 [0,59; 1,57], (0,20, 2,10) мкЕд/мл) и был на 5% выше,  $p = 0,007$ ; между данными показателями выявлена значимая сильная положительная корреляция ( $r = 0,961$ ,  $p < 0,001$ ). В гр. 1с уровень И-ХМ (19,20 [9,85; 33,30]; (2,90, 300,00) мкЕд/мл) значимо отличался от И-ЭХ, который на 35% был выше (29,51 [16,06; 47,88], (3,63, 387,30) мкЕд/мл)),  $p < 0,001$ ; между данными показателями выявлена значимая сильная положительная корреляция ( $r = 0,851$ ,  $p < 0,001$ ). У 79 пациентов гр. 1б и 1с уровень И-ЭХ (25,2 [9,9; 41,9], (0,2, 387,3) мкЕд/мл) значимо ( $p < 0,001$ ) превышал И-ХМ (15,9 [5,8; 30,6], (0,1, 300,0) мкЕд/мл) на 37%. Более высокие уровни И-ЭХ, чем И-ХМ определялись у большинства пациентов –  $n = 70$  (89%).

*Определение АИ методами ХМ и ЭХ.* В гр. 2а уровень И-ХМ (35,90 [15,50; 146,10]; (6,50, 300,00) мкЕд/мл) значимо отличался от показателя И-ЭХ (0,85 [0,20; 3,00], (0,10, 7,70) мкЕд/мл),

$p < 0,001$ . При разделении пациентов на гр. в соответствии с принимаемым препаратом, также получены значимые отличия (гларгин:  $p < 0,001$ ; детемир:  $p = 0,001$ ; деглудек:  $p < 0,001$ ). Показатели Se методов ХМ и ЭХ в определении АИ (сверх-)/длительного действия представлены в Таблице 2.

**Таблица 2** – Чувствительность метода детекции аналогов инсулина (сверх-)/длительного действия при помощи методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

Аналоги инсулина	ХМ / Se % (95% ДИ)	ЭХ/ Se % (95% ДИ)	p*
Аналоги инсулина (сверх-) / длительного действия	100% (93%; 100%)	24% (13%; 37%)	$< 0,001$
Гларгин	100% (87%; 100%)	46% (27%; 67%)	$< 0,001$
Детемир	100% (63%; 100%)	0% (0%; 37%)	$< 0,001$
Деглудек	100% (81%; 100%)	0% (0%; 20%)	$< 0,001$
Se – чувствительность; ДИ – доверительный интервал; ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ЭХ – электрохемилюминесценция; * Тест хи-квадрат, пороговый $p_0 = 0,013$ после применения поправки Бонферрони: 4 сравнения			

При дополнительном анализе и сравнении пациентов, получавших гларгин, с истинноположительными и ложноотрицательными результатами, по дозе инсулина, времени его введения до забора крови, продолжительности заболевания или концентрации применяемого препарата (100 Ед/мл или 300 Ед/мл) значимых отличий не обнаружено.

В гр. 2b уровень И-ХМ превышал 3 мкЕд/мл в 100% случаев и в 100% случаев определялся сниженный уровень И-ЭХ ( $< 3$  мкЕд/мл). Уровень И-ХМ (18,00 [9,60; 19,50]; (5,70, 32,90) мкЕд/мл), значимо отличался от И-ЭХ (0,20 [0,20; 0,20], (0,20, 0,60) мкЕд/мл),  $p = 0,001$ . Se выявления аспарта методом ХМ составила 100% (75%; 100%) и значимо превышала аналогичный показатель метода ЭХ (0% (0%; 25%)),  $p < 0,001$ .

В гр. 2с при введении человеческого инсулина актрапид на фоне гипогликемии методом ЭХ в 100% случаев определялась гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия по данным ЭХ на фоне гипогликемии определялась и в некоторых образцах после введения АИ (20%): аспарта у 2 пациентов, лизпро у 1 и глулизина у 1 пациента. При анализе всех пациентов, которым вводился глулизин, начиная с 60 мин, гиперинсулинемия на фоне гипогликемии не определялась. Таким образом, в гр. 2а–2с, наличие гиперинсулинемии (до 12,67 мкЕд/мл) по данным метода ЭХ определялось после введения АИ в 15% образцов: гларгин ( $n = 12$ ), аспарт ( $n = 2$ ), лизпро ( $n = 3$ )

и глюлизин ( $n = 2$ ). Se ХМ в выявлении АИ составила 93% (87%; 97%), а ЭХ 15% (9%; 22%),  $p < 0,001$ .

*Разработка метода диагностики искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина и его валидация.* Для определения дополнительного крит., устанавливающего факт введения АИ, предположено, что соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ может являться наиболее подходящим для этого. Для подтверждения этой гипотезы проведена оценка гиперинсулинемических<sup>4</sup> показателей И-ХМ на фоне гипогликемии у пациентов гр. 2с (57 образцов; гр. 2с<sub>1</sub>), которым вводились ультракороткие АИ (46,00 [17,00; 100,60], (4,30, 350,00) мкЕд/мл) и соответствующих им показателей метода ЭХ (1,20 [0,60; 2,10], (0,10, 12,67) мкЕд/мл). Соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ составило 39,50 [17,42; 50,30], (2,22, 1113,33).

В качестве гр. контроля проанализированы пациенты с гипоинсулинемическим И-ЭХ, которым не вводились АИ (гр. 1b), у которых соотношение И-ХМ к И-ЭХ составило 0,84 [0,76; 1,00], (0,50, 1,00) и значимо отличалось от соответствующего показателя гр. 2с<sub>1</sub> ( $p < 0,001$ ). При ROC-анализе диагностически значимый показатель соотношения И-ХМ к И-ЭХ, при котором введение АИ не вызывает сомнений, составил  $\geq 2,2$ . Se и Sp в данной отрезной точке составили 100% (92%; 100%) и 100% (70%; 100%) соответственно, площадь под ROC-кривой 100% (100%; 100%) – отличное качество модели.

Полученный нами крит. позволяет определять введение АИ ультракороткого действия у пациентов с гипогликемией. Несмотря на отсутствие возможности оценить результаты определения АИ (сверх-)/длительного действия на фоне гипогликемии, мы повторили вышеописанные расчёты с включением образцов пациентов гр. 2а на фоне нормогликемии, у которых соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ составило 76,00 [6,20; 522,50], (2,49, 1441,00). После объединения с гр. 2с<sub>1</sub> (108 образцов; гр. 3) показатели И-ХМ составили 44,85 [15,85; 128,15], (4,30, 350,00) мкЕд/мл, соответствующие им показатели И-ЭХ 1,05 [0,30; 2,55], (0,10, 12,67) мкЕд/мл, соотношение И-ХМ к И-ЭХ 44,98 [14,02; 137,25], (2,22, 1441,00). При ROC-анализе с включением пациентов сравнительной гр. 1b соотношение И-ХМ к И-ЭХ также составило  $\geq 2,2$  с Se и Sp 100% (96%; 100%) и 100% (70%; 100%) соответственно; площадь под ROC-кривой составила 100% (100%; 100%) – отличное качество модели.

При применении метода выявления АИ с помощью соотношения И-ХМ к И-ЭХ (пороговое значение  $\geq 2,2$ ) идентифицирован экзогенный инсулин у 44% пациентов гр. 1а ( $n = 4$ , гр. 1а<sub>1</sub>), соотношение И-ХМ к И-ЭХ составило 38,77 [33,14; 107,68], (29,61, 174,50). У прочих

<sup>4</sup> На этапе 2 показано, что гипоинсулинемия при определении И-ХМ неинформативна и требует проведения ВЭЖХ-МС/МС.

участников гр. 1a ( $n = 5$ , гр. 1a<sub>2</sub><sup>5</sup>) соотношение И-ХМ к И-ЭХ было  $< 2,2$ . Ложноположительный результат не получен ни у одного пациента из гр. 1b, соотношение И-ХМ к И-ЭХ также было  $< 2,2$ .

Для расчета операционных характеристик метода диагностики АрГ/АИ с помощью соотношения И-ХМ к И-ЭХ (пороговое значение  $\geq 2,2$ ), сформированы новые гр. пациентов с НДГ: пациенты, которые/м вводили инсулин (гр. 2с за исключением пациентов, которым вводили актрапид (66 образцов) и гр. 1a<sub>1</sub> ( $n = 4$ )) и пациенты с гипoinsулинемической НДГ которые не вводили инсулин (гр. 1b ( $n = 11$ ))<sup>6</sup>. Показатели Se, Sp, PPV, NPV и Ac метода диагностики АрГ/АИ оказались следующими: 90%, (80%; 96%), 100%, (72%; 100%), 100%, (95%; 100%), 61%, (36%; 83%), 91%, (83%; 96%) соответственно.

**2.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома.** Пациентам с подозрением на НДГ проведена ПГ: у 53 (14%) диагностирована гипoinsулинемическая НДГ (исключены), у 117 (31%) нормогликемия (гр. 1), у 206 (55%) гиперинсулинемическая НДГ (гр. 2). Пациентам гр.2 проведено визуализирующее исследование с целью диагностики ИПО (диагностирована у 166 (81%) пациентов – гр. 2a). 9 пациентов с АрГ исключены. У остальных диагностирована НДГ другого генеза ( $n = 31$ ; гр. 2b). В гр. 1 повышение АТ-И выявлено в 20% случаев, в гр. 2 – в 5%. При ТСП пациентам с повышенными АТ-И гипогликемия зарегистрирована в 11 случаях ( $n = 6$  из гр. 2b и  $n = 5$  из гр. 1), на основании чего диагностирован ИАС. Пациентам с отрицательным ТСП проведён пПГТТ. Гипогликемия зарегистрирована в 16 случаях, из них у 15 пациентов из гр. 1 (в данной когорте диагностирован ИАС), и у одного пациента с ИПО. Таким образом диагностировано 26 случаев ИАС (гр. 3): возраст 60 [55; 67], (27, 72) лет, из них 21 женщина (81%). Уровень АТ-И при ИАС составил 52,1 [39,0; 100,0], (21,3, 175,9) Ед/мл, инсулина – 866,5 [272,3; 1000,0], (143,1, 1000,0) мкЕд/мл, соотношения инсулина к Сп – 80,0 [66,1; 131,6], (29,1, 249,4). Все пациенты с ИАС, за исключением одного с гемобластозом, принимали серосодержащие медикаменты. У всех пациентов с ИАС диагностирована ППГ, при этом в 77% случаев ( $n = 20$ ) развитие гипогликемии отмечалось исключительно после теста с нагрузкой, однако в 23% случаев ( $n = 6$ ) триггером могло быть и голодание. Операционные характеристики ТСП и пПГТТ при ИАС представлены в **Таблице 3**.

<sup>5</sup> Пациенты гр. 1a<sub>2</sub> направлены далее на генетическое исследование.

<sup>6</sup> Гр. 1a<sub>2</sub> исключена, поскольку диагноз не был установлен.

**Таблица 3** – Операционные характеристики теста со смешанной пищей и пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста при инсулиновом аутоиммунном синдроме (n = 26)

Операционные характеристики	ТСП	пПГТТ
Чувствительность, % (95% ДИ)	42% (25%; 60%)	100% (87%; 100%)
Специфичность, % (95% ДИ)	90% (78%; 97%)	87% (69%; 96%)
PPV, % (95% ДИ)	79% (52%; 94%)	87% (69%; 96%)
NPV, % (95% ДИ)	64% (56%; 69%)	100% (88%; 100%)
Точность, % (95% ДИ)	68% (55%; 76%)	93% (83%; 98%)
ДИ – доверительный интервал; PPV – прогностическая ценность положительного результата, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; ТСП – тест со смешанной пищей; пПГТТ – пролонгированный пероральный глюкозотолерантный тест		

Проведен сравнительный анализ гормональных и иммунологических показателей (АТ-И, инсулин, Сп и соотношение инсулина к Сп) при заборе крови после ночного голодания. Качество всех моделей для перечисленных показателей в дифференциальной диагностике ИАС и ИПО – отличное, для Сп – очень хорошее. Таким образом, диагностическими крит., позволяющими дифференцировать ИАС от ИПО являются лабораторные показатели после ночного голодания: АТ-И  $\geq 21,3$  Ед/мл, инсулин  $\geq 143,1$  мкЕд/мл, Сп  $\geq 4,0$  нг/мл и соотношение инсулина к Сп  $\geq 29,1$ .

*Типирование генов системы Human Leukocyte Antigens II класса в диагностике ИАС.* Результаты типирования генов HLA у пациентов с ИАС (гр. 3), АИЗ (гр. 4) и здоровых участников (гр. 5) представлены в **Таблице 4**.

Частота носительства АТ-И у пациентов с DR4 в гр. 3 составила 100%, в гр. 4 – 21% (n = 6), в гр. 5 – 0%,  $p < 0,001$  ( $p_{3-4} < 0,001$ ). У пациентов гр. 4 и 5 с повышенными АТ-И прием серосодержащих препаратов на момент и в течение трех мес. до обследования выявлен в 23% случаев: в 2 и 1 случаях соответственно. Во всех трех случаях серотип DR4 не выявлен.

**Таблица 4** – Клинико-генетическая характеристика пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом, аутоиммунными заболеваниями и здоровых участников (группы 3–5)

Показатель	Группа 3	Группа 4			Группа 5	p**
n	26	49*			50	–
Возраст, лет	60 [55; 67], (27, 72)	34 [26; 46], (18, 69)			52 [42; 66], (18, 89)	< 0,001 (p <sub>4-5</sub> = p <sub>3-4</sub> < 0,001)
Пол (Ж), n (%)	21 (81)	44 (90)			34 (68)	0,028
Аллель DR4, n (%)	26 (100)	29 (59)			15 (30)	< 0,001
		АИЗ ЩЖ n = 15	АНН n = 14	СД1 n = 20		p <sub>3-4</sub> < 0,001 p <sub>3-5</sub> < 0,001 p <sub>4-5</sub> = 0,004
		5 (33)	8 (57)	16 (80)		

n – количество пациентов; Ж – женский пол; АИЗ ЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы; АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; СД1 – сахарный диабет 1-го типа

\* СД1 – 20, АНН – 14, АИЗЩЖ – 15

\*\* Сравнение групп 3, 4 и 5. Для количественных признаков: критерий Краскела – Уоллиса. Для качественных признаков – тест хи-квадрат. Для попарных сравнений количественных признаков: U-критерий Манна – Уитни, качественных признаков – тест хи-квадрат и тест хи-квадрат с поправкой по Йейтсу. Пороговый p<sub>0</sub> = 0,008 (после применения поправки Бонферрони: 6 гипотез)

**2.1.6. Эффективность исследования ХгА в диагностике ИПО.** Концентрация ХгА у пациентов с ИПО составила 0,9 [0,6; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л, без ИПО – 0,7 [0,5; 1,1], (0,1; 2,0) нмоль/л,  $p = 0,045$ . Концентрация ХгА после операции у 74 пациентов с ИПО (0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л) значительно отличалась от показателя до операции (1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л),  $p = 0,024$ . При пороговом значении 2 нмоль/л Se и Sp определения ХгА при ИПО составили 12% (6%; 20%) и 100% (89%; 100%), а PPV и NPV – 100% (69%; 100%) и 30% (28%; 32%).

**2.1.7. Генетические предикторы ИПО.** Разработана панель из 10 генов: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *K-Ras*, *Yin Yang 1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*. У 8 пациентов (25% (11; 43%)) выявлены варианты, не классифицированные как доброкачественные, со следующими частотами: *TSC2* (13% (4%; 29%)); *MEN1* (6% (1%; 21%)); *MLH1* (3% (0%; 16%)); *CDKN2A/P16<sup>INK4A</sup>* (3% (0%; 16%)). Одной пациентке без генетических нарушений при секвенировании панели «Эндом» выявлены не описанные варианты генов (*APC* и *KIF1B*), ассоциированные с различными спорадическими О, в т. ч. с эндокринными, но не с ИПО.

**2.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых.** Разработана панель из 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими гр. заболеваний: врожденный

гиперинсулинизм (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4A*, *HNFA1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); болезни накопления гликогена (*AGL*); другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); митохондриальные нарушения (*DLD*). В гр. 1 у 8 пациентов (47%, (23%; 72%)) выявлено 12 вариантов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами: *AGL* (18% (4%; 43%)), *ETFA* (12% (1%; 36%)), *HMGCL* (6% (0%; 29%)), *ALDOB* (6% (0%; 29%)), *CPT1A* (6% (0%; 29%)), *ABCC8* (6% (0%; 29%)), *ACADM* (6% (0%; 29%)), *FLAD1* (6% (0%; 29%)). В гр. 2 у 5 пациентов (42% (15%; 72%)) выявлено 5 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами: *ABCC8* (17% (2%; 48%)), *HNFA1A* (8% (0%; 38%)), *ETFDH* (8% (0%; 38%)), *MPI* (8% (0%; 38%)).

**2.1.9. Дополнительные циркулирующие и ИГХ маркеры ИПО.** При сравнении значений циркулирующих маркеров до и через 2–12 мес. после операции, а также в гр. с агрессивной ( $n = 23$ ) и неагрессивной ( $n = 18$ ) ИПО значимых различий не выявлено. При расширенных ИГХ исследованиях у 10 пациентов во всех О зафиксирована экспрессия ХгВ (2–3 балла), NESP55 (1–2 балла), TPD52 (1–3 балла), рГПП1 (1–3 балла). CART, MTNR1b и рГПП1 экспрессировались в О и островках Лангерганса, но не в окружающей ткани, экспрессия остальных маркеров обнаруживалась и в окружающей ткани. При поиске взаимосвязи между наличием экспрессии маркера, интенсивностью окрашивания, локализацией экспрессии и агрессивностью ИПО значимого предиктора агрессивной ИПО не выявлено. При сравнительном анализе до- и послеоперационного уровня циркулирующих маркеров у 10 пациентов с экспрессией соответствующего маркера в О изменения не обнаружены.

## 2.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы

**2.2.1. Абдоминальное УЗИ с КУ.** Се УЗИ с КУ в диагностике ИПО составила 96% (78%; 100%), Sp 100% (16%; 100%), PPV 100% (85%; 100%), NPV 67% (9%; 99%), Ac 96% (80%; 100%). Выявлено существенное согласие заключительного диагноза и УЗИ с КУ в диагностике ИПО: индекс Карра 0,779 (0,364; 1,000). Длительность УЗИ с КУ составила 22 [21; 24], (19, 26) мин. Побочных эффектов после введения контрастного вещества не отмечалось ни в одном случае.

**2.2.2. Абдоминальное УЗИ с технологией мультимодальной визуализации.** 6 участникам проводилось совмещение изображений с КТ, 9 – с МРТ, 10 – как с КТ, так и с МРТ. У 1 пациента сопоставить изображения не удалось. С помощью ММ-УЗИ локализация ИПО

уточнена в 96% (80%; 100%) случаев. Длительность сопоставления изображений УЗИ и томографических методов исследования составила 4 [2; 5], (1, 6) мин.

**2.2.3. МРТ без КУ в диагностике ИПО.** Se МРТ без КУ в диагностике ИПО составила 94% (89%; 98%), Sp 98% (90%; 100%), PPV 99% (95%; 100%), NPV 87% (76%; 94%), Ac 95% (91%; 98%). Выявлено отличное согласие заключительного диагноза и МРТ без КУ в диагностике ИПО: индекс Карра 0,886 (0,814; 0,958). Se МРТ без КУ по отношению к КТ с КУ составила 95% (90%; 98%); Sp 79% (68%; 88%); PPV 87% (80%; 93%); NPV 90% (80%; 96%); Ac 88% (82%; 92%). Выявлено существенное согласие МРТ и КТ в диагностике ИПО: индекс Карра 0,750 (0,651; 0,850). С целью поиска томографических и патоморфологических характеристик ИПО, обуславливающих расхождение результатов КТ и МРТ, проведен сравнительный анализ подгр. пациентов с различными сочетаниями результатов этих исследований – значимых отличий не выявлено.

**2.2.4. Сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом.** Se, Sp, PPV, NPV, Ac ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом составили: 54% (33%; 73%); 100% (68%; 100%); 100% (79%, 100%); 43% (22%; 66%); 66% (48%; 81%) соответственно. Выявлено удовлетворительное согласие заключительного диагноза и ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом: индекс Карра 0,375 (0,151; 0,599). Статистических связей выявляемости ИПО с помощью ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом с локализацией и степенью дифференцировки ИПО не обнаружено.

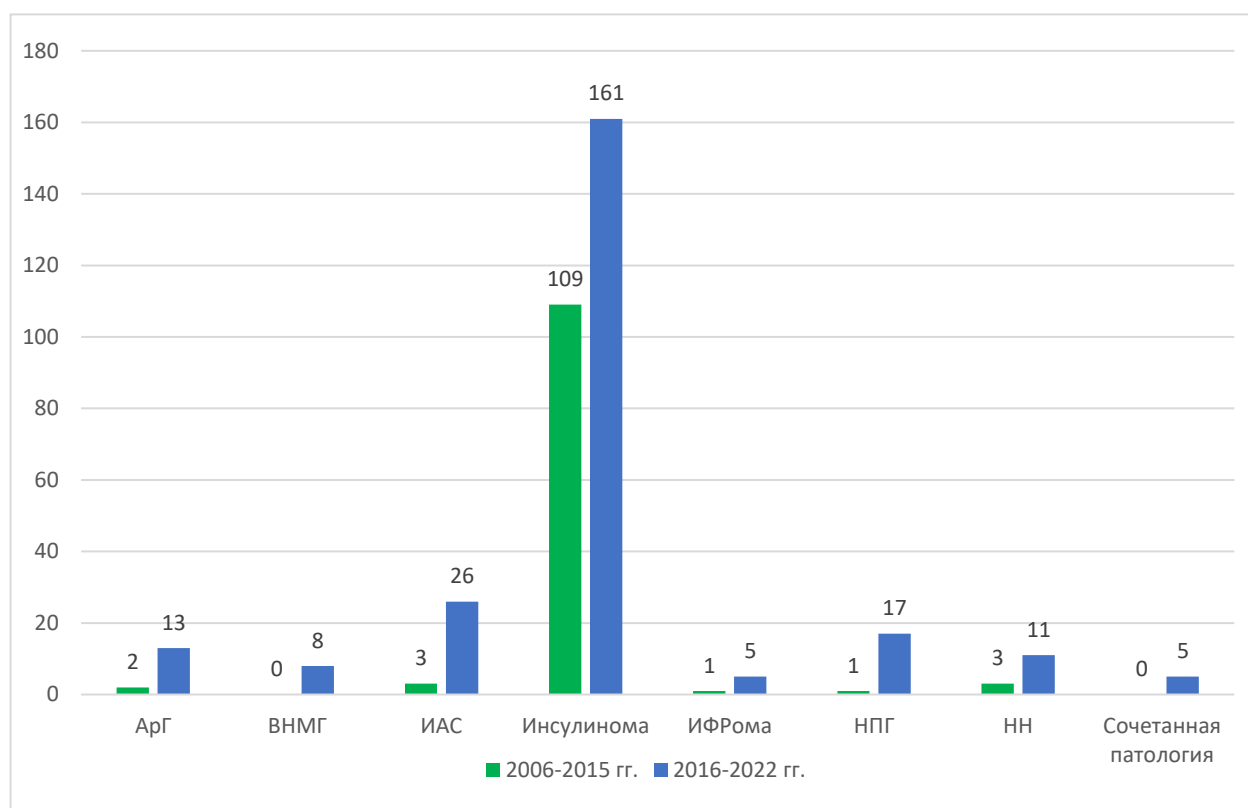
### **2.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии**

Включено 38 пациентов с ИПО, 2 с ИФР-омой. В гр. 1 включено  $n = 8$  пациентов (все с ИПО), в гр. 2 –  $n = 22$  (все с ИПО), в гр. 3 –  $n = 10$  (8 с ИПО, 2 с ИФР-омой). После назначения диетотерапии в гр. 1 ни у одного пациента не зарегистрирована гипогликемия в течение суток. В гр. 2 у 18 % ( $n = 4$ ) пациентов в течение 5,8 [4,2; 6,8], (3,5, 7,0) ч после последнего приема пищи (у всех в период сна) зарегистрирована гипогликемия и назначен лекарственный препарат. В гр. 3 у всех пациентов зарегистрирована гипогликемия в период 2,5 [1,5; 3,0], (0,5, 3,0) ч и назначен лекарственный препарат. На основании полученных результатов предложена классификация течения ГГС: тяжелое при длительности ПГ  $\leq 3$  ч, среднетяжелое при длительности 3–9 ч, легкое при длительности  $\geq 9$  ч.



## 2.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий

**2.4.1. Анализ выборки пациентов с НДГ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.** Из обратившихся в Центр пациентов обследованы  $n = 588$ , включая  $n = 365$  с НДГ уточненного генеза. Наиболее частой причиной НДГ является ИПО (57%), далее идиопатическая НДГ (23%), ИАС (6%), НПГ (4%), АрГ (3%), НН (3%), ВНМГ (2%), ИФР-ома (1%), сочетанная патология (1%). Выявляемость<sup>7</sup> ИПО за период с 2016 г. (**Рисунок 2**) увеличилась в 2 раза, АрГ – в 9 раз, ИАС – в 12 раз, ИФР-омы – в 7 раз, НПГ – в 24 раза, НН – в 5 раз. ВНМГ ранее не диагностировались. Диагностические возможности Центра улучшились на 15%: с установленным диагнозом в 2006–2015 гг. было 119 пациентов (68%), а в 2016–2022 гг. – 246 (83%).



**Рисунок 2** – Динамика выявляемости недиабетической гипогликемии различного генеза в выборке пациентов, обследованных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России в периоды 2006–2015 гг. и 2016–2022 гг. ( $n = 365$ ). АрГ – искусственная гипогликемия, ВНМГ – врожденные нарушения метаболизма глюкозы, ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром, ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобный фактор роста 2, НПГ – неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия, НН – надпочечниковая недостаточность

<sup>7</sup> Рассчитано по среднегодовому показателю выявляемости нозологии за периоды.

Обращаемость с 2016 по 2022 г. увеличилась на 123%, с ежегодным приростом в 2–57%, с небольшим снижением на 13% в 2020 г.

**2.4.2. Анализ распространённости и заболеваемости ИПО в мире, частоты случаев ИПО в различных медучреждениях Российской Федерации.** На основании данных о распространённости и заболеваемости ИПО в отдельных странах, согласно результатам подходящих под крит. включения публикаций, рассчитаны эти показатели для мировой популяции в целом, которые составили: в среднем 16,4 на 1 млн. населения и 0,9 на 1 млн. населения в год соответственно. В РФ, при экстраполяции мировых данных, число больных с ИПО может составлять 1066–2362 и ежегодно диагностироваться 72–173 новых случаев (11,5 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно). В РФ наибольшее число пациентов с ИПО на период анализа (31.12.22) описано в Центре:  $n = 275$ ; 73% женщин, медианный возраст 47 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Чувствительность метода диагностики недиабетической гипогликемии на фоне завершения пробы с голоданием при пороговом значении глюкозы венозной крови  $\leq 2,9$  ммоль/л, капиллярной крови  $\leq 2,8$  ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии или  $\leq 2,1$  ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов достигает 100%, 95% ДИ (97%; 100%). Данные критерии в 100% случаев позволяют правильно идентифицировать гипо- или гиперинсулинемический вариант гипогликемии, значительно сократить число тяжелых осложнений пробы (с 20 до 1%), а также ее длительность (с 39 до 21 часа).
2. Исследование бета-гидроксibuтирата капиллярной крови – высокоэффективный метод дифференциальной диагностики вариантов недиабетической гипогликемии: при отрезной точке  $\leq 1,4$  ммоль/л чувствительность метода составляет 98%, 95% ДИ (94%; 100%), а специфичность 96%, 95% ДИ (90%; 99%). Диагностически значимое повышение бета-гидроксibuтирата зафиксировано через 24 часа голодания.
3. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием обладает высокими диагностическими чувствительностью (100%, 95% ДИ (74%; 100%)) и специфичностью (100%, 95% ДИ (95%; 100%)) в обнаружении пероральных сахароснижающих препаратов глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид в образцах крови пациентов, получающих данные лекарственные препараты.
4. Чувствительность метода хемилюминесценции на микрочастицах (93%, 95% ДИ (87%; 97%)) значительно превышает таковую метода электрохемилюминесценции (15%, 95% ДИ (9%; 22%)) в детекции в образце крови аналогов инсулина. Соотношение инсулина, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах, к инсулину, определенному методом электрохемилюминесценции,  $\leq 2,2$  – высокочувствительный дополнительный метод диагностики искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина (100%, 95% ДИ (96%; 100%)).
5. Для всех пациентов с болезнью Хирата характерны повышение в крови уровня антител к инсулину, постпрандиальная гипогликемия, прием серосодержащего медикамента, аллель DR4 при типировании генов HLA. Чувствительность пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста в диагностике инсулинового аутоиммунного синдрома выше, чем таковая теста со смешанной пищей: 100%, 95% ДИ (87%; 100%) против 42%, 95% ДИ (25%; 60%). Показатели антител к инсулину  $\geq 21,3$  Ед/мл, инсулина  $\geq 143,1$  мкЕд/мл и соотношение

инсулин/С-пептид  $\geq 29,1$  после ночного голодания позволяют дифференцировать с высокой эффективностью инсулиновый аутоиммунный синдром и инсулиному.

6. Исследование хромогранина А показало низкую чувствительность в диагностике инсулиномы – 12%, 95% ДИ (6%; 20%).

7. На основании анализа данных секвенирования разработанной кастомной панели генов (*MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*) доказана относительно частая встречаемость генетически детерминированной инсулиномы (25%, 95% ДИ (11%; 43%)), помимо синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа, в половине случаев – на фоне туберозного склероза (*TSC2*).

8. На основании секвенирования разработанной кастомной панели генов (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*, *AGL*, *ALDOB*, *FBP1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*, *ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*, *DLD*) у пациентов с идиопатической недиабетической гипогликемией доказана относительно частая встречаемость генетических вариантов (47%, 95% ДИ (23%; 72%)), не классифицированных как доброкачественные, которая значимо не отличается ( $p = 0,927$ ) от контрольной группы пациентов с инсулиномой – 42%, 95% ДИ (15%; 72%). В обеих группах клинически значимые варианты выявлены в гене врожденного гиперинсулинизма (*ABCC8*): в 6%, 95% ДИ (0%; 29%) и 8%, 95% ДИ (0%; 38%) случаев соответственно.

9. Циркулирующие биохимические агенты CART, ГПП1, ХгВ, NESP55, мелатонин и AA-NAT не показали связь с агрессивной и неагрессивной инсулиномой. В отличие от иммуногистохимических маркеров TPD52, ХгВ, NESP55 и AA-NAT, экспрессия CART характерна только для опухолевой ткани, а MTNR1b и рГПП1 – как для опухоли, так и для островков Лангерганса; в окружающей опухоль ткани данные маркеры не обнаружены.

10. Ультразвуковое исследование при применении контрастирования или совмещении с томографической модальностью характеризуется высокой чувствительностью для обоих методов: 96%, 95% ДИ (78%; 100%) и 96%, 95% ДИ (80%; 100%) соответственно. Длительность исследований составляет 22 [21; 24] и 4 [2; 5] минуты соответственно.

11. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления как метод визуализации инсулиномы обладает высокими диагностическими чувствительностью (94%, 95% ДИ (89%; 98%)), специфичностью (98%, 95% ДИ (90%; 100%)) и отличным согласием с заключительным диагнозом (индекс Карра 0,886 (95% ДИ (0,814; 0,958))).

12. Точность сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом в диагностике инсулиномы

составила 73%, 95% ДИ (54%; 88%). Статистических связей локализации и степени дифференцировки опухоли с ее выявляемостью с помощью данного метода не обнаружено.

13. Диетотерапия неэффективна в 100% случаев у пациентов с недиабетической гипогликемией тяжелого течения, в 18% случаев у пациентов с недиабетической гипогликемией среднетяжелого течения и эффективна в 100% случаев у пациентов с недиабетической гипогликемией легкого течения.

14. Оптимизация диагностики заболевания позволила улучшить выявляемость недиабетической гипогликемии уточненного генеза на 15%. Расчетная распространенность и заболеваемость инсулиномой в мире составляет в среднем 16,4 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год, а в России – 11,5 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Завершение пробы с длительным голоданием рекомендовано при концентрации капиллярной глюкозы  $\leq 2,8$  ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии или  $\leq 2,1$  ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов. Критерием диагностически значимой гипогликемии является концентрация глюкозы венозной крови  $< 3$  ммоль/л.

2. Исследование бета-гидроксibuтирата капиллярной крови рекомендуется как дополнительный метод дифференциальной диагностики вариантов недиабетической гипогликемии. Гиперинсулинемическая гипогликемия подтверждается при уровне бета-гидроксibuтирата  $\leq 1,4$  ммоль/л. Наиболее оптимальным началом контроля данного показателя в ходе пробы с голоданием является ее продолжительность более 24 часов.

3. Пациентам с гиперинсулинемической гипогликемией при подозрении на искусственную гипогликемию вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов целесообразна детекция субстанций глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизида, натеглинида и репаглинида в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

4. Для диагностики искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина определение инсулинемии на фоне гипогликемии рекомендовано методом хемилюминесценции на микрочастицах. Соотношение инсулина, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах, к инсулину, определенному методом электрохемилюминесценции,  $\geq 2,2$  мкЕд/мл указывает на введение аналогов инсулина и может применяться в сомнительных случаях.

5. С целью диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома пациентам с недиабетической гипогликемией рекомендовано исследование после ночного голодания антител к инсулину, инсулина, С-пептида и соотношения инсулина к С-пептиду. Показатели антител к инсулину  $\geq 21,3$  Ед/мл, инсулина  $\geq 143,1$  мкЕд/мл и соотношения инсулина к С-пептиду  $\geq 29,1$  позволяют диагностировать заболевание без проведения провокационных проб. При сомнительных результатах рекомендовано оценить наличие у пациента постпрандиальной гипогликемии с помощью пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста и/или провести HLA-типирование.
6. Исследование хромогранина А не рекомендовано в качестве метода диагностики инсулиномы.
7. Иммуногистохимические маркеры CART, MTNR1b и рГПП1 представляют первостепенный интерес для дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с инсулиномой.
8. Пациентам с гиперинсулинемической гипогликемией при отсутствии четкой визуализации инсулиномы стандартными визуализирующими методами ультразвуковое исследование рекомендовано дополнить контрастным усилением или провести с применением мультимодальной технологии.
9. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления рекомендована в качестве метода первого ряда наравне с компьютерной томографией с контрастным усилением для визуализации инсулиномы.
10. При отсутствии визуализации или идентичной локализации инсулиномы по данным минимум двух стандартных методов (конвенциональное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием) в качестве дополнительного рекомендуется рассмотреть сцинтиграфию с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектронидом.
11. Пациентам с инсулиномой при отсутствии клинических или генетических данных, относящихся к синдрому множественной эндокринной неоплазии 1 типа, показано рассмотрение вопроса о проведении секвенирования гена *TSC2*.
12. Пациентам с идиопатической гипогликемией рекомендуется рассмотрение вопроса о проведении генетического исследования для скрининга наследственно обусловленных заболеваний обмена глюкозы с помощью панели таргетных генов: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *INS*, *INSR*, *FBP1*, *GCK*, *SLC16A1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*,

*ALDOB, AGL, ACADM, EFTDH, CPT1A, CPT2, ETFA, ETFB, FLAD1, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC25A32, HMGCL, GALT, GALK1, GALE, DLD.*

13. После установления диагноза для всех пациентов с постабсорбтивной недиабетической гипогликемией рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении медикаментозной терапии, учитывая степень тяжести течения заболевания, согласно разработанной классификации.

## СПИСОК РАБОТ С ОСНОВНЫМИ НАУЧНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент № 2732687 Рос. Федерация, МПК A61B 5/00, G01N 33/66, G01N 33/68, G01N 33/74, A61K 31/549, A61K 31/573, A61K 38/31, A61P 3/08. Способ выбора тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии (НДГ): № 2019145352: заявл. 31.12.2019: опубл. 21.09.2020 / Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., **Юкина М.Ю.**, Нуралиева Н.Ф. – 13 с.
2. **Юкина, М.Ю.** Первый опыт применения анализа бета-гидроксibuтирата капиллярной крови в диагностике недиабетических гипогликемий у взрослых / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. 2022 – Т. 19, № 2. – С. 134–141.
3. **Юкина, М.Ю.** ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-Тектротидом в диагностике инсулиномы / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2023. – Т. 20, № 1. – С. 43–48.
4. **Юкина, М.Ю.** Поиск герминальных мутаций при инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2023. – Т. 20, № 4. – С. 338–354.
5. **Юкина, М.Ю.** Инсулинома: анализ распространенности и заболеваемости в мире / **М.Ю. Юкина**, А.Р. Елфимова, Е.А. Трошина [и др.] // Эндокринная хирургия. 2023. – Т. 17, № 2. – С. 4–10.
6. **Юкина, М.Ю.** Поиск новых иммуногистохимических и циркулирующих маркеров инсулиномы / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Л.С. Урсова [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2024. – Т. 70, №6. – С. 15–26.
7. **Юкина, М.Ю.** Диагностика искусственной гипогликемии вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Сахарный диабет. 2024. – Т. 27, № 1. – С. 50–58.
8. **Юкина, М.Ю.** Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых с недиабетической гипогликемией / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2024. – Т. 21, № 2. – С. 136–150.

9. **Юкина, М.Ю.** Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Альманах клинической медицины. 2024. – Т. 52, № 5. – С. 259–268.
10. **Юкина, М.Ю.** МРТ без контрастного усиления — высокоточный метод визуализации инсулиномы / **М.Ю. Юкина**, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Эндокринная хирургия. 2024. – Т. 18, № 3. – С. 24–35.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AA-NAT – арилалкиламин N-ацетилтрансфераза	БГБ – бета-гидроксibuтират
Ac – accuracy/точность	ВНМГ – врожденные нарушения метаболизма глюкозы и секреции инсулина
AUC – area under the curve/площадь под кривой	ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием
CART – кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт	ГГС – гипогликемический синдром
ES – Endocrine Society	ГМ – глюкометр
HLA – Human Leukocyte Antigens	Гр. – группа
MTNR1a – рецептор к мелатонину	Центр – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России
MTNR1b – рецептор к мелатонину	ГПП1 – глюкагоноподобный пептид 1
NESP55 – нейроэндокринный секреторный протеин 55	ДИ – доверительный интервал
NPV – negative predictive value/прогностическая ценность отрицательного результата	ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man	И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции
PPV – positive predictive value/прогностическая ценность положительного результата	И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах
Se – sensitivity/чувствительность	ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром
Sp – specificity/специфичность	ИГХ – иммуногистохимия; иммуногистохимический
TPD52 – опухолевый протеин D52	ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома)
АИ – аналоги инсулина	иПССП – исследуемые пероральные сахароснижающие препараты
АИЗ – аутоиммунные заболевания	
АрГ – искусственная гипогликемия	
АрГ/АИ – искусственная гипогликемия вследствие введения аналогов инсулина	
АрГ/ПССП – искусственная гипогликемия вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов	
АТ – антитело	
АТ-И – антитела к инсулину	

ИФР-ома – опухоль, продуцирующая  
инсулиноподобный фактор роста 2

Крит. – критерий

КТ – компьютерная томография

КУ – контрастное усиление

ММ-УЗИ – мультимодальное

ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

НГП – нейрогликопенический

НДГ – недиабетическая гипогликемия

НН – надпочечниковая недостаточность

НПГ – неинсулиномная панкреатогенная  
гипогликемия

О – опухоль

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная  
компьютерная томография, совмещённая с  
компьютерной томографией

ПГ – проба с голоданием

ПЖ – поджелудочная железа

Подгр. – подгруппа

пПГТТ – пролонгированный пероральный  
глюкозотолерантный тест

ПССП – пероральные сахароснижающие  
препараты

СД – сахарный диабет

СНМ – система непрерывного  
мониторирования

Сп – С-пептид

ТСП – тест со смешанной пищей

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХгА – хромогранин А

ХгВ – хромогранин В