

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
имени академика И.И. Дедова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Юкина Марина Юрьевна

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

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
Трошина Екатерина Анатольевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Общие сведения о недиабетической гипогликемии	18
1.2. Эпидемиология недиабетических гипогликемий	22
1.3. Лабораторная диагностика	29
1.3.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.....	29
1.3.2. Исследование β -гидроксibuтирата.....	33
1.3.3. Диагностика артификальной гипогликемии	37
1.3.4. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома	44
1.3.5. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы	54
1.3.6. Генетические предикторы инсулиномы.....	55
1.3.7. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых	61
1.3.8. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы	70
1.4. Визуализирующая диагностика инсулиномы.....	76
1.4.1. Введение.....	76
1.4.2. Новые ультразвуковые технологии в диагностике инсулиномы	78
1.4.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы	83
1.4.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Тектронидом.....	90
1.5. Медикаментозное лечение недиабетической гипогликемии	96
1.6. Заключение обзора литературы	104
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	107
2.1. Введение.....	107
2.1.1. Общие сведения и место проведения работы.....	107
2.1.2. Критерии включения (общие) во все исследования	108
2.2. Лабораторная диагностика	108

2.2.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.....	108
2.2.2. Исследование β -гидроксibuтирата.....	115
2.2.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение веществ пероральных сахароснижающих препаратов.....	117
2.2.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение препаратов аналогов инсулина.....	120
2.2.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома	123
2.2.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы	127
2.2.7. Генетические предикторы инсулиномы.....	129
2.2.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых	133
2.2.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы	134
2.3. Визуализирующая диагностика инсулиномы.....	137
2.3.1 Абдоминальное ультразвуковое исследование с контрастированием.....	137
2.3.2. Абдоминальное ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации.....	139
2.3.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы	141
2.3.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Текротидом.....	142
2.4. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии	143
2.5. Анализ структуры недиабетических гипогликемий	146
2.5.1. Анализ выборки пациентов с недиабетической гипогликемией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.....	146
2.5.2. Анализ распространенности и заболеваемости инсулиномой в Российской Федерации и в мире	148
2.6. Статистический анализ результатов исследования	150
2.7. Источники финансирования.....	150
2.8. Этическая экспертиза.....	151
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	152

3.1. Лабораторная диагностика	152
3.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.....	152
3.1.2. Исследование β -гидроксibuтирата.....	158
3.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение веществ пероральных сахароснижающих препаратов.....	166
3.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение аналогов инсулина	170
3.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома	183
3.1.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы	196
3.1.7. Генетические предикторы инсулиномы.....	200
3.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых	215
3.1.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы	227
3.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы.....	233
3.2.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением	233
3.2.2. Ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации	236
3.2.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы	239
3.2.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Текротидом.....	248
3.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии	250
3.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий	255
3.4.1. Анализ выборки пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с недиабетической гипогликемией	255
3.4.2. Расчетная распространенность инсулиномы в мире и в Российской Федерации, частота случаев инсулиномы в различных учреждениях Российской Федерации	261
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	266
4.1. Лабораторная диагностика	266
4.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии.....	266
4.1.2. Исследование β -гидроксibuтирата.....	268

4.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение веществ пероральных сахароснижающих препаратов.....	271
4.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение аналогов инсулина	272
4.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома	277
4.1.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы	282
4.1.7. Генетические предикторы инсулиномы.....	285
4.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых	288
4.1.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы	294
4.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы.....	297
4.2.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением	297
4.2.2. Ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации	299
4.2.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы	300
4.2.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Текротидом.....	303
4.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии	304
4.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий	306
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	310
ВЫВОДЫ	316
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	319
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	321
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	326

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Недиабетические гипогликемии (НДГ) – состояния и заболевания, проявляющиеся гипогликемическим синдромом (ГГС), не связанным с лечением сахарного диабета (СД). Причины НДГ многообразны: инсулин-продуцирующая опухоль (ИПО, инсулинома) поджелудочной железы (ПЖ), преднамеренные введение инсулина и прием лекарственных препаратов, стимулирующих выработку инсулина (артифициальная гипогликемия – АрГ), тяжелая полиорганная и опухолевая патология, генетически детерминированные ферментные нарушения и некоторые аутоиммунные заболевания (АИЗ). НДГ может встречаться у пациентов после операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также при неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии (НПГ; функциональной автономии β -клеток) [1]. Согласно зарубежным данным, ежегодно на 10 тыс. пациентов многопрофильного стационара регистрируется 50 пациентов с НДГ [2]. В Российской Федерации частота случаев НДГ не анализировалась, в том числе отсутствуют эпидемиологические данные по инсулиноме.

ГГС – симптомокомплекс, включающий снижение уровня гликемии, сопровождающееся адренергическими и/или нейрогликопеническими симптомами. ГГС, как известно, представляет собой тяжелое жизнеугрожающее состояние, с высоким риском гипогликемической комы. Хроническая гипогликемия может приводить к развитию морбидного ожирения, а тяжелые ее эпизоды – к острым психотическим и кардиоваскулярным расстройствам, а также к необратимому нарушению работы головного мозга. У более чем половины пациентов гипогликемию диагностируют несвоевременно [3].

Основные цели обследования пациента с подозрением на НДГ – подтверждение наличия гипогликемии и установление ее причины. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НДГ является тест с длительным голоданием [4]. Однако протокол проведения пробы четко не установлен, биохимический критерий подтверждения НДГ варьирует от 2,2 до 3,0 ммоль/л [4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14], а диагностическая значимость дополнительных маркеров, таких как β -гидроксibuтират (БГБ), на российской выборке пациентов ранее не исследовалась. Кроме того, тест с длительным голоданием имеет потенциальный риск развития осложнений тяжелой гипогликемии [15], в связи с чем актуальна разработка четких диагностических критериев для своевременного завершения пробы и уменьшения ее продолжительности.

Для диагностики целого ряда причин НДГ, которые не провоцируются голоданием (постпрандиальные гипогликемии; ППГ), необходимо проведение теста с углеводной нагрузкой. Но среди экспертов до сих пор нет единого мнения, какому тесту в данной когорте больных

следует отдать предпочтение: пролонгированному пероральному глюкозотолерантному тесту (пПГТТ) или тесту со смешанной пищей (ТСП) [16; 17; 18]. Таким образом, клиницисты нуждаются в более быстром, точном и простом методе лабораторной диагностики ППГ или в адекватном сочетании таких тестов.

Наиболее актуальна проблема диагностики инсулиномы, самой частой причины НДГ, с которой сталкивается эндокринолог. Стандартные методы визуализации позволяют выявлять опухоль только в 75% случаев [10], при этом у половины пациентов результаты разных методов могут противоречить друг другу [19]. В итоге для топической диагностики инсулиномы проводится множество других визуализирующих исследований, что значительно увеличивает затраты на обследование пациентов. Ввиду отсутствия метода визуализации со 100% чувствительностью (sensitivity, Se) и специфичностью (specificity, Sp), существует необходимость выбора наиболее рациональной комбинации топических исследований. Назрела также необходимость в поиске других доступных, неинвазивных, не обладающих лучевой нагрузкой и не требующих введения контрастных веществ методов визуализирующей диагностики инсулиномы.

Для разработки оптимального алгоритма топической диагностики инсулиномы необходимо оценить эффективность и практическую значимость как относительно новых методов инструментальной диагностики, так и уже известных, но ранее активно не использовавшихся с этой целью: ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастированием (УЗИ с КУ), УЗИ с технологией мультимодальной визуализации Smart Fusion (ММ-УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) без контрастирования (МРТ без КУ) с режимом диффузионно-взвешенных изображений (DWI), сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -Тектритидом (ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектритидом) [20; 21; 22].

В частности, предполагается, что абдоминальное УЗИ с КУ, сохраняя все достоинства УЗИ (неинвазивность, безопасность, портативность, быстрота исследования, доступность и дешевизна), обладает большей диагностической точностью, позволяет выявить опухоли малых размеров и оценить их васкуляризацию [23].

Технология Fusion (слияние) позволяет синхронизировать изображения, полученные при абдоминальном УЗИ в реальном времени, с данными любых томографических модальностей: КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Преимуществами метода являются уточнение локализации опухоли, возможность получения дополнительной информации при объединении данных, неинвазивность, отсутствие ионизирующего облучения, небольшая стоимость и длительность исследования. Данная методика позволяет лучше оценить так называемую слепую зону ПЖ (дистальную часть), которая практически в 25% случаев не

визуализируется при конвенциональном (традиционном, безопциональном) УЗИ [24]. Однако в России методика Fusion еще не нашла широкого применения в клинической практике. Использование данного метода в эндокринологии, в том числе в диагностике инсулиномы ПЖ, еще не описано [25].

МРТ без КУ – неинвазивный и точный метод, не оказывающий ионизирующего воздействия, который позволяет выявлять микроструктурные патологические изменения без введения контрастных веществ. Тем не менее опыт применения МРТ без КУ в диагностике ИПО ограничен, особенно на территории Российской Федерации [26].

Предполагается, что с учетом экспрессии рецепторов к соматостатину инсулиномой ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектритидом может быть перспективным методом в ее топической диагностике, поскольку обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами [27; 28]. По сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом, изотоп ^{99m}Tc обеспечивает высокое пространственное разрешение и хорошее качество изображения при меньшей дозе радиационного воздействия. При применении ^{99m}Tc -Тектритида отмечается более высокое отношение захвата радиотрейсера опухолью к захвату окружающими тканями (ОТ) [29]. При этом исследование требует меньших финансовых затрат [30] и выполняется в более короткие сроки после введения радиофармацевтического препарата (РФП; 4 ч vs 24 ч) [29, 31]. Кроме того, метод более доступный, чем соматостатинрецепторная ПЭТ/КТ.

Молекулярные и генетические механизмы развития инсулиномы, в особенности злокачественной, малоизучены. Идентификация этих механизмов позволит усовершенствовать диагностику, определить прогноз заболевания, выбрать оптимальную тактику ведения пациентов.

Известно, что ИПО приблизительно в 5% случаев ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1), при котором прогноз и тактика ведения больных детально разработаны. Установление диагноза при МЭН1 часто не требует генетического подтверждения, поскольку синдром имеет характерную клиническую картину. В то же время в литературе встречается комбинация данной опухоли с другими наследственными синдромами, которые характеризуются наличием доброкачественных и злокачественных новообразований различных локализаций, первично-множественного поражения, гормональных и иных нарушений. Таким образом, актуален поиск генетических причин, обуславливающих развитие инсулиномы, помимо МЭН1 [32].

Проводятся исследования с целью идентификации молекулярных механизмов развития инсулиномы. Согласно данным ряда работ, важную роль в регуляции циркадного ритма секреции инсулина играет мелатонин, вследствие воздействия на рецепторы MT1 и MT2. Более того, на животных моделях показано, что при СД 2-го типа (СД2) уровень мелатонина и активность

ключевого фермента синтеза мелатонина AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы) снижаются, тогда как при СД 1-го типа (СД1) – повышаются. При этом у крыс с СД1 данные показатели снижаются до нормального уровня на фоне инсулинотерапии [33]. Эти результаты предполагают тесную взаимосвязь между секрецией инсулина и синтезом мелатонина, что диктует необходимость ее изучения при инсулиноме.

В настоящее время важной лабораторной задачей остается идентификация основного маркера инсулиномы с целью дифференциальной диагностики, своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, а также осуществления индивидуального прогноза и мониторинга лечения. Поскольку ИПО – нейроэндокринная опухоль (НЭО), российские клинические рекомендации (КР) по диагностике и лечению НЭО предлагают в качестве диагностического теста определять универсальный циркулирующий маркер всех НЭО – хромогранин А (ХгА). При этом литературные данные о Se и Sp ХгА в диагностике инсулиномы крайне противоречивы [34; 35]. Следовательно, актуально оценить эффективность исследования ХгА в диагностике инсулиномы, а также других комплементарных биохимических маркеров НЭО: нейроэндокринного секреторного протеина 55 (NESP55), хромогранина В (ХгВ), кокаин- и амфетамин- регулируемого транскрипта (CART) [36].

Активно проводятся исследования по выявлению биомаркеров доброкачественной инсулиномы. Такими кандидатами могут быть опухолевый белок D52 (TPD52) и рецептор к глюкагоноподобному пептиду 1 (rГПП1) [26; 37; 38; 39].

В большинстве случаев отмечается высокая частота излечения после оперативного удаления ИПО. Вместе с тем дооперационный период по разным причинам может затянуться на несколько месяцев. Учитывая недостаточную эффективность частого дробного высокоуглеводного питания для профилактики гипогликемических эпизодов, для пациентов с постабсорбтивной (ПА, голодовой) гипогликемией (гипогликемией натошак) необходимо назначение медикаментозного лечения в дооперационный период. Потребность в медикаментозной коррекции гипогликемии может возникать и при неоперабельной (метастатической или множественной) инсулиноме. Однако унифицированный подход к выбору тактики медикаментозного лечения больных с НДГ требует разработки.

Помимо инсулиномы, часть других заболеваний, ассоциированных с НДГ, крайне малоизучена, особенно ввиду их редкой встречаемости.

Аутоиммунная гипогликемия – редкая патология, обусловленная формированием антител (АТ) к инсулину (инсулиновый аутоиммунный синдром – ИАС, болезнь Хирата) [40] и ассоциированная с определенными аллелями гена *HLA-DRB1*. Среди возможных вариантов патогенеза предполагается образование комплекса «инсулин – аутоантитело» с последующей его диссоциацией и развитием гипогликемии [41]. Реже ИАС является следствием продукции

связывающих инсулин моноклональных аутоантител при множественной миеломе (ММ) или доброкачественной моноклональной гаммапатии (МГ). При этом ИАС может быть первым клиническим проявлением гемобластоза. Распространенность аутоиммунной НДГ в Российской Федерации не известна, а диагностические критерии заболевания на российской популяции не уточнялись.

Целый ряд врожденных нарушений метаболизма глюкозы и секреции инсулина (ВНМГ), которые ранее расценивались исключительно как патология детского возраста, могут выступать редкой причиной ГГС у взрослых больных при мягком течении заболевания. Пациенты с данной патологией длительное время (с детства!) находятся в состоянии рецидивирующей гипогликемии и имеют высокий риск развития жизнеугрожающего состояния – гипогликемической комы. При обращении за медицинской помощью уже во взрослом возрасте этим больным, в большинстве случаев, проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, тогда как истинная причина снижения глюкозы крови остается неуточненной, часто расценивается как «идиопатическая гипогликемия» [41]. В частности, у взрослых пациентов с гипогликемией описаны нарушения гликогенолиза и глюконеогенеза [42]. Кроме того, гипогликемия во взрослом возрасте может быть обусловлена нарушением β -окисления жирных кислот и кетогенеза [43]. У взрослых пациентов с гипогликемией также возможны и другие генетически детерминированные ферментные нарушения: патология гликозилирования, нарушение толерантности к фруктозе [44; 45]. Следует отметить, что при некоторых генетически детерминированных заболеваниях патогенез снижения глюкозы крови может включать несколько механизмов. К ВНМГ также относится семейная гиперинсулинемическая гипогликемия вследствие активирующей мутации гена глюкокиназы *GCK* (фермент β -клеток ПЖ, который катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, стимулирующий синтез и секрецию инсулина), приводящей к неадекватной секреции инсулина с развитием гипогликемии [40; 46]. Предполагается, что мутация гена рецептора инсулина *INSR* обуславливает избыточную секрецию данного гормона после приема пищи [40], при этом в постпрандиальном (ПП) периоде в условиях гиперинсулинемии происходит супрессия глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и последующее развитие гипогликемии [47]. Кроме того, сообщалось об активирующей мутации промотора гена монокарбоксилатного переносчика 1 *SLC16A1* (обеспечивающего межклеточный транспорт лактата), которая приводит к увеличению образования пирувата в β -клетках и усилению пируват-стимулированной секреции инсулина на фоне физической нагрузки [48]. Наконец, описаны случаи диагностики врожденного гиперинсулинизма (ВГИ) во взрослом возрасте (гены *ABCC8* и др.) [49; 50]. Таким образом, актуально оценить эффективность проведения генетического тестирования для исключения ВНМГ у взрослых пациентов с идиопатической НДГ.

АрГ является одним из самых известных проявлений синдрома Мюнхгаузена (СМ) [51] и представляет собой преднамеренное применение препаратов инсулина или пероральных сахароснижающих лекарственных средств (пероральных сахароснижающих препаратов; ПССП) с целью снижения уровня глюкозы крови [52]. Сложностей в лабораторном подтверждении введения человеческого инсулина (ЧИ), как правило, не возникает. В то же время пациенты с АрГ вследствие приема ПСПП (АрГ/ПССП) или введения аналогов инсулина (АрГ/АИ) в России остаются с неуточненным диагнозом. В редких случаях, при абсолютном круглосуточном наблюдении за пациентом и исключении использования личных вещей, удавалось опровергнуть ГГС. Но такие мероприятия должны проводиться только при согласии пациента (которое он обычно не дает), а также при наличии возможностей стационара обеспечить круглосуточный пост [53].

Таким образом, НДГ является актуальной проблемой здравоохранения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. Существуют сложности как в диагностике, так и в лечении заболевания: нет четких критериев подтверждения диагностически значимой гипогликемии; функциональные пробы небезопасны, а протоколы их проведения много десятилетий не обновлялись; эффективные вспомогательные диагностические циркулирующие и иммуногистохимические (ИГХ) маркеры отсутствуют; существующие стандартные визуализирующие методы не всегда позволяют визуализировать ИПО; генетические причины, обуславливающие развитие инсулиномы, помимо случаев с мутацией в гене *MEN1*, не изучены; диагностика ВНМГ у взрослых практически не осуществлялась; отсутствуют четкие алгоритмы принятия врачебных решений по тактике медикаментозного лечения пациентов; эпидемиологические данные крайне скудные и противоречат друг другу. В связи с этим назрела необходимость проведения исследований для решения данных вопросов с целью оптимизации ведения пациентов с НДГ.

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}Tc -Тектротидом 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 исследования

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 β -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}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 работы

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 β -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 искусственной 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 глюкозотолерантного теста в диагностике инсулинового аутоиммунного синдрома предпочтительнее, чем тест 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-го 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 томографии, совмещенной с компьютерной томографии с ^{99m}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 были доложены на следующих конференциях: III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017), 20th European Congress of Endocrinology (Барселона, 2018), EndoBridge 2018 (Анталья, 2018), 21st European Congress of Endocrinology (Лион, 2019), VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), Всероссийская конференция с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, 2019), школа молодых ученых с международным участием «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями» (Москва, 2020), 22nd European Congress of Endocrinology (онлайн, 2020), 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (онлайн, 2020), 23rd European Congress of Endocrinology (онлайн, 2021), IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2021), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Превентивная психиатрия: ранняя диагностика и своевременная терапия» (Казань, 2022), 24th European Congress of Endocrinology (онлайн, 2022), XXIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (онлайн, 2022), 25th European Congress of Endocrinology (онлайн, 2023), X (XXIX) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2023), II Конференция по онкоэндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (Москва, 2023), V (XXX) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2024), III Конференция по онкоэндокринологии и аутоиммунным эндокринным заболеваниям (Москва, 2024), конференция «Диагностика и лечение гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей» (Москва, 2024).

Публикации по теме диссертации

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, из них 5 – в индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и PubMed; 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 (из них 85 отечественных и 680 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 78 таблицами и 23 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о недиабетической гипогликемии

Основным проявлением НДГ является ГГС, который представляет собой симптомокомплекс, обусловленный дисбалансом в системе углеводного обмена с развитием гипогликемии и купирующийся введением глюкозы [3]. Клинические проявления гипогликемии неспецифичны и включают вегетативные (или нейрогенные/автономные, обусловленные активацией симпатической и парасимпатической нервной системы) и нейрогликопенические симптомы (обусловленные депривацией головного мозга глюкозой) [10]. К вегетативным симптомам относятся тахикардия, тремор, эмоциональное возбуждение, раздражительность, выраженная потливость, тошнота, парестезии, а к нейрогликопеническим – нарушения зрения, речи, двигательной активности, чувствительности, координации, судороги, снижение концентрации внимания, изменения поведения, кома [10; 54]. Так как головной мозг является облигатным потребителем глюкозы, которая поступает в его ткань вне зависимости от действия инсулина [55], гипогликемия, особенно длительная и выраженная, может вызвать устойчивое повреждение нейронов со значительным нарушением их функции, вплоть до летального исхода [10; 16; 56; 57].

В классическом представлении ГГС может быть диагностирован при условии выявления у пациента так называемой триады Уиппла, включающей симптомы гипогликемии, низкий уровень глюкозы крови и купирование симптомов после повышения гликемии [58].

Важно отличать ГГС у пациентов с СД, у которых снижение уровня глюкозы объясняется несоответствием между дозами и другими аспектами проводимой сахароснижающей терапии и количеством потребляемых углеводов и/или физической активности [59]. В этой связи введен термин НДГ, который обозначает гипогликемии, не связанные с лечением СД сахароснижающими препаратами. Вместе с тем необходимо отметить, что к НДГ относятся так называемые АрГ, которые могут иметь место и у больных СД в случае преднамеренного снижения пациентом уровня глюкозы до гипогликемического уровня (посредством приема ПССП, введения ЧИ или его аналогов) для симулирования наличия у него ГГС или для других целей, почти всегда на фоне психического расстройства [60; 61].

НДГ представляют собой гетерогенную группу заболеваний и состояний. Наиболее часто эндокринологи сталкиваются с инсулиномой – НЭО ПЖ, продуцирующей инсулин; впервые описана в 1929 году Э. Грэмом (E. Graham) [62]. Инсулинома в большинстве случаев представляет собой высокодифференцированную солитарную опухоль ПЖ малых размеров (в 55–70% не более 1,5 см на момент манифестации) [63], которая проявляется ПА, реже ПП гипогликемией. Множественная ИПО встречается в 8% случаев [64], метастатическая в 13% [65],

эктопическая – крайне редко, примерно в 1% случаев [66]. Наследственная ИПО наиболее часто описана в рамках синдрома МЭН1 (в 5% случаев) [67; 68; 69; 70]. Диагностика инсулиномы состоит из двух этапов: лабораторного подтверждения гиперинсулинемической гипогликемии и определения локализации опухоли инструментальными методами [71]. Как правило, после оперативного лечения достигается полное выздоровление [63]. Более подробная информация об инсулиноме будет рассмотрена в соответствующих главах диссертации.

В редких случаях причиной НДГ является так называемая НПГ, обусловленная функциональной автономией β -клеток ПЖ. Ранее НПГ обозначалась термином «незидиобластоз», но в последние годы этот термин применяется только в отношении похожего заболевания у новорожденных [54]. Впервые случай заболевания у взрослых описан в 1975 году [72]. На ранних стадиях НПГ проявляется ППГ, при длительном течении уровень глюкозы может снижаться и при голодании [72; 73; 74; 75]. НПГ может быть ятрогенной и развиваться после оперативных вмешательств на верхних отделах ЖКТ. Такое осложнение впервые описано в 1930-е гг. у пациентов с резекцией желудка и наложением гастроэнтероанастомоза по поводу язвенной болезни в анамнезе [76]. При этом НПГ проявляется так называемой ПП гиперинсулинемической гипогликемией (ППГ, или поздний демпинг-синдром) [54]. Развитие НПГ обусловлено длительной гиперстимуляцией рГПП1 β -клеток островков ПЖ с последующим возможным формированием их функциональной автономии [77; 78]. Целью лечения является уменьшение колебаний ПП уровня глюкозы и стимулированной секреции инсулина. Как правило, пациентам рекомендуют дробное низкоуглеводное питание малыми порциями. При неэффективности или неприверженности модификации питания возможно назначение медикаментов. При тяжелых рефрактерных гипогликемиях (ПП или в сочетании с ПА) у постбариатрических пациентов могут рассматриваться хирургические варианты коррекции данного состояния, в первую очередь реконструктивные операции [79; 80; 81; 82; 83].

Причиной НДГ может выступать неостровковая (небетаклеточная) опухолевая гипогликемия – редкий паранеопластический синдром, который может иметь место при различных доброкачественных и злокачественных опухолях [84; 85]. Впервые неостровковая опухолевая гипогликемия была описана в 1929 г. при гепатоцеллюлярной карциноме [85], позже (в 1930 г.) – К. Дёге (K.W. Doege) и Р. Поттером (R.E. Potter) при солитарной фиброзной опухоли плевры [84; 86], которая наиболее часто вызывает развитие данного синдрома [84]. Небетаклеточные опухоли, как правило, достигают больших размеров до манифестации гипогликемии. Развитие НДГ при этих опухолях у подавляющего большинства пациентов обусловлена гиперпродукцией инсулиноподобного ростового фактора 2 (ИФР2), в том числе не полностью расщепленного (проИФР2) [85]. Именно поэтому такие опухоли называют «ИФР-

омами¹» [85; 87]. При ИФР-омах развивается ПА гипоинсулинемическая гипокетонемическая гипогликемия. Механизм обусловлен тем, что ИФР2 и проИФР2, воздействуя на рецепторы инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) β -клеток ПЖ, подавляет секрецию эндогенного инсулина [85]. При ИФР-омах обычно уровень ИФР1 составляет менее 100 нг/мл, а ИФР2 – более 275 нг/мл. В диагностическом поиске может помочь определение молярного соотношения общего ИФР2 к ИФР1 [88], которое составляет в норме 3:1, а при ИФР-омах – более 3:1 и часто достигает или превышает 10:1 [84]. При НДГ, обусловленной ИФР-секретирующими опухолями, в первую очередь показано оперативное лечение. Альтернативные варианты противоопухолевого лечения – селективная эмболизация, химиотерапия, лучевая терапия [84]. Терапевтические меры направленные на предупреждение развития гипогликемии, включают частое дробное питание, внутривенное введение растворов глюкозы, парентеральное питание (частичное или полное). При необходимости купирования гипогликемии возможно введение глюкагона (данный препарат также может вводиться внутривенно в течение длительного времени с целью поддержания эугликемии). По данным литературы, прием диазоксид и введение октреотида неэффективны в профилактике снижения уровня глюкозы крови при ИФР-омах [84]. Для поддержания нормогликемии могут применяться рекомбинантный гормон роста, глюкокортикоиды.

В литературе описан единственный клинический случай развития гипоинсулинемической гипогликемии у пациента с ИФР1-продуцирующей злокачественной опухолью легкого [89]. Другой причиной гипоинсулинемической гипогликемии может быть гиперсекреция соматостатина. Соматостатиномы – редкие (в литературе описано около 200 наблюдений) в большинстве случаев злокачественные [90] опухоли из D-клеток [91] ПЖ (55%) или двенадцатиперстной/тощей кишки (44%), обычно не имеют выраженных клинических проявлений [92]. Однако гиперсекреция соматостатина может проявляться холелитиазом, стеатореей, диареей, гипохлоргидрией, потерей веса, умеренной гипергликемией и реже гипогликемией (механизм снижения уровня глюкозы до конца не изучен, но предположительно связан с супрессией глюкагона, соматотропного гормона (СТГ) и других контринсулярных гормонов [87]) [93].

Снижение глюкозы крови может быть обусловлено продукцией опухолями и других биологически активных веществ [87], стимулирующих секрецию инсулина, с развитием НПП. Примером таких новообразований служит глюкагон-продуцирующая опухоль. Глюкагонома –

¹ В данной рукописи, для удобства восприятия слова «ИФР-ома», используется термин «инсулиноподобный фактор роста» вместо общепринятого «инсулиноподобный ростовой фактор».

редкая опухоль (распространенность 1 на 20–40 млн населения), как правило, происходящая из α -клеток островков ПЖ и секретирующая пептиды, которые являются производными проглюкагона. Именно с опухолевой секрецией этих прогормонов, глюкагоноподобного пептида 1 и 2, связана гиперинсулинемическая гипогликемия [94]. Диагноз устанавливается при гиперглюкагонемии (> 1000 пг/мл), гипоаминоацидемии, выявлении опухоли при помощи визуализирующих методов и подтверждении методом ИГХ исследования. В 87% глюкагономы спорадические, в большинстве случаев – злокачественные. Опухоль располагается, как правило (97,3% случаев), в ПЖ. Описана также экстрапанкреатическая локализация глюкагономы [95].

К аутоиммунным причинам НДГ относятся ИАС, обусловленный формированием антител к инсулину (АТ-И), который впервые описан в 1970 году Ю. Хиратой (Yu. Hirata) [96] (*подробно рассмотрен в главе 1.3.4*), и инсулинорезистентность типа В, которая впервые описана в 1975 году [97].

При инсулинорезистентности типа В (болезнь Флиера [97; 98]) гипогликемия обусловлена стимуляцией инсулиновых рецепторов антителами. Точная распространенность данной патологии неизвестна [99]; в литературе в общей сложности описано 119 пациентов [100]. Заболевание наблюдается преимущественно у женщин (76,5% [100]) с АИЗ в анамнезе и хроническими инфекциями, а также может быть проявлением паранеопластического синдрома у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [100; 101]. Болеют чаще афроамериканцы [101]. Средний возраст пациентов – $44 \pm 16,9$ года [100]. Пациентам с данным синдромом обычно вначале ошибочно выставляется диагноз СД2 [102], реже СД1 [103] из-за гипергликемических состояний, развитие рефрактерной гипогликемии отмечается на поздних этапах заболевания [103]. Изолированная (ПА или ПП) гипогликемия встречается только в 21,8% случаев [100]. Развитие либо инсулинорезистентного СД, либо гипогликемии зависит от соотношения АТ, стимулирующих или блокирующих рецепторы инсулина. Аутоантитела к рецептору инсулина (АТ-рИ) преимущественно поликлональные, относятся к классу IgG. Предполагается, что в низком титре они являются частичными агонистами рецептора инсулина, а в высоком титре проявляется их антагонистическое свойство. Этот механизм объясняет разнообразие клинических состояний – гипергликемия с последующей гипогликемией [103; 104]. У многих (53,8% [100]) больных может быть обнаружен *acanthosis nigricans* в подмышечной и паховой областях, на шее и, что характерно для данного заболевания, периорально [101] и периорально [105]. У женщин часто имеют место увеличение яичников и повышение тестостерона [101]. При лабораторном обследовании определяются значительное (более 200 мкЕд/мл) повышение инсулина, адипонектина и нормальный или низкий уровень триглицеридов (в отличие от других синдромов инсулинорезистентности) [101]. Ремиссии заболевания удастся достичь у 69,7% пациентов, из них в 20,5% – спонтанной, а в 2,0% – после отмены лекарственных

препаратов, спровоцировавших формирование АТ-рИ (например, рибавирина и интерферона) [100]. Во время гипергликемической фазы обычно назначается инсулин в высоких дозах (в среднем 5100 Ед/сут [99]) и/или ПССП [103] (поскольку аутоантитела усиливают выброс глюкозы печенью и нарушают захват глюкозы мышцами, препаратами выбора являются метформин и тиазолидиндионы [101]). Ведение пациентов в гипогликемическую фазу представляет собой сложную задачу [102]. Наиболее часто назначаются препараты, направленные на лечение основного заболевания и, соответственно, контролирующие продукцию аутоантител [103] – глюкокортикоиды. Возможно также применение циклоспорина А, азатиоприна, циклофосфамида, микофенолата мофетила, ритуксимаба [101; 102; 103; 104; 106]. В некоторых случаях проводится лечение плазмаферезом [101; 102; 103; 104].

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют утвержденные КР по диагностике и лечению НДГ. Курация пациентов с данной патологией в основном осуществляется в соответствии с КР международной эндокринной ассоциации Endocrine Society (ES) [10]. Однако данные критерии от 2009 года очевидно требуют пересмотра. В руководстве не предусматриваются такие ситуации, как преднамеренное введение пациентом АИ (не учитываются методы определения инсулина) или наличие ВНМГ как причины гипогликемий. Кроме того, применение рекомендуемого протокола пробы с голоданием (ПГ) в российских реалиях затруднительно в связи с невозможностью в большинстве медицинских учреждений осуществлять частый мониторинг гликемии в ходе пробы из венозной крови. Не учитывается тот факт, что пролонгация пробы до уровня гликемии менее 2,5 ммоль/л во многих случаях может быть ассоциирована с риском осложнений, особенно у пожилых и коморбидных пациентов. Значительное снижение порога гликемии, при котором развиваются нейрогликопенические симптомы, имеет место в большинстве случаев при длительном анамнезе НДГ и часто рецидивирующих гипогликемиях [107], может также способствовать увеличению длительности проведения пробы и ассоциируется с риском развития тяжелого приступа. При этом допускается установление диагноза НДГ при гликемии менее 3,0 ммоль/л. Важно также отметить дату выпуска представленных КР, очевидно устаревших и не охватывающих множество других аспектов, связанных с НДГ. Таким образом, актуально проведение исследований с целью модификации представленных критериев, разработки новых диагностических и терапевтических подходов.

1.2. Эпидемиология недиабетических гипогликемий

В литературе опубликованы зачастую противоречащие друг другу данные относительно распространенности в популяции НДГ. Это обусловлено различным дизайном исследований (возраст пациентов: взрослые и дети, исключительно взрослые, пожилые; условия набора

участников: в отделении интенсивной терапии, во всех отделениях многопрофильного стационара, в отделении гериатрии, в отделениях паллиативной медицинской помощи; методом отбора больных: на основании зафиксированной гипогликемии лабораторными методами или данными глюкометра (ГМ), назначения сахароповышающей терапии, кодов Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и пр.) и критериев гипогликемии ($< 3,3$ ммоль/л, $< 3,0$ ммоль/л, $< 2,7$ ммоль/л, $< 2,5$ ммоль/л, $< 2,2$ ммоль/л). Кроме того, нередко у одного пациента могут иметь место различные причины НДГ [2]. Важно отметить, что неоднозначные данные получены и относительно определенных нозологий, приводящих к развитию НДГ. Отличие в их распространенности обусловлено не только генетическими особенностями населения, проживающего в той или иной стране, но и целым рядом других причин (подробно будут рассмотрены ниже).

НДГ представляют собой актуальную проблему современной медицины и нередко являются причиной госпитализации по неотложным показаниям. Частота таких госпитализаций в скорпомощной стационар, согласно результатам японского исследования (набор осуществлялся в 2008–2012 гг.) [108], составляет 3,8 на 10 000 пациентов старше 15 лет, при этом в 2,8% случаев требуется оказание медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии. Таким образом, ежегодное предполагаемое количество госпитализаций с НДГ по всей Японии составляет от 5000 до 7000 пациентов. Важно отметить, что авторы не идентифицировали причины НДГ, однако наиболее часто в обследованной когорте диагностировали следующие состояния: злокачественные новообразования (15,8%), цереброваскулярные заболевания (13,0%), пневмонию (11,2%), почечную (8,6%) и сердечную (7,8%) недостаточность, прием алкоголя – 6,5%. Реже диагностировались ИПО (1,6%), демпинг-синдром (2,1%), гипопитуитаризм (1,4%), надпочечниковая недостаточность (НН; 2,0%), гипотиреоз (2,9%), ИАС (0,3%), ятрогенная гипогликемия (6,3%). Уровень госпитальной смертности составил 14,9%. Несколько неоднозначным является утверждение авторов о том, что больные, получающие инсулинотерапию, не исключались, так как препараты инсулинов могут назначаться не только при СД. Еще одним ограничением является и то, что набор пациентов осуществлялся на основании выставленного диагноза, в то время как лабораторные данные, включая уровень глюкозы, были недоступны.

В другом исследовании (Университетская больница Бирмингема, Великобритания, 2010 г.) [2] оценивалась частота НДГ, зафиксированной в период госпитализации вне отделения интенсивной терапии. При использовании диагностического порога гипогликемии < 3 ммоль/л частота НДГ составила 36 на 100 000 пациентов в год (95% доверительный интервал (ДИ) [24; 64]). В большинстве случаев такие пациенты были госпитализированы бригадой скорой медицинской помощи. Так же, как и в предыдущем исследовании, наиболее часто с развитием

гипогликемии были ассоциированы сепсис, заболевания почек, алкогольная интоксикация, реже пневмония, заболевания печени, рак. Однако авторы подчеркивают высокую частоту АрГ – прием сахароснижающих препаратов имел место в 10,8% случаев среди пациентов с гликемией $< 2,7$ ммоль/л. Кроме того, в данной работе выявлена более высокая частота летального исхода: у более чем 30% пациентов с гликемией $< 3,3$ ммоль/л и приблизительно у 40% пациентов с гликемией $< 2,7$ ммоль/л.

Важно отметить, что в исследовании Nirantharakumar К. и соавт. [2] НДГ встречалась чаще у пациентов в возрасте старше 65 лет – 39 на 100 000 пациентов в год (95% ДИ [24; 158]). Высокая частота НДГ среди пожилых пациентов подчеркивается и другими авторами. Так, в работе Mannucci Е. и соавт. [109] этот показатель составил 8,6%, при этом в 25% случаев гипогликемия была бессимптомной. Снижение уровня глюкозы крови ассоциировано со значимым увеличением внутрибольничной смертности (41,4% против 14,3%, $p < 0,001$). Развитие НДГ также является неблагоприятным прогностическим фактором среди пациентов, которым оказывается паллиативная медицинская помощь [110].

Единственное крупное эпидемиологическое исследование, оценивающее частоту эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии, проведено в Японии [111]. В 2017–2018 гг. выявлено 785 пациентов с данным состоянием, из них 447 (56,9%) – с ВГИ, 205 (26,1%) – с инсулиномой, 111 (14,1%) – с НПП (33 после бариатрических операций, 57 с ППП без бариатрических операций в анамнезе, 10 – с незидиобластозом, манифестировавшим во взрослом возрасте, 11 – с НДГ неясного генеза), 22 (2,8%) – с ИАС. Однако данное исследование включало как взрослых, так и детей. Кроме того, с учетом высокой распространенности определенных аллелей генов системы *HLA* II класса (см. параграф «Типирование генов системы *Human Leukocyte Antigens* II класса в диагностике ИАС» в главе 1.3.4), в данном исследовании выявлена высокая частота ИАС (по сравнению со странами Европы и Америки).

В большинстве эпидемиологических исследований ожидаемо оценивается заболеваемость и распространенность инсулиномы. Вместе с тем опубликованные мировые данные по эпидемиологии опухоли в большинстве случаев не содержат результаты анализа популяции конкретной страны и в значительной степени вариабельны в связи с различным дизайном исследований и уровнем медицинского учреждения, на базе которого оно выполнялось. Таким образом, в настоящее время актуально проведение систематизации данных относительно распространенности и заболеваемости инсулиномой в мире, в том числе в России.

Многие авторы подчеркивают увеличение заболеваемости инсулиномой. В частности, в Финляндии [112] данный показатель составлял 0,5 на 1 млн населения в год в 1980-х и 0,9 на 1 млн населения в год в 2000-х ($p = 0,002$). В США (округ Олмстед) до 1960 г. не было выявлено ни одного случая инсулиномы, тогда как в 1957–1986 гг. выявлено 8 случаев ($p = 0,040$) [113].

Согласно данным Orphanet [114] распространенность инсулиномы в мире составляет примерно 1 случай на 250 000–1 000 000 населения. Однако при аутопсийных исследованиях предполагается более высокая частота развития опухоли. Так, при исследовании 800 аутопсийных образцов ПЖ эндокринные опухоли выявлены в 20 случаях, при этом 14 (1,75%) новообразований при ИГХ исследовании экспрессировали инсулин [115].

Злокачественные инсулиномы встречаются редко – распространенность в Европе составляет 0,1 на 1 млн населения [114]. Однако согласно данным крупного эпидемиологического исследования [116], отмечается увеличение заболеваемости злокачественной инсулиномой. Так, за период с 1973 по 2015 г. показатель увеличился с 0,0 до 0,17 случаев на миллион человеко-лет.

Данные эпидемиологических исследований относительно частоты злокачественной опухоли приведены в **Таблице 1**. При интерпретации представленных данных следует учитывать, что ряд работ охватывает большие промежутки времени, когда происходили изменения в классификациях НЭО, в некоторых случаях неоднократно.

Примерно в 5% случаев ИПО развивается в рамках синдрома МЭН1 [126]. Однако некоторые исследователи сообщали о более высокой частоте – до 11% [64]. По нашему мнению, «занижение» данного показателя в некоторых исследованиях может быть обусловлено отсутствием активного скрининга компонентов синдрома МЭН1, что является особенно актуальным при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе и гормонально-неактивной микроаденоме гипофиза [32].

Инсулинома несколько чаще (57–79,3%) развивается у женщин [64; 112; 111; 118; 119; 122; 127]. Однако некоторые исследователи сообщали о незначительном преобладании мужчин (52,3–54%) [125; 128; 129]. Первые клинические проявления заболевания возникают на пятой декаде жизни [118; 119; 122; 125; 127; 129], реже – в возрасте 51–60 лет [64; 122; 128]. Однако согласно данным крупного японского исследования [121], медиана возраста манифестации доброкачественной инсулиномы составляет 66 (49–76) лет, а злокачественной – 55,5 (43–67) года.

В Российской Федерации в настоящее время регистр пациентов с инсулиномой не ведется. Медицинским обществом по лечению НЭО, созданным в 2009 г. [130], анонсировано создание единого регистра НЭО в Российской Федерации. Показано, что число новых случаев НЭО в России неуклонно растет, заболеваемость на 2017 год оценивалась в 3,35 пациента на 100 тыс. населения [131]. Таким образом, в Российской Федерации требуется активное выявление и учет пациентов с данной опухолью.

Таблица 1 – Частота злокачественной инсулиномы и инсулиномы в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа по данным разных авторов

№ п/п	Страна	Годы наблюдения	Заболеваемость на 1 млн населения в год	Частота, n (%)	Ссылка
<i>Злокачественная инсулинома</i>					
1.	США (Сизтл)	1950–1979	–	7/39 (17,9)	[117]
2.	США (регистр Surveillance, Epidemiology, and End Results, охватывающий ~34,6% населения)	1973–2015	0,0–0,17	121	[116]
3.	Испания	1983–2014	–	2/29 (6,9)	[118]
4.	США (Массачусетс)	1983–2007	–	5/61 (8)	[64]
5.	США (Миннесота)	1987–2007	–	10/237 (4)	[119]
6.	Индия	2006–2013	–	0/35 (0)	[120]
7.	Япония (данные национальной базы)	2010–2018	–	102/946 (10,8)	[121]
8.	Япония (общенациональное исследование)	2017–2018	–	18/205 (8,8) ²	[111]
<i>Инсулинома в рамках синдрома МЭН1</i>					
1.	– (систематический обзор 114 исследований)	1964–2011	–	– (6)	[122]
2.	США (Массачусетс)	1983–2007	–	7/61 (11)	[64]
3.	Испания	1983–2014	–	3/29 (10,3)	[118]
4.	США (Миннесота)	1987–2007	–	14/237 (6)	[119]
5.	Европа и Северная Америка (46 центров)	1990–2016	–	159	[123]
6.	Китай	2002–2021	–	55	[124]
7.	Индия	2006–2013	–	1/35 (2,9)	[120]
8.	Азербайджан	2007–2017	–	1/21 (5)	[125]
МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа					

² В исследование включено 69 инсулином с неизвестным потенциалом злокачественности.

Второй наиболее частой причиной гиперинсулинемической НДГ у взрослых является НППГ (распространенность 0,9 на 1 млн населения) [100]. Длительное время в эту группу относилась исключительно диффузная автономия β -клеток ПЖ (или множественный микроаденоматоз), которая ранее обозначалась как незидиобластоз. Однако данное состояние у взрослых описано менее чем в 100 случаях [10; 54; 132; 133; 134; 135] и, согласно общепринятым представлениям, является причиной гиперинсулинемической гипогликемии у 0,5–7% пациентов [72], преимущественно у мужчин [10; 135]. Низкая частота множественного микроаденоматоза как причины гиперинсулинемической НДГ подтверждается большинством авторов: 4,3–7,6% [74; 75]. Однако согласно данным Witteles R.M. и соавт. из 32 взрослых пациентов, прооперированных в период 1974–1999 гг. по поводу гиперинсулинемической гипогликемии, множественный микроаденоматоз, подтвержденный результатами гистологического исследования, диагностирован у 16% ($n = 5$) [72]. Таким образом, множественный микроаденоматоз может быть не таким редким заболеванием у взрослых. Кроме того, по результатам ряда исследований не подтверждено преобладание мужчин среди больных с диффузной автономией β -клеток ПЖ: у женщин данное состояние отмечается в 50–80% случаев [72; 74; 100]. Медиана возраста манифестации микроаденоматоза составляет 35–49 лет [72; 74; 100].

В отличие от микроаденоматоза, ППГ вследствие операций на верхних отделах ЖКТ (поздний демпинг-синдром) является очень частой причиной НППГ [54]. Согласно данным регистра International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, число проведенных бариатрических операций неуклонно растет. Так, если в 2011–2013 гг. во всем мире было проведено всего 100 092 вмешательства, то в 2015–2018 гг. – 833 687. При этом на операцию Roux en Y gastric bypass приходится 36,9% всех операций [136]. По данным различных источников, распространенность постбариатрической гипогликемии варьирует от 10 до 75% [54; 137]. Такая значительная вариативность обусловлена неспецифичностью симптомов гипогликемии, низким уровнем осведомленности пациентов о возможном развитии такого осложнения и его проявлениях, отсутствием единого подхода к определению и диагностике ППГ, различной длительности послеоперационного периода в исследованиях [138; 139; 140; 141; 142; 143].

Точная распространенность ИАС остается предметом дискуссий [17]. В связи со сложностями диагностики заболевания (особенно в легкой форме), самопроизвольным его купированием и плохой осведомленностью врачей число пациентов может быть заниженным. Сложности в оценке распространенности ИАС обусловлены еще и тем, что, с одной стороны, большинство выявляемых случаев не публикуется из-за отсутствия научной новизны, с другой стороны, большинство ретроспективных исследований включает пациентов, которые ранее были

описаны в клинических случаях или маленьких сериях [144]. Подавляющее большинство случаев ИАС диагностировано в Японии (380 пациентов) [145; 146] и Китае (142 случая) [96; 147], а в Европе и Америке сообщалось о 70 пациентах с ИАС [148]. Заболевание одинаково часто развивается у мужчин и женщин [111; 144], однако у последних в более молодом возрасте (4-я vs 7-я декада жизни) [144].

В настоящее время описано 14 случаев ИАС у пациентов с МГ (подробно рассмотрены в соответствующей главе) [149; 150].

Инсулинорезистентность типа В является также редким заболеванием – в литературе в общей сложности описано 115 пациентов, в основном у афроамериканцев [54; 100].

Точная распространенность небетаклеточной опухолевой гипогликемии (паранеопластический синдром Доге – Поттера [151]) неизвестна [85]. Согласно данным Bodnar T.W. и соавт. (2014 г.) [84], всего описано около 290 случаев, однако с учетом эпидемиологических данных (высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами В и С, которые являются ведущей причиной гепатоцеллюлярной карциномы) предполагается большая распространенность данного синдрома [54; 152]. Так, гипогликемия развивается в 2,5–40% случаев гепатоцеллюлярного рака (наиболее часто описана у выходцев из Южной Америки и Китая) [153]. Кроме того, паранеопластический синдром Доге – Поттера встречается в 5–10% случаев солитарных фиброзных опухолей, которые характеризуются высокой распространенностью (2,8 на 100000 населения) [151].

Пожалуй, наибольшие сложности возникают при оценке эпидемиологии АрГ. В подавляющем большинстве такие случаи не диагностируются, в том числе в связи с несовершенными методами выявления субстанций медикаментов, и расцениваются как «идиопатическая гипогликемия». Кроме того, клинические случаи пациентов с АрГ публикуются крайне редко в связи с отсутствием их согласия. Так, при систематическом обзоре англоязычной литературы с 1965 по 2015 г. удалось обнаружить лишь 31 пациента с АрГ [154]. Тем не менее многие авторы сообщают о высокой частоте преднамеренного введения сахароснижающих препаратов пациентами без СД с целью достижения гипогликемии. Ранее мы упоминали о высокой частоте АрГ среди больных, госпитализированных в многопрофильный стационар [2]. Однако в эндокринных отделениях данное состояние также встречается нередко. Так, согласно результатам исследования, проведенного в Тунисе [13], 11 пациентов из 70 (16%), госпитализированных в 2004–2020 гг. с целью уточнения генеза НДГ, вводили антигипергликемические препараты: инсулин ($n = 6$) или глибенкламид ($n = 5$).

Учитывая высокие затраты системы здравоохранения при обследовании и лечении пациентов с СМ [154; 155], в ряде стран проводятся общенациональные исследования по изучению искусственных заболеваний. Так, в Великобритании в период 1985–1987 гг.

проводился лабораторный анализ 151 образца плазмы пациентов с НДГ. Обнаружено, что 10 больных вводили инсулин, а 8 – принимали препараты сульфонилмочевины [156]. Во Франции проводился скрининг субстанций препаратов сульфонилмочевины у 56 пациентов с НДГ неясного генеза в 2000 г. (выявлены в 7 случаях (12,5%)) [157].

Необходимо отметить, что относительно некоторых состояний у взрослых, например, гипогликемии вследствие ВНМГ, эпидемиологические данные отсутствуют вовсе, опубликованы лишь единичные случаи.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют даже приблизительные эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости тех или иных форм НДГ, в связи с чем возникают проблемы организации медицинской помощи пациентам, особенно для пациентов с инсулиномой. Кроме того, сбор информации о больных с этой редкой патологией (возраст манифестации, наследственность, сопутствующая патология и т.д.) необходим для проведения полноценных научных исследований. Особый интерес представляют эпидемиологические данные пациентов, которые обследуются в условиях эндокринологических (недиабетологических) отделений.

1.3. Лабораторная диагностика

1.3.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [158], нормальным в физиологических условиях считается уровень гликемии натощак 3,9–5,6 ммоль/л. Но критерии для нижнего порога гликемии в нефизиологических условиях длительного голодания все еще остаются предметом дискуссии между экспертами.

Так, в 1973 г. Merimee T.J. и соавт. [159] опубликовали результаты длительного голодания 10 здоровых мужчин и 9 здоровых женщин, при этом средний минимальный уровень глюкозы через 72 ч от начала пробы составил 3,7 и 2,7 ммоль/л соответственно. Авторы предполагают, что более низкий уровень глюкозы у женщин обусловлен меньшим объемом мышечной ткани и, следовательно, менее интенсивным глюконеогенезом, а также более высокой жировой массой, обеспечивающей кетогенез. В 1993 г. группа исследователей под руководством O'Brien T. и соавт. опубликовали работу, в которой приведены результаты ПГ, проведенной в период 1982–1992 гг. на группе 25 условно здоровых добровольцев [160]. Установлено, что у 13 (52%) пациентов через 72 ч определили гликемию в диапазоне от 2,4 до 3,3 ммоль/л. При этом не уточняются гендерное и количественное распределение пациентов с низкими показателями гликемии [54]. В 2007 г. Vezzosi D. и соавт. [5] сообщили, что из 67 здоровых участников, которые завершили тест с длительным голоданием через 72 часа, у 4 женщин достигнут уровень

гликемии менее 2,5 ммоль/л (2,3–2,4 ммоль/л). В работе P. Wiesli и соавт. [161] от 2002 г. гликемия при завершении ПГ через 72 ч у 16 здоровых лиц составила $2,8 \pm 0,4$ (2,1–3,3) ммоль/л, при этом у 5 женщин зафиксирован показатель менее 2,5 ммоль/л. Наконец, в более позднем исследовании (2022 г.) показано, что минимальный уровень гликемии у здоровых мужчин через 3 суток голодания составляет $3,508 \pm 0,397$ ммоль/л (женщины не включались согласно дизайну) [162].

Важно отметить, что во всех приведенных работах пациенты не были в последующем обследованы на предмет наличия заболевания, сопряженного с НДГ, им не проводилось повторное тестирование в динамике и не отслеживались исходы. Отметим также, что большинство первоисточников, на которые ссылаются авторы, опубликованы несколько десятилетий назад, когда современные методы диагностики были недоступны. В этой связи мы расцениваем результаты всех перечисленных исследований как сомнительные, когда не исключено жизнеугрожающее заболевание.

Несмотря на это, исследования Merimee T.J. и соавт. [159], Vezzosi D. и соавт. [5], а также работа Cryer P. и соавт. [163] лежат в основе установления порога для «здоровых» как в рекомендациях французской эндокринологической ассоциации (French Endocrine Society), так и ES, по проведению ПГ – 2,5 ммоль/л [10; 11]. Кроме того, экспертами ES данная отрезная точка рассматривается только как порог, после достижения которого частоту забора крови из вены в ходе ПГ рекомендуют увеличить с 6 до 1–2 часов пока не возникнут симптомы/признаки гипогликемии или гликемия венозной крови не достигнет значений менее 2,2 ммоль/л. Это обусловлено тем, что в предыдущих исследованиях «здоровые лица» практически никогда не достигали таких значений глюкозы, а чувствительность к гипогликемии у больных с длительным анамнезом НДГ, как правило, снижается и развитие симптомов обычно сильно задерживается [11].

Однако другие более поздние работы показывают, что ориентироваться на экстремально низкие значения гликемии, представленные в вышеперечисленных исследованиях, небезопасно, так как пролонгация ПГ для достижения этих уровней у некоторых пациентов может привести к серьезным последствиям (к инсульту, инфаркту, к неуправляемым психотическим расстройствам). Для коморбидных пациентов, а также пожилых лиц очевидна необходимость завершать тест при более высоких значениях гликемии. В частности, существует риск развития генерализованных судорог [15]. Показано, что снижение гликемии сыворотки до 2,8 ммоль/л привело у здоровых участников к уменьшению чувствительности барорецепторов и симпатического ответа на гипотензию, что является независимым предиктором смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [164]. Гипогликемия $\leq 2,8$ ммоль/л у госпитализированных пациентов без СД (средний возраст – 64 года) является доказанным

предиктором неблагоприятного прогноза [165]. В крупном ретроспективном исследовании ACCORD, включавшем 10 194 пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска, гипогликемия $< 2,8$ ммоль/л ассоциирована с увеличением риска смерти [166]. Согласно данным исследования Tsujimoto Т. и соавт. [167], одним из предикторов смерти у больных НДГ, госпитализированных с тяжелой гипогликемией (средний возраст – 63 года), является уровень глюкозы $< 2,2$ ммоль/л.

Важно отметить, что те же авторы рекомендаций ES считают диагностически значимой гипогликемию $< 3,3$ ммоль/л, но при условии не супрессированных инсулина, С-пептида (Сп) и проинсулина [168]. При этом авторы не учитывают, что, с одной стороны, такой критерий может повысить число ложноположительных (ЛП) пациентов при наличии у них инсулинорезистентности, а с другой стороны – пропустить заболевания с гипоинсулинемической гипогликемией (ИФР-ома, НН, ВНМГ и пр.). В самих КР эксперты допускают, что ПГ может быть завершена на фоне гликемии менее 3 ммоль/л, в том числе при отсутствии симптомов, если триада Уиппла была ранее уже зафиксирована. Кроме того, диагностическую концепцию авторы предлагают строить с учетом порогового значения менее 3 ммоль/л, что является очевидным противоречием в этой публикации [10]. Похожее противоречие обнаружено и в российских методических рекомендациях от 2015 г.: так, для констатации гипогликемии уровень глюкозы должен быть $\leq 2,2$ ммоль/л и сопровождаться нейрогликопеническими симптомами, тогда как в качестве критерия гипогликемии для диагностики НДГ рекомендован показатель менее 2,5 ммоль/л [8].

Таким образом, несмотря на то что гипогликемия – хорошо всем известное нарушение, до сих пор отсутствует четкий лабораторный критерий установления ее диагностического порога. Многие современные исследователи пересматривают критерии определения НДГ и диагностируют ее при более высоких уровнях глюкозы – от 2,8 до 3,9 ммоль/л [9; 12; 169; 170; 171]. Однако большинством ведущих экспертов [6; 7] этот пороговый показатель обозначается как менее 3 ммоль/л, который также поддерживается ES [10], Международной исследовательской группой по гипогликемии (International Hypoglycaemia Study Group) [172], Американской диабетологической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета [173]. Выбор данной отрезной точки обусловлен повышенным риском нарушения распознавания гипогликемии, когнитивных функций и сердечного ритма, а также смертности [93; 173; 174]. В большинстве приведенных выше источников литературы концентрация глюкозы приведена по венозной крови, но в некоторых случаях по артериальной или венозной артериализованной, что также делает неоднозначными выводы относительно единого диагностического порога гипогликемии.

Не менее важным и спорным вопросом остается требование сочетания лабораторной гипогликемии с клиническими симптомами недостаточного ее поступления в головной мозг (нейрогликопенические симптомы). В этой связи много лет учеными подчеркивалась необходимость фиксировать клинические симптомы для подтверждения гипогликемии, согласно критериям триады Уиппла: клинические симптомы гипогликемии, низкая концентрация глюкозы, купирование симптомов при восстановлении уровня глюкозы [54; 174; 175]. При этом не учитывается факт адаптации организма к длительной гипогликемии, которая продлевает период до ответной реакции, что значительно повышает риск осложненной гипогликемии. При этом понятие «биохимическая» или «бессимптомная» гипогликемия применяется уже несколько десятилетий после появления целого ряда работ, продемонстрировавших ослабление, вплоть до полного отсутствия ее симптомов у пациентов с рецидивирующими гипогликемиями [175]. И в KP ES все же упоминается возможность завершения ПГ при бессимптомной гипогликемии менее 2,2 ммоль/л. Таким образом, триада Уиппла потеряла свою значимость при проведении ПГ, а критерии лабораторной диагностики гипогликемии остаются первостепенными и требуют уточнения. Ценность регистрации безопасных вегетативных симптомов гипогликемии также следует рассмотреть в диагностике НДГ, поскольку именно они могут быть первыми признаками диагностически значимой гипогликемии у пациентов с длительным рецидивирующим течением заболевания.

В этой связи традиционная российская практика использования ГМ в ходе ПГ для контроля гликемии и принятия решения о ее завершении с однократным забором венозной крови имеет неоспоримые преимущества и значительно снижает риск тяжелой гипогликемии [107; 176; 177]. Именно поэтому для своевременного завершения пробы также важен и пороговый уровень глюкозы капиллярной крови, который ранее четко не был определен. Кроме того, не менее важным вопросом является уточнение степени отклонения показателей гликемии, полученных при помощи ГМ, от лабораторных данных.

Согласно положению Американской диабетической ассоциации [178] и Международной организации стандартизации [179], 95% всех измерений ГМ может отклоняться в пределах до $\leq 15\%$ при концентрации глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) и до < 15 мг/дл (0,8 ммоль/л) при концентрации глюкозы плазмы < 100 мг/дл (5,6 ммоль/л). Наконец, Институт клинических и лабораторных стандартов [180] предполагает, что в 95% образцов различия должны составлять $< 20\%$ при уровне гликемии (согласно лабораторным данным) > 100 мг/дл и < 15 мг/дл при уровне гликемии (согласно лабораторным данным) < 100 мг/дл. Нужно подчеркнуть, что во всех перечисленных документах уточняется только степень отклонения, но не указывается, в большую или в меньшую сторону. Таким образом, требуется проведение исследования, направленного на уточнение критериев завершения пробы по капиллярной крови с помощью ГМ.

Не менее важными вопросами, которые также следует учитывать, являются различия в условиях забора крови на глюкозу: использование венозной плазмы или сыворотки, методологии работы ГМ и способа его калибровки, вида пробирок, временной диапазон от забора крови до непосредственного анализа.

Резюмируем вышеизложенный материал: установлено, что нет единого мнения среди специалистов относительно критериев для клинически значимой гипогликемии, хотя в сравнении с российскими рекомендациями большинство экспертов все же склоняются в пользу повышения ее порога до 3 ммоль/л. Это обусловлено как патогенетическими механизмами, подтвержденными в исследованиях, так и опасностью самих гипогликемических эпизодов во время проведения ПГ, особенно для некоторых пациентов из группы риска. Более того, в эпоху стремительного технологического развития рационально использование портативных устройств для малоинвазивного контроля за гликемией из капиллярной крови и своевременного завершения ПГ. Поскольку зарубежные коллеги многие десятилетия используют только многократный забор венозной крови в ходе ПГ, критерии ее завершения по капиллярной крови ими не определялись. В Российской Федерации, несмотря на использование ГМ в ходе ПГ, также такие критерии не разработаны. Таким образом, актуально проведение исследования, направленного на уточнение диагностического порога гипогликемии для завершения ПГ на основании измерения концентрации глюкозы при помощи ГМ (капиллярная кровь) и лабораторным методом (сыворотка крови), клинических условий, при которых должен осуществляться забор крови: необходимо оценить эффективность и безопасность нейрогликопенических и вегетативных симптомов, а также отсутствие симптомов при определенных значениях гликемии.

1.3.2. Исследование β -гидроксibuтирата

3- β -гидроксимасляная кислота (β -гидроксibuтират; БГБ), а также ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и ацетон относятся к кетоновым телам, которые образуются при окислении жирных кислот, высвобождаемых из жировой ткани, в условиях недоступности углеводов и являются альтернативными источниками энергии для клеточного дыхания. Использование основных кетоновых тел позволяет «экономить» глюкозу для тех клеток (эритроциты и нейроны головного мозга), которые являются ее облигатными потребителями. Кроме того, кетоновые тела, могут обеспечить около 60–70% энергетических потребностей мозга во время длительного голодания [181]. Протективная роль кетоновых тел в основном объясняется их превращением в ацетил-КоА, улучшающим митохондриальный метаболизм и сохраняющим уровень энергии. Однако исследования показывают, что помимо обеспечения нейронов энергией, кетоновые тела

также снижают синтез активных форм кислорода и уровень окислительного стресса, ассоциированных с гибелью нейронов при гипогликемии [182].

Если у здоровых индивидуумов вне голодания уровни циркулирующих кетонов низкие (0–0,5 ммоль/л), то при длительном голодании они могут повышаться до 7–8 ммоль/л [183; 184]. Основным кетоновым телом в крови человека является БГБ (78%) [185; 186], в то время как на долю ацетоацетата приходится 20%, а ацетона – 2% [186]. Взаимное превращение БГБ и ацетоацетата (последняя реакция кетогенеза и первая реакция утилизации БГБ) контролируется ферментом β -гидроксibuтират-дегидрогеназой. Синтез БГБ контролируется при помощи двух основных механизмов: доступности субстрата (жирных кислот) и активности фермента ГМГ-КоА-синтазы (преимущественно в печени, но возможно и в других тканях). Регуляция этих процессов осуществляется инсулином и глюкагоном посредством модуляции мобилизации жирных кислот из жировой ткани и их доставки в митохондрии печени, а также экспрессии гена *HMGCS2* за счет ацетилирования/деацетилирования транскрипционного фактора FOXA2 [185]. При этом инсулин подавляет кетогенез [187], а глюкагон, напротив, стимулирует [188]. Согласно данным литературы, ингибитором кетогенеза также является ИФР2 (за счет стимуляции рецепторов к инсулину) [84].

С учетом вышесказанного, эксперты ES [10] рекомендуют определение БГБ в ходе пробы с длительным голоданием для дифференциальной диагностики гипогликемии, обусловленной гиперсекрецией инсулина или ИФР2, и других причин гипогликемии, а также ее отсутствия. Так, на фоне гипогликемии при гиперинсулинемической (ИПО, ИАС, неинсулиномная панкреатогенная, искусственная, постбариатрическая) и ИФР2-опосредованной гипогликемии на фоне низкой концентрации глюкозы предполагается уровень БГБ $\leq 2,7$ ммоль/л, тогда как в норме при завершении пробы с длительным голоданием, а также при гипоинсулинемической гипогликемии – $> 2,7$ ммоль/л.

Данная рекомендация основана на результатах ряда исследований. Так, согласно данным Chammas N. и соавт., максимальный уровень БГБ в момент гипогликемии при инсулиноме ($n = 46$) составляет 0,6 ммоль/л [189]. При обследовании большой когорты пациентов с инсулиномой ($n = 69$) и лиц без ПА НДГ ($n = 20$) в клинике Майо доказана 100% Se и 100% Sp отрезной точки БГБ $\leq 2,7$ ммоль/л [119]. В других исследованиях низкий уровень БГБ определялся не только при инсулиноме, но и у некоторых участников без гипогликемии. В частности, в работе O'Brien T. и соавт. [160] уровень БГБ у 40 пациентов с инсулиномой составил 0,3 (0,1–2,7) ммоль/л, тогда как у 25 здоровых лиц – 4,5 (1,2–7,0) ммоль/л, между двумя группами выявлена значимая ($p < 0,0001$) разница. Wiesli P. и соавт. [161] также сообщали об отсутствии гиперкетонемии у некоторых здоровых лиц: уровень БГБ составил 4,1 (1,1–5,6) ммоль/л, тогда как при инсулиноме – 0,5 (0,1–1,6) ммоль/л. Похожие результаты получены и в исследовании Service F.J. и соавт. [168]: уровень

БГБ у пациентов без ПА гипогликемии при завершении длительного голодания составил 3,5 (1,1–7,2) ммоль/л и значимо ($p < 0,0001$) отличался от показателя пациентов с инсулиномой – 0,3 (0,1–0,8) ммоль/л. В другой работе [190] подтверждено значимое отличие в уровне БГБ при завершении 48-часового голодания (в исследованиях, которые обсуждались ранее, максимальная длительность пробы составляла 72 часа [119; 161; 168; 190]) у пациентов с ($0,22 \pm 0,54$ ммоль/л) и без ($2,16 \pm 0,96$ ммоль/л) инсулиномы, $p < 0,001$. При этом Se диагностического порога $\leq 2,7$ ммоль/л составила 100%, тогда как Sp – 33,3% [183]. Однако необходимо отметить, что в исследовании подробно не описываются пациенты без инсулиномы [183] – соответственно, не исключено, что в данную группу были включены больные с ИФР-омой.

Не меньший интерес представляет исследование Buffet A. и соавт. [191], в котором показана возможность гиперкетонемии и при эндогенном гиперинсулинизме. Так, у 9 из 39 пациентов с инсулиномой ($n = 7$) или незидиобластозом ($n = 2$) уровень БГБ превышал 2,7 ммоль/л в момент завершения ПГ: 6,1 ммоль/л (3,0–7,8 ммоль/л). Из них у 4 был рецидив эндогенного гиперинсулинизма после проведенного оперативного лечения в объеме дистальной резекции ПЖ (при незидиобластозе, $n = 2$) или панкреатодуоденэктомии (при злокачественной инсулиноме, $n = 2$). Еще у 1 пациента диагностирован МЭН1 с множественными НЭО ПЖ (гормональная активность не уточняется), что также могло сказаться на кетогенезе. Авторы отмечают, что данный пациент перенес двустороннюю адреналэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга и на момент обследования первичная НН была медикаментозно компенсирована. И еще у 1 пациента была подтверждена гиперинсулинемическая гипогликемия, но результаты визуализирующей диагностики были отрицательными. Тем не менее у троих больных с доказанным топическим диагнозом без оперативных вмешательств в анамнезе объяснить наличие гиперкетонемии на фоне гипогликемии с какими-либо вторичными факторами не представляется возможным. У 55 пациентов без НДГ или с НДГ, не обусловленной эндогенным гиперинсулинизмом, уровень БГБ в момент завершения пробы с 72-часовым голоданием составил 1,0–14,9 ммоль/л. В данном случае также не уточняется, включались ли в исследование пациенты с ИФР2-омой.

В литературе встречаются немногочисленные данные об уровне БГБ на фоне гипогликемии у пациентов с ИФР-омой. В частности, у 42 пациентов с такими опухолями показатель БГБ составил $< 0,6$ ммоль/л [192]. Garla V. и соавт. [193] сообщили о еще более выраженной супрессии кетогенеза у двух больных с ИФР-омами: определялись уровни БГБ 0,07 ммоль/л и 0,03 ммоль/л.

Исследование уровня БГБ может быть особенно полезным для дифференциальной диагностики гипер- и гипоинсулинемического вариантов НДГ в случае дискордантных результатов гормональных анализов крови на фоне гипогликемии. Coelho C. и соавт. [194]

описывают пациента с инсулиномой, у которого на фоне гипогликемии уровень инсулина составил 2,7 мкЕд/мл, а Сп – 1,1 нг/мл [183]. Выявление супрессированного БГБ (0,53 ммоль/л) позволило установить правильный диагноз. Кроме того, эксперты French Endocrine Society [11] отмечают возможность оценки комплаентности пациентов без НДГ на основании показателя БГБ. Так, при уровне $\leq 2,7$ ммоль/л не исключается, что пациент во время ПГ принимал пищу [195]. Однако необходимо учитывать возможность супрессии кетогенеза при голодании у пациентов без НДГ, но с выраженной инсулинорезистентностью, о чем сообщали другие исследователи [161; 183; 190]. Не менее важной является оценка уровня БГБ при подозрении на врожденные нарушения метаболизма, которые проявляются гипогликемиями. Не-/гипокетотическая гипогликемия определяется при дефиците ГМГ-КоА-синтазы и ГМГ-КоА-лиазы [196], а гиперкетотическая – при болезни накопления гликогена III, дефекте монокарбоксилатного переносчика 1 [197].

И хотя применение показателя БГБ рассматривается в дифференциальной диагностике вариантов НДГ [198], диагностический порог $\leq 2,7$ ммоль/л в исследованиях определялся исключительно для пациентов с инсулиномой и ИФР-омой. Это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований с включением пациентов и с другими вариантами гипер- и гипоинсулинемической НДГ.

Эксперты French Endocrine Society [11] считают, что исследование БГБ целесообразно только в образцах крови с концентрацией глюкозы 2,5–3,3 ммоль/л. При этом плазменный БГБ $> 2,7$ ммоль/л на фоне гликемии 3,0–3,3 ммоль/л исключает гипогликемию вследствие гиперсекреции инсулина. При гликемии 2,5–3,3 ммоль/л уровень БГБ $> 2,7$ ммоль/л в сочетании с проинсулином < 5 пмоль/л отражает адаптивные процессы здорового человека, а уровень БГБ $\leq 2,7$ ммоль/л в сочетании с проинсулином > 22 пмоль/л предполагает наличие инсулиномы или незидиобластома.

Важно, что в клинических рекомендациях ES [10] представлен другой алгоритм исследования БГБ во время ПГ: всем пациентам каждые 6 часов при гликемии $\geq 3,3$ ммоль/л и каждые 1–2 часа при гликемии $< 3,3$ ммоль/л. При этом большинство авторов [119; 160; 161; 191; 196; 198] в своих исследованиях определяют уровень БГБ только при завершении ПГ.

По мнению Service F. и соавт. [168], при достижении уровня БГБ $> 2,7$ ммоль/л ПГ может быть прекращена и расценена как отрицательная. Однако так как у некоторых пациентов с инсулиномой уровень БГБ во время голодания может быть $> 2,7$ ммоль/л, а также чтобы избежать получение ложноотрицательного (ЛО) результата у пациентов с гипоинсулинемической гипогликемией (не обусловленной ИФР-омой), тест в таких случаях может быть завершен только в случае выраженных клинических проявлений кетоза (тошнота и рвота) [11].

Немаловажным аспектом является и то, что диагностический порог БГБ $\leq 2,7$ ммоль/л разработан для венозной крови (сыворотки или плазмы) в условиях отсутствия альтернативных возможностей измерения кетонов. В последние годы, в первую очередь для пациентов с СД, появились портативные устройства для самостоятельного измерения не только глюкозы, но и кетонов в капиллярной крови [183]. В основе определения БГБ портативным устройством лежит реакция с коферментом никотинамидадениндинульцеотидом в присутствии фермента β -гидроксibuтират-дегидрогеназы. При этом высвобождаются электроны, которые переносятся от восстановленного кофермента к электроду с помощью медиатора и генерируют ток, величина которого пропорциональна концентрации БГБ в образце и определяется прибором. Время проведения анализа составляет всего несколько секунд [199].

Учитывая тот факт, что НДГ является достаточно редкой патологией, приобретение медицинским учреждением диагностических наборов для определения БГБ в венозной крови является, по нашему мнению, нерентабельным. Вместе с тем в работах ряда авторов, в основном на пациентах с СД, выявлены различия при измерении данного показателя в венозной и капиллярной крови, но результаты оказались противоречивыми [183; 200; 201].

Таким образом, определение кетонов имеет важное значение в дифференциальной диагностике вариантов НДГ, в связи с чем актуально оценить эффективность исследования БГБ капиллярной крови. Важно заметить, что ранее это исследование на территории Российской Федерации в диагностике НДГ у взрослых не применялось. Кроме того, в настоящее время отсутствуют данные о пороге при дифференциальной диагностике различных вариантов НДГ и эффективности метода исследования БГБ в капиллярной крови [183]. Отсутствует и единый алгоритм исследования БГБ: однократно при завершении ПГ или каждые 6 ч с начала пробы; селективно пациентам с дискордантными результатами гормональных анализов крови или всем больным.

1.3.3. Диагностика искусственной гипогликемии

Введение

Синдром Мюнхгаузена (распространенность 0,6–1,3% случаев от общего числа госпитализаций) – собирательный термин, объединяющий искусственные (англ. artificial – искусственный, рукотворный, ненастоящий) заболевания. При СМ человек умышленно производит или симулирует физические/психические признаки и симптомы определенной патологии с целью признания окружающими его больным без каких-либо внешних стимулов для подобного поведения [202]. Эндокринологи, по сравнению с врачами других специальностей,

гораздо чаще встречаются с искусственными состояниями при ГГС, синдроме Кушинга и тиреотоксикозе [53; 203].

Артифициальный ГГС, или АрГ, является одним из самых известных «искусственных заболеваний» [51] и представляет собой преднамеренное применение препаратов инсулина или ПССП с целью достижения гипогликемии [52]. Указанное состояние описано как у лиц без нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с СД [51; 203; 204], нередко встречается у работников в сфере здравоохранения [203], а также у пациентов, родственники которых страдают СД. Причинами преднамеренной индукции гипогликемии могут быть желание привлечь внимание семьи или медицинских работников [203; 205; 206], испытать эйфорию [205; 206], пропустить экзамены в школе или спортивные соревнования, а также получить возможность потреблять большое количество продуктов, содержащих углеводы (у больных СД) [203; 206], или суицидальные намерения [206; 207]. Часто имеют место коморбидные психиатрические заболевания (депрессия, оппозиционные расстройства, шизоидные и пограничные расстройства личности, психозы, тревожность) и социально-психологические проблемы [203; 207; 208; 209]. Таким образом, очень важен тщательный сбор анамнеза [208]. Для искусственных патологий характерны неадекватные изменения симптомов и течения заболевания, в том числе во время лечения, многократные госпитализации и наблюдение у различных специалистов [203]. Нередко наступает необъяснимая длительная «ремиссия» эпизодов гипогликемии с последующим их возобновлением [210]. Важно отметить, что больные с СМ могут предоставить подделанные результаты лабораторных исследований или иную медицинскую документацию [207], что обычно требует проведения повторного обследования [53].

Как правило, пациенты с АрГ отрицают экзогенное введение сахароснижающих препаратов, не признают данный факт и после предоставления им «доказательств» (например, результатов лабораторных анализов) [51]. Своевременная диагностика СМ – это в первую очередь возможность обсудить с пациентом ситуацию, рассказать о вероятности необратимого повреждения здоровья, а также летального исхода. Кроме того, при установлении факта «искусственного заболевания» нет необходимости в проведении разнообразных диагностических мероприятий с целью поиска причин снижения гликемии, которые зачастую включают в себя инвазивные и дорогостоящие, в том числе оперативные, вмешательства. При ведении таких больных требуется мультидисциплинарный подход с обязательным участием психиатра [52; 207; 208; 209]. Диагностика АрГ сложна, так как лабораторные признаки схожи с другими заболеваниями, ассоциированными с НДГ, например, с инсулиномой. Только при абсолютном круглосуточном наблюдении за пациентом и исключении использования личных вещей удавалось подтвердить АрГ. Но такие мероприятия должны проводиться при согласии пациента, которое он обычно не дает, а также при наличии возможностей медучреждения

обеспечить круглосуточный пост. В итоге до недавнего времени пациенты с АрГ в России в большинстве случаев оставались с неуточненным диагнозом [53].

Определение субстанций пероральных сахароснижающих препаратов

Показатели лабораторного обследования на фоне гипогликемии при приеме ПССП и панкреатогенном ГГС идентичны. В этой связи проведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секретагогов инсулина в крови (или моче) [11; 205]. Лекарственные средства из класса производных сульфонилмочевины назначаются больным СД2 с 50-х годов прошлого столетия [211; 212.]. К препаратам первого поколения относятся: толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид [212], второго – гликвидон, гликлазид, глипизид, глибенкламид, третьего – глимепирид [213]. Лекарственные средства из класса глинидов вышли на фармацевтический рынок с 1997 г., когда для лечения СД2 был одобрен репаглинид (а в 2000 г. – натеглинид) [212]. По мере появления новых лекарственных средств совершенствовались и методы их скрининга, которые позволяют определять не только препараты сульфонилмочевины первого поколения, но и препараты второго поколения и глиниды [214]. Большинство методов основано на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором, детектором с диодной матрицей или флуоресцентным детектором после дериватизации. Была предложена также мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография для выявления препаратов сульфонилмочевины в моче. Перечисленные методы характеризуются низкой селективностью, что может приводить к ЛП результатам. Наиболее высокая селективность и чувствительность достигается при применении ВЭЖХ с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [215], которая позволяет идентифицировать и количественно охарактеризовать все препараты сульфонилмочевины (как первого, так и второго поколения) и глинидов в биологической жидкости [11; 215; 216; 217]. Данный метод с применением масс-спектрометра с ионной ловушкой в комбинации с поиском в библиотеке масс-спектров успешно применен у пациентов с СМ Hoizey G. и соавт. в 2005 г. [215]. Авторы исследовали препараты сульфонилмочевины у 134 пациентов с ГГС неясной этиологии, при этом положительный результат был выявлен у 9 больных. Необходимо отметить, что ученые добились точного количественного определения медикаментов в плазме в режиме полного сканирования [107; 215].

Порог обнаружения ВЭЖХ-МС/МС составляет ниже 1 нг/мл, что позволяет выявлять препараты и определять их концентрацию в диапазоне от суб- до супратерапевтических доз. Анализ должен включать как можно более широкий спектр секретагогов инсулина. Забор образцов крови для исследования желательно проводить на фоне гипогликемии или как можно

раньше после очередного приступа, так как препараты быстро (в течение 12–24 ч) элиминируются из крови после однократного приема [11; 107].

При обнаружении субстанций лекарственных средств следует обсудить результат анализа с пациентом, а также обеспечить ему адекватную психиатрическую помощь [52; 107].

Необходимо учитывать вероятность и так называемого делегированного СМ в педиатрической практике при симуляции заболевания у детей их попечителями, как правило, матерями [202]. По данным Giurgea I. и соавт. [210], подобные случаи встречаются менее чем в 1% всех случаев гиперинсулинемической гипогликемии. Авторы сообщили о делегированном СМ у детей 8 и 3 лет, который был диагностирован только после выполнения им парциальной панкреатэктомии (предполагалось наличие инсулиномы неуточненной локализации у первого ребенка и ВГИ – у второго). Гистологическая картина удаленного материала у обоих детей соответствовала нормальной ткани ПЖ. В обоих случаях после выполнения оперативного вмешательства отмечался период «ремиссии» длительностью в несколько дней с последующим «рецидивом» [107]. В первом случае несвоевременная диагностика была обусловлена отсутствием скрининга на субстанции ПССП (по данным авторов, метод выявления медикаментов еще не был внедрен в клиническую практику) [210]. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время при подозрении на ИПО при отсутствии топического диагноза проведение «слепого» оперативного вмешательства не рекомендовано [107; 218]. При обследовании второго ребенка также была допущена ошибка – забор крови на Сп выполнен только через 15 минут после эпизода гипогликемии, что не позволило своевременно заподозрить искусственное введение инсулина [210].

Делегированный СМ может иметь место и у пожилых пациентов, за которыми ухаживают попечители [219]. О подобных случаях обязательно сообщается в правоохранительные органы [202]. Необходимо помнить и о возможном ошибочном приеме. Так, Yates C. и соавт. в 2009 г. сообщили о случайном приеме глимепирида мужчиной 82 лет, который предполагал, что принимает лоперамид по поводу диареи (сахароснижающий препарат был назначен супруге пациента, страдающей СД2) [107; 214].

В России исследование ПССП при подозрении на их искусственный прием не проводилось. АрГ, как правило, являлся диагнозом исключения [220], и его подтверждение зачастую было основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. В исключительных случаях проводится проба с трехдневным голоданием в условиях круглосуточного наблюдения и полной изоляции пациента от контакта с медикаментами (например, в условиях реанимационного отделения), что значительно увеличивает стоимость обследования и доступно не в каждом медучреждении [107].

Определение аналогов инсулина

Прежде чем рассмотреть особенности обследования при подозрении на экзогенное введение препаратов инсулина, обсудим историю развития инсулинотерапии.

Инсулины животного происхождения применяются в лечении СД с 1921 г. [51]. В 1980-х при помощи технологий рекомбинантных ДНК был разработан ЧИ, идентичный эндогенному гормону [221], состоящему из двух полипептидных цепей: А (21 аминокислота (АК)) и В (30 АК), которые стабилизированы дисульфидными связями [206; 222]. Далее, по мере развития методов молекулярной генетики, были созданы АИ как ультракороткого (лизпро, аспарт, глулизин), так и длительного (гларгин, детемир) [221] и сверхдлительного (деглудек) [59] действия, которые в настоящее время практически полностью заменили ЧИ в клинической практике [51]. Аналоги инсулина структурно схожи с эндогенным инсулином, за исключением небольших отличий АК последовательности, преимущественно в области С-терминального конца В-цепи [206; 222].

Об искусственном введении инсулина пациентами с СМ ученым стало известно уже через четверть века после появления первых препаратов [51]. В 1950–1960-х с внедрением методов иммуноанализа появилась возможность определять уровень инсулинемии (с применением АТ, которые распознают С-терминальную часть В-цепи гормона) [222]. В настоящее время определение уровня инсулина обычно осуществляется при помощи иммуноанализа «сэндвич-типа» (количественное определение антигена между слоями АТ захвата и обнаружения) [223].

Известно, что для экзогенного введения ЧИ характерны высокие уровни данного гормона и супрессия Сп и проинсулина [224]. При интерпретации результатов исследований необходимо учитывать все факторы, которые могут повлиять на данные показатели. Так, Joshi Т. и соавт. (2016) [209] сообщили о случае искусственного введения инсулина у женщины 24 лет. Для поддержания нормогликемии требовалось введение раствора декстрозы со скоростью 250 мл/ч, при этом полное парентеральное питание, терапия стероидными гормонами, октреотидом и диазоксидом были неэффективны. При лабораторном исследовании определялась гиперинсулинемическая гипогликемия. При этом авторы своевременно не учли, что уровень Сп более 0,6 нг/мл был обусловлен тем, что забор крови выполнялся во время непрерывной инфузии глюкозы, которая стимулировала секрецию Сп. Учитывая отрицательный скрининг на препараты сульфонилмочевины, было принято решение о необходимости поиска источника гиперсекреции инсулина. Однако результаты инструментальных методов исследований: КТ, артериально-стимулированного забора крови (АСЗК) и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE – были отрицательными. В связи с неэффективностью консервативных мер в поддержании нормогликемии и отсутствием топического диагноза, с согласия пациентки, планировалось даже проведение чрескожной

эндоскопической гастростомии и в случае сохранения эпизодов гипогликемии – выполнение эксплоративной дистальной панкреатэктомии. И только на основании тщательного анализа анамнеза (эпизоды причинения себе вреда в детстве, наличие родственника с СД, социально-психологические проблемы) заподозрено наличие АрГ, что было подтверждено результатами лабораторных исследований. Таким образом, своевременная диагностика СМ необходима для предупреждения проведения инвазивных и дорогостоящих исследований с целью поиска причин снижения гликемии и даже оперативных вмешательств.

Данный клинический случай примечателен еще и тем, что пациентка в течение 9 лет сообщала врачам о наличии у нее СД1, несмотря на отсутствие данного заболевания. В связи с предполагаемым диагнозом СД больная получала препараты инсулина. Кроме того, не исключается, что вследствие симуляции больной других патологий ей были выполнены установка надлобкового катетера и аппендэктомия [209].

Необходимо отметить, что ранее, при применении инсулинов животного происхождения на искусственное введение препарата указывало повышение уровня АТ к этому гормону. Однако препараты инсулина, применяемые в настоящее время, обладают низкой антигенностью, поэтому у большинства больных, получающих инсулинотерапию, АТ не образуются [11; 16]. В то же время в литературе описан случай повышения уровня АТ к инсулину при АрГ/АИ [203]. Таким образом, требуется тщательный анализ данных клинической картины и результатов лабораторных исследований для дифференциальной диагностики экзогенного введения инсулина и ИАС.

По мере эволюции препаратов инсулина изменились представления не только о значении определения аутоантител к данному гормону, но и об уровне самого инсулина при СМ. Так, многие авторы [203; 206; 223; 225] сообщали о низком уровне определяемого инсулина при искусственном введении АИ. Ряд экспертов связывал данные случаи с низкой перекрестной реактивностью некоторых видов иммуноанализа с АИ [11; 202; 203; 206; 222; 223; 226]. Это обусловлено тем, что иммунореактивность АИ отличается от таковой ЧИ в связи с изменениями в С-терминальной части В-цепи [206]. При этом замена даже одной АК (например, в инсулине аспарт) значительно уменьшает способность некоторых анализаторов выявлять препарат [226].

Зачастую производители не сообщают о низкой перекрестной реактивности наборов для иммуноанализа с определенными АИ, что не позволяет клиницистам и лабораторной службе правильно интерпретировать полученные результаты при подозрении на АрГ [226]. С учетом вышесказанного, рядом ученых [226; 227; 228] были проведены исследования по оценке специфичности различных наборов в детекции препаратов инсулина. Так, Parfitt С. и соавт. (2015), сравнили 10 аналитических платформ (Mercodia Iso-Insulin, Abbott Architect, Siemens ADVIA Centaur Insulin, Diasorin Liaison XL Insulin, PE AutoDELFIA, Mercodia Insulin, Beckman

Access Ultra Sensitive, Roche Elecsys Insulin, Siemens Immulite 2000), включая масс-спектрометрический анализ, в отношении выявления 15 препаратов инсулина. Показано, что препараты ЧИ, которые имеют идентичную эндогенному инсулину АК последовательность, хорошо выявляются всеми анализаторами, в отличие от АИ. При этом масс-спектрометр правильно идентифицировал все препараты (необходимо отметить, что в данном исследовании в отношении АИ применялось качественное определение, однако при наличии калибровочных стандартов возможно и количественное определение) [226].

Рассмотрим возможность применения данных, полученных Parfitt С. и соавт., в клинической практике. Bauman V. и соавт. (2018) [203] описывают девочку 15 лет с СД1, которая получала помповую инсулинотерапию с возраста 7 лет и преднамеренно вводила избыточное количество глутизина с целью индукции гипогликемии. При исследовании на фоне низкого уровня глюкозы определялась супрессия инсулина (применялся набор Cobas 6000 (Roche Elecsys, Швейцария)) и Сп. Однако при определении набором Architect i2000 (Abbott Architect, США) выявлена высокая концентрация инсулина (26 мкЕд/мл). При этом, так как перекрестная реактивность Architect i2000 с глутизином составляет 10%, концентрация циркулирующего инсулина оценивалась авторами, равной 200–300 мкЕд/мл. Необходимо отметить, что задержка постановки правильного диагноза в данном случае была также обусловлена выполнением инъекций инсулина, что не находило отражения в памяти инсулиновой помпы. Гипогликемии также были вызваны инфузией большого количества инсулина, которые пациентка в памяти устройства обозначала как вводимые для заполнения инфузионного набора помпы. Более того, больная применяла две инсулиновые помпы.

Chemmanam J. и соавт. (2017) сообщали о дискордантных результатах исследования инсулина на фоне гипогликемии при применении разных наборов (высокая концентрация по данным ADVIA Centaur и неопределяемый уровень по данным Roche (Roche Diagnostics, Австралия)). В то же время при эугликемии определялся одинаковый уровень гормона, что предполагает наличие АрГ/АИ [223].

При интерпретации результатов лабораторных исследований необходимо учитывать, что пациенты с АрГ могут для индукции гипогликемии как вводить АИ, так и принимать ПССП. Таким образом, при применении наборов с низкой перекрестной реактивностью к АИ у одного и того же больного может определяться в одних случаях гипоинсулинемическая гипогликемия, а в других – гиперинсулинемическая (ПССП стимулируют секрецию эндогенного инсулина, который может быть определен при помощи применяемого в рутинной лабораторной практике набора Cobas 6000) [208].

В России АрГ, как правило, является диагнозом исключения [220]. Для подтверждения экзогенного введения сахароснижающих препаратов проводится провокационная ПГ в условиях

круглосуточного наблюдения и полной изоляции пациента от контакта с медикаментами (например, в условиях реанимационного отделения), что значительно увеличивает стоимость обследования [245]. Таким образом, актуальна разработка доступных и точных методов диагностики АрГ.

1.3.4. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома

Клинико-лабораторные особенности инсулинового аутоиммунного синдрома

Инсулиновый аутоиммунный синдром представляет собой одну из форм аутоиммунной гипогликемии, обусловленной высоким уровнем АТ к циркулирующему инсулину [54]. ИАС является одним из вариантов развития реакции гиперчувствительности VII типа, которая характеризуется формированием аутоантител к циркулирующему антигену [144]. Благодаря высокой связывающей способности, указанные АТ образуют крупные комплексы с несколькими молекулами инсулина в ПП фазу, что приводит к гипергликемии [229]. Однако в связи с низкой аффинностью эти комплексы подвержены спонтанной диссоциации с высокой скоростью, что приводит к повышению концентрации несвязанного инсулина с последующим развитием гипогликемии [144] через 3–5 ч после приема пищи [230; 231].

Кроме того, при ИАС могут быть обнаружены и антиидиотипические АТ к антигенсвязывающему участку аутоантител к инсулину [230], а также АТ к рецептору инсулина [232; 233] и проинсулину [98]. Таким образом, сложные взаимодействия между инсулином, АТ к нему, к его рецептору и проинсулину и антиидиотипическими АТ обуславливают значительную вариабельность клинической картины от отсутствия симптомов до тяжелых гипогликемий [230]. Тяжесть гипер- и гипогликемии, а также продолжительность этих фаз зависят от концентрации и валентности (числа участков связывания антигена) АТ [148]. Перечисленные факторы могут оказывать влияние и на время развития гипогликемии: так, в большинстве случаев уровень глюкозы крови снижается в позднем ПП периоде, но может иметь место и гипогликемия натощак, а также сочетание ПП гипогликемии и натощак [231]. Примечательно, что ППГ значимо чаще отмечается у пациентов, не являющихся выходцами из Восточной Азии, предположительно, вследствие особенностей питания. Как известно, японцы потребляют пищу маленькими порциями и чаще, по сравнению с европейцами. Традиционная японская диета, богатая соей, овощами, рыбой, морскими водорослями, зеленым чаем и фруктами, ассоциирована с более низким ПП уровнем глюкозы и инсулина, что приводит к снижению степени диссоциации комплексов «АТ – инсулин» и, как следствие, риска развития гипогликемии [234].

Вместе с тем гипогликемия натошак одинаково часто отмечается у пациентов из разных стран мира в значительном проценте случаев (в 75% случаев из Восточной Азии и в 60,4% случаев – из остальных регионов). Согласно данным Sun L. и соавт. [235], проанализировавших 72 случая метимазол-индуцированного ИАС, у 38 пациентов (52,78%) выявлена поздняя (на 180–300-й мин) ППГ, у 23 (31,94%) – гипогликемия натошак, и у 60 (83,33%) – нарушенная толерантность к глюкозе и СД. Возможность развития при ИАС как ПП гипогликемии, так и натошак, затрудняет дифференциальную диагностику заболевания с инсулиномой, для которой также описана ППГ. В редких случаях гипогликемия при ИАС может индуцироваться физической нагрузкой [234].

Необходимо отметить, что в небольшой концентрации АТ к инсулину не оказывают патологического действия: так, до 2% здоровых лиц являются носителями без каких-либо клинических проявлений ИАС, в том числе в анамнезе. Несмотря на то что современные препараты инсулина обладают низкой иммуногенностью, у пациентов, получающих инсулинотерапию, могут быть также обнаружены АТ к экзогенному гормону [236]. Однако в связи с более высокой аффинностью и меньшей способностью связываться с инсулином, по сравнению с аутоантителами, АТ к экзогенному инсулину, как правило, не вызывают развитие ни гипер-, ни гипогликемий [144]. Антитела к эндогенному и экзогенному инсулину могут быть дифференцированы при помощи определения констант аффинности методом иммуноблоттинга [230]. Известно, что АТ к инсулину наиболее часто обнаруживаются у детей с СД1 [237].

Примечательны результаты патологоанатомического обследования пациентов с ИАС, которые были прооперированы в связи с ошибочным диагнозом инсулиномы: выявлены гиперплазия островков ПЖ и признаки, схожие с незидиобластозом [144]. Учитывая, что ИАС не является патологией ПЖ, мы предполагаем, что данные изменения являются вторичными и обусловлены длительной стимуляцией β -клеток в раннем ПП периоде, когда АТ связывают в большом количестве инсулин, что нарушает его биоактивность. Описано немало случаев, когда больным ИАС ошибочно выставлялся диагноз незидиобластоза. Эти данные подтверждают результаты корейского исследования [238], авторы которого сообщили о снижении частоты диагностики незидиобластоза после внедрения анализа крови на АТ к инсулину в рутинную клиническую практику [98].

Этиопатогенез ИАС до конца не изучен. Наиболее широко распространена теория, согласно которой ИАС развивается в результате сочетания генетической предрасположенности и триггерных факторов окружающей среды, которые приводят к формированию АТ к инсулину. Генетические предикторы развития ИАС подробно рассмотрены в соответствующем разделе. Триггерными факторами выступают медикаменты, вирусные инфекции и гематологические заболевания [144].

ИАС часто ассоциируется с другими АИЗ [144; 230; 239; 240]. Так, у пациентов с ИАС из Восточной Азии сопутствующие АИЗ встречаются в 47% случаев (из них 94% приходится на болезнь Грейвса), а у пациентов из других стран в 26% случаев (из них 32% приходится на болезнь Грейвса) [234].

ИАС может быть лекарственно-индуцированным или спонтанным. Частота ИАС, индуцированного медикаментами, оценивается в 43% в японской популяции и около 50% – в европейской [144]. Большинство препаратов, которые могут индуцировать развитие ИАС, серосодержащие: тиамазол, α -липоевая кислота, дилтиазем, каптоприл, клопидогрел, гликлазид, омепразол и пр.

Предполагаемый механизм, опосредующий развитие ИАС под действием лекарственных препаратов, заключается в связывании и расщеплении сульфгидрильных связей между цепями инсулина А и В, что приводит к конформационным изменениям его молекулярной структуры и повышению иммуногенности. В результате данного процесса антигенпрезентирующие клетки активно связывают линейный фрагмент цепи инсулина А, что приводит к активации аутоагрессивных инсулинспецифичных Т-хелперов. Однако также сообщалось о развитии ИАС у пациентов, принимавших лекарства, не содержащие сульфгидрильных соединений, например, альбумин [96; 144; 234; 241].

Сроки манифестации ИАС, индуцированного лекарственными препаратами, широко варьируют: в то время как некоторые авторы сообщали о появлении первых симптомов заболевания через несколько дней после первого приема соответствующего лекарственного средства, другие указывали на более поздний дебют заболевания: спустя месяцы и даже годы (при повторных курсах терапии). Тем не менее, как правило, ИАС развивался через 4–6 недель после начала приема препарата [144].

Сообщалось, что триггером развития ИАС могут быть различные вирусы: кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, Коксаки В и гепатита С. Предполагаемый механизм патогенеза заключается в том, что вирусная инфекция действует как суперантиген, способный вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов и выработку аутоантител [144].

Некоторые авторы [230] выделяют в отдельную категорию ИАС случаи, ассоциированные с другими патологиями. Так, болезнь Хирата описана у пациентов с алкогольным циррозом печени, а также после трансплантации ПЖ. Наконец, имеются сообщения о сочетании ИАС с инсулиномой [242; 243].

Формирование АТ к инсулину наблюдается также у больных с МГ – гетерогенной группой заболеваний, при которых плазматические клетки секретируют моноклональный белок парапротеин: ММ, макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плазмцитома,

бессимптомно протекающая МГ неопределенного значения и др. Секреция моноклонального иммуноглобулина может определяться у пациентов с лимфомами, миелодиспластическим синдромом, болезнью Гоше [244; 245]. Системные проявления МГ обусловлены химико-физическими свойствами секретируемого моноклонального иммуноглобулина и/или активностью АТ, направленных против собственных белков – аутоантигенов [149]. В отличие от других форм ИАС, при которых формируются преимущественно поликлональные АТ (у 97% пациентов из Восточной Азии³), при МГ определяются моноклональные АТ [246]. Именно поэтому ИАС с поликлональными (АТ, вырабатываемые плазматическими клетками разных типов) или моноклональными (АТ, вырабатываемые плазматическими клетками одного клеточного клона) АТ важно рассматривать как два отдельных заболевания. Основой терапии при поликлональном ИАС (болезнь Хирата) является прекращение приема провоцирующего препарата и лечение индуцирующих состояний, а при моноклональном ИАС лечение должно быть направлено именно на плазматические клетки [247; 248].

В настоящее время в литературе описано только 16 пациентов с МГ, у которых развился ИАС [149; 150]. При этом в России не описан ни один случай развития ИАС у пациентов с гемобластомами. Важно отметить, что гипогликемия может быть первым проявлением МГ, в связи с чем когорта больных с данной патологией требует углубленного обследования для своевременного установления диагноза парапротеинемического гемобластома и инициации противоопухолевой терапии. Согласно рекомендациям Британского общества гематологов, при подозрении на миелому и МГ, помимо рутинных лабораторных исследований (общего и биохимического анализов крови), дополнительно проводятся электрофорез белков сыворотки и мочи, а также количественное определение неизотипических АТ [249; 250]. При достижении ремиссии миеломы, когда секреция моноклонального белка минимальна или же не определяется, нормализуются и показатели инсулина, глюкозы, АТ. Напротив, при прогрессии опухолевого заболевания крови вновь рецидивируют и приступы гипогликемии [149].

Вместе с тем опубликовано множество сообщений о случаях, когда болезнь Хирата развивалась без предшествующего воздействия известных провоцирующих факторов – так называемый идиопатический ИАС [144; 230].

ИАС несколько чаще развивается у женщин (56%), а средний возраст развития заболевания составляет 52 ± 19 лет среди пациентов из Восточной Азии и 54 ± 21 год среди пациентов из других стран [234]. При лабораторном исследовании выявляется повышение

³ В популяции больных ИАС европеоидного происхождения моноклональные АТ-И выявлялись несколько чаще, однако эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, так как общее число пациентов в Европе и Северной Америке гораздо меньше.

инсулина (преимущественно), Сп и проинсулина [106; 251]. Могут определяться ПП гипергликемия через 2 ч после приема 75 г декстрозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [96] и повышение гликированного гемоглобина [105].

Некоторые авторы [241] сообщали, что при гормональном обследовании на фоне гипогликемии у пациентов с ИАС может быть выявлено повышение молярного соотношения инсулин/Сп более 1 (в связи с увеличением времени полувыведения инсулина на фоне связывания с АТ). Однако в работе Yuan T. и соавт. [252] при исследовании на фоне гипогликемии в ходе 5-часового пролонгированного ПГТТ (пПГТТ) из 15 пациентов молярное соотношение более 1 определялось только у 9 пациентов с ИАС. Предполагается, что такая гетерогенность лабораторных показателей может объясняться способностью АТ к инсулину в ряде случаев связывать и Сп, а также особенностями иммуноанализа. В этой связи применение данного критерия дискуссионно [84; 144].

Caprellani D. и соавт. [144] предлагают проводить диагностические мероприятия исключительно у пациентов с зафиксированной гипогликемией (во время спонтанного эпизода или в ходе ПГ) в составе триады Уиппла. В данной когорте в случае гиперинсулинемической гипогликемии наличие ИАС подтверждается при выраженной гиперинсулинемии при определении стандартными методами (как правило, более 1000 пмоль/л) и низком уровне инсулина после преципитации полиэтиленгликолем, соотношении инсулин/Сп > 1 , повышении АТ к инсулину, отсутствии субстанций ПССП в крови и отрицательных результатах визуализирующих исследований.

Согласно результатам систематического обзора Patel M. и соавт. [253], диагностическим в отношении ИАС на фоне гипогликемии может быть уровень инсулина > 100 мкЕд/мл. Кроме того, у большинства пациентов с ИАС голодание не является провоцирующим фактором гипогликемий, в связи с чем, вероятно, для таких пациентов более предпочтительно проведение пПГТТ [254], а триада Уиппла определяется далеко не всегда в связи с повышением порога развития симптомов нейрогликопении при длительном анамнезе заболевания [144].

В зарубежных КР по НДГ [10] предлагается диагностировать ИАС на основании повышения уровня АТ к инсулину (АТ-И), а также значительно повышенных показателей инсулина и Сп.

Интерпретация результатов анализа крови на АТ-И также может вызывать определенные сложности. Данные АТ могут принадлежать к разным классам иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM), хотя наиболее распространенным является IgG [84; 148]. Поскольку большинство коммерчески доступных диагностических наборов могут идентифицировать только IgG-класс АТ-И, существует риск получения ЛО результатов [84; 254]. В этой связи некоторые авторы предлагают проведение преципитации полиэтиленгликолем (выступает концентрирующим

агентом для осаждения различных взвесей). Метод позволяет определить уровень свободной фракции инсулина (на долю которой приходится 3,5–4% от общей концентрации гормона [230] благодаря «осаждению» АТ любого класса и подкласса) [84; 254]. Но на практике большинство медицинских учреждений не смогут воспроизвести эту методику, не имея соответствующий опыт ее проведения. Таким образом, необходимо уточнение диагностического порога стандартных маркеров ИАС и поиск дополнительных, которые помогут четко дифференцировать заболевание. Дифференциальная диагностика ИАС и инсулиномы является крайне актуальной задачей. Так, КР ES по НДГ рекомендуют диагностировать ИАС на основании повышения АТ-И в сочетании с гиперинсулинемической гипогликемией. Однако описано немало случаев инсулиномы с похожими лабораторными признаками [96; 105; 242; 243; 255]. При этом пороговые значения для этих маркеров в КР четко не прописаны. В литературе встречаются немногочисленные работы, анализирующие те или иные критерии, но единого мнения о диагностических уровнях нет. Соответственно, в настоящее время диагноз ИАС устанавливается методом исключения, когда приходится проводить пациентам целый ряд дополнительных обследований, в том числе инвазивных и с лучевой нагрузкой, а также пробу с длительным голоданием. Таким образом, актуально проведение исследования, направленного на определение четких критериев, которые помогут диагностировать заболевание на амбулаторном этапе и, при необходимости, выделить группу пациентов, требующую расширенного обследования.

Лечение ИАС в большинстве (78% [231]) случаев не требуется, поскольку обычно приступы транзиторны и самопроизвольно купируются через 3–6 мес после установления диагноза, особенно при отмене индуцировавших их лекарственных средств. Кроме того, эффективно частое дробное питание с низким содержанием углеводов [229; 241; 256], что позволяет уменьшить ПП гипергликемию и, соответственно, выброс инсулина [229]. Целью лечения ППГ является уменьшение колебаний ПП уровня глюкозы и стимулированной секреции инсулина. Как правило, пациентам рекомендуют дробное питание малыми порциями в комбинации с белками и липидами, с высоким содержанием клетчатки, с исключением употребления углеводов с высоким гликемическим индексом и ограничением – с низким гликемическим индексом [10; 78; 257; 258]. В отсутствие дефицита нутриентов прием пищи более 4 раз в день не рекомендован [137]. На фоне коррекции питания у большинства пациентов отмечается полная ремиссия симптомов гипогликемии или уменьшение их выраженности [259]. При лабораторном обследовании при диете с низким содержанием углеводов отмечается снижение колебания гликемии и инсулинового ответа [259; 260; 261].

При неэффективности или неприверженности модификации питания требуется медикаментозная (глюкокортикоиды, ингибитор α -глюкозидазы, азатиоприн и 6-меркаптопурин,

октреотид, диазоксид, микофенолата мофетил и хлорохин, ритуксимаб) или иная коррекция (плазмаферез) [96; 229; 262]. Специфическое лечение требуется, в первую очередь, пациентам с гемобластозами, когда несвоевременное лечение может привести к гибели пациента. В связи с этим крайне актуален поиск четких диагностических маркеров ИАС.

Провокационные пробы для диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома

Постпрандиальная гипогликемия развивается в течение первых 5 ч после приема пищи. В зависимости от времени манифестации различают «раннюю» и «позднюю» ППГ [78; 263]. «Поздняя» ППГ возникает через 3–5 ч после приема пищи [78; 263]. Однако в литературе отсутствует четкое определение «ранней» ППГ. По мнению одних авторов, данное состояние развивается в течение первых 2 ч после приема пищи [78], тогда как другие говорят о «ранней» ППГ при снижении уровня глюкозы крови через 2–3 ч после приема пищи [263]. При ИАС отмечается «поздняя» ППГ [207]. Так, у больных ИАС после приема углеводсодержащей пищи АТ связывают секретируемый инсулин и блокируют его действие, в результате чего увеличивается продолжительность ПП гипергликемии. Вследствие сохраняющейся гипергликемии ПЖ продолжает секретировать инсулин до тех пор, пока его уровень не превысит связывающую способность АТ и концентрация глюкозы не снизится до ~4,5 ммоль/л [148]. Таким образом, развивается гиперинсулинемия (за счет длительной секреции ПЖ и «депонирования» в крови в комплексе с АТ-И). Далее происходит диссоциация комплекса «инсулин – АТ» с последующим выраженным снижением уровня глюкозы крови [40].

С целью подтверждения ППГ могут применяться различные диагностические подходы, так как в настоящее время отсутствует единое мнение об оптимальном тесте, в отличие от гипогликемии натощак, для которой «золотым стандартом» является ПГ [264]. В частности, предлагаются провокационные пробы: пПГТТ и ТСП [258; 265].

Наиболее часто применяется пПГТТ [17; 141; 235; 263; 266; 267; 268; 269; 270; 271; 272]. Исследование выполняется в профильном отделении, медицинский персонал которого владеет навыками купирования гипогликемии [258]. Тест⁴ обычно проводится утром после ночного голодания [258; 269; 273] (10–12 ч [141; 271]). Все лекарственные препараты, назначенные не по жизненным показаниям, отменяются до проведения теста (предварительно уточнив период их полного выведения), поскольку они могут повлиять на метаболизм глюкозы [269]. Во время теста не разрешается прием пищи (можно пить воду) и курение, а также физическая активность [269; 271]. Тест не проводится пациентам с острой патологией ЖКТ, а также в случае недавно

⁴ Согласно публикациям, в которых рассматриваются особенности диагностики ПГ.

проведенных оперативных вмешательств. После приема раствора декстрозы (рекомендованное количество вещества в растворе варьирует, в растворе в подавляющем большинстве случаев 75 г) в течение 5 мин с разной периодичностью осуществляется забор венозной крови [54] (наиболее часто предлагается каждые 30 или 60 мин). В публикациях длительность теста также четко не регламентирована (от 2 до 6 ч, но наиболее часто 5 ч), а возможность преждевременного завершения пробы при появлении выраженной клинической симптоматики предлагают лишь некоторые авторы [10; 11; 17; 78; 138; 141; 195; 258; 263; 266; 267; 271; 272; 273; 274; 275].

Основная проблема ТСП в том, что он не стандартизирован [11; 266]. В частности, отсутствуют данные о типе и составе пищи, которая должна использоваться при проведении пробы. Некоторые исследователи предлагают в качестве триггера еду, аналогичной той, что спровоцировала предыдущие эпизоды гипогликемий [10; 257]. Однако большинство (> 90%) пациентов не помнят тип пищи, который вызывает симптомы гипогликемии. Более того, определенный тип пищи, провоцирующий развитие ППГ, может отсутствовать или не всегда вызывать снижение глюкозы крови [264]. В этой связи авторами предлагаются различные составы пищи, а также протоколы проведения теста [11; 78; 258; 264; 266; 273; 276; 277].

Исследование также проводится после ночного голодания [10; 258; 264; 277] на фоне отмены медикаментов, назначенным не по жизненным показаниям, под наблюдением медицинского персонала для своевременного выявления симптомов гипогликемии [10]. Допускается завершение пробы при регистрации гипогликемии < 3,0 ммоль/л в венозной крови [10; 78; 264]. Прочие показатели, оцениваемые в ходе пробы, эксперты ES рекомендуют интерпретировать в соответствии с критериями, разработанными в отношении ПГ [10]. Эксперты Society for Endocrinology подчеркивают высокую частоту ЛП и ЛО результатов при ТСП. В связи с вариабельностью протоколов проведения пробы в разных исследованиях их метаанализ невозможен. Таким образом, рутинное применение в клинической практике ТСП крайне ограничено [173].

В отличие от пПГТТ, в ряде случаев результаты ТСП при болезни Хирата могут быть ЛО. Так, Church D. и соавт. описывают пациента с ИАС, у которого ППГ доказана по результатам пПГТТ, в то время как на фоне ТСП сохранялась нормогликемия [278].

Наибольший интерес представляют исследования, в которых на одной и той же когорте пациентов с подозрением на ППГ проводились как ПГТТ, так и ТСП. Tharakan G. и соавт. [279] включили в свое исследование 10 постбариатрических пациентов с подтвержденной ППГ, по данным непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ), которым провели пПГТТ и ТСП в два разных дня с интервалом в неделю. Гипогликемия зафиксирована в 70% случаев в ходе пПГТТ против 20% случаев в ходе ТСП.

Важно отметить, что данных о диагностической эффективности пПГТТ и ТСП в отношении ИАС крайне мало, так как обе пробы, как правило, упоминаются в публикациях по отношению к когорте пациентов, перенесших бариатрическую операцию [10; 11; 78; 137; 195; 266; 273; 274; 277]. С учетом особенностей строения ЖКТ у таких больных, более предпочтительным является проведение ТСП, а пПГТТ может иметь значительное преимущество для пациентов с ИАС, поскольку обуславливает насыщение пациента простыми углеводами, четко контролируемое в миллиграммах. Кроме того, пациенты с ИАС в большинстве случаев, в отличие от перенесших бариатрические вмешательства, не имеют такой выраженной патологии ЖКТ, с которой наиболее вероятно связано большое количество ЛП результатов при пПГТТ у прооперированных больных. В то же время, учитывая отсутствие консенсуса по этому вопросу, актуально проведение исследования, направленного на уточнение эффективности как пПГТТ, так и ТСП для диагностики ППГ у пациентов с ИАС.

Типирование генов системы Human Leukocyte Antigens II класса в диагностике ИАС

Предполагается, что развитие ИАС также определяется генами главного комплекса гистосовместимости *HLA* (Human Leukocyte Antigen) II класса [234; 253; 280; 281], которые кодируют соответствующие молекулы (рецепторы) на поверхности В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и активированных Т-лимфоцитов [282]. Гликопротеины *HLA* II класса состоят из тяжелой и легкой полипептидных цепей (α и β соответственно), каждая из которых представлена двумя внеклеточными доменами ($\alpha 1$ и $\alpha 2$, и $\beta 1$ и $\beta 2$ соответственно), трансмембранным сегментом и цитоплазматическим доменом. Домены $\alpha 1$ и $\beta 1$ формируют пептидсвязывающий участок [283].

Молекулы *HLA* II класса осуществляют презентацию антигенов экзогенных пептидов, прошедших процессинг [282], $CD4^+$ Т-лимфоцитам [284]. Данные рецепторы синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, где находятся в комплексе с инвариантной цепью (полипептид CD74), которая предотвращает их связывание с эндогенными антигенами. После захвата антигенпрезентирующими клетками экзогенные антигены поступают внутрь клетки, где происходит их деградация. Далее происходит замещение инвариантной цепи деградированным антигеном, и затем данный комплекс экспортируется на поверхность клетки для презентации $CD4^+$ Т-лимфоцитам, которые активируют наивные В-лимфоциты для продукции АТ и способствуют поступлению макрофагов [285].

Различают 3 группы молекул *HLA* II класса: *HLA-DR*, *-DP* и *-DQ* [282], кодируемых соответствующими семействами генов: *HLA-DR*, *-DP*, *-DQ* [282; 286]. Каждое семейство кодирует разное количество генов α - и β -цепей [287]. Семейство *DR* включает ген *DRA* (кодирующий α -полипептидную цепь соответствующей молекулы) и до девяти генов *DRB* (от

DRB1 до *DRB9*). Гены *HLA-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4* и *-DRB5* кодируют β -полипептидную цепь [282], *HLA-DRB2*, *-DRB6-9* являются псевдогенами [288], *HLA-DPA1* и *-DQA1* – α -цепи молекул *HLA-DP* и *-DQ* соответственно, а *HLA-DPB1* и *HLA-DQB1* β -цепи молекул *HLA-DP* и *-DQ*, соответственно [289].

Гены *HLA* играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, но определенные аллели могут быть ассоциированы с риском развития АИЗ, таких как ревматоидный артрит (РА), СД1 и болезнь Грейвса [285].

Согласно последним данным, самым частым аллелем *HLA* среди пациентов с ИАС из Восточной Азии является *HLA-DRB1*04:06* ($p < 0,0001$), тогда как среди больных из других стран – *DRB1*04:03* и *DRB1*04:04* (для обоих аллелей $p < 0,050$) [234].

По данным систематического обзора с анализом результатов *HLA*-типирования 163 пациентов с ИАС, проведенного в 2019 г. индийскими учеными [253], среди японцев ($n = 106$) наиболее часто ($n = 100$, 94%) заболевание ассоциировано с *DRB1-4* (или *DR-4*, или *DR4* – обозначает группу аллелей *DRB1*04:01-04:46*) [290]. Из них результаты *HLA*-типирования среднего разрешения доступны в половине случаев: наиболее часто ($n = 47$; 94%) с заболеванием был ассоциирован аллель *DRB1*04:06*. Похожие результаты получены и у пациентов из Восточной Азии за пределами Японии [291]. Среди больных из Европы и США заболевание также наиболее часто ассоциировано с *DR4*, однако у европейцев чаще с *DRB1*04:03*, а у американцев – с *DRB1*04:04* [253; 262; 292]. Предполагается, что низкая частота ИАС в странах Европы может быть объяснена низким уровнем носительства в данной популяции аллеля *DRB1*04:06* (0,1–1%) [292]. При этом точные данные о риске развития ИАС в европеоидной популяции при носительстве *DRB1*04:06* отсутствуют (в японской популяции отношение шансов (ОШ) при носительстве *DRB1*04:06* составляет 56,6, при носительстве *DRB1*04:03* – 1,6, при носительстве *DRB1*04:07* – 1,1, при носительстве *DR4* – 39,9 [280; 293]). Вместе с тем, учитывая сопоставимую или даже более высокую распространенность аллеля *DRB1*04:06* в других восточноазиатских популяциях (в частности, в китайской – 2,6%, корейской – 5,4%) по сравнению с Японией (3,5%), в которых частота ИАС значительно меньше, предполагается существование неких дополнительных факторов, которые могут модулировать риск развития заболевания [293].

Показано, что аллели генов *HLA* I класса не определяют риск развития ИАС. Так, при *HLA*-типировании образцов крови 27 пациентов из Японии наиболее частой аллельной комбинацией оказалась *B62/Cw4/DR4*. Однако частота аллелей *B62/Cw4* в японской популяции среди индивидуумов с *DRB1*04:06*, больных ИАС, и условно здоровых сопоставима: 67% (28/42) и 56% (5/9) соответственно (ОШ 1,6; 95% ДИ [0,37; 6,91]).

В литературе опубликованы единичные данные о пациентах с моноклональной продукцией АТ-И с доступными результатами *HLA*-типирования. Uchigata Y. и Hirata Y. [281] проанализировали группу из 6 больных: одного японца, одного норвежца, одного швейцарца и трех итальянцев. У троих пациентов выявлен *DR4* (гаплотипы *DRB1*04:05/DQA1*03:01/DQB1*04:01*, *DRB1*04:01/DQA1*03:01/DQB1*03:01* и *DRB1*04:02/DQA1*03:01/DQB1*03:01*) и у троих – аллели, не соответствующие ни *DR4*, ни *DR9*. При этом общими для шести больных были АК Ala74, а также Asp57 и Gly86 в цепи *DRB1*.

Суммируя вышесказанное, *DR4* является доминирующим серотипом среди пациентов с ИАС как европейского, так и азиатского происхождения, но с некоторыми внутригенетическими особенностями. Однако в целом данные предположения выявлены на относительно небольшой когорте пациентов с преобладанием азиатской популяции, что безусловно определяет необходимость исследований на большей гетерогенной выборке. Кроме того, отсутствуют данные об отличиях в клинической картине заболевания у пациентов с гомо- и гетерозиготным *HLA*-генотипом по *DR4*. Предрасполагающие аллели *HLA* в российской популяции пациентов с ИАС не изучены вовсе. Не исключается, что в случае, если ассоциация заболевания с *DR4* будет подтверждена в когорте пациентов из России, проведение *HLA*-типирования может быть актуальным в диагностически сложных случаях.

1.3.5. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы

Инсулинома – НЭО, происходящая из β -клеток панкреатических островков, продуцирующая гормоны: инсулин, Сп и проинсулин. Клинически опухоль проявляется ГГС, который необходимо дифференцировать от других причин НДГ. При этом гипогликемией могут проявляться и другие опухоли (например, ИФР-омы), но наиболее часто это симптом именно инсулиномы [87; 294].

Как лабораторная, так и визуализирующая диагностика инсулиномы весьма сложна. Так, на первом этапе следует провести пробу с голоданием, которая может достигать 72 ч. При подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии (инсулин более 3 мкЕд/мл, Сп более 0,6 пг/мл) инициируется визуализирующая диагностика [10]. Поскольку ИПО имеет сходную структуру с тканью ПЖ, для выявления опухоли может потребоваться несколько инструментальных методов, которые могут быть инвазивными, сопряженными с лучевой нагрузкой и высокими финансовыми затратами. Кроме того, схожие лабораторные показатели могут выявляться и при других причинах НДГ, которые также следует дифференцировать. Таким образом, очевидна необходимость дополнительного лабораторного маркера инсулин-секретирующего нейроэндокринного новообразования, без проведения технически сложных

тестов. Особенно это важно после удаления инсулиномы для подтверждения радикального лечения и выявления рецидива заболевания [294].

Исследование ХгА длительное время используется в диагностике НЭО. Циркулирующий ХгА считается универсальным маркером как функционирующих, так и нефункционирующих НЭО. ХгА представляет собой гидрофильный кислый гликопротеин, присутствующий в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток. ХгА может определяться как в сыворотке, так и в плазме [294; 295; 296].

Согласно отечественным КР по НЭО от 2022 года, ХгА рекомендовано исследовать и для диагностики инсулиномы, особенно при подозрении на рецидив заболевания или метастазирование [297]. При этом результаты многочисленных исследований продемонстрировали относительно низкую диагностическую эффективность определения ХгА при инсулиноме, особенно в сравнении другими НЭО, при которых Se метода по данным разных авторов составляет от 78,6 до 100% [35; 298; 299; 300; 301; 302]. Согласно результатам Hong L. и соавт. [299], уровень ХгА при инсулиноме значимо ниже, чем при прочих панкреатических НЭО. При ИГХ ткани инсулиномы окрашиваются на ХгА гораздо в меньшей степени, по сравнению с прочими панкреатическими НЭО [294; 303].

Не менее важной проблемой является анализ влияния преаналитических факторов на величину определяемого уровня ХгА. Так, возможность получения ложных результатов при некоторых заболеваниях, лечении программным гемодиализом, приеме ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах, терапии аналогами соматостатина хорошо известна и должна учитываться при интерпретации данных [34; 304; 305; 306]. Кроме того, информация из разных источников о необходимости определения ХгА строго после ночного голодания противоречит друг другу [307; 308]. Это может быть принципиально важно для пациентов с инсулиномой, забор крови которым после полноценного ночного голодания (не менее 8 ч) зачастую бывает невозможным, в связи с частыми гипогликемиями [294].

Таким образом, учитывая крайне противоречивые данные литературы о Se и Sp ХгА в диагностике инсулиномы актуально оценить эффективность этого исследования.

1.3.6. Генетические предикторы инсулиномы

Как правило, ИПО является спорадической опухолью, однако в ряде случаев может быть ассоциирована с наследственными опухолевыми синдромами, наиболее часто – с синдромом МЭН1 или синдромом Вермера [54; 126]. Более того, согласно последним опубликованным данным, ИПО может быть первым клиническим проявлением МЭН1 в 23,6% случаев [124]. Основными компонентами МЭН1 являются образования гипофиза, первичный гиперпаратиреоз и НЭО ПЖ (Таблица 2).

Таблица 2 – Генетические дефекты, ассоциированные с инсулиномой [32]

Наследственный синдром ⁵	Распространенность ⁵	OMIM ⁵	Тип наследования ⁵	Ген	Кодируемый протеин	Вид генетического нарушения	Предполагаемая роль в туморогенезе/ гиперсекреции инсулина при инсулиноме	Прочие состояния, с которыми могут быть ассоциированы дефекты в гене	Особенности ИПО (ИПО) при генетическом дефекте	Ссылки
Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН1)	1/30000	131100	АД	<i>MEN1</i>	Ядерный протеин менин, (опухолевый супрессор)	Герминальная мутация	Инактивация менина, регулирующего клеточную пролиферацию, репарацию ДНК и т.д.	Аденомы гипофиза и околощитовидных желез, НЭО ПЖ, О щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноиды легких и др. органов, ангиофибромы, коллагеномы, липомы	5% всех случаев ИПО. В 58% – первое проявление МЭН1; в 76–89% – множественные; в 8,1% – 3; диагностируются в молодом возрасте (30–35 лет ⁶)	310; 311; 339; 340; 341; 342; 343; 344; 345; 346; 347
Синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)	1/39000-91000	193300	АД	<i>VHL</i>	Опухолевый супрессор VHL	Герминальная мутация	Нарушение обмена кислорода в клетках, усиление образования факторов роста	НЭО и кисты ПЖ, карциномы и поликистоз почек, кисты печени, гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, феохромоцитомы, др. О	Описан единственный случай	310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317

⁵ Если применимо.⁶ Приблизительно на 10 лет раньше, чем при спорадической опухоли.

Туберозный склероз	1–5/ 10000	191100	АД	<i>TSC1</i>	Гамартин	Герминаль- ная мутация	Изменения в сигналь- ном пути mTOR	Поражение ЦНС (корковые и субэпен- димальные О, атрофия коры, гидроцефалия, маль- формация Арнольда– Киари, судорожные пароксизмы, ОНМК; аденомы гипофиза, 3 О почек и головного мозга, ангиомиоли- помы; Д гамартмы и О почек, легких, ПЖ низкой степени 3; изменения со стороны кожи (гипомеланоти- ческие макулы, ангио- фибромы, «шагреновая кожа» и др.)	Всего описано 14 случаев, не мани- фестирует как первое проявление заболевания. ИПО, как правило, Д. Только в одном из описанных случаев указана обнаруженная мутация (в гене <i>TSC2</i>) [348], в остальных публикациях мутация не уточняется	310; 316; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332; 348; 349; 350; 351; 352; 353
		613254		<i>TSC2</i>	Туберин					
–	–	–	–	<i>K-Ras</i> (он- ко- ген)	ГТФаза KRAS ⁷	Соматиче- ские мутации	Активация серин/треон ин- киназного каскада → нарушение клеточной	Соматические мута- ции: разные виды рака. Герминальные мутации: синдромы Нунан (АД или АР тип наследования), Костелло (АД тип наследования или	Мутации обнару- жены в 4/6 3 и 2/8 Д [50]; 5/15 Д, 0/7 3, 1/1 печеночных метастазов [51]	354; 355; 356; 357; 358; 359; 360; 361

⁷ Относится к протеинам Ras, которые играют важную роль в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию, дифференцировку и старение [73].

							пролифера- ции и дифферен- цировки	НП), кардио-фацио- кутанеальный син- дром (АД тип насле- дования)		
—	—	—	—	<i>Yin Yang 1</i> (<i>YY1</i>)	Транскрип- ционный фактор YY1	Соматиче- ская мутация	↑ транскрип- ционной активности <i>YY1</i> с усиле- нием экс- прессии <i>IDH3A</i> , <i>UCP2</i> , <i>COL1A1</i> ⁸ , <i>ADCY1</i> , <i>CACNA2D2</i> ⁹	Гиперэкспрессия <i>YY1</i> коррелирует с некон- тролируемой клеточ- ной пролиферацией, туморогенезом и метастатическим потенциалом при многих видах 3 ново- образований, в т. ч. эндокринных органов	До 33% споради- ческих ИПО	362; 363; 364; 365; 366; 367; 368; 369
—	—	—	—	<i>ADCY 1</i>	Нейронспе- цифическая аденилатцик- лаза <i>ADCY1</i> ¹⁰	Соматиче- ские изме- нения (уси- ление экс- прессии)	Активация <i>ADCY1</i> при увеличении концентра- ции $Ca^{2+} \rightarrow$ ускорение синтеза цАМФ \rightarrow	Герминальные гомо- зиготные мутации: наследственная туго- ухость (АР тип насле- дования)	Усиление экспрес- сии <i>ADCY1</i> выяв- лено в 5/5 ИПО с мутацией в <i>YY1</i> и не выявлено в 6/6 ИПО без мутации в <i>YY1</i>	370

⁸ Экспрессия *IDH3A*, *UCP2*, *COL1A1* в норме контролируется *YY1*. *IDH3A* кодирует изоцитрат-дегидрогеназу, увеличение экспрессии которой обнаружено при глиобластоме; *UCP2* кодирует митохондриальный разобщающий белок 2, гиперэкспрессия которого имеет место при многих видах рака; кроме того, варианты данного гена обнаружены у пациентов с ВГИ; *COL1A1* кодирует белок $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа, клеточная экспрессия которого ассоциирована с риском метастазирования при раке молочной железы.

⁹ Экспрессия *ADCY1* и *CACNA2D2* в норме не регулируются *YY1*.

¹⁰ Не экспрессируется нормальной панкреатической тканью.

							поступление Ca^{2+} в клетку ¹¹ → стимуляция секреции инсулина (вне зависимости от уровня глюкозы), пролиферация β -клеток			
—	—	—	—	<i>CACNA2D2</i>	Субъединица потенциал-управляемых кальциевых каналов <i>CACNA2D2</i>	Соматические изменения (усиление экспрессии)	↑ концентрации Ca^{2+} в β -клетке → хроническая активация эктопической нейрональной <i>ADCY1</i>	Герминальная мутация: эпилептическая энцефалопатия (АР тип наследования)	Усиление экспрессии <i>CACNA2D2</i> выявлено в 5/5 ИПО с мутацией в <i>YY1</i> и не выявлено в 6/6 ИПО без мутации в <i>YY1</i>	364; 371
—	—	—	—	<i>CDKN2A</i> / <i>P16</i> ^{IN} _{K4A} (онкосупрессор)	Протеин p16 (ингибитор циклин-за-	Соматические изменения:	Инактивация <i>CDKN2A</i> → остановка клеточного цикла на стадии G1	Герминальная мутация: наследственные меланома, рак ПЖ, молочной железы, нейрофиброма, плоскоклеточный рак головы и шеи, О нервной системы (АД		372; 373; 374; 375; 376; 377; 378
					Гомозиготная делеция				0/14 Д и 1/3 З [70]; 0/9 Д и 0/1 З [71]	

¹¹ В норме секреция инсулина стимулируется при увеличении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт, а также в процессе метаболизма глюкозы в β -клетках. При уменьшении уровня гликемии секреция инсулина подавляется.

					висимой киназы CDK4 ¹²)	Аберрантное метилирование промотора		тип наследования) — Ли-Фраумени-подобный синдром	2/14 Д и 0/3 З [70]; 0/9 Д и 0/1 З [71]	
—	—	—	—	<i>MLH1</i> (онкосупрессор)	Белок репарации MLH1	Соматические изменения:	сайленсинг гена → микросателлитная нестабильность ДНК	Герминальная мутация: семейный колоректальный рак (синдром Линча; АД тип наследования); у женщин: рак молочной железы	↓ экспрессии белка MLH1 ассоциировано со З	379; 380; 381
						метилование промотора			12/39 Д, 3/9 З	
						потеря гетерозиготности			17/41 Д, 9/12 З	

ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома); Д – доброкачественные; ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза; З – злокачественные*; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; О – опухоль; ЦНС – центральная нервная система; НП – не применимо; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; mTOR – mammalian target of rapamycin / мишень рапамицина млекопитающих (протеинкиназа внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов)

* Термин «злокачественная инсулинома» неправомерен. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2019 г., после патоморфологического исследования НЭО классифицируются по степени их дифференцировки, принимается во внимание также наличие метастазов и инвазия в соседние органы. Однако в данной работе для удобства восприятия текста мы будем пользоваться данным термином

¹² Участвует в клеточном цикле.

Синдром Вермера диагностируется у 5% пациентов с инсулиномой, тогда как у пациентов с синдромом МЭН1 ИПО выявляется в 10–20% случаев [68; 69; 70] и в 36,5% случаев имеется первично множественное поражение ПЖ [309]. Необходимо отметить, что диагноз МЭН1 может быть установлен не только на основании результатов генетического тестирования, но и клинически (при сочетании двух и более ассоциированных эндокринных опухолей – аденомы околощитовидной железы, энтеропанкреатической опухоли и аденомы гипофиза) или на основанииотягощенного семейного анамнеза (при сочетании одной ассоциированной опухоли и наличии члена семьи первой степени родства с МЭН1). Вместе с тем пациент может быть бессимптомным носителем мутации в гене *MEN1*, когда клинические и биохимические проявления синдрома отсутствуют [67].

Инсулинома в рамках синдрома МЭН1 – наиболее изученный вариант наследственной опухоли в отличие от других ассоциированных герминальных нарушений. В литературе описаны единичные клинические случаи инсулиномы при других наследственных синдромах – болезни фон Гиппеля – Линдау (вследствие мутации в гене *VHL*; описан всего 1 случай со спорными клиническими данными), туберозном склерозе (вследствие мутации в генах *TSC1* и *TSC2*) [32; 310; 311; 312; 313; 314; 315; 316; 317; 318; 319; 320; 321; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 332] и нейрофиброматозе 1-го типа (вследствие мутации в гене *NF1*; болезнь Реклингхаузена).

Ген *NF1* кодирует нейрофибромин, экспрессируемый в различных органах и тканях, но в большей степени в центральной нервной системе. *NF1* является геном-онкосупрессором, мутация которого приводит к потере контроля над ростом и к увеличению клеточной пролиферации. Это аутосомно-доминантное заболевание, клинически проявляющееся поражением кожи (гипомелановые пятна, веснушчатость в паховой / подмышечных областях, гамартомы радужки (узелки Лиша) и доброкачественными опухолями оболочек периферических нервов (нейрофибромы) в коже), в связи с чем в большинстве случаев диагноз устанавливается клинически на основании двух и более главных критериев. Кроме того, при данном синдроме описаны такие эндокринные опухоли, как феохромоцитома, соматостатинома и ИПО [333].

По сравнению со спорадической, ИПО в рамках наследственных синдромов характеризуется особенностями, которые определяют тактику ведения, а также прогноз. В частности, в рамках МЭН1 опухоли диагностируется в среднем на 10 лет раньше, чем спорадическая ИПО [68; 69; 70]. Кроме того, при синдроме Вермера нередко диагностируется множественная ИПО, что следует учитывать при выборе тактики хирургического вмешательства, а для дифференциальной диагностики с гормонально неактивными и другими опухолями ПЖ на дооперационном этапе рекомендуется проведение АСЗК [90; 309; 334]. Как правило, генетически

детерминированные инсулиномы являются доброкачественными, однако частота рецидивов выше, чем при спорадической опухоли, и может достигать 20% при синдроме МЭН1 [335; 336].

При этом наиболее часто наследственные синдромы выявляются у пациентов с манифестацией заболевания в возрасте до 30 лет. Однако рассмотрение вопроса о проведении генетического тестирования необходимо всем пациентам с инсулиномой, особенно с мультифокальным ростом и сочетанием с другими НЭО панкреато-дуоденальной области, а также с ассоциированными с наследственными синдромами компонентами, рецидивом после оперативного лечения и отягощенным семейным анамнезом [67; 90; 126; 183; 322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 331; 334; 335; 336; 337; 338].

Необходимо отметить, что далеко не всегда при наличии основных компонентов наследственного синдрома удастся обнаружить мутацию соответствующего гена. Так, у 10–30% пациентов с фенотипом МЭН1 не выявляются герминальные мутации *MEN1* [54]. У данных пациентов не исключается наличие мутаций в других генах, которые ассоциированы с фенотипом синдрома МЭН1 [32]. Поскольку на долю этих пациентов приходится всего 5–10% [337], в настоящее время по-прежнему актуальна проблема поиска других генетических предикторов инсулиномы [32].

Немало публикаций относительно найденных соматических мутаций в опухолях не только известных вышеперечисленных генов, но и таких, как *KRAS*, *YY1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*, которые также, предположительно, ответственны за туморогенез и гиперсекрецию инсулина (см. Таблицу 2) [338]. Могут ли гены, мутации в которых определялись ранее только как соматические, являться причиной синдромальных наследственных нарушений, авторами не уточняется. Как мы знаем, высокая значимость генетического обследования для пациента обусловлена тем, что при известной герминальной мутации прогноз наследственного заболевания, как правило, уже изучен, а тактика ведения больных хорошо разработана. В этой связи у пациентов с предположительно спорадической инсулиномой, то есть не ассоциированной с известными наследственными синдромами, актуален поиск герминальных мутаций, обуславливающих развитие опухоли [32].

Большинство экспертов полагаются на несколько основных признаков, которые могут обуславливать наследственную природу опухоли (не только инсулиномы): отягощенный семейный анамнез и анамнез пациента относительно опухолевой патологии (особенно синдромальной), молодой возраст пациента, мультифокальность опухоли, рецидив после оперативного вмешательства, метастатическая опухоль [32; 126].

С учетом вышесказанного актуальны поиск новых генетических предикторов наследственной инсулиномы, в частности из числа генов, ранее ассоциированных только с соматическими мутациями, и оценка частоты выявляемости уже известных генетически

детерминированных синдромов у пациентов с инсулиномой, помимо МЭН1 и нейрофиброматоза 1-го типа с яркой клинической картиной [32].

1.3.7. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых

В детской клинической практике наиболее частой причиной снижения уровня глюкозы крови у пациентов без СД является метаболически-эндокринное состояние, обусловленное рядом генетически-детерминированных ферментных и рецепторных нарушений, ассоциированных с изменением метаболизма глюкозы и/или синтеза/биодоступности инсулина (**Таблица 3**) [1; 382; 383; 384].

Недавние клинические описания показали, что различные ВНМГ могут быть причиной НДГ и у взрослых пациентов, но в более мягкой форме [40; 42; 44; 46; 47; 49; 50; 385; 386; 387; 388; 389; 390; 391; 392; 393; 394; 395; 396; 397; 398; 399]. В рутинной клинической практике при обращении за медицинской помощью этим больным в большинстве случаев проводятся многочисленные безуспешные попытки поиска инсулиномы, в то время как истинная причина снижения глюкозы крови остается неуточненной и диагностируется как «идиопатическая гипогликемия» [1].

Таблица 3 – Характеристика наследственных синдромов, которые могут проявляться гипогликемиями [40; 42; 43; 44; 46; 47; 49; 50; 383; 385–399; 401–457]

Название синдрома	Распространенность	Ген ¹³	OMIM	Тип наследования	Дефектная молекула	Вариант НДГ (гипер-/гипо-инсулинемический)	Вариант НДГ (гипер-/гипо-кетонемический)	Гиперлактаемия	Прочие клинические проявления	Ссылки ¹⁴
Врожденный гиперинсулинизм	1/50000 новорожденных	<i>HNF1A</i>	142410	АД	Печеночный ядерный фактор-1 α	Гипер-	Гипо-/гипер- ¹⁵	Нет/да	Гепатомегалия, снижение артериального давления, дрожь, цианоз, гипотермия, макросомия, лицевой дисморфизм	383; 401
		<i>KCNJ11</i>	601820	АД/АР/Импринтинг	Белок Kir6.2 АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток					385
		<i>ABCC8</i>	256450	АД/АР/Импринтинг	Рецептор сульфонилмочевины 1					49; 50
		<i>GCK</i>	602485	АД	Глюкокиназа					46
		<i>GLUD1</i>	606762	АД	Глутамат-дегидрогеназа					402
		<i>HADH</i>	609975	АР	Коротко-					386

¹³ Ген, мутация в котором обуславливает развитие заболевания.

¹⁴ Ссылки на случаи выявления гипогликемии, в том числе во взрослом возрасте.

¹⁵ В редких случаях.

					цепочечная 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа					
		<i>UCP2</i>	601693	АД	Разобшающий белок 2					387
		<i>INSR</i>	609968	АД	Рецептор инсулина					47
		<i>SLC16A1</i> (в промоторе)	610021	АД	Монокарбоксилатный переносчик 1					388
		<i>HNF4A</i>	125850	АД	Печеночный ядерный фактор-4α					403; 404
Болезнь накопления гликогена III типа (GSD III)	<1–9/ 100000	<i>AGL</i>	232400	АР	Дебранчинг-фермент	Гипо- ¹⁶	Гипер-	Нет/да	Гепатомегалия, повышение ферментов печени, креатинкиназы, миопатия, отставание в росте, гиперлипидемия, кардиомиопатия	389
Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD)	1/19000 – 1/15000	<i>ACADM</i>	607008	АР	MCAD	Гипо-	Гипо-	Да	Гепатомегалия, изменение профиля ацилкарнитинов, увеличение уровня среднецепочечных	390

¹⁶ Предположительно (с учетом гипoinsулинемии при GSD 0 [76] и GSD I [77]).

									жирных кислот в моче	
Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD) или глутаровая ацидурия 2-го типа	1–9/ 1000000	ETFA	231680	AP	Электронпереносящий флавопротеин ETF-дегидрогеназа	Гипо- ¹⁷	Гипо-/гипер	Да	Гепатомегалия, энцефалопатия, инсульт, снижение артериального давления, кардиомиопатия, дисморфии, рабдомиолиз, нейропатия, дыхательная недостаточность, косоглазие, миопатия, кисты почек, снижение массы тела, повышение ферментов печени, креатинкиназы, увеличение уровня жирных кислот в моче	391
		ETFB								
		ETFDH								
		FLAD1	255100		FAD-синтетаза					405; 406
		SLC25A32 ¹⁸	610815		Митохондриальный переносчик FAD					406
		SLC52A1 ¹⁹	615026		Переносчики рибофлавина					407; 408
		SLC52A2	614707							409
		SLC52A3	211530				410			
Дефицит ГМГ-КоА-енолазы	< 1/ 100000	HMGCL	613898	AP	ГМГ-КоА-енолаза	Гипо-	Гипо-	Да	Гепатомегалия, макроцефалия, панкреатиты,	392

¹⁷ Предположительно, с учетом патогенеза заболевания.

¹⁸ Мутация в данном гене вызывает непереносимость физических нагрузок, отвечающую на терапию рибофлавином. Заболевание имеет клиническую картину, напоминающую MADD.

¹⁹ Мутации в данных генах вызывают дефицит транспортеров рибофлавина, которые имеют клиническую картину, напоминающую MADD.

									кардиомиопатия, глиоз головного мозга	
Нарушение толерантности к фруктозе или фруктоземия	1/ 26000 ²⁰	<i>ALDOB</i>	612724	AP	Фруктозо-1-фосфатаальдолаза	Гипо-	Гипер-	Да	Во время приступа: абдоминальные боли, тошнота, диарея, гиперурикемия, гипофосфоремия, гипопроteinемия, фруктозурия. Осложнения: отставание в росте, дисфункция печени, почек, нарушение умственного развития	393; 394
Нарушение карнитинового цикла	<1/ 1000000	<i>CPT1A</i>	600528	AP	Карнитин-пальмитоилтрансфераза I типа	Гипо-	Гипо-	НД	Рейе-подобный синдром, геморрагический диатез, гипераммониемия, повышение ферментов печени, карнитина крови, органических кислот мочи	411
	<1/ 1000000	<i>CPT2</i>	255110 (мышечная)	AP	Карнитин-пальмитоилтра	Гипо-	Гипо-	НД	Миалгия, рабдомиолиз и миоглобулинурия,	395

²⁰ Точная распространенность неизвестна.

			«взрослая» форма)		нсфераза II типа				индуцированные физической нагрузкой, увеличение соотношения (C16+C18:1)/C2 жирных кислот	
			600649 (мульти системная инфантильная форма)			Гипо-	Гипо-	Да	Острая почечная недостаточность, аритмии, Рейе-подобный синдром, гепатомегалия, повышение уровня C16 + C18:1 жирных кислот	
			608836 (летальная неонатальная форма)			Гипо-	Гипо-	Да	Гипераммониемия, метаболический ацидоз, респираторный дистресс-синдром, гепатомегалия, кардиомегалия, снижение артериального давления, гиперрефлексия, генерализованные судороги, полимикрогирия, кровоизлияния в мозг, дисморфии, увеличенные почки с кистами, почечная	

									недостаточность, повышение уровня C16 + C18:1 жирных кислот	
Дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы	1/900000 – 1/350000	<i>FBP1</i>	229700	AP	Фруктозо-1,6-бисфосфатаза	Гипо-	Гипер-/гипо-	Да	Гепатомегалия	42
Врожденные нарушения гликозилирования (CDG)	<1–9/100000	<i>PMM2</i>	212065	AP/X-сцепленный	Фосфоманному таза	Гипер-	Гипер-	НД	Задержка развития, неврологические и иммунологические нарушения, энтеропатия, поражение глаз, кожи, скелета	396
		<i>MPI</i>	602579		Маннозо-6-фосфат изомеразы					397
		<i>ALG3</i>	601110		α-1,3-маннозилтрансфераза					412
Дефицит фосфоглюкомутазы 1 (GSD XIV)	<1/1000000	<i>PGM1</i>	614921	AP	Фосфоглюкомутазы 1	Гипер-/гипо-	Гипер-	Да	Миопатия, гепатопатия, кардиомиопатия, задержка роста	398; 399
Дефицит дигидролипоамид дегидрогеназы	<1/1000000	<i>DLD</i>	246900	AP	Дигидролипоамид дегидрогеназа	НД	НД	Да	Отставание в развитии, гипотония, атаксия, эпизоды рвоты, абдоминальных болей, энцефалопатия, дисфункция клеток печени	413

АД – аутосомно-доминантный; AP – аутосомно-рецессивный; НД – нет данных; OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; X-с – X-сцепленный; НДГ – недиабетическая гипогликемия; ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А; УДФ – уридиндифосфат

В детском возрасте при хорошем уходе и питании заболевание длительное время может иметь стертую клиническую картину с неспецифическими симптомами или вовсе никак не проявляться. В таких случаях во взрослом возрасте при сочетании с неблагоприятными условиями, например, длительное голодание, прием алкоголя и пр., клинические проявления данных ВНМГ могут ярко манифестировать. Кроме того, выявление случаев у взрослых может быть обусловлено выявлением в семье больных детей.

Признаками, подозрительными в отношении ВНМГ у взрослых, являются отягощенный семейный анамнез, симптомы гипогликемии в детстве, миалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз, гепатомегалия и другие специфические проявления [400]. Учитывая невысокую распространенность данных патологий, а также необходимость выполнения малодоступных исследований для подтверждения диагноза (например, исследование ацилкарнитинового профиля, определение лизосомальных ферментов), как правило, в условиях высокоспециализированных медицинских центров, требуется поиск альтернативных методов обследования. В этой связи для диагностики ВНМГ у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение генетического исследования: секвенирование сразу нескольких генов-кандидатов в составе разработанной под эти цели панели.

1.3.8. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы

В клинической практике для подтверждения нейроэндокринного происхождения инсулиномы проводится ИГХ исследование послеоперационного материала. Так, для инсулиномы (как и для других НЭО), характерно выявление ряда маркеров, таких как нейронспецифическая енолаза (НСЕ), синаптофизин и др. [306]. В ряде случаев возможен анализ данных маркеров в образцах крови больных, что позволяет своевременно выявлять новообразования нейроэндокринной природы и осуществлять мониторинг в послеоперационном периоде. Характеристика наиболее часто исследуемых в клинической практике ИГХ маркеров нейроэндокринной дифференцировки представлена в **Таблице 4**.

Таблица 4 – Характеристика наиболее часто исследуемых в клинической практике иммуногистохимических маркеров нейроэндокринной дифференцировки [34; 36; 306; 461; 466; 467; 468]

Название маркера	Область экспрессии	Применение в клинической практике	Недостатки
НСЕ	Нейроны, периферические нейроэндокринные клетки	Диагностика низкодифференцированных НЭО	– экспрессия новообразованиями неэндокринной природы – низкая Se при НЭО
Синаптофизин	Клетки диффузной нейроэндокринной системы, коры надпочечников	Диагностика низкодифференцированных НЭО	– экспрессия аденокортикальной карциномой
ХгА	Симпатоадреналовые хромоафинные клетки, аденогипофиз, ПЖ, желудок, тонкий кишечник, кора лобной доли головного мозга, околощитовидные и щитовидная железы [460]	Диагностика различных НЭО, включая феохромоцитому, параганглиому, нейробластому, карциному Меркеля, гастроэнтеропанкреатические и бронхотимические НЭО	– значительная вариабельность Se, в зависимости от типа АТ и метода анализа – относительно низкая Se на ранних стадиях заболевания – ЛП результаты при приеме ингибиторов протонной помпы, кортикостероидов, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме, хроническом атрофическом гастрите [460] и некоторых новообразованиях неэндокринной природы – ЛО результаты при терапии аналогами соматостатина [294]
НСЕ – нейронспецифическая енолаза; НЭО – нейроэндокринные опухоли; ХгА – хромогранин А; ПЖ – поджелудочная железа; Se – чувствительность; ЛП – ложноположительные; ЛО – ложноотрицательные; АТ – антитело			

Наиболее часто у пациентов с НЭО применяется исследование ХгА, который считается универсальным маркером как функционирующих, так и нефункционирующих НЭО. ХгА представляет собой гидрофильный кислый гликопротеин, присутствующий в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток. ХгА может определяться как в сыворотке, так и в плазме [294; 458]. ХгА выделен в 1965 г. из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников коров. Наибольшая продукция ХгА отмечается в симпатoadреналовых хромаффинных клетках, далее в аденогипофизе, ПЖ, желудке, тонкой кишке, в коре лобной доли головного мозга, околощитовидных железах и щитовидной железе [34; 459]. Согласно результатам многочисленных исследований, ХгА является надежным диагностическим маркером НЭО и может также применяться для определения прогноза НЭО [35]. Так, повышение ХгА имеет место при множестве НЭО, включая феохромоцитому, параганглиому, нейробластому, карциному Меркеля, гастроинтестинальные НЭО, опухоли панкреатических островков и другие. При этом уровень ХгА выше у пациентов с метастазами НЭО (в особенности с отдаленными, по сравнению с региональными). При карциноидных опухолях тонкой кишки и эндокринных новообразованиях ПЖ обнаружена положительная корреляция уровня ХгА с размером и распространенностью опухоли [34; 460].

Исследование ХгА как циркулирующего биомаркера широко применяется у пациентов с НЭО [36]. По сравнению с другими неспецифичными онкомаркерами (НСЕ, раковый эмбриональный антиген или хорионический гонадотропин человека) ХгА характеризуется наибольшей Se и Sp в отношении НЭО [34]. Однако определение ХгА характеризуется значительной вариабельностью Se (от 29,6% до 93%), которая зависит от типа АТ и метода анализа [295; 461; 462]. Кроме того, ХгА характеризуется относительно низкой Se на ранних стадиях заболевания [36]. Нередко при исследовании ХгА могут быть получены ЛП результаты. Наиболее частая причина ЛП результатов – прием блокаторов протонной помпы, которые вызывают гипергастринемию вследствие ингибирования секреции соляной кислоты. Этот эффект более выражен при длительном приеме препаратов. Некоторые авторы рекомендуют прекратить прием вышеперечисленных медикаментов за 10–14 дней до исследования (они могут быть заменены на антациды более короткого действия из другой группы, которые следует также отменить за 3 дня до анализа). ЛП результаты могут быть получены при почечной недостаточности, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме, хроническом атрофическом гастрите и других заболеваниях, а также лечении программным гемодиализом [34; 304; 305; 306]. В частности, зафиксировано повышение ХгА при раке предстательной железы (который не является НЭО) [305]. Кроме того, незначительное повышение ХгА (как правило, не более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) имеет место у 30% пациентов, получающих лечение кортикостероидами. Возможно, это обусловлено

кортикостероидзависимой активацией промотора гена ХГА в надпочечниках и гипофизе [306]. Снижение ХГА может отмечаться у пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина, которые обладают антисекреторным эффектом [34; 460].

Согласно отечественным КР по НЭО от 2022 года, ХГА рекомендовано исследовать и для диагностики инсулиномы [463]. Однако в отношении инсулиномы определение ХГА обладает недостаточной Se. Так, при обследовании 211 пациентов с НЭО (верхняя граница нормы для ХГА принималась как 175 мкг/л для мужчин и женщин в пременопаузе и 220 мкг/л для женщин в постменопаузе) повышение ХГА имело место при гастриноме в 100% случаев ($n = 9$), при феохромоцитоме – в 89% ($n = 9$), при карциноидных опухолях – в 80% ($n = 62$), при нефункционирующих эндокринных опухолях ПЖ – в 69% ($n = 13$), а при инсулиноме – только в 10% ($n = 21$). При этом Me (min-max) ХГА составляли: 688 (33–52340) мкг/л – при карциноидных опухолях, 772 (289–1933) мкг/л – при гастриноме, 306 (85–14750) мкг/л – при нефункционирующих эндокринных опухолях ПЖ, 275 (110–4674) мкг/л – при феохромоцитоме и только 105 (63–236) мкг/л – при инсулиноме [34]. В исследовании Qiao X.W. и соавт. [35] также выявлено незначительное повышение ХГА при инсулиноме. Исследователи оценили уровень ХГА сыворотки у 57 пациентов с инсулиномой перед оперативным вмешательством (и из них у 17 также на 3–7-й дни после хирургического лечения), 32 пациентов с другими панкреатическими НЭО и 86 здоровых участников. Кроме того, проведено ИГХ исследование 14 образцов ткани инсулином и 12 образцов ткани других НЭО ПЖ. Согласно полученным результатам, серологические уровни ХГА у всех (89) пациентов с НЭО ПЖ были статистически значимо выше, чем в группе контроля. При этом серологические уровни ХГА у 57 пациентов с инсулиномой (медиана 64,8 нг/мл) ненамного превышали уровни в группе здоровых лиц (медиана 53,4 нг/мл), но были значительно ниже, чем у 32 пациентов с другими НЭО ПЖ (медиана 193 нг/мл), $p = 0,001$. После оперативного лечения уровень ХГА снизился у 16 из 17 пациентов с инсулиномой. Согласно данным ROC-анализа, определение ХГА при пороговом значении 60 нг/мл позволяет отличить пациентов с инсулиномой от здоровых лиц с Se 66,7% и Sp 73,3%. Важно отметить, что при ИГХ исследовании значительное или умеренное положительное окрашивание на ХГА выявлено у 12 из 14 пациентов с инсулиномой и слабое окрашивание обнаружено у 2 пациентов. Предполагается, что незначительное повышение ХГА при инсулиноме обусловлено малыми размерами опухоли и ее выявлением на ранней стадии в большинстве случаев [34]. Однако Qiao X.W. и соавт. [35] не обнаружили корреляции между уровнем сывороточного ХГА и размером инсулиномы, а также градацией и стадией [460].

Кроме того, информация из разных источников о необходимости определения ХГА строго после ночного голодания противоречит друг другу [307; 308]. Это может быть принципиально

важно для пациентов с инсулиномой, забор крови которым после полноценного ночного голодания (не менее 8 ч) зачастую бывает невозможным в связи с частыми гипогликемиями [294].

Таким образом, учитывая противоречивые данные литературы о Se ХгА в диагностике инсулиномы, крайне актуально оценить эффективность исследования ХгА именно для этой группы [294].

Кроме того, в настоящее время актуален поиск дополнительных циркулирующих и ИГХ маркеров НЭО [464; 465], особенно в свете выявления новых клеточных сигнальных путей [460; 465].

Некоторыми авторами в качестве нейроэндокринного опухолевого маркера рассматривается *CART* [465], экспрессируемый в нейронах и нейроэндокринных клетках [36], в том числе D-клетках панкреатических островков [469], а также при ряде опухолей, включая ИПО [36]. При этом результаты одного из исследований свидетельствуют в пользу протективной роли *CART* в отношении β -клеток [470]. Примечательно, что в ткани инсулиномы *CART* колокализован с инсулином, а степень экспрессии данного маркера положительно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли [471]. Повышение уровня циркулирующего *CART* отмечено в 56% случаев при НЭО различной локализации, а в 71% случаев при НЭО ПЖ [465]. Кроме того, у пациентов с прогрессией заболевания уровень *CART* значимо выше, чем у пациентов со стабильным течением опухолевого процесса. Так, в отличие от ХгА, который при прогрессирующих панкреатических НЭО повышается только в 80% случаев, *CART* превышает референсные значения в 95% случаев. Важно отметить отсутствие циркадных изменений секреции *CART*, а также значимых колебаний уровня маркера в ПА периоде, что является особенно актуальным при обследовании пациентов с инсулиномой, которым нередко приходится соблюдать режим частого дробного питания для профилактики гипогликемий. Однако повышение *CART* может отмечаться у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации [464] и при некоторых новообразованиях, например, при раке кишечника [305; 472].

Ряд исследователей предлагает в качестве альтернативного маркера НЭО *ХгВ*. На животных моделях интрагранулярная экспрессия данного маркера обнаружена в большинстве клеток инсулиномы (тогда как экспрессия ХгА определялась реже) [473]. Предполагается, что ХгВ участвует в регуляции секреции амилина и инсулина, оказывая аутокринный ингибиторный эффект при инсулиноме [460; 473]. Se исследования циркулирующего ХгВ при карциноидных опухолях (в исследование включено 44 пациента, в том числе 28 – с панкреатическими НЭО) составила 88% [474]. В другой работе [465] дополнительный (по сравнению с изолированным исследованием ХгА) анализ крови на ХгВ позволил увеличить Se с 85 до 89%. Согласно данным Ramachandran R. и соавт. [36], ХгВ является наиболее надежным маркером НЭО ПЖ (в сравнении с *CART* и ХгА; дополнительное исследование данных показателей не имеет диагностических

преимуществ). Более того, в отличие от ХгА, уровни как CART, так и ХгВ значимо коррелируют с индексом Ki67. В отличие от ХгА, уровень ХгВ не подвержен значимым колебаниям при хронической болезни почек (ХБП) и терапии ингибиторами протонной помпы [34; 294; 460]. Однако ЛП результаты могут быть получены у пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [36; 294; 460] и опухолями, не относящимися к нейроэндокринным [305; 472].

Нейроэндокринный секреторный протеин 55, предположительно, также может являться биомаркером инсулиномы. Указанный протеин экспрессируется островками Лангерганса (ОЛ), а также обнаружен в ткани феохромоцитомы, нейробластомы, НЭО ПЖ (включая ИПО, гастриному, нефункционирующую опухоль). Экспрессия NESP55 отражает нейроэндокринное происхождение новообразований и поэтому может быть важным маркером при их диагностике. Предполагается, что NESP55 в ткани НЭО участвует в формировании секреторных гранул, а фрагменты данного протеина, которые образуются при протеолизе, оказывают влияние на рост опухолевых клеток и их секреторную активность [460; 472; 475].

С целью уточнения механизмов канцерогенеза, а также определения молекулярных мишеней для визуализации опухоли или радиотерапии большое значение имеет изучение экспрессии различных рецепторов в ткани инсулиномы. Наибольшим уровнем экспрессии в ткани инсулиномы (по сравнению с другими пептидными рецепторами) по данным литературы характеризуются *рГПП1*, которые в здоровой ткани ПЖ опосредуют инкретинный эффект ГПП-1, а в ткани опухоли опосредуют влияние ГПП1 на пролиферацию и секрецию инсулина [460; 476; 477]. Экспрессия *рГПП1*, в отличие от высокодифференцированной инсулиномы, не обнаруживается в большинстве низкодифференцированных ИПО [26; 472; 478].

В настоящее время актуально изучение и других рецепторов в ткани инсулиномы, которые могут играть роль в патогенезе заболевания. Принимая во внимание циркадный ритм секреции инсулина, обусловленный действием мелатонина, представляет значительный интерес выявление в ткани инсулиномы рецепторов к этому гормону – *MT1 (MTNR1a)* и *MT2 (MTNR1b)* [476]. Как известно, сигнальный путь *MTNR1a* включает Gi-протеин (опосредующий ингибирование секреции инсулина) и Gq-протеин (опосредующий стимуляцию секреции инсулина), тогда как сигнальный путь *MTNR1b* включает исключительно Gi-протеин. В связи с преобладанием экспрессии Gi, по сравнению с Gq, мелатонин в норме ингибирует секрецию инсулина [33; 460]. Согласно экспериментальным данным, в ткани инсулиномы также доказана супрессия секреции инсулина под действием мелатонина [479; 480; 481]. С учетом вышесказанного представляется перспективным изучение уровня циркулирующего мелатонина у пациентов с ИПО, а также фермента, регулирующего его секрецию – *AA-NAT* [472; 482].

Наконец, важной задачей является поиск маркеров злокачественной инсулиномы, наличие которой подтверждается только при выявлении экстрапанкреатического локорегионарного распространения, а также отдаленных метастазов. Предполагается, что в злокачественной ИПО в процессе неопластической трансформации происходит потеря экспрессии *TPD52* [460], который в норме обнаруживается в панкреатических островках. Так, результаты одного из исследований продемонстрировали, что экспрессия *TPD52* в ткани доброкачественных инсулином значимо выше, чем злокачественных. При регрессионном анализе обнаружено, что *TPD52* является независимым предиктором злокачественности с ОШ 0,92 (низкий уровень экспрессии протеина ассоциирован со злокачественностью, уменьшением безрецидивной выживаемости и выживаемости, связанной с болезнью) [37; 460; 472].

Таким образом, учитывая то что симптомы гипогликемии длительно могут носить неспецифический характер, особенно вне провокационных условий, и нередко опухоли манифестирует с жизнеугрожающего состояния – гипогликемической комы, своевременная лабораторная диагностика инсулиномы и определение ее агрессивного течения является одним из приоритетных направлений в современных исследованиях. Это определяет актуальность поиски дополнительных ИГХ и циркулирующих маркеров инсулиномы, в том числе ее агрессивного течения.

1.4. Визуализирующая диагностика инсулиномы

1.4.1. Введение

Визуализация инсулиномы представляет собой наиболее сложный этап диагностического поиска после лабораторного подтверждения гиперинсулинемической гипогликемии. В сложившейся клинической практике идентичная локализация опухоли должна быть подтверждена как минимум двумя различными методами. Не менее важным является уточнение особенностей анатомического расположения образования в пределах ПЖ, по отношению к другим органам и структурам, а также наличия региональных и отдаленных метастазов. Полноценная топическая диагностика позволяет оценить операбельность инсулиномы, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства [31; 483].

В связи с тем, что размеры инсулиномы редко превышают 2 см, стандартные методы визуализации (как правило, выполняют КТ с КУ и абдоминальное УЗИ) выявляют опухоль только от 75% [10] до 85% [484] случаев, при этом у половины пациентов результаты разных методов могут противоречить друг другу [19]. Ошибочный топический диагноз может быть причиной неоправданных оперативных вмешательств [484].

Причиной получения ложных результатов при топическом поиске инсулиномы являются не только размеры опухоли, но и недостаточный опыт специалистов визуализирующей диагностики, которые редко сталкиваются с данным заболеванием. Не менее важную роль играет и некоторый субъективизм при оценке полученных результатов. При этом данная проблема имеет место не только при проведении операторзависимого УЗИ, но и томографических видов исследований. Так, нередко возникают вопросы относительно локализации опухоли в анатомических областях ПЖ, граничащих друг с другом (например, головка и тело или тело и хвост ПЖ) [25]. Дополнительными недостатками КТ являются лучевая нагрузка и необходимость введения контрастного вещества.

Вместе с тем проведение инвазивных исследований (например, ангиографии, АСЗК, эндоскопического УЗИ (эндоУЗИ)) ассоциировано с риском различных осложнений [31] и высокой стоимостью. При этом перечисленные методы доступны только в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений, сопряжены с большой длительностью исследования и также не обладают 100% Se и Sp. Современные методы радионуклидной диагностики, основанные на визуализации рецепторов к ГПП1, характеризуются высокой Se, но в Российской Федерации недоступны.

Суммируя вышесказанное, требуется поиск новых высокочувствительных и высокоспецифичных методов визуализирующей диагностики инсулиномы, предпочтительно неинвазивных, не оказывающих ионизирующего воздействия и не требующих введения контрастных веществ.

Трансабдоминальное (или абдоминальное) конвенциональное УЗИ, благодаря своей неинвазивности, безопасности, портативности, скорости выполнения, доступности и дешевизне [23; 485], является одним из методов первого ряда при топическом поиске инсулиномы [485; 486] и позволяет в реальном времени определить локализацию опухоли, ее васкуляризацию и наличие метастазов [483; 485; 486]. Для инсулиномы характерны округлая/овальная форма, четкие контуры, гипо-/изоэхогенная гетеро- или гомогенная акустическая структура [483; 484; 486].

Недостатками метода являются оператор-зависимость [486; 487; 488], низкое разрешение и узкое поле зрения [489]. Визуализация ПЖ, расположенной забрюшинно, также затрудняется из-за анатомо-топографических особенностей и взаиморасположения с другими органами [489]. Наиболее часто при помощи абдоминального УЗИ не удается оценить состояние хвоста ПЖ – так называемой слепой зоны [24; 486; 487; 489]. Дополнительные препятствия могут создавать избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, кости скелета и газы [23; 485; 486; 489]. Наконец, основным фактором, ограничивающим применение абдоминального УЗИ при топическом поиске инсулиномы, являются малые размеры опухоли [484; 490] (так, в работе

Peltola E. и соавт. [112] Se метода в выявлении опухоли размером ≤ 1 см составила 0%). Все перечисленные аспекты приводят к снижению объективности исследования [485].

В большинстве работ подчеркивается низкая (0–81%) Se абдоминального конвенционального УЗИ в выявлении инсулиномы ПЖ [23; 64; 112; 118; 119; 125; 484; 486; 488; 490; 491; 492; 493]. При этом Se УЗИ более низкая в ранних исследованиях (1980-е гг.), далее постепенно увеличивается и достигает максимальных значений в 2010-х гг. Особенно наглядно такая тенденция прослеживается в исследованиях, в которых на базе одного центра оценивалась Se УЗИ в разные временные интервалы [112; 488]. По нашему мнению, это обусловлено улучшением выявляемости инсулиномы [112], связанной с увеличением числа образовательных мероприятий для врачей на тему данного заболевания, улучшением уровня подготовки специалистов УЗИ-диагностики, а также разрешающей способности используемой аппаратуры. В современных условиях предполагается, что Se метода может увеличиться благодаря применению новых дополнительных технологий в УЗИ: ММ-УЗИ и КУ.

1.4.2. Новые ультразвуковые технологии в диагностике инсулиномы

Ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации

С 2000-х гг. в медицинской научной литературе начали появляться публикации, оценивающие преимущества технологии мультимодальной визуализации Fusion («слияние») [24; 486; 494; 495; 496; 497], которая позволяет объединять два или более изображения одной или разных модальностей в единое изображение с сохранением всех исходных данных – УЗИ с технологией мультимодальной визуализации (ММ-УЗИ) [494; 498]. При этом сохраняются преимущества каждого отдельного метода, а их недостатки устраняются или сводятся к минимуму [489]; объединение изображений позволяет получить дополнительную информацию, повысить точность диагностики благодаря более эффективному использованию разных методов визуализации и улучшить процесс принятия клинических решений [494]. Примерами мультимодальной визуализации являются хорошо известная ПЭТ/КТ, а также другие комбинации: МРТ–КТ, МРТ–ПЭТ, МРТ–ОФЭКТ [498]. Возможно синхронизировать изображения, полученные при УЗИ в реальном времени, с данными рентгенографии [489; 495; 496; 499].

Технология может быть применена при различных видах УЗИ: абдоминальном (как без, так и с КУ), эндоскопическом, трансректальном, с цветной доплерографией, эластографией [489; 495; 499; 500; 501]. Fusion УЗИ является общим названием технологии, вне зависимости от фирмы-производителя устройств, на которых она воспроизводится. В литературе Fusion УЗИ может также обозначаться как виртуальная сонография в режиме реального времени [485; 499].

Для получения изображения Fusion требуется предварительно провести рентгенографию, КТ, МРТ или ПЭТ, сохранить полученные данные на электронном носителе или в локальной сети медицинского учреждения и импортировать в ультразвуковой сканер с модулем виртуальной навигации, а также магнитной приставкой и магнитными метками для датчиков. Затем требуется выполнить топографическую синхронизацию предварительно полученных изображений (срезов) с ультразвуковыми изображениями (срезами) путем установления идентичных (референсных) точек. Для этого можно использовать как анатомические ориентиры, так и внешние маркеры. При использовании только анатомических ориентиров синхронизация изображений требует идентификации неподвижных анатомических структур на УЗИ (например, сосуды, кисты, кальцинаты, мечевидный хрящ), которые затем вручную сопоставляются с томографическим исследованием. Если используются внешние маркеры (например, металлический предмет), размещенные на коже пациента при проведении исследования другой модальности, процесс сопоставления изображений осуществляется автоматически и является более быстрым и надежным.

Для улучшения синхронизации желательно использовать несколько референсных точек. После синхронизации выполняется УЗИ в реальном времени, при этом изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводит на экран соответствующий срез КТ/МРТ/ПЭТ. На мониторе изображения УЗИ и КТ/МРТ/ПЭТ в реальном времени могут располагаться рядом или накладываться друг на друга, отображая одну и ту же плоскость и перемещаясь синхронно друг с другом. Сопоставление изображений достигается благодаря поступлению информации о положении ультразвукового датчика с магнитной меткой относительно рядом расположенной магнитной приставки (заложено в спецификацию большинства ультразвуковых устройств). Именно поэтому положение магнитной приставки и пациента нельзя менять после синхронизации изображений (срезов) [485; 489; 495; 499].

В первые годы после появления методики Fusion процесс «слияния» изображений был ассоциирован со значительным увеличением длительности исследования, однако в настоящее время технические разработки позволяют осуществлять синхронизацию достаточно быстро [502].

Преимуществами комбинации данных УЗИ и других диагностических модальностей является улучшение объективности и увеличение пространственного разрешения первого метода, что позволяет получить в режиме реального времени более точную информацию о структуре и взаимном расположении очага поражения с окружающими органами и сосудами. Метод является неинвазивным и недорогостоящим, не обладает лучевой нагрузкой [485; 495].

Технология Fusion может применяться в различных клинических ситуациях: в диагностике рака молочной железы и сторожевого лимфатического узла, интраоперационно

с целью поиска внутрисуставных опухолей и сосудистой патологии, при внутрисуставных инъекциях у пациентов с сакроилеитом, а также при радиочастотной абляции почечно-клеточного рака, пункционной биопсии печени и предстательной железы. Практически во всех случаях комбинация изображений имела большую Se по сравнению с каждым методом в отдельности [25; 489; 495]. Однако, учитывая относительную новизну технологии, ее применение в клинической практике пока ограничено [489].

Опубликованы исследования, изучающие возможности мультимодальной визуализации в диагностике заболеваний ПЖ. В частности, технология Fusion может быть чрезвычайно полезным инструментом, помогающим визуализировать и предотвратить повреждение окружающих ПЖ структур, которые расположены за толстой кишкой и желудком и тесно контактируют с двенадцатиперстной кишкой, воротной веной и артериями (аортой, чревным стволом и верхней брыжеечной артерией), в том числе при чрескожных процедурах под контролем УЗИ. Показано, что выполнение дренирования панкреонекроза под контролем УЗИ в режиме совмещения изображений превосходит классическое УЗИ с точки зрения безопасности, эффективности, продолжительности и стоимости госпитализации [489]. Кроме того, проведение УЗИ с технологией Fusion позволяет лучше визуализировать «слепую зону» ПЖ [24; 486; 489]. Таким образом, показаниями для совмещения изображений при патологии ПЖ могут быть биопсия и дренирование, а также чрескожная радиочастотная абляция или необратимая электропорация при раке [489]. Представлены первые результаты диагностики объемных образований ПЖ с применением технологии Fusion, полученных при эндоУЗИ и КТ [25; 495; 497; 503].

В отличие от других органов, ПЖ малоподвижна при дыхании, что позволяет минимизировать ошибки регистрации [489]. Более того, некоторые приборы обеспечивают минимизацию отличий между изображениями, полученными во время вдоха и выдоха пациента [25; 504]. Необходимо также отметить, что для визуализации ПЖ часто требуется надавливание ультразвуковым датчиком на верхнюю часть живота, чтобы сместить вышележащие полые органы. Это может изменить взаимоотношения между структурами брюшной полости, что может повлиять на соответствие между УЗИ и КТ/МРТ-изображениями [489].

В Российской Федерации, согласно опубликованным данным, методика синхронизации изображений, полученных при помощи разных диагностических модальностей, нашла применение при диагностике рака предстательной железы, в том числе для определения мишеней для выполнения пункционной биопсии (fusion-биопсия) [499; 500; 501], а также при исследовании мышечно-скелетной системы [499; 505], печени и почек [499]. Использование данного метода в эндокринологии, в частности, в диагностике инсулиномы ПЖ, в России описано нами впервые на примере клинического случая [25]. Проведение ММ-УЗИ особенно

актуально при неоднозначных результатах разных методов топической диагностики у одного пациента. В частности, в клинической практике нередко встречается ситуация, когда специалисты УЗИ и томографических исследований (КТ/МРТ) определяют наличие опухоли в смежных областях ПЖ, например, в хвосте и теле органа [25]. В случае подтверждения на основе методики Fusion идентичной локализации инсулиномы проведения дополнительных уточняющих исследований не потребуется, так как топический диагноз будет четко установлен.

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением

При УЗИ точность выявления инсулиномы повышается при КУ – внутривенном введении веществ, представляющим собой суспензию микропузырьков (размером несколько мкм [502]), которые быстро накапливаются опухолью в раннюю артериальную фазу [23; 484; 486; 490]. В подавляющем большинстве случаев (86%) инсулиномы после введения контрастного вещества выглядят как гиперэхогенные образования, что обусловлено рассеиванием и усилением ультразвукового сигнала после отражения от мембраны микропузырьков [484]. В более поздние фазы отмечается медленное вымывание контрастного вещества, при этом опухоль становится изоэхогенной по отношению к паренхиме ПЖ [484; 490; 506]. В отсроченную фазу визуализируются перинодулярные сосуды, особенно в режиме «flash». В режиме «максимального усиления» инсулиномы гипоконтрастны по сравнению с ОТ [484]; кроме того, в ткани опухоли могут выявляться бессосудистые участки некроза [23]. Таким образом, введение контрастного вещества в наибольшей степени увеличивает информативность УЗИ при изоэхогенных инсулиномах небольшого размера [490; 506].

Улучшение визуализации при помощи данного метода достигается и за счет дифференцированного накопления контрастного вещества в сосудах интактной паренхимы ПЖ и ткани опухоли, что позволяет определить более четко границу очага и по характеру накопления предположить его природу [484; 490; 502]. Так, при инсулиноме отмечается, как правило, гиперваскуляризация в раннюю артериальную фазу, которая сохраняется в позднюю фазу [23]. Более того, УЗИ с КУ превосходит ультразвуковую доплерографию в отношении как визуализации внутрипанкреатических сосудов, так и оценки взаимосвязи образований ПЖ с перипанкреатическими сосудами [487], а также обладает возможностью количественной оценки васкуляризации [502]. Метод позволяет осуществлять диагностику и последующее наблюдение острого некротизирующего панкреатита, дифференцировать кистозные новообразования и псевдокисты ПЖ, оценивать сосудистый компонент опухоли, увеличить точность чрескожных процедур на ПЖ под контролем УЗИ [487].

Se абдоминального УЗИ с КУ в диагностике инсулиномы составляет 89,2% [23]. Примечателен клинический случай, описанный D'Onofrio M. и соавт. [507], которые при помощи

абдоминального УЗИ с КУ обнаружили ИПО размером около 1 см, тогда как результаты УЗИ без контраста, КТ и МРТ были отрицательными.

Введение контрастных веществ может дополнять не только трансабдоминальное, но и эндоскопическое и интраоперационное УЗИ [484; 487; 490; 506; 508; 509; 510; 511]. Эндоскопическое УЗИ с КУ может применяться не только с диагностической целью [508; 511], но и при терапевтических процедурах [509] (введение в ткань опухоли этанола или лауромакрогола) с целью уменьшения риска осложнений (свищи ПЖ, панкреатит и др.) и повышения эффективности. В частности, в исследовании Qin S. и соавт. [509] рецидива после проведенной процедуры под контролем эндоУЗИ с КУ не выявлено ни у одного из 25 пациентов с инсулиномой. Интраоперационно КУ в процессе УЗИ является особенно актуальным при лапароскопических и роботических хирургических вмешательствах в условиях отсутствия возможности пальпации ПЖ [490].

УЗИ с контрастным усилением – единственный метод визуализации, который позволяет оценивать состояние сосудистой сети в режиме реального времени, обладая при этом высоким пространственным разрешением и не оказывая ионизирующего воздействия [487; 512]. В отличие от контрастных веществ, используемых при КТ/МРТ, современное контрастное вещество для УЗИ, применяемое в настоящее время, не поглощается клетками организма, циркулируя по сосудам. Учитывая высокий процент содержания газа, ультразвуковое контрастное вещество в основном выводится через легкие и в небольшом количестве – через гепатобилиарную систему. В этой связи выполнение исследования возможно у пациентов со сниженной функцией почек. Риск серьезных побочных эффектов крайне низок и составляет менее 0,008% [502].

В Российской Федерации УЗИ с КУ появилось относительно недавно – в 2014–2015 гг. [506]. Отечественные работы, в которых оценивались преимущества данного метода в отношении инсулиномы [484; 490; 506], опубликованы одной исследовательской группой на немногочисленной когорте пациентов, что не позволило оценить диагностическую точность. Вместе с тем подробно обсуждаются терминология для описания изменений, выявленных при УЗИ с КУ, и технические аспекты выполнения исследования [506]. Авторы подчеркивают, что УЗИ с КУ можно проводить только при «идеальной» визуализации всех отделов ПЖ, и для повышения точности диагностики может потребоваться неоднократное введение контрастного средства [490]. Кроме того, важно осуществлять видеозапись всех фаз контрастирования с последующим их покадровым изучением [506]. В 2022 г. описан клинический случай успешного проведения эндоУЗИ с КУ для диагностики инсулиномы [508].

Таким образом, УЗИ с КУ, сохраняя все достоинства классического УЗИ, обладает значительно большей диагностической точностью, что предполагает его в качестве исследования первой линии при топической диагностике инсулиномы [23; 476].

1.4.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы

Длительное время КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства²¹ с КУ является методом первого ряда при топическом поиске ИПО наравне с абдоминальным УЗИ²² [23; 486; 513; 514; 515]. КТ обладает высоким пространственным и временным разрешением и позволяет не только оценить локализацию опухоли, но и ее расположение по отношению к панкреатическим протокам и другим структурам, а также наличие метастазов [483; 486]. На нативных КТ-изображениях инсулиномы, как правило, изоденсны по отношению к нормальной ткани ПЖ, в связи с чем при отсутствии деформации контура ПЖ не визуализируются. Однако в литературе описаны случаи кистозных и кальцинированных инсулином, которые определялись на нативных КТ-изображениях как гиперденсные образования [513]. Как правило, после введения контрастного вещества ИПО становится гиперденсной в артериальную фазу и изоденсной по отношению к панкреатической паренхиме в портальную фазу [483]. Таким образом, благодаря гиперваскуляризации, наилучшая визуализация инсулиномы достигается в раннюю артериальную фазу [483]. Кистозная ИПО может быть дифференцирована от других кистозных опухолей гиперваскулярной стенкой [483]). Размеры опухоли более 5 см, с неоднородной структурой, кальцификацией, некрозом и инвазией в лимфатические узлы предполагают ее высокий злокачественный потенциал [476; 483; 513].

Согласно данным систематического обзора 2014 г. [122], включавшего анализ 86 источников литературы, Se КТ в диагностике инсулиномы составляет от 2 до 95,3% [515].

Первые исследования, оценивающие диагностическую эффективность КТ при топическом поиске инсулиномы, выявили невысокую Se – не более 70% [112; 119; 514] (Таблица 5).

²¹ В данной главе описываются томографические исследования только органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в связи с чем для упрощения восприятия текста данная информация не повторяется.

²² В данной главе описывается только УЗИ органов брюшной полости, в связи с чем для упрощения восприятия текста слово «абдоминальное» в последующем тексте не повторяется.

Таблица 5 – Чувствительность магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии в топическом поиске инсулиномы поджелудочной железы по данным разных авторов [515]

№	Годы	МРТ		КТ		Страна	Ссылка
		п ²³	Чувствительность	п ²³	Чувствительность		
1	1980–1989	–	–	17	6%	Финляндия	112
	1990–1999	6	33%	17	17%		
	2000–2010	22	55%	37	51%		
2	1983–2014	11	40%	29	75%	Испания	118
3	1983–1993	7	43%	17	24%	США (Massachusetts General Hospital)	64
	1994–2007	20	70%	35	80%		
4	1987–2007	редко	42% ²⁴	237	55% ²⁴	США (Mayo Clinic)	119
5	1989–2019	37	76%	76	76%	Франция	127
6	1990–2009	28	75%	25	64%	Великобритания	514
7	1990–1999	205 ²⁵	–	205 ²⁵	18%	Россия (УКБ №1 Сеченовского Университета)	488
	2000–2008		63%		53%		
	2009–2015		–		71%		
8	1991–1994	14	7%	14	21%	Германия (Klinikum Benjamin Franklin, Freie Universität)	491

²³ Количество пациентов или опухолей.

²⁴ Точность.

²⁵ Показатели чувствительности рассчитаны для 255 пациентов с НЭО ПЖ.

9	1992–2005	13	30,8% (стандартная МРТ)	10	10% (стандартная КТ)	Индия	120
				14	57,1% (двухфазная КТ)		
	2006–2013	20	85% (мультифазная МРТ)	8	25% (стандартная КТ)		
				29	79,3% (мультифазная КТ)		
10	1996–2008	44	25%	44	32%	США (National Institutes of Health)	522
11	2001–2010	14	100%	14	100%	Германия (University of Heidelberg)	523
12	2007–2017	15	80%	14	85%	Азербайджан	125
13	2009–2010	–	–	14	68,8% (мультиспиральная КТ)	Китай (Ruijin Hospital)	517
	2010–2011	–	–	21	95,7% (двухэнергетическая КТ)		
14	2009–2012	–	–	32	94% (93% при размере < 2 см; 100% при размере ≥ 2 см) ²⁶	Россия (НМИЦ эндокринологии им. акад. И. И. Дедова))	492
15	2010–2016	34	94,1%	41	87,8%	Россия (Институт хирургии им. А.В. Вишневского)	485
16	2011	–	–	70	88,1% (94,6% при КТ-перфузии)	Китай (Peking Union Medical College Hospital)	516
17	2011–2015	27	87,5%	42	82%	Россия (Институт хирургии им. А.В. Вишневского)	490

²⁶ Специфичность 78% (78% при размере < 2 см; 80% при размере ≥ 2 см).

[illegible]

Однако благодаря техническому совершенствованию (увеличению скорости сканирования, улучшению пространственного разрешения) и накоплению опыта, Se мультиспиральной КТ в диагностике инсулиномы значительно увеличилась [32; 64; 120; 125; 476; 483; 485; 488; 490; 492; 516]. Необходимо отметить и вклад новых технологий, таких как КТ-перфузия [516], двухэнергетическая спектральная КТ [517], КТ-ангиография [518; 519], КТ с внутриартериальным введением контрастного вещества [520], позволяющих лучше выявлять опухоли. Тем не менее последний метаанализ 2021 г. [521], включавший 19 исследований и 708 случаев инсулиномы, не подтвердил высокую Se и Sp метода в выявлении опухоли (54%, 95% ДИ [35%; 72%] и 75%, 95% ДИ [54%; 88%] соответственно). По нашему мнению, такой результат обусловлен включением в анализ данных исследований, проведенных еще в XX веке, когда отсутствовали современные технологии КТ [515].

Основными недостатками КТ являются лучевая нагрузка и необходимость введения контрастного вещества (что может быть ассоциировано с аллергическими реакциями [528]). Таким образом, актуален поиск альтернативного метода, сопоставимого по чувствительности и доступности, но лишённого перечисленных недостатков. Предполагается, что таким методом может стать МРТ.

В настоящее время МРТ является второстепенным методом в визуализирующей диагностике инсулиномы [483]. Это неинвазивный метод, не оказывающий ионизирующего воздействия и, в большинстве случаев, не требующий введения контрастного вещества при топическом поиске ИПО. Большинство инсулином характеризуется высокой интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и низкой интенсивностью сигнала на T1-ВИ и являются гиперинтенсивными на изображениях сразу после введения контрастного вещества [476]. Однако в редких случаях встречаются гиповаскулярные инсулиномы с выраженной десмопластической реакцией и обильной фиброзной тканью в опухоли, которые гипоинтенсивны на T2-ВИ и в режиме STIR с минимальным усилением интенсивности на ранних изображениях после введения контрастного вещества. Такие опухоли могут имитировать протоковую аденокарциному. Гиповаскулярные инсулиномы могут также встречаться в случае небольших размеров, при кистозных или кальцифицированных опухолях [513].

По мере увеличения доступности МРТ стало появляться все больше исследований, доказывающих высокую диагностическую Se метода (80–100%) [125; 515; 520; 523; 525; 529; 530]. Более того, результаты большинства работ свидетельствуют о сопоставимой или даже более высокой Se МРТ при сравнении с КТ [120; 127; 485; 490; 514; 519; 520; 526].

Показано, что Se МРТ в выявлении инсулиномы увеличивается при анализе DWI (диффузионно-взвешенная МРТ) [526] (92,4%, [527]). DWI оценивает скорость движения (диффузии) молекул воды в тканях путем определения коэффициента диффузии (apparent

diffusion coefficient – ADC) [531; 532]. Распределение ADC в обследуемой зоне отражается на ADC-картах [531]. При проведении исследования, с целью увеличения контрастности изображения и уменьшения погрешности при расчете ADC, очень важен выбор значения b-фактора (диффузионный фактор, коэффициент диффузионного взвешивания), который определяет чувствительность сканера к диффузии. Определение ADC при различных значениях b-фактора позволяет провести дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными новообразованиями [483]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа [533], включавшего 386 пациентов с НЭО ПЖ (гормональная активность образований не уточнена), значение ADC является надежным предиктором Grade опухоли, особенно G3. Для доброкачественных эндокринных опухолей ПЖ характерен гиперинтенсивный сигнал и высокий ADC, в то время как злокачественные эндокринные опухоли сохраняют гиперинтенсивность на DWI при низком ADC [483]. В этой связи при подозрении на злокачественную опухоль (например, при гетерогенной структуре образования или размерах более 3 см) [476] рекомендуется измерение ADC [483] (DWI не используется при рутинном обследовании брюшной полости в клинической практике [528]).

Согласно данным литературы [63; 528], в некоторых случаях DWI обладает преимуществом не только перед стандартной МРТ, но и МРТ с КУ. Так, Анауе А. и соавт. сообщили о выявлении инсулиномы малых размеров при помощи DWI. При этом результаты КТ и МРТ с КУ (T1- и T2-ВИ), сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов были отрицательными или неинформативными. Гистологическое исследование выявило фиброз стромы опухоли, что, по мнению авторов, было причиной отсутствия визуализации инсулиномы при КТ и МРТ с КУ [63]. Chen L.J. и соавт. [528] проведен анализ результатов предоперационной визуализирующей диагностики 5 пациентов с гистологически подтвержденными ИПО (четыре размером < 1 см и одна > 1 см). Все опухоли были успешно визуализированы при помощи DWI. В то же время при МРТ без КУ в режиме T1-ВИ было заподозрено наличие только 1 образования (> 1 см), а при МРТ с КУ визуализировались 4 опухоли, 2 из которых имели нехарактерные для инсулиномы признаки. Тем не менее, чтобы избежать «предвзятости» исследования (для DWI характерны низкое пространственное разрешение, а также артефакты [527]), авторы рекомендуют сопоставлять данные DWI с данными T1- и T2-ВИ и МРТ с КУ на тех же срезах. В качестве наиболее оптимального значения b-фактора рассматривается 0/800 мм²/с. Применение данного показателя позволяет не только получить хорошее изображение тканей, но и увеличивает чувствительность в выявлении инсулиномы [528].

Для улучшения качества DWI Не М. и соавт. [527] рекомендуют применять последовательность с уменьшенным полем зрения (rFOV). Проведение исследования с rFOV, с учетом размеров инсулиномы, как правило, менее 2 см, является особенно актуальным, так как

позволяет улучшить пространственное разрешение, уменьшить искажения и лучше идентифицировать небольшие анатомические структуры. Соответственно, rFOV обладает большей Se , по сравнению со стандартным полем зрения (FOV), в выявлении инсулином как малых, так и больших размеров.

Необходимо отметить, что в литературе отсутствуют четкие данные о значении показателя ADC , характерного для инсулиномы. Так, в исследовании Shi Z. и соавт. [534] ADC при инсулиномах, изоденсных паренхиме ПЖ, по данным КТ, составил $1,06 \pm 0,58 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, тогда как при гиперденсных $0,81 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. В клиническом случае, описанном Matondanga S. и соавт. [535], данный показатель составил $3,0 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. He M. и соавт. [527] в своем исследовании не обнаружили корреляции между значениями ADC и Grade по классификации ВОЗ, что, возможно, обусловлено отсутствием в выборке инсулином G3.

Таким образом, DWI является легко воспроизводимым методом, не оказывающим ионизирующего воздействия. Метод обладает преимуществом в предоперационной диагностике локализации инсулиномы, особенно с атипичными характеристиками и размером менее 1 см. Соответственно, МРТ может быть рекомендована в качестве рутинного обследования для топического поиска инсулиномы [527].

К недостаткам МРТ относят наличие противопоказаний к исследованию у некоторых пациентов, артефакты движения (вызванные спонтанным дыханием, моторикой органов ЖКТ, наличием газов, жидкостей, асцита и других факторов), низкое соотношение сигнал/шум, слабое контрастирование опухоли в сравнении с нормальной паренхимой. В этой связи важно ограничить потребление жидкостей перед исследованием, объяснять пациенту технику дыхания, пациентам с выраженной перистальтикой может быть введен миорелаксант [528]. Однако необходимость в этом, как правило, не возникает, так как современные МРТ-системы позволяют значительно уменьшить артефакты от движения и дать точную оценку состояния ПЖ как в артериальную, так и в венозную фазы.

Суммируя вышесказанное, с учетом преимуществ МРТ, метод может занять место КТ и стать исследованием первой линии в визуализирующей диагностике инсулиномы [476]. Однако по результатам систематического обзора [122] получена значительная вариабельность показателей Se МРТ для инсулиномы: от 0 до 100%. По данным метаанализа от 2021 г. [521] Se и Sp МРТ сопоставимы с таковыми КТ (54 и 65% соответственно). Таким образом, имеются противоречивые результаты относительно диагностической точности МРТ без КУ и КТ с КУ при инсулиноме. Более того, полноценные исследования, которые анализируют факторы, влияющие на получение ЛО результатов, по данным этих методов, не проводились. При этом предполагается, что в зависимости от размеров, локализации и структуры инсулиномы, визуализация с помощью разных методов лучевой диагностики может быть вариабельна. Однако

в опубликованных работах [63; 525; 534; 536; 537] включены небольшие выборки пациентов или оцениваются лишь отдельные параметры визуализации опухоли. Таким образом, согласно литературным источникам, имеются противоречивые результаты относительно диагностической точности МРТ без КУ при инсулиноме, а исследования, которые анализируют факторы, влияющие на получение ЛО результатов, не описаны. В этой связи требуется проведение исследования, оценивающего операционные характеристики МРТ без КУ при визуализации инсулиномы [515].

1.4.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Тектротидом

НЭО представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток различных органов. Классификация и клиническая картина НЭО зависит от гистологической принадлежности новообразований, однако отличительной чертой всех НЭО является экспрессия соматостатиновых рецепторов на поверхности клеток. Различают 5 типов рецепторов к соматостатину: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 и SSTR5. В наибольшей степени НЭО экспрессируют SSTR2 и SSTR5, а затем SSTR3 и SSTR1. SSTR4 НЭО не экспрессируется или экспрессируется на низком уровне, по сравнению с другими SSTR. В целом экспрессия конкретного типа SSTR определяется видом опухоли, а также методами, которые используются для оценки [538]. Есть данные, что для инсулиномы в 70% случаев характерны SSTR5 и в меньшей степени SSTR2 [539].

С учетом высокого уровня экспрессии SSTR НЭО, в диагностике и последующем наблюдении за данными новообразованиями активно применяются методы ядерной медицины, позволяющие визуализировать SSTR. Данные исследования также помогают осуществлять целевой отбор пациентов, у которых будет потенциально эффективна таргетная терапия, как медикаментозная, так и лучевая [483; 540]. При инсулиноме, даже при подтверждении анатомическими методами (КТ, МРТ) опухоли в ПЖ, дополнительным показанием к проведению радионуклидной визуализации может быть подозрение на эктопическую или метастатическую ИПО [541].

Длительное время в качестве «золотого стандарта» для визуализации НЭО применялась сцинтиграфия с ^{111}In -пентетреотидом (^{111}In -октреотид, ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-октреотид, Октреоскан), в отношении которой сообщалось о Se 60–80% в выявлении панкреатических НЭО [542; 543]. Возможно также совмещение планарной сцинтиграфии с трехмерным рентгеновским изображением (ОФЭКТ), а также с анатомической реконструкцией, полученной при КТ – ОФЭКТ/КТ. На сегодняшний день модальность ОФЭКТ/КТ имеет неоспоримые преимущества перед планарной сцинтиграфией и ОФЭКТ. Благодаря совмещению анатомической

и функциональной визуализации ОФЭКТ/КТ позволяет более точно оценить данные, а именно отличить очаг патологического накопления РФП от физиологического и сопоставить с анатомическими ориентирами. Учитывая особенности анатомии ПЖ на планарной сцинтиграмме в ряде случаев невозможно оценить накопление РФП в опухоли из-за активного физиологического накопления радиоиндикатора в печени, селезенке, почках, петлях кишечника и надпочечниках. Преимуществом ОФЭКТ/КТ является более точная оценка данных и сопоставление с анатомическими ориентирами, а также возможность количественной оценки захвата радиотрейсера. Именно поэтому протокол исследования в последние годы обычно включает сцинтиграфию в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ отдельных зон интереса [543; 544; 545; 546]. Кроме того, исследование выполняется через 2–4 ч после введения РФП с проведением, при необходимости, отсроченного исследования в течение 24 ч, что невозможно при выполнении ПЭТ [545; 547].

Многие авторы, описывающие свой опыт ведения пациентов с инсулиномой, не применяли радионуклидные методы (сцинтиграфия или ОФЭКТ/КТ)²⁷ визуализации [118; 119; 490; 492; 493]. Другие эксперты выполняли данные исследования, но у небольшого числа пациентов и анализ Se методов не проводят [125; 488]. Согласно результатам систематического обзора от 2014 года, сцинтиграфия рецепторов к соматостатину (радиотрейсер не уточняется) выполнялась лишь у 0,9% пациентов, при этом средний показатель Se составил 19,5% (от 0 до 47%) [122]. На основании данных литературы (**Таблица 6**), в опубликованных работах сцинтиграфия с ¹¹¹In-пентетреотидом проводилась, как правило, на немногочисленных выборках, при этом Se составляла в среднем 53,5% (от 0 до 87,5%; из расчетов исключены исследования 1, 3 и 8). Необходимо отметить, что нам не встретились исследования, в которых ОФЭКТ/КТ с ¹¹¹In-пентетреотидом проводилось исключительно пациентам с инсулиномой. В большинстве работ пациенты с инсулиномой входят в общую когорту больных с различными НЭО, и оценить Se метода исключительно при ИПО не представляется возможным. Согласно данным метаанализа от 2021 года [521], Se ОФЭКТ/КТ при инсулиноме составляет 77%, однако авторы не уточняют, с каким радиотрейсером проводилось исследование.

Низкий уровень Se сцинтиграфии с ¹¹¹In-пентетреотидом в топической диагностике инсулиномы объясняется особенностями ее рецепторного статуса [122; 483]. Так, известно, что ¹¹¹In-пентетреотид с высокой аффинностью связывается с SSTR2 [543]. Инсулинома экспрессирует данный тип рецепторов по разным оценкам в 12,5–80% случаев, тем не менее большинство экспертов считают, что в инсулиноме этот тип рецепторов встречается намного реже по сравнению с другими панкреатическими НЭО [543; 548; 549; 550].

²⁷ ПЭТ/КТ в данном обзоре не рассматривается.

Таблица 6 – Чувствительность радионуклидных методов визуализации (сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ) в топическом поиске инсулиномы поджелудочной железы по данным литературы

№	Годы ²⁸	Метод	Радиотрейсер	n пациентов ²⁹	Se	Страна	Ссылка
1	1980–1989	Сцинтиграфия	Октреотид (радиоактивная метка не указана)	–	–	Финляндия	112
	1990–1999			6	33%		
	2000–2010			9	11%		
2	1983–1993	Сцинтиграфия	¹¹¹ In-пентетреотид	–	–	США	64
	1994–2007			4	0%		
3	1989–2019	Сцинтиграфия, затем ПЭТ/КТ	¹¹¹ In-DTPA- октреотид, затем ⁶⁸ Ga- DOTATOC	26	38%	Франция (Cochin Hospital)	127
4	1990–2009	Сцинтиграфия	¹¹¹ In-октреотид	20	50%	Великобритания (St Bartholomew's Hospital)	514
5	1991–1994	Сцинтиграфия	¹¹¹ In-пентетреотид	14	14%	Германия	491
6	1991–1998	Сцинтиграфия	¹¹¹ In-пентетреотид	10	60%	Франция (University Hospital, Lille; Hopital Saint Philibert, Clinique Turin)	561
7	1992	Сцинтиграфия	¹¹¹ In-октреотид	7	57%	Нидерланды (University Hospital Dijkzigt), Швейцария (Sandoz Research Institute)	562
8	1992	Сцинтиграфия	¹²³ I-Тур ³ -октреотид/ ¹¹¹ In-DTPA-D-Phe ¹ - октреотид	5	60%	Великобритания (St Bartholomew's Hospital)	563

²⁸ Годы набора пациентов. В случае отсутствия данных – год публикации.

²⁹ Число пациентов, которым выполнялась визуализация рецепторов к соматостатину.

9	1992–2004	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	16	37,5%	Франция (Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse)	550
10	1993	Сцинтиграфия	^{111}In -DTPA-D-Phe ¹ -октреотид	23	61%	Нидерланды (University Hospital Dijkzigt), Швейцария (University of Berne)	564
11	1993–1996	Сцинтиграфия	^{111}In -октреотид	2	50%	Великобритания (Queen's University of Belfast, Royal Victoria Hospital)	565
12	1995	Сцинтиграфия	^{111}In -октреотид	7	85%	Италия (II Medical Clinic, University La Sapienza)	566
13	1996–1999	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	6	83%	Италия (Careggi Hospital)	567
14	2000	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	14	87,5%	Италия University La Sapienza	568
15	2003	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	9	60%	Франция (Cochin Hospital)	553
16	2003–2007	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	5	80%	Франция (Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse)	552
17	2005	Сцинтиграфия	^{111}In -DTPA-D-Phe ¹ -октреотид	17	24%	Франция (Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse)	541
18	2005	Сцинтиграфия	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС	1	100%	Словения	559
19	2007	Сцинтиграфия	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-октреотат	4	100%	Польша	557
20	2007	Сцинтиграфия	^{111}In -пентетреотид	4	50%	Россия	569
21	2010	ОФЭКТ/КТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС	3	100%	Таиланд	558

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; Se – чувствительность

Wild D. и соавт. [26] выявили экспрессию SSTR2 при злокачественной инсулиноме в 73% случаев. На основании этих данных предположена большая Se визуализирующих исследований, основанных на связывании радиотрейсеров с SSTR, при злокачественной инсулиноме, по сравнению с доброкачественной [551]. Однако в других исследованиях получены противоречивые результаты. С одной стороны, Maiza J.C. и соавт. [552] сообщили о положительном результате скинтиграфии с ^{111}In -пентетреотидом у 80% пациентов со злокачественной инсулиномой, тогда как Vezzosi D. и соавт. [550] – только у 60%. С другой стороны, метод позволил обнаружить метастазы злокачественной инсулиномы у пациента в исследовании Bertherat J. и соавт. [553], но первичную опухоль при этом визуализировать не удалось. Следует также отметить, что высокий уровень экспрессии SSTR2 в ткани злокачественной инсулиномы не подтвердился другими авторами [548].

Причиной неудовлетворительных показателей Se визуализации инсулином с помощью ^{111}In -пентетреотида также является ограниченное пространственное разрешение при детекции данного изотопа [483]. Кроме того, применение ^{111}In -пентетреотида ассоциировано с относительно высокой радиационной нагрузкой и стоимостью, а лиофилизат для приготовления данного РФП сегодня в Российской Федерации не производится [31; 543; 544].

Sr скинтиграфии с ^{111}In -пентетреотидом для выявления различных НЭО составляет 92–100%. ЛП результаты могут иметь место при множестве различных неопухолевых процессов, а также других новообразованиях, которые могут экспрессировать SSTR: инфекции, воспалительные очаги, гемангиомы, заболевания щитовидной железы, внутрипанкреатическая или придаточная селезенка, артрит, гранулематозные заболевания, физиологическое поглощение в крючкообразном отростке ПЖ, заболевания молочной железы и множество других неэндокринных опухолей. В большинстве случаев опытные специалисты могут дифференцировать данные состояния от инсулиномы при комбинации инструментальных методов [112].

Более оптимальными фармакокинетическими свойствами, по сравнению с ^{111}In -пентетреотидом, обладает $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Тур³-октреотид, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТОС) [27], который имеет высокое сродство к SSTR2 и более низкое – к SSTR3 и SSTR5 [547]. Данный РФП пришел на смену ^{111}In -октреотиду и доступен в России с 2019 года. При применении изотопа $^{99\text{m}}\text{Tc}$ отмечается более высокое поглощение тканью-мишенью (лучшими показателями фон/очаг) и пространственное разрешение, что обеспечивает лучшее качество визуализации при меньшей дозе радиационного воздействия [29; 31; 547]. При этом исследование требует меньших финансовых затрат [30] и выполняется в более короткие сроки (4 ч) после введения РФП, по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -пентетреотидом [31]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид позволяет выполнять исследование в любом отделении радионуклидной диагностики

оснащенном генератором технеция за один день, что также является его большим преимуществом перед ПЭТ [29].

Согласно результатам проведенных исследований, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-ТОС обладает большей Se, по сравнению с ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -пентетреотидом, как в определении локализации первичных НЭО, так и метастазов [547; 554] (в первом исследовании число инсулином не указано; во втором включались островковоклеточные опухоли, однако их гистологическая принадлежность и функциональная активность не уточняются). По данным Sepúlveda-Méndez J. и соавт. [555] (число инсулином не указано), в когорте 56 пациентов с НЭО метод продемонстрировал высокую Se (88,4%) и Sp (92,3%), точность (Ac – accuracy) составила 89,3%, прогностическая ценность положительного результата (PPV – positive predictive value) – 97,4%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV – negative predictive value) – 70,6%. При обследовании 173 пациентов с гастроэнтеропанкреатическими НЭО в другом исследовании Se метода составила 90,5%, Sp – 71,9%, Ac – 84,3%, PPV – 86,7% и NPV – 78,8%. При панкреатических НЭО Se метода была 94,6%, Sp – 73,3%, Ac – 90,1% [547]. В еще более крупном исследовании, включавшем 495 пациентов с НЭО (число инсулином не указано), также доказана высокая диагностическая эффективность метода: Se 80%, Sp 92%, PPV 98%, NPV 47% и Ac 82% [556]. Более того, при обследовании 27 пациентов с НЭО ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом продемонстрировала большую Se в отношении выявления печеночных метастазов, по сравнению с КТ (число инсулином не указано) [557].

Предполагается, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом является перспективным методом и в топической диагностике инсулиномы (так же, как и других опухолей, экспрессирующих рецепторы к соматостатину). Согласно некоторым сообщениям (см. Таблицу 6), сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом обладают Se до 100% при инсулиноме, в том числе при отрицательных или неинформативных результатах других исследований (КТ, МРТ и эндоУЗИ) [31; 54; 558; 559] (в исследования включены 3 и 1 пациент соответственно). Вместе с тем в работе Chrapko В. и соавт. [560] у единственного пациента с инсулиномой результат сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом был отрицательным (Se при НЭО в целом ($n = 19$) составила 74%). При интерпретации этих данных важно учитывать небольшое число пациентов в представленных отчетах [54].

Для улучшения Se метода предложены различные модификации молекулы радиотрейсера. Так, замена АК Phe на Tyr (Tyr³-октреотид) увеличивает уровень интернализации с SSTR и, соответственно, увеличивает захват радиотрейсера опухолью. Замена октреотида (гидроксильная группа на С-конце) на октреотат (свободная карбоксильная группа на С-конце) дополнительно увеличивает аффинность связывания, скорость интернализации и селективность в отношении SSTR2 [543].

Medina-García V. и соавт. [551] считают перспективным при топоческой диагностике инсулиномы применение комбинированного РФП, состоящего из Lys27(^{99m}Tc-EDDA/HYNIC)-эксендина (9-39) и ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Тур³-октреотида. Авторы предполагают: поскольку для доброкачественных инсулином характерна экспрессия рецепторов к ГПП1, а для злокачественных – SSTR (в 73% случаев, согласно данным Wild D. и соавт. [26]), комбинированный РФП позволит выявлять все опухоли. Действительно, в эксперименте при помощи ОФЭКТ/КТ с данным РФП удалось обнаружить все инсулиномы на животных моделях (n = 3). Однако в настоящее время на территории Российской Федерации применение эксендина не регламентировано.

Таким образом, необходимо отметить, что в зарубежной литературе представлены крайне скудные данные относительно Se радионуклидных методов визуализации с применением ^{99m}Tc-Тектротид в диагностике именно инсулиномы (n = 4) [558; 559]. В российской когорте больных оценка диагностической точности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом при инсулиноме ранее не проводилась, поэтому подобное исследование представляется актуальным [31].

1.5. Медикаментозное лечение недиабетической гипогликемии

Всем пациентам с инсулиномой рекомендовано избегать длительных периодов голодания – показано частое дробное питание, обязательно включающее сложные углеводы. Тем не менее далеко не всегда коррекция питания позволяет предупреждать развитие гипогликемии. Согласно результатам систематического обзора [122], включавшего анализ 6222 случаев инсулиномы, назначение лекарственных препаратов с целью профилактики гипогликемии потребовалось в 4,4% случаев. Как правило, это пациенты с персистенцией гипогликемии после оперативного лечения; отказавшиеся от хирургического вмешательства; с неоперабельной опухолью (например, с нерезектабельными метастазами). Кроме того, медикаментозная коррекция гипогликемии может назначаться в дооперационном периоде, который по разным причинам может затянуться на несколько месяцев [54; 122].

При НДГ различают симптоматическую и противоопухолевую медикаментозную терапию [122]. Препаратом первого ряда для контроля гликемии при инсулиноме является диазоксид [122; 570] (может назначаться и в некоторых случаях НПГ и ПГГ [10]. Препарат является производным бензотиадиазина (периферический вазодилататор [476], не обладающий диуретическим действием [571]) и ингибирующий секрецию инсулина посредством стимуляции α-адренергических рецепторов, которые открывают АТФ-чувствительные калиевые каналы, что вызывает закрытие кальциевых каналов в панкреатических β-клетках. Кроме того, сообщалось, что диазоксид увеличивает продукцию глюкозы печенью (усиливает гликогенолиз посредством

ингибирования циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) фосфодиэстеразы) и уменьшает захват глюкозы из кровотока [122; 476; 570; 571].

Действие препарата развивается в течение 60 мин после приема и длится несколько часов [476]. Суточная терапевтическая доза у взрослых составляет 3–8 мг/кг, равномерно разделенная на 2 или 3 приема. При рефрактерной гипогликемии доза может быть выше. Обычно лечение инициируется с суточной дозы препарата 150–200 мг, разделенной на 2 или 3 приема, с последующей титрацией, в зависимости от достигнутого уровня гликемии, до максимальных 600–800 мг. Клинически значимый терапевтический эффект достигается в течение нескольких дней. При отсутствии эффекта в течение 2–3 недель терапия диазоксидом должна быть отменена. Эффективность препарата в уменьшении частоты и выраженности гипогликемических эпизодов оценивается в 50–60%. Так, на основании опроса 39 пациентов из Великобритании полный эффект (отсутствие гипогликемических эпизодов) достигнут у 23 пациентов (59%), частичный (периодическое развитие гипогликемии) – у 15 пациентов (38%). Персистенция симптомов гипогликемии во время лечения отмечалась только у одного пациента [570].

Побочные эффекты развиваются приблизительно у 50% пациентов. Наиболее часто отмечаются отеки вследствие задержки жидкости. Данный побочный эффект является дозозависимым и возникает через несколько дней после инициации терапии. Выраженность отеков можно уменьшить при помощи тиазидных диуретиков, для которых также описан гипергликемический эффект. Прочие частые побочные эффекты включают гирсутизм, набор веса, тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, головную боль и сыпь. Кроме того, зарегистрированы учащенное сердцебиение и нарушение функции почек [570]; описан один случай синдрома Стивенса – Джонсона [572]. Для уменьшения выраженности тошноты рекомендуется принимать диазоксид во время еды. Побочные эффекты, как правило, выражены в незначительной степени, не превышают потенциальную терапевтическую пользу и не требуют прерывания лечения или изменения дозы препарата [570]. Согласно данным литературы [122; 570; 573], показана эффективность и безопасность длительного (более 20 лет) лечения препаратом. Доза препарата должна быть редуцирована при снижении скорости клубочковой фильтрации [57]. Диазоксид фетотоксичен и поэтому противопоказан во время беременности, за исключением случаев, когда гипогликемия матери представляет опасность для жизни плода. Данные о передаче препарата с грудным молоком не получены. Сообщалось, что аналоги соматостатина могут подавлять гипергликемический эффект диазоксида, поэтому одновременное применение данных препаратов не рекомендуется [570].

Аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) являются препаратами второй линии для контроля симптомов гипогликемии у пациентов с инсулиномой (могут применяться и у пациентов с тяжелой НПГ [574]). Эти препараты назначаются пациентам с эндогенным

гиперинсулинизмом, которые не могут быть прооперированы, и при неэффективности или побочных эффектах диазоксиды. Соответственно, аналоги соматостатина обычно не применяются в дооперационном периоде при метастатических опухолях, хорошо отвечающих на коррекцию питания или прием диазоксиды. Благодаря антипролиферативному и умеренному противоопухолевому эффекту, аналоги соматостатина могут рассматриваться в качестве первой линии лечения метастатической и неоперабельной инсулиномы [570]. Противоопухолевый эффект достигается за счет прямого воздействия на клетки опухоли (нарушение выработки аутокринных факторов роста, ингибирование клеточного цикла/роста клетки, индукция апоптоза), а также опосредованно путем модулирования иммунной системы, нарушения секреции трофических и ростовых факторов, ингибирования ангиогенеза [476].

Соматостатин – это пептидный гормон, который ингибирует моторику и секрецию нейроэндокринных гормонов (инсулина, глюкагона, секретина, вазоактивного интестинального полипептида и пр.). Преимуществом аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), по сравнению с нативным соматостатином [569], является их более выраженное действие, более длительный период полувыведения, возможность подкожного и внутримышечного введения и отсутствие рикошетной гиперсекреции. Соматостатин и его аналоги оказывают свое действие путем активации соответствующих рецепторов соматостатина (SSTR) [122; 570; 575]. Существует 5 подтипов рецепторов соматостатина (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 и SSTR5), распределенных гетерогенно в тканях организма. Ингибирование секреции глюкагона в основном опосредуется SSTR2, тогда как секреции инсулина – преимущественно SSTR5 и в меньшей степени SSTR2. НЭО в значительной степени экспрессируют рецепторы соматостатина, при этом экспрессия SSTR2 и SSTR5 показана в 70% инсулином [539]. Аналоги соматостатина обладают высоким сродством к SSTR2 и SSTR5 и в меньшей степени – к SSTR3. Гипергликемический эффект соматостатина и его аналогов первого поколения обусловлен, главным образом, активацией SSTR2 и, соответственно, проявляется только при экспрессии тканью инсулиномы данных рецепторов. Однако при отсутствии экспрессии рецепторов SSTR2, SSTR3 и SSTR5 или ее низком уровне, аналоги соматостатина могут парадоксальным образом приводить к гипогликемии, в связи с ингибированием секреции глюкагона [122; 570; 575]. Некоторые специалисты перед назначением данной группы препаратов рекомендуют проведение скинтиграфии соответствующих рецепторов или ОФЭКТ/КТ с мечеными аналогами соматостатина [570]. Однако по данным French Endocrine Society, результаты скинтиграфии плохо коррелируют с ответом на лечение (несоответствие в 50% случаев) и не должны приниматься во внимание при отборе пациентов [54; 572].

Длительно действующие аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) эффективны у 35–50% пациентов с инсулиномой (при этом эффект не коррелирует с размерами инсулиномы

[476]) [54; 122; 570]. Из побочных эффектов наиболее часто развиваются тошнота, абдоминальный дискомфорт, диарея, метеоризм и стеаторея. Данные симптомы проявляются в течение нескольких часов после первой инъекции препарата (выраженность определяется дозой) и, как правило, купируются в течение первых 10–14 дней терапии. Было показано, что длительное (> 1 месяца) лечение аналогами соматостатина ассоциировано с повышенным риском образования камней в желчном пузыре или сладжа в желчном пузыре (у 20–50% пациентов) [570]. С целью своевременной диагностики желчекаменной болезни рекомендуется проведение УЗИ желчного пузыря каждые 6 месяцев [576]. Могут также отмечаться гипокальциемия и дефицит витамина В₁₂ [577].

Для предупреждения парадоксальной гипогликемии и оценки переносимости побочных эффектов со стороны ЖКТ лечение следует начинать с введения подкожной формы препарата короткого действия под наблюдением в стационарных условиях [54]. Рекомендовано подкожное введение коротко действующего октреотида в дозе 100–600 мкг в сутки в течение первых 2 недель [570].

Некоторыми авторами также рекомендуется тест с октреотидом [572]. Эффективность данной пробы была подтверждена на небольшой когорте пациентов в исследовании Nakamura A. и соавт. [575]. Методика проведения теста включает подкожное введение октреотида в дозе 100 мкг с определением уровня инсулина и гликемии исходно и через 1, 2, 4, 6 и 8 ч. Положительный ответ (наличие рецепторов к соматостатину 2-го типа) предполагается при падении уровня инсулина до менее 3 мкЕд/мл и повышении гликемии до более 3 ммоль/л [476].

После введения первой дозы препарата длительного действия терапевтический эффект достигается через 2 недели. Именно поэтому необходимо продолжить инъекции октреотида короткого действия в течение этого периода (начиная со 100–200 мкг с последующим увеличением до необходимой дозы). При достижении необходимого эффекта в ответ на введение аналога соматостатина пролонгированного действия лечение продолжают каждые 2 недели (ланреотид 30 мг внутримышечно) или каждый месяц (октреотид 20–30 мг внутримышечно и ланреотид 60–120 мг подкожно). Препараты короткого действия, вводимые подкожно, также могут быть использованы в качестве «скорой помощи» в случае учащения гипогликемических симптомов на фоне лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия. У пациентов пожилого возраста и с нарушением функции почек наблюдается увеличение периода полувыведения препарата, что может потребовать коррекции дозы [570].

Необходимо отметить, что длительное применение аналогов соматостатина ограничено из-за риска развития тахифилаксии. После нескольких недель или месяцев лечения секреция инсулина увеличивается и симптомы гипогликемии учащаются. В таких случаях терапевтический эффект может поддерживаться путем увеличения дозы, но со временем

октреотид и ланреотид теряют свою эффективность у всех пациентов. Потеря чувствительности опухолевых клеток к аналогам соматостатина может быть вызвана появлением клонов, не экспрессирующих SST. При отсутствии эффективности октреотида или ланреотида терапию следует прекратить; может быть рассмотрено применение аналога соматостатина второго поколения пасиреотида [570]. Так как препарат не зарегистрирован для коррекции гипогликемии, его назначение off label возможно только по решению врачебной комиссии [54]. Пасиреотид характеризуется высоким сродством к SST1, SST2, SST3 и, что наиболее важно, к SST5, в связи с чем препарат эффективнее на 30–40% по сравнению с октреотидом, особенно при низкодифференцированных инсулиномах [539; 570]. Таким образом, пасиреотид обладает преимуществом, по сравнению с лигандами SST первого поколения, при лечении гипогликемии у пациентов с инсулиномой с низкой экспрессией SST2 и со злокачественной инсулиномой, которая экспрессирует в основном SST5 [539; 571].

Гипергликемический эффект пасиреотида обусловлен не только снижением секреции инсулина, но и инкретинового гормонального ответа без изменения чувствительности печени или периферических органов к инсулину. Развитие гипергликемии на фоне терапии данным препаратом хорошо известно при болезни Кушинга (73% пациентов) и акромегалии (57% пациентов) [539], а также отмечено у здоровых добровольцев [476] и пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (наличие ГГС до инициации лечения не уточнялось) [578]. Гипергликемия, вызванная пасиреотидом, эффективно контролируется при помощи вилдаглиптина и лираглутида. Кроме того, было показано, что пасиреотид также обладает антипролиферативным эффектом, сопоставимым с традиционно используемыми аналогами соматостатина октреотидом и ланреотидом при лечении распространенных НЭО [539]. В литературе описаны случаи эффективного применения пасиреотида при инсулиноме, в том числе злокачественной, и ИФР-оме [539; 579; 580]; препарат рекомендуется применять в дозе 20–60 мг внутримышечно каждые 4 недели [581]. Предполагаемый механизм повышения уровня глюкозы при ИФР-оме на фоне лечения пасиреотидом – нарушение секреции проИФР2, потенциально за счет взаимодействия препарата с SST5 [539]. Важно отметить, что в Российской Федерации зарегистрирована только короткая форма препарата, в инструкции показания к лечению ГГС и инсулиномы не указаны (зарегистрированы показания к применению только для болезни Иценко – Кушинга) [582].

Глюкокортикоиды из-за их доступности активно используются для коррекции гипогликемии. Их участие в регуляции углеводного баланса с повышением уровня глюкозы обусловлено усилением инсулинорезистентности, стимуляцией глюконеогенеза, уменьшением поглощения глюкозы тканями и ингибированием синтеза инсулина. Наиболее часто применяемый препарат этой группы у пациентов с инсулиномой – преднизолон (препарат

эффективен в контроле гликемии и при комбинации с диазоксидом [581]) [570]. Патогенетическое (с учетом не только гипергликемического, но и иммуносупрессивного действия [476]) назначение глюкокортикоидов возможно в том числе в тяжелых случаях ИАС [10]. Однако глюкокортикоиды никогда не получали широкого применения при симптоматическом лечении гипогликемии из-за их недостаточного и/или временного эффекта и возможности развития большого числа осложнений (включая гипертонию, остеопороз, отеки, повышенную восприимчивость к инфекциям) [122; 570].

Необходимо также упомянуть препараты, которые благодаря слабому гипергликемическому побочному эффекту ранее рассматривались для симптоматического лечения гипогликемии у пациентов с инсулиномой: β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и фенитоин [122; 570].

Гипергликемический эффект β -блокаторов до конца не изучен. Вероятно, препараты данной группы снижают периферическую чувствительность к инсулину и воздействуют на β -клетки ПЖ. Как правило, пациентам с инсулиномой назначался пропранолол в дозе до 240 мг. Помимо недостаточной гипергликемической эффективности прием данного препарата сопровождается такими побочными эффектами, как брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, гипотония [570].

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин) ингибируют глюкозоиндуцированную секрецию инсулина. Верапамил назначается в дозе 80 мг 2 раза в день, нифедипин – по 10 мг 3 раза в день [476]. Однако эффективность блокаторов кальциевых каналов в симптоматическом лечении гипогликемии сомнительна, а риск развития побочных эффектов превышает потенциальную клиническую пользу [570].

Противосудорожный препарат фенитоин может снижать секрецию инсулина путем ингибирования натриевых каналов, уменьшения притока ионов кальция и ингибирования кальциево-кальмодулинового комплекса [570; 583]. Более того, сообщалось о преимуществах фенитоина перед диазоксидом – наиболее широко используемым препаратом при медикаментозном лечении инсулиномы. Как известно [13], ранняя (первая) фаза секреции инсулина обеспечивается лабильным, а вторая фаза – стабильным пулом гранул, содержащих 98% от всего депонированного в β -клетках ПЖ гормона. Обнаружено, что фенитоин ингибирует и секрецию инсулина из лабильного пула, и его (и/или его предшественников) поступление в этот компартмент. В то же время диазоксид ингибирует высвобождение инсулина из лабильного пула, но не оказывает влияния на поступление инсулина из стабильного пула. Так, после инфузии фенитоина отмечается стабильное снижение секреции инсулина, тогда как диазоксид вызывал лишь временную супрессию секреции инсулина с последующим постингибиторным повышением его уровня. Не исключается также нарушение действия инсулина в периферических

тканях под действием фенитоина [583]. Описаны случаи применения данного препарата в дозе 300–800 мг в сутки у пациентов с инсулиномой [570; 583]. Однако сообщалось о неоднозначной эффективности и большом числе побочных эффектов фенитоина (включая неврологические расстройства – нистагм, сонливость, нарушение речи и координации движений, атаксия или полиневропатия) [570].

У пациентов с НПГ или после бариатрических операций некоторые специалисты рекомендуют препарат из группы ингибиторов α -гликозидаз акарбозу, который нарушает всасывание глюкозы в кишечнике. Препарат обычно назначается в дозе 50 мг 3 раза в день в основные приемы пищи [476]. Однако прием акарбозы сопряжен с риском гипогликемии, которую зачастую сложно скорректировать пероральными углеводами [54; 584].

Противоопухолевую медикаментозную терапию инсулиномы назначают только онкологи [54]. При низкодифференцированной инсулиноме, сопровождающейся тяжелой гипогликемией, может назначаться эверолимус – ингибитор внутриклеточной протеинкиназы mTOR, которая является компонентом сигнальных путей, регулирующих выживание [54], рост и пролиферацию клеток, а также ангиогенез [122; 570; 572; 580; 585; 586; 587; 588; 589]. Известно также, что клеточный белок mTOR в физиологических условиях увеличивает синтез инсулина [580], усиливает периферическую резистентность к инсулину посредством нарушения встраивания глюкозного транспортера 1-го типа в плазматическую мембрану и глюконеогенез в печени посредством индукции транскрипционной активации соответствующих генов [570].

Эверолимус одобрен в 2011 году для лечения высокодифференцированных и умеренно дифференцированных неоперабельных НЭО ПЖ или метастатических панкреатических НЭО. Ингибиторы mTOR используются также в качестве иммуносупрессивных средств после трансплантации и, с учетом их антипролиферативной активности, в кардиохирургии при изготовлении коронарных стентов. Согласно результатам исследования RADIANT, одним из наиболее частых побочных эффектов эверолимуса, наблюдавшихся примерно у 13% пациентов, была гипергликемия, что стало основой для попыток использовать этот препарат для контроля симптомов инсулиномы. При ретроспективном анализе пациентов с инсулиномой, включенных в исследование RADIANT, улучшение гликемического контроля отмечено в 11 из 12 случаев. Затем эффективность эверолимуса в предотвращении гипогликемии у пациентов с инсулиномой была подтверждена во многих опубликованных клинических случаях [570].

Эверолимус назначают в дозе 10 мг в сутки, при этом клинический эффект может быть достигнут в течение 2 недель после начала лечения. Необходимо отметить возможность временной потери эффективности терапии (однако после отмены препарата и возобновления терапии вновь отмечается улучшение гликемического контроля). Побочные эффекты включают стоматит, язвы во рту, сыпь, диарею, усталость, инфекции (в основном верхних дыхательных

путей) и изменения в общем анализе крови (нейтропения и анемия легкой степени). В случае серьезных нежелательных явлений может быть рассмотрено снижение дозы до 5 мг/сут [570]. Данные о долгосрочной эффективности и безопасности эверолимуса при инсулиноме ограничены [581].

Для симптоматического контроля гликемии при доброкачественной неоперабельной инсулиноме, с учетом высокой токсичности, эверолимус назначается только при неэффективности или непереносимости предыдущих лекарственных средств [4; 54; 590].

В качестве противоопухолевой терапии может также назначаться препарат интерферона α -2b (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно) [54; 463; 577] и стрептомицин.

Стрептомицин – это антибиотик, который является производным стрептомицетов ахромогенных и ингибирует биосинтез инсулина в β -клетках. Препарат вводится внутривенно или посредством катетеризации чревного ствола при наличии метастазов [122].

К сожалению, алгоритм назначения медикаментов для контроля гликемии у пациентов с НДГ не разработан. Это обусловлено отсутствием единой классификации данного синдрома. Существующие классификации (**Рисунок 1**) учитывают лишь отдельные аспекты НДГ, например, связь развития приступа гипогликемии с приемом пищи.

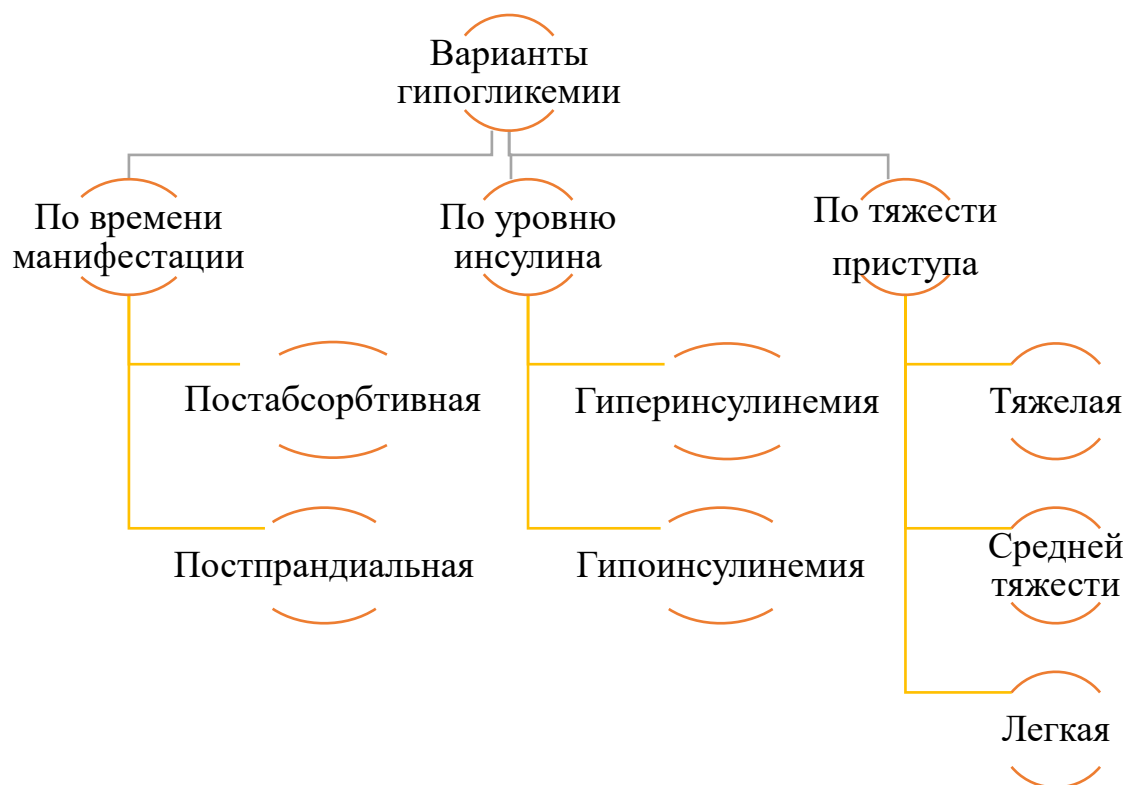


Рисунок 1 – Существующие классификации недиабетических гипогликемий [10; 591; 592; 593; 594]

При этом к ППГ относятся те, которые развиваются после приема пищи, что отличает их от ПА [591; 592; 593]. Классификация НДГ по уровню инсулина в момент снижения глюкозы различает гипер- и гипoinsулинемический варианты синдрома [10]. Наконец, выделяют несколько степеней тяжести гипогликемического эпизода: легкую (развиваются исключительно адренергические симптомы), среднюю (дополнительно выявляются симптомы нейрогликопении), тяжелую (пациент находится в состоянии сопора или даже комы) [594].

Однако все перечисленные способы не позволяют осуществлять дифференцированный подход к назначению медикаментозной коррекции ГГС и не учитывают длительность периода нормогликемии после приема пищи у конкретного пациента. Это имеет важное значение, так как в ряде случаев медикаментозная коррекция не требуется вовсе, но вместе с тем может быть ассоциирована с развитием побочных эффектов при необоснованном назначении. Следовательно, технической проблемой является очень субъективный подход при назначении пациентам медикаментозной терапии. Такую практику невозможно рассматривать в соответствии с критериями оценки качества оказания медицинской помощи пациентам. А значит, отсутствие классификации НДГ по степени тяжести течения ГГС препятствует созданию алгоритма лечения данного синдрома.

Таким образом, крайне необходимым представляется разработка способа назначения медикаментозного лечения ГГС, при котором учитывается длительность периода нормогликемии после еды.

1.6. Заключение обзора литературы

Суммируя вышесказанное, можно сделать следующие выводы:

- опубликованные данные зарубежных исследователей по эпидемиологии НДГ преимущественно оценивают распространенность исключительно инсулиномы и зачастую противоречат друг другу; показатели распространенности различных вариантов НДГ на российской выборке не анализировались;
- в настоящее время отсутствует единое мнение экспертов относительно лабораторных критериев НДГ (значения для венозной крови варьируют от 2,2 до 3,9 ммоль/л); показатели диагностически значимой НДГ по капиллярной крови не разработаны; критерии завершения пробы с длительным голоданием не учитывают выраженное снижение гликемического порога при развитии нейрогликопенических симптомов у пациентов с длительным анамнезом заболевания, а также тяжелую сопутствующую патологию и требуют уточнения;
- анализ уровня БГБ капиллярной крови может быть полезным для дифференциальной диагностики вариантов НДГ, однако пороговое значение маркера по капиллярной крови не определено, исследование на российской когорте взрослых пациентов ранее не проводилось;

- актуальна разработка и внедрение методов диагностики АрГ/ПССП и АрГ/АИ на территории Российской Федерации;
- в клинической практике отсутствует единый протокол клинико-лабораторной диагностики ИАС, в связи с чем заболевание нередко остается недиагностированным, а пациенты подвергаются ненужному поиску ИПО; среди экспертов имеются противоречия в выборе наиболее оптимального способа подтверждения ППГ у пациентов с ИАС; генетические особенности пациентов с болезнью Хирата в российской популяции ранее не исследовались, но могут быть полезными в качестве дополнительного метода ее диагностики;
- диагностика ВНМГ, ассоциированных с НДГ, у взрослых пациентов в Российской Федерации не проводится. Недавние зарубежные клинические описания показали, что у пациентов с НДГ, диагностированной во взрослом возрасте, могут быть различные генетически детерминированные нарушения метаболизма глюкозы или синтеза/биодоступности инсулина. В этой связи у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза актуально проведение генетического исследования с целью поиска мутаций в генах, ассоциированных с ВНМГ [1];
- поиск наследственной причины инсулиномы в российской популяции в настоящее время ограничен секвенированием гена *MEN1*. Вместе с тем ИПО может быть компонентом и других наследственных синдромов, выявление которых позволит более четко определять прогноз и тактику ведения больных, а также риски у их кровных родственников;
- в клинической практике нередко встречаются пациенты, которым не удастся выявить локализацию ИПО. Таким образом, требуется поиск высокочувствительных и высокоспецифичных методов визуализирующей диагностики инсулиномы, предпочтительно неинвазивных, не оказывающих ионизирующего воздействия и не требующих введения контрастных веществ. В качестве метода топической диагностики инсулиномы первого ряда может рассматриваться МРТ без применения КУ, которая, по данным зарубежных исследований, характеризуется более высокой Se, по сравнению с КТ с КУ, применяемой в настоящее время для выявления опухоли как метод первого ряда. Однако в Российской Федерации полноценных исследований, сравнивающих диагностическую эффективность КТ с КУ и МРТ без КУ в выявлении инсулиномы, не проводилось;
- возможности применения недавно внедренной в клиническую практику ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в топическом поиске инсулиномы на территории Российской Федерации не исследовались, а в зарубежных работах описаны единичные случаи. С учетом более оптимальных фармакокинетических свойств ^{99m}Tc -Тектротиды (по сравнению с ранее применявшимся ^{111}In -пентетреотидом) предполагается, что исследование с данным РФП позволит значительно увеличить выявляемость опухоли;

– УЗИ с технологией мультимодальной визуализации Smart Fusion представляет собой современную технологию, которая синхронизирует изображения, полученные при УЗИ в реальном времени, с данными других томографических методов [54]. Исследование (неинвазивное и без лучевой нагрузки) показало свою эффективность в визуализирующей диагностике различных опухолей. Не исключается, что данная технология может найти свое применение при топическом поиске инсулиномы, так как позволит уменьшить субъективизм специалистов визуализирующей диагностики при интерпретации полученных результатов;

– УЗИ с КУ, сохраняя все достоинства конвенционального УЗИ, может значительно повышать диагностическую точность исследования. Однако эффективность абдоминального УЗИ с КУ в топической диагностике ИПО оценивалась в когорте пациентов с различными опухолями ПЖ с очень небольшим количеством больных с инсулиномой;

– в настоящее время все еще не разработан алгоритм назначения медикаментозного лечения НДГ, отсутствует классификация данного состояния по течению ГГС. При этом именно тяжесть течения ГГС (длительность периода нормогликемии после приема пищи) должна влиять на принятие решения о назначении его медикаментозной коррекции. Предполагается, что выделение групп пациентов по степени тяжести ГГС позволит оптимизировать тактику симптоматического лечения НДГ;

– клинические и метастатические проявления инсулиномы далеко не всегда бывают такими очевидными: ГГС не всегда сопровождается яркой клинической картиной, зачастую возникают сложности в поиске ИПО при помощи инструментальных методов, нередко высокий злокачественный потенциал инсулиномы возможно четко определить только уже на этапе выявления метастазов. А значит, остаются актуальными вопросы поиска дополнительных циркулирующих и ИГХ маркеров инсулиномы, уточнения полезности исследования общего маркера НЭО ХгА в ее диагностике.

Таким образом, в настоящее время остается множество нерешенных вопросов в отношении феномена НДГ. В этой связи у врача-эндокринолога нередко возникают сложности на этапах лабораторной диагностики ГГС и установления точной причины НДГ, при топическом поиске ИПО и уточнении ее злокачественного потенциала, а также при определении показаний к медикаментозной коррекции ГГС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Введение

2.1.1. Общие сведения и место проведения работы

Работа состоит из четырех частей, представленных в соответствующих разделах глав и включающих разных пациентов и здоровых участников. В первой части, объединяющей девять независимых исследований, разрабатываются лабораторные аспекты диагностики НДГ; во второй части, включающей четыре независимых исследования, оцениваются операционные характеристики различных методов визуализации инсулиномы; третья часть посвящена созданию алгоритма медикаментозной коррекции НДГ; в четвертой части, содержащей два независимых исследования, изучается частота случаев различных вариантов НДГ.

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 здоровых участников также осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (далее – Центр). Использован сплошной способ формирования выборок. Выборки пациентов могут считаться репрезентативными по полу и возрасту манифестации заболевания. Репрезентативность выборок обеспечена тем, что прием амбулаторных пациентов и оказание медицинской помощи в стационарных условиях Центра осуществляется для пациентов всех регионов страны.

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. Солдатова 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.).

2.1.2. Критерии включения (общие) во все исследования

1. Мужской или женский пол
2. Возраст 18 лет и старше

Все участники осматривались врачом-исследователем на соответствие критериям включения и выявление возможного попадания под критерии исключения.

2.2. Лабораторная диагностика

2.2.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2016 по 2022 г. Набор пациентов в группы проводился на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения

Подозрение на НДГ: симптомы / признаки гипогликемии и/или низкая концентрация глюкозы крови и/или купирование симптомов / признаков гипогликемии после повышения концентрации глюкозы крови [10; 54]. Так как эксперты ES не уточняют какой уровень гликемии является подозрительным относительно НДГ, мы придерживались нижней границы референсного интервала гликемии по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – менее 3,9 ммоль/л [158].

Критерии исключения

1. Пациенты с венозной гликемией при завершении ПГ $\geq 3,0$ ммоль/л
2. Беременность, период лактации (по данным опроса)
3. Острые инфекции (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации)
4. Обострение хронических заболеваний (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации)
5. Тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП СЗб и более, легочная и печеночная недостаточности [294] (по данным физикального и лабораторного исследований).

Дизайн исследования

Пациентам с подозрением на НДГ проводилась проба с голоданием. Проба завершалась при сочетании нейрогликопенических³⁰ симптомов с гликемией по ГМ менее 3,0 ммоль/л или при достижении 72 часов, когда производился забор венозной крови.

Дополнительно в ходе пробы проводились заборы венозной крови на инсулин, Сп и глюкозу в случае возникновения первых вегетативных³¹ признаков/симптомов у пациентов с гликемией по ГМ менее 3,0 ммоль/л и/или при гликемии 2,2 ммоль/л и менее без симптомов, если проба не завершалась ранее этого показателя.

В ходе пробы проводились заборы венозной крови на глюкозу для расчета отклонений показателей ГМ (капиллярная кровь) от показателей сыворотки (венозная кровь), при значениях глюкозы по ГМ в следующие промежутки: 3,1–2,8–2,5–2,2 ммоль/л (однократно в каждый интервал, если применимо).

Всем пациентам, которые завершили пробу с голоданием на показателях венозной гликемии $\leq 2,9$ ммоль/л [54], были проведены необходимые исследования для уточнения причины НДГ либо, в случае ее отсутствия, проба с голоданием повторялась через 3–6 месяцев для подтверждения диагноза «идиопатическая гипогликемия» (НДГ неясного генеза).

Далее проводилась оценка полученных результатов: 1) частоты тяжелых осложнений (судороги, психозы, кома, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда) в ходе пробы за периоды до развития нейрогликопенических симптомов и до развития вегетативных симптомов; 2) длительность пробы до развития нейрогликопенических симптомов и до развития вегетативных симптомов; 3) эффективность методов при пороговой гликемии в венозной крови $\leq 2,2$ и $\leq 2,5$ ммоль/л на фоне нейрогликопенических и вегетативных симптомов; 4) Se метода при пороговом значении гликемии в венозной крови при завершении пробы $\leq 2,9$ ммоль/л на фоне нейрогликопенических и вегетативных симптомов; 5) Se метода при пороговом значении гликемии в венозной крови при завершении пробы $\leq 2,2$ ммоль/л без симптомов; 6) диагностические показатели инсулина и Сп на фоне возникновения нейрогликопенических и вегетативных симптомов при венозной гликемии $\leq 2,9$ ммоль/л или $\leq 2,2$ ммоль/л без симптомов; 7) степень отклонения ГМ, калиброванного по плазме (капиллярная кровь), от показателей сыворотки. Данное исследование является наблюдательным одномоментным, сравнительным.

³⁰ Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения, нарушения координации, фокальные или генерализованные судороги, поведенческие нарушения, кома.

³¹ Тахикардия, тремор, эмоциональное возбуждение, раздражительность, выраженная потливость, тошнота, парестезии.

Полученные в результате анализа критерии для диагностики НДГ по капиллярной и венозной крови будут валидированы на новой выборке пациентов с подозрением на НДГ и будет проведена также оценка: 1) частота осложнений в ходе завершения пробы по новым критериям; 2) длительность пробы по новым критериям; 3) Se пробы по новым критериям. Данная часть исследования является экспериментальным, одномоментным, несравнительным.

Методы исследования

Клиническое обследование

Схема первичного обследования включала сбор жалоб, анамнестических данных. При опросе уточнялось наличие острых и хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов и биодобавок.

Диагноз НДГ и инсулиномы

Диагноз НДГ устанавливался в соответствии с критериями КР ES по НДГ [10], манифестная гипогликемия констатировалась при условии достижения уровня глюкозы в венозной крови менее 3 ммоль/л; гиперинсулинемический вариант гипогликемии (относительная гиперинсулинемия на фоне гипогликемии) – при уровне Сп $\geq 0,6$ нг/мл, а инсулина ≥ 3 мкЕд/мл; гипоинсулинемический вариант (относительная гипоинсулинемия на фоне гипогликемии) – 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 [53].

Диагноз инсулиномы устанавливался в соответствии с критериями КР ES по НДГ [10], а также российских КР по НЭО [463] на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии в ходе лабораторного обследования и подтверждения наличия опухоли ПЖ при помощи как минимум двух инструментальных методов диагностики. В качестве методов первого ряда визуализирующей диагностики применялись: КТ с КУ и/или МРТ (при необходимости с КУ) и/или УЗИ органов брюшной полости [294].

Выбор критериев диагностики ES обусловлен тем, что они соответствуют мнению большинства авторов. Важно отметить, что данные критерии для венозной глюкозы, которые указаны для плазмы, в нашем исследовании были экстраполированы на сыворотку, поскольку в литературе крайне противоречивые данные об отклонениях между соответствующими показателями глюкозы. Кроме того, в начале исследования в ходе ПГ и для капиллярной крови мы также ориентировались на идентичные критерии для венозной крови (пороговый уровень глюкозы капиллярной крови составлял менее 3,0 ммоль/л).

Спектр обследований для уточнения причины НДГ определялся вариантом гипогликемии (гипер-/гипоинсулинемическим).

Диагноз неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии

Диагностика НППГ (инсулиноматоз) осуществлялась при помощи АСЗК [10].

Диагноз ИФР-омы

Наличие ИФР-омы исключалось на основании показателя ИФР1 в анализе крови после ночного голодания. Для ИФР-омы характерно снижение уровня ИФР1 менее 100 нг/мл за счет его супрессии высоким уровнем ИФР2 и проИФР2 [84; 294]. Для визуализации опухоли в подозрительных случаях пациенты направлялись на ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и консультацию онколога.

Диагноз соматотропной недостаточности

СТГ-дефицит исключался при уровне ИФР1 в пределах референсного интервала (при отсутствии прочих клинических признаков или данных анамнеза, указывающих на СТГ-дефицит). В противном случае (при снижении ИФР1 и/или выявлении прочих симптомов / факторов риска заболевания) – на основании адекватного выброса гормона роста в ходе инсулинотолерантного теста (теста с инсулиновой гипогликемией; ТИГ) [595].

Диагноз надпочечниковой недостаточности

Наличие НН исключалось при уровне кортизола крови утром ≥ 500 нмоль/л. Диагноз устанавливался при уровне кортизола крови менее 140 нмоль/л и повышении адренокортикотропного гормона более чем в 2 раза от верхнего референсного значения для 1-НН и снижении адренокортикотропного гормона ниже нижнего референсного значения или в пределах референсных значений, но у нижней границы для 2-НН [596]. В остальных случаях проводился ТИГ. Диагноз НН устанавливался при недостижении на фоне пробы уровня кортизола крови ≥ 500 нмоль/л.

Диагноз тяжелой органной патологии

Проводилось исключение тяжелой органной патологии: печеночной недостаточности (на основании нормальных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), белка [597]), почечной недостаточности (на основании нормального уровня креатинина [598], сердечной недостаточности [294] (на основании клинических признаков [599]).

Диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5; ВНМГ – 2.2.8; АрГ/ПССП и АрГ/АИ – 2.2.3 и 3.1.4 соответственно.

При неподтвержденной НДГ дополнительные исследования не выполнялись [515].

Лабораторные методы исследования

Исследование глюкозы капиллярной крови

Уровень глюкозы капиллярной крови в ходе ПГ исследовался при помощи ГМ OneTouch Verio Pro+.

Исследование инсулина, С-пептида, глюкозы и другие биохимические исследования сыворотки крови

Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы сыворотки центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре 4 °C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Исследование инсулина, Сп осуществлялось методом электрохемилюминесценции (ЭХ) на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнялось на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США) [53].

Проба с голоданием

Проба с голоданием проводилась в соответствии с критериями КР ES по НДГ [10] с модификацией по сложившейся в Российской Федерации клинической практике. Проба с голоданием выполнялась на фоне отмены всех медикаментов, за исключением жизненно необходимых. После последнего приема пищи выполнялась катетеризация кубитальной или (при необходимости) других периферических вен, пациентам разрешалось употреблять только простую воду в достаточном количестве, рекомендовалось сохранять активность. В ходе теста проводилось исследование уровня глюкозы в крови ГМ каждые 3 ч. При достижении гликемии менее 3,0 ммоль/л – каждые 30 мин. Дополнительный контроль гликемии осуществлялся ГМ при появлении у пациента жалоб. Голодание продолжалось не более 72 ч или пока не была зафиксирована манифестная гипогликемия по данным ГМ менее 3,0 ммоль/л в сочетании нейрогликопеническими³² симптомами, когда производился забор венозной крови [54]. Время отклонения между забором капиллярной и венозной крови составлял не более 5 минут, что расценивалось как одновременный забор крови.

Инструментальные методы исследования

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием

В качестве основного метода диагностики инсулиномы выполнялась мультиспиральная КТ с КУ. Мультиспиральная КТ проводилась на аппарате Optima CT660 или Revolution CT (GE Healthcare, США); введение контрастного вещества (Йомерон 400, 100 мл) выполнялось по стандартной методике в нативную, артериальную, венозную и в отсроченную фазы. Наиболее часто ИПО, по данным КТ, определялась как гиперконтрастное образование в артериальную фазу, изоденсное по отношению к паренхиме в остальные фазы КУ [515].

Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы

³² Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения, нарушения координации, фокальные или генерализованные судороги, поведенческие нарушения, кома.

Выполнялось в качестве второго основного метода диагностики инсулиномы. Исследование проводили после ночного голодания в течение комфортного для пациента времени (с учетом риска развития гипогликемий). Пациентам с ожирением и выраженным метеоризмом рекомендовалось в течение 2–3 дней до исследования соблюдение диеты, бедной клетчаткой, исключение из пищи продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике, прием панкреатина и пеногасящего средства. Перед исследованием таким больным рекомендовался прием 500–1000 мл воды без газа. Исследование ПЖ проводилось в положении пациента лежа на спине (при необходимости – на левом или правом боку) на высоте форсированного вдоха. Исследование васкуляризации инсулиномы осуществлялось при помощи цветовой и энергетической доплерографии. Инсулинома, по данным УЗИ, определялась как гипоэхогенное или изоэхогенное образование, округлой или овальной формы, как правило, с четкими контурами, с вариабельной васкуляризацией и структурой [515].

Магнитно-резонансная томография без контрастирования

МРТ без КУ проводилась в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы при отрицательных / неоднозначных результатах КТ и УЗИ на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла Optima MR450w или (Optima MR450w №415449, США) в T1-, T2- и диффузионно-взвешенных последовательностях (DWI) по стандартной методике. Наиболее часто ИПО, по данным МРТ без КУ, определялась как гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и гиперинтенсивное на DWI образование [515].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Тектротидом

Проводилась в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы при отрицательных / неоднозначных результатах КТ и УЗИ, и МРТ. С целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии, за 2 суток до выполнения ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом пациентам отменялись нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты платины, сульфаниламиды) и диуретики [515]. Отмена терапии аналогами соматостатина длительного действия осуществлялась минимум за 28 дней до исследования, а короткого действия – за сутки до исследования. Участникам исследования рекомендовалось расширение питьевого режима. Пациентам старше 75 лет, с патологией почек, отеком легких в анамнезе, сниженным гематокритом ($< 39\%$ у мужчин и $< 36\%$ у женщин), а также принимающим нефротоксичные препараты дополнительно осуществлялось внутривенное введение 0,9% раствора NaCl и анализ крови на креатинин до и после проведения ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом [515]. Прочим

участникам исследование выполнялось на фоне адекватной гидратации (пероральный прием жидкости).

Исследование выполнялось после ночного голодания, сокращенного в некоторых случаях с учетом риска развития гипогликемии [515]. Всем пациентам осуществлялся контроль гликемии ГМ перед введением РФП и каждый час после введения РФП в течение 7 часов. Прием пищи или сахароповышающей терапии (за исключением аналогов соматостатина, согласно дизайну исследования) не ограничивался.

Протокол радионуклидного исследования. Сцинтиграфия всего тела и низкодозная ОФЭКТ/КТ абдоминальной области проводились через 4 ч после внутривенного введения 500–900 МБк ^{99m}Tc -Тектротидом. Исследования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме «все тело». 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: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса. ОФЭКТ/КТ выполнялась на гамма-камере с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR), 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. Сбор данных производился с применением опции определения контуров тела (Body Contour). Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и коронарных томографических срезов осуществлялась с использованием итерационного алгоритма и встроенных средств рабочей станции Xeleris version 4.0 [31].

Артериально-стимулированный венозный забор крови

Выполнялся пациентам с отрицательными результатами КТ и УЗИ в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы.

Исследование проводилось на фоне отмены нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды) и диуретиков за 2 дня до исследования. Исследование выполняли на фоне адекватной гидратации пациентов (пероральный прием жидкости, при повышенном риске контраст-индуцированной нефропатии – внутривенная инфузия физиологического раствора). Пациентам из групп риска (возраст более 75 лет; острая почечная недостаточность, заболевания почек, трансплантация почек, операции на почках, отек легких в анамнезе; гематокрит < 39% у мужчин и < 36% у женщин; прием нефротоксических препаратов; скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м²) проводился контрольный биохимический анализ крови (креатинин) после исследований. Кроме того, всем

больным на следующий день после проведения исследования выполнялся общий анализ крови [515].

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, а затем и 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 разводился в 23 мл физиологического раствора (общий объем – 25 мл), при стимуляции вводился 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 минуты. Минимальное время между стимуляциями различных артериальных бассейнов – не менее 5–10 мин после взятия последней пробы крови при предыдущей стимуляции. При классическом анатомическом варианте строения артериального русла желудочно-двенадцатиперстная артерия участвует в кровоснабжении головки и частично крючковидного отростка ПЖ. Печеночная артерия питает ткань печени, то есть возможные внутripеченочные метастазы. Дистальный отдел селезеночной артерии кровоснабжает хвост, а проксимальный – тело ПЖ. Верхняя брыжеечная артерия (нижние панкреатодуоденальные артерии) участвует в кровоснабжении головки, перешейка и частично крючковидного отростка ПЖ. Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы считалось повышение уровня инсулина после стимуляции соответствующей зоны ПЖ более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция. При НПГ во всех зонах ПЖ определялось повышение уровня инсулина после стимуляции более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция [515].

2.2.2. Исследование β -гидроксibuтирата

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2017 по 2021 г.

Дополнительные критерии включения

Подозрение на НДГ: симптомы / признаки гипогликемии и/или низкая концентрация глюкозы крови и/или купирование симптомов / признаков гипогликемии после повышения концентрации глюкозы крови [10; 54]. Так как эксперты ES не уточняют, какой уровень гликемии

является подозрительным относительно НДГ, мы придерживались нижней границы референсного интервала гликемии по ВОЗ – менее 3,9 ммоль/л [158; 183].

Критерии исключения

Острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния (декомпенсация ХСН, ХБП, легочная и печеночная недостаточности); тяжелые психические заболевания; прием препаратов, обладающих гипергликемическим эффектом (аналоги соматостатина, глюкокортикоиды, diaзоксид, ингибиторы α -глюкозидазы, ингибиторы протеинкиназы) [183].

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, одномоментным одновыборочным, сравнительным.

Всем участникам проводилась стандартная проба с длительным голоданием (максимально до 72 часов). Уровень БГБ капиллярной крови определялся каждые 6 часов в ходе ПГ и при ее завершении. При завершении ПГ также исследовались уровни глюкозы, инсулина, Сп и проинсулина сыворотки крови. Кроме того, после ночного голодания производился забор крови для определения инсулина и глюкозы для расчета индекса НОМА-IR [183].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1. Дополнительно проводились измерения роста и веса.

Индекс массы тела

Индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (m^2) [183].

Индекс инсулинорезистентности

Для оценки инсулинорезистентности рассчитан индекс НОМА-IR: $НОМА-IR = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$ (на основании данных, полученных после ночного голодания). Нормальным показателем расценивался уровень менее 2,7 [183].

Лабораторные методы исследования

Исследование проинсулина сыворотки крови

Уровень проинсулина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Quantikine, RD Systems, США); регистрацию оптической плотности осуществляли на платформе Victor2 (PerkinElmer, Финляндия) [183].

Исследование β -гидроксibuтирата капиллярной крови

Количественное определение БГБ капиллярной крови осуществлялось с помощью системы FreeStyle Optium и соответствующих тест-полосок (производитель Abbott Diabetes Care Inc.; диапазон определяемых концентраций БГБ составляет 0,0–8,0 ммоль/л). С этой целью производилось введение тест-полоски в ГМ до упора. При помощи прокалывающего устройства получали каплю крови из боковой поверхности пальца пациента и подносили ее к зоне белого цвета на конце тест-полоски. После впитывания крови в тест-полоску удерживали каплю на зоне белого цвета до появления звукового сигнала. Далее ожидали появления второго сигнала и результата на дисплее [183].

Исследование глюкозы капиллярной крови, инсулина, Сп, глюкозы и других биохимических анализов сыворотки крови, выполнение ПГ описаны в разделе 2.2.1.

2.2.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение субстанций пероральных сахароснижающих препаратов

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, с СД2, получающие ПССП, а также условно здоровые пациенты, в период с 2017 по 2021 г.

Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения, а также с учетом проведения исследования в два этапа, на каждом из которых формировались пары групп пациентов [53].

Дополнительные критерии включения для 1 этапа

- пациенты с установленным диагнозом СД2, которые получали ПССП по данным медицинской документации
- условно здоровые пациенты

Дополнительные критерии исключения для 1-го этапа

- отсутствовали

Дополнительные критерии включения для 2-го этапа

- пациенты с подозрением на НДГ

Дополнительные критерии исключения для 2-го этапа

- пациенты с гипoinsулинемической гипогликемией по данным ПГ

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, сравнительным.

Дизайн исследования для 1-го этапа

Проводилась разработка метода ВЭЖХ-МС/МС для обнаружения исследуемых ПССП в крови в группе пациентов с СД2, которые получали ПССП, и в группе условно здоровых пациентов. Порядок выполнения исследования следующий: 1) собраны образцы ПССП (в таблетированной форме): глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид; 2) подобраны MRM-переходы для масс-спектрометрического детектирования каждой субстанции и условия их хроматографического разделения; 3) забор крови у участников: пациенты с СД2 (коды МКБ: E11.0-E11.9), которые получали ПССП (глибенкламид – n = 1, гликвидон – n = 1, гликлазид – n = 1, глимепирид – n = 1, глипизид – n = 1, натеглинид – n = 1 и репаглинид – n = 1) (группа 1: n = 7; забор образца крови производился утром натощак через 1 ч после приема препарата), и условно здоровые индивидуумы, не получающие лекарственные препараты (группа 2: n = 7; забор образца крови производился утром натощак); 3) детекция в образцах крови ПССП с помощью ВЭЖХ-МС/МС [53].

Время забора (крови через 1 ч после приема ПССП) у пациентов группы 1 было выбрано с учетом времени, при котором любой лекарственный препарат, принятый внутрь, уже начал всасываться в ЖКТ и поступать в кровоток [261; 600; 601; 602; 603; 604]. Минимальное количество препарата достаточно для его определения методом ВЭЖХ-МС/МС с учетом его высокой чувствительности – порядка 10 пг/мл по каждому компоненту, что позволяет выявить следы препарата даже спустя неделю после приема [53].

Дизайн исследования для 2-го этапа

Проводилась валидация метода детектирования исследуемых ПССП с помощью ВЭЖХ-МС/МС в группе пациентов с гиперинсулинемической НДГ. Порядок выполнения исследования следующий: 1) забор крови на фоне манифестной гипогликемии (коды МКБ: E16.1-E16.2) в ходе ПГ (пациенты с гипоинсулинемической гипогликемией исключены); 2) визуализирующее обследование с целью поиска ИПО (КТ с КУ и/или МРТ и/или УЗИ органов брюшной полости) для пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией с последующим разделением на группы: гипогликемия неясного генеза (группа 3) и инсулинома (группа 4); 3) детекция исследуемых ПССП в образцах крови с помощью ВЭЖХ-МС/МС [53].

Манифестная гипогликемия констатировалась при условии достижения уровня глюкозы в венозной крови менее 3 ммоль/л; гиперинсулинемический вариант гипогликемии – при уровне

Сп $\geq 0,6$ нг/мл, а инсулина ≥ 3 мкЕд/мл; гипoinsулинемический вариант – при уровне Сп $< 0,6$ нг/мл, а инсулина < 3 мкЕд/мл [601]. Забор крови производился на фоне манифестной гипогликемии в ходе ПГ или при спонтанной гипогликемии. Образцы сыворотки пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией направлялись в работу для выявления исследуемых ПССП. Не дожидаясь результатов данного анализа, пациентам проводилось стандартное визуализирующее обследование [53].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1.

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови подробно описано в разделе 2.2.1.

Метод выявления пероральных сахароснижающих препаратов в крови

Выявление исследуемых ПССП (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид) в образце крови пациента осуществлялось методом ВЭЖХ-МС/МС. Для этого использовали жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), оснащенный четырехканальным насосом, автосемплером и термостатом колонок, и гибридный трехквadrupольный масс-спектрометр AB Sciex QTrap 5500 (AB Sciex, Сингапур), способный работать в режиме линейной ионной ловушки [53].

Образцы сыворотки крови готовили методом жидкостной экстракции с высаливанием. Для этого к 200 мкл сыворотки добавляли 400 мкл ацетонитрила, перемешивали смесь в шейкере в течение 10 мин, а затем центрифугировали 1 мин при 14 800 об/мин при 5 °С. К полученному раствору добавляли 200 мкл 5 М ацетата аммония (Fluka, > 99%, Нидерланды), перемешивали 3 мин в шейкере и центрифугировали 2 мин при 14 800 об/мин и 5 °С. После этого отбирали 50 мкл верхнего органического слоя, помещали в 96-луночный планшет, добавляли 50 мкл деионизированной воды и перемешивали пипетированием. В таком виде раствор использовали для хромато-масс-спектрометрического анализа [53].

Хроматографическое разделение компонентов проводили на колонке Accucore 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). Разделение проводили в градиентном режиме с градиентом органической фазы от 5 до 60% с 1 по 6 мин, с изократическим участком с 6 по 7 мин на 60% ацетонитрила

и возврат на исходные 5% с 7 по 8 мин с последующим уравниванием колонки до 11 мин. Поток элюента составлял 0,4 мл/мин, температура колонки – 20 °С, объем ввода образца – 20 мкл [53].

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 [53].

Критериями 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) [53].

2.2.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение препаратов аналогов инсулина

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ, пациенты с СД1, получающие АИ, и пациенты с подозрением на НН, которым требовалось проведение ТИГ, в период с 2017 по 2021 г.

Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и критериям исключения, а также с учетом проведения исследования в три этапа, на каждом из которых формировались группы пациентов.

Дизайн исследования

Дизайн исследования для 1-го этапа

Данное исследование является сравнительным, одномоментным, наблюдательным.

У пациентов с гипер- и гипоинсулинемической НДГ (коды МКБ: E16.1-E16.2), установленной в ходе ПГ, проводилось исследование ЧИ с помощью методов

хемилюминесценции на микрочастицах (ХМ) и ЭХ в одном образце крови с последующей сравнительной оценкой результатов.

Дизайн исследования для 2-го этапа

Данное исследование является сравнительным, одномоментным, экспериментальным.

1. У пациентов с СД1, получающим препарат инсулина сверхдлительного и длительного действия, проводилось исследование инсулина с помощью методов ХМ и ЭХ в одном образце крови с последующей сравнительной оценкой результатов.
2. У пациентов с СД1, получающим препарат инсулина ультракороткого действия с помощью помпы, проводилось исследование инсулина с помощью методов ХМ и ЭХ в одном образце крови с последующей сравнительной оценкой результатов.
3. У пациентов с подозрением на НН, которым проводился ТИГ с помощью препаратов инсулинов ультракороткого и короткого действия, проводилось исследование инсулина с помощью методов ХМ и ЭХ в одном образце крови с последующей сравнительной оценкой результатов.

Материалы и методы этапа 2 указаны в **Таблице 7**.

Таблица 7 – Материалы и методы 2-го этапа

Параметр	Группа 2a – инсулин сверх-/длительного действия	Группа 2b – инсулин ультракороткий с помощью помпы	Группа 2c – инсулин ультра-/короткий в ходе ТИГ
Лекарственный препарат	Гларгин, детемир, деглудек ³³	Аспарт	Актрапид, аспарт, лизпро, глулизин
Критерии включения	СД1 Терапия АИ сверх-/длительного действия	СД1 Терапия АИ при помощи инсулиновых помп	Участники с подозрением на НН, которым требовалось проведение ТИГ
Критерии исключения	Введение инсулина ультра-/короткого действия за 9 ч до забора крови	Введение другого инсулина, за исключением инсулина аспарт, за 9 ч до забора крови	Диагноз СД Прием сахароснижающих препаратов
Дизайн (краткий)	Сравнительное, одномоментное, экспериментальное исследование		
Дизайн (полный)	Утром натощак в 08–09.00 осуществлялся забор венозной крови до введения инсулина ультра-/короткого действия. Исследование инсулина методом иммуноферментного анализа осуществлялось при помощи методов ХМ и ЭХ. В случае гиперинсулинемии* результат считался истинно положительным; при гипоинсулинемии результат считался ЛО	Утром натощак в 08–09.00 осуществлялся забор венозной крови. Исследование инсулина методом иммуноферментного анализа осуществлялось при помощи методов ХМ и ЭХ. В случае гиперинсулинемии* результат считался истинно положительным; при гипоинсулинемии результат считался ЛО	В ходе ТИГ инсулин вводился внутривенно в дозе 0,1–0,15 Ед/кг (в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности**). Исходно, через 15, 30, 45, 60 и 90 мин производился забор венозной крови и в каждом образце определялся уровень инсулина методами ХМ и ЭХ, а также глюкозы. В случае гиперинсулинемии* результат считался истинно положительным; при гипоинсулинемии результат считался ЛО
СД1 – сахарный диабет 1-го типа; ТИГ – тест с инсулиновой гипогликемией); НН – надпочечниковая недостаточность; ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ЭХ – электрохемилюминесценция; ЛО – ложноотрицательный; АИ – аналоги инсулина * Гиперинсулинемия (инсулин ≥ 3 мкЕд/мл) ** Расчет индекса HOMA-IR подробно описан в разделе 2.2.1.			

³³ Препараты вводились подкожно однократно в 22.00.

Дизайн исследования для 3-го этапа

На основании полученных результатов исследования инсулина у пациентов с гипoinsулинемической НДГ (по данным метода ЭХ), разделенных на группы по принципу «вводился АИ» / «не вводился АИ», выполнено определение порогового уровня соотношения инсулина, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах (И-ХМ), к инсулину, определенному методом электрохемилюминесценции (И-ЭХ) для дифференциации пациентов, которым вводился АИ с последующим проведением валидации метода на группе пациентов с гипoinsулинемическим вариантом НДГ (по данным ЭХ) неуточненного генеза и оценки эффективности метода для диагностики АрГ/АИ.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование, диагностика НДГ, ИПО, ИФР-омы, СТГ-дефицита, НН, тяжелой органной патологии описаны в разделе 2.2.1.

Диагностика ВНМГ описана в разделе 2.2.8 (проведение генетического обследования рекомендовано в плановом порядке вне данного исследования).

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови описаны в разделе 2.2.1.; исследование проинсулина сыворотки крови – в разделе 2.2.2.

Исследование инсулина производилось набором ARCHITECT (Abbott Diagnostics, США) методом ХМ из замороженных образцов.

Часть образцов сыворотки пациентов с гипoinsулинемической гипогликемией подвергались анализу сразу, часть замораживались при температуре -80 °С и сохранялись для последующих исследований.

2.2.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома

Участники исследования

Пациенты, которые проходили обследование в Центре, а также здоровые участники, набранные в период с 2016 по 2022 г.

Набор пациентов в группы проводился на основании критериев включения и при отсутствии критериев исключения.

Критерии включения

Пациенты с подозрением на НДГ

Пациенты с симптомами / признаками гипогликемии, купирующиеся после употребления углеводсодержащих продуктов / повышения концентрации глюкозы крови, и/или низкая концентрация глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л³⁴ [10; 54].

Пациенты с другими АИЗ

Наличие одного из перечисленных заболеваний, установленных по данным представленной медицинской документации: СД1, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (АНН), диффузный токсический зоб.

Отсутствие симптомов / признаков НДГ (не применимо к пациентам с СД1).

Условно здоровые пациенты

Отсутствие аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний, симптомов НДГ (по данным опроса).

Критерии исключения (для всех участников):

- 1) беременность, период лактации (по данным опроса);
- 2) злоупотребление алкоголем (по данным опроса);
- 3) острые инфекции (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации);
- 4) обострение хронических заболеваний (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации);
- 5) тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация ХСН, ХБП СЗб и более, легочная и печеночная недостаточности [294] (по данным физикального и лабораторного исследований);
- 6) пациенты с АрГ;
- 7) пациенты с гипоинсулинемической гипогликемией.

Дополнительный критерий исключения для больных АИЗ

Комбинация эндокринных АИЗ в составе аутоиммунных полигланулярных синдромов.

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, одномоментным, сравнительным.

³⁴ Так как эксперты ES не уточняют, какой уровень гликемии является подозрительным относительно НДГ, мы придерживались наиболее высокого порога, а также нижней границы референсного интервала гликемии по ВОЗ – менее 3,9 ммоль/л [158].

С целью диагностики ИАС всем пациентам с подозрением на НДГ проведена ПГ. По результатам ПГ пациентам с гиперинсулинемической гипогликемией проведено визуализирующее исследование с целью поиска инсулиномы и исключена АрГ. Всем пациентам с нормогликемией и гиперинсулинемической гипогликемией (за исключением пациентов с АрГ) исследовались АТ-И. Всем пациентам с повышенными АТ-И выполнен ТСП. Пациентам с отрицательным ТСП проведен пПГТТ. Определены клиничко-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 (ТН) проведены также пациентам с инсулиномой. Для определения новых критериев дифференциальной диагностики ИАС и инсулиномы выполнен 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 инсулиномой 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.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1.

Дополнительно при опросе пациентов уточнялся прием лекарственных препаратов и биологически активных добавок в период, включающий интервал времени от 3 мес до манифестации симптомов гипогликемии.

Диагноз ИАС

1. Гиперинсулинемический вариант НДГ, диагностированный по результатам проведенной в Центре пробы с нагрузкой (ТСП и/или пПГТТ)
2. Повышение АТ-И
3. Отсутствие инсулиномы ПЖ по результатам инструментальных исследований (при сочетании ПП гипогликемии с ПА)

4. Отсутствие субстанций ПССП в образцах на фоне гиперинсулинемической гипогликемии методом ВЭЖС/МС.

Всем пациентам с ИАС на основании представленного заключения от врача-гематолога исключались миелома и МГ как причины формирования АТ-И.

Диагностика НДГ и инсулиномы подробно описана в разделе 2.2.1.

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови подробно описаны в разделе 2.2.1.

Для определения АТ-И (IgG) методом ИФА применялся набор Orgentec Diagnostika (Германия).

Референсные интервалы иммунологических показателей крови составляли: АТ-И – 0–10 Ед/мл. Референсные интервалы гормональных анализов крови не принимались во внимание, в соответствии с поставленной задачей.

Проба с голоданием описана в разделе 2.2.1.

Тест со смешанной пищей

ТСП проводился согласно рекомендациям ES [10]³⁵, 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 уровня 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 уровней инсулина и Сп проводилось однократно в образце крови с диагностированной гипогликемией [54].

Интерпретация результатов ТСП. Наличие ППГ считалось подтвержденным при концентрации глюкозы в крови < 3 ммоль/л в любом образце крови, полученном в ходе теста, за исключением исходного.

Пролонгированный пероральный глюкозотолерантный тест

пПГТТ³⁶ проводился 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

³⁵ Забор крови на проинсулин не выполнялся, так как у всех пациентов определялся гиперинсулинемический вариант НДГ.

³⁶ Проводился идентично протоколу ТСП, в соответствии с рекомендациями ES [10].

забор крови из вены для исследования уровня глюкозы исходно и далее – каждые 30 мин до достижения 5 ч, если гипогликемия в венозной крови не регистрировалась ранее. Исследование уровней инсулина и Сп проводилось однократно в образце крови с диагностированной гипогликемией [54].

Интерпретация результатов nПГТТ. Наличие ППГ считалось подтвержденным при концентрации глюкозы в крови < 3 ммоль/л в любом образце крови, полученном в ходе теста, за исключением исходного.

Типирование генов системы Human Leukocyte Antigen II класса

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови пациентов. Типирование генов *HLA* II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) низкого разрешения проводили с использованием амплификатора ДТ-96 (НПО ДНК-Технология) и наборов НПО ДНК-Технология (набор реагентов для типирования генов *HLA-DRB1*; *-DQA1*; *-DQB1* методом полимеразной цепной реакции 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*.

2.2.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2016 по 2022 г.

Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев невключения.

Дополнительные критерии включения

Подозрение на НДГ (коды МКБ: E16.1–E16.2).

Критерии исключения

Беременность; период лактации; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация ХСН, ХБП СЗб и более, легочная и печеночная недостаточность; лечение программным гемодиализом; прием ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах; терапия аналогами соматостатина; любые другие опухоли, за исключением опухоли ПЖ; множественная опухоли ПЖ; рецидив инсулиномы после хирургического лечения. Все критерии включения и исключения оценивали на основании данных медицинской документации пациентов [294].

Дизайн исследования

Всем пациентам с подозрением на НДГ (коды МКБ: E16.1–E16.2) выполнялось исследование ХгА и проводилась ПГ (максимально до 72 ч). По результатам ПГ у части больных исключена НДГ, остальным проведено дополнительное лабораторно-инструментальное обследование для установления заключительного диагноза. Далее участников исследования разделили на 2 группы: 1) с инсулиномой; 2) с гипогликемией неопухолевого генеза или исключенной НДГ. Дизайн 1-й части исследования – одномоментное сравнительное [294].

У пациентов с инсулиномой с положительным исходом операции клиничко-лабораторные и инструментальные признаки рецидива инсулиномы устанавливали при наличии гиперинсулинемической гипогликемии в сочетании со структурными изменениями ПЖ. При этом положительным исходом хирургического лечения считали ремиссию ГГС в раннем послеоперационном периоде. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив / персистенцию инсулиномы, рассматривали как новообразования в месте резекции, так и новообразования другой локализации в рамках первично-множественного поражения [294].

Пациенты с инсулиномой, у которых исследовали ХгА до операции, приглашены для повторного исследования ХгА через 6 [4; 7] мес после операции. Далее проведен сравнительный анализ уровня ХгА до и после операции (пациенты с рецидивом НДГ исключены из анализа). Дизайн 2-й части исследования – проспективное несравнительное исследование [294].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование, диагностика НДГ, ИПО, НПП, ИФР-омы, СТГ-дефицита, НН, тяжелой органной патологии описаны в разделе 2.2.1.

Диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5; ВНМГ – 2.2.8; АрГ/ПССП и АрГ/АИ – 2.2.3 и 3.1.4 соответственно.

Диагноз инсулиномы дополнительно подтверждался также результатами гистологического и ИГХ исследований (подтвержден в 100% случаев) [294].

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови, выполнение ПГ описано в разделе 2.2.1.

Исследование проинсулина сыворотки крови подробно описано в разделе 2.2.2.

Исследование ХгА. Забор крови на ХгА всем участникам исследования производили в утренние часы, через 8–12 часов голодания или после сокращенного периода голодания в случае частых эпизодов гипогликемий, когда профилактика гипогликемий достигалась за счет частого питания, в вакуумные пробирки BD Vacutainer с инертным гелем из кубитальной вены [294].

Исследование ХгА проводили в сыворотке иммуноферментным методом (Diasource, Бельгия, кат. номер КАРЕРКТ812) согласно инструкции к набору. Референсный интервал составлял ≤ 2 нмоль/л [294].

У 74 пациентов с инсулиномой забор крови на ХгА осуществляли дважды: до и через 6 [4,0; 7,0] месяцев после оперативного лечения [294].

Патоморфологическое исследование инсулиномы

На основании изучения медицинской документации проанализированы число, локализация и максимальный размер. Число митозов рассчитывали на 10 полей зрения с объективом 40×/0,65. При наличии нескольких опухолей приводилась характеристика наибольшей опухоли. Число митозов рассчитывалось на 10 полей зрения с объективом 40×/0,65. В рамках стандартного ИГХ исследования производилось определение индекса пролиферативной активности (Ki67). Стадирование опухолей (степень злокачественности/дифференцировки Grade) проводилось в соответствии с классификациями Американского объединенного комитета по вопросам рака – AJCC 2010 [605], Европейского общества нейроэндокринных опухолей / ВОЗ – ENETS/WHO 2010 [294; 606].

Инструментальные методы исследования для поиска инсулиномы подробно описаны в разделе 2.2.1.

2.2.7. Генетические предикторы инсулиномы

Участники исследования

В исследование включены пациенты с инсулиномой в период с 2017 по 2022 г.

Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения. Критериев исключения не было.

Дополнительные критерии включения

Подтвержденный данными патоморфологического исследования диагноз ИПО (коды МКБ: C25.0–C25.4, C25.7–C25.8), отсутствие клинических или генетических данных за МЭН1 [32].

Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным одномоментным сравнительным.

1-я часть. Для составления панели генов-кандидатов проводился анализ зарубежных и российских статей, опубликованных в базе PubMed и Elibrary до 31.12.2020, включающих следующие ключевые слова: “insulinoma”, “germinal mutation”, “somatic mutation”, “hereditary syndrome” [32].

2-я часть. Всем пациентам проведено секвенирование разработанной таргетной генетической панели, а части пациентов дополнительно секвенирование кастомной панели «Эндом». В случае выявления вариантов выполнялся анализ генотип-фенотипических особенностей заболевания на основании данных медицинской документации больных (клинико-анамнестических данных, а также патоморфологии удаленной опухоли) [32].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1. Дополнительно выполнялись оценка клинических показателей (возраст на момент обследования, пол, возраст манифестации инсулиномы, проведенное оперативное лечение, наличие рецидива инсулиномы, семейный анамнез, наличие сопутствующих опухолей; при выявлении мутации – клинические проявления, соответствующие возможному генетическому синдрому). У одного пациента не удалось получить информацию о наследственности в связи с полным отсутствием информации о родственниках [32].

Установление заключительного диагноза: *диагностика НДГ, ИПО, НПП, ИФР-омы, СТГ-дефицита, НН, тяжелой органной патологии описаны в разделе 2.2.1; диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5; ВНМГ – 2.2.8; АрГ/ПССП и АрГ/АИ – 2.2.3. и 3.1.4 соответственно.*

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови, выполнение ПГ описаны в разделе 2.2.1. Патоморфологическое исследование описано в разделе 2.2.6.

Молекулярно-генетическое исследование кастомной панели

У всех включенных больных выполнен забор крови из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом в концентрации 1,2–2,0 мг

на 1 мл крови. Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией MagNA Pure-96 (Roche, La Roche Ltd) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови MagNA Pure 96 DNA and Viral Nucleic Acid Small Volume Kit. Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью Quant-iT™ dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) и спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) соответственно. Подготовку библиотек ампликонов и обогащение ДНК матрицы проводили в соответствии с протоколами производителей (Roche, La Roche Ltd). Кастомная панель включала кодирующие области генов, которые, по данным научной литературы и базе данных из OMIM, были описаны как связанные с развитием заболевания. Исследование было проведено 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, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов с учетом рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, CADD и т.д.). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и данные литературы. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций ACMG и российского руководства по интерпретации данных NGS. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не включены в заключение. Анализировались панели, средняя глубина покрытия которых была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием > 10x — не менее 97%. Стоит отметить, что метод NGS не позволяет достоверно выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог

(псевдоген). Методика NGS не предназначена для определения фазы пар гетерозиготных мутаций и выявления мутаций в состоянии мозаицизма [32].

Молекулярно-генетическое исследование кастомной панели «Эндом»

При дополнительном молекулярно-генетическом исследовании использовалась кастомная панель «Эндом», разработанная в Центре в 2020 г. и выявляющая герминальные варианты мутаций кодирующих областей 377 генов, связанных с эндокринопатиями: *AAAS, ABCA1, ABCC8, ABCD1, ACADM, ACAN, ADAMTSL2, AGL, AGPAT2, AIP, AIRE, AKR1C2, AKT2, ALB, ALDOB, ALG3, ALMS1, ALPL, AMH, AMHR2, ANGPTL3, ANOS1, AP2S1, APC, APOB, AR, ARMC5, ARNT2, ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATR, BANF1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BLK, BMP1, BMP15, BRCA1, BRCA2, BSCL2, BSND, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1H, CASR, CAV1, CAVIN1, CBX2, CCDC8, CDC6, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, CDT1, CEL, CENPJ, CEP152, CEP63, CGA, CHD7, CHEK2, CIDEC, CILK1, CLCN5, CLCNKA, CLCNKB, COL1A1, COL1A2, COMP, CPT1A, CPT2, CRTAP, CUL3, CUL7, CYB5A, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP24A1, CYP27B1, CYP2R1, DHCR7, DHH, DICER1, DIS3L2, DLK1, DMP1, DMRT1, DNA2, DNMT3L, DRD2, DUOX1, DUOX2, DUOX2A2, DUSP6, EGLN1, EGLN2, EGR1, EIF2AK3, EMX2, ENPP1, EPAS1, EPHX2, ESR1, ESR2, ETFA, ETFB, ETFDH, FAH, FAM111A, FBN1, FBP1, FEZF1, FGD1, FGF17, FGF23, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FKBP10, FKBP4, FLRT3, FOXA2, FOXE1, FOXF2, FOXL2, FOXP3, FSHR, GALNT3, GATA3, GATA6, GCG, GCGR, GCK, GCM2, GH1, GHR, GHRH, GHRHR, GHRSR, GLI2, GLIS3, GLUD1, GMNN, GNA11, GNAS, GNRH1, GNRHR, GPC3, H3-3A, H6PD, HADH, HESX1, HK1, HMGA2, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HOXA13, HRAS, HS6ST1, HSD11B1, HSD11B2, HSD17B3, HSD3B2, IFITM5, IGF1, IGF1R, IGSF1, IL17RD, INS, INSL3, INSR, IYD, KCNJ1, KCNJ11, KCNJ5, KCNQ1, KDM6A, KIF1B, KISS1, KISS1R, KL, KLF11, KMT2D, LEP, LEPR, LHB, LHCGR, LHX1, LHX3, LHX4, LHX9, LIPA, LIPE, LMNA, LMNB2, LRP5, MAMLD1, MAP3K1, MAX, MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MCM4, MCM9, MDH2, MEN1, MERTK, MET, MID1, MKKS, MKRN3, MKS1, MPI, MRAP, MRPS22, MTOR, MTPP, NEBL, NEUROD1, NF1, NFIX, NFKB2, NIN, NKX2-1, NKX2-5, NNT, NR0B1, NR3C1, NR3C2, NR5A1, NSD1, NSMF, NTRK2, NUP107, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, OTX2, P3H1, PAPSS2, PAX4, PAX6, PAX8, PCNT, PCSK1, PDX1, PGM1, PHEX, PHOX2B, PIK3CA, PLIN1, PMM2, PNPLA6, POLD1, POLR3A, POLR3B, POMC, POR, POU1F1, PPARG, PPIB, PPP1R3A, PRKARIA, PRKCA, PROK2, PROKR2, PROP1, PSMB8, PSMC3IP, PTEN, PTF1A, PTGDS, PTH1R, PTTG2, RBBP8, RBM28, RET, RFX6, RNF216, RNPC3, RNU4ATAC, RSP01, RXFP2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SECISBP2, SEMA3A, SERPINF1, SERPINH1, SH2B1, SHH, SIM1, SLC16A1, SLC16A2, SLC25A32, SLC26A3, SLC26A4, SLC2A2, SLC34A1, SLC34A3, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A5, SLC9A3R1, SOHLH1, SOX10, SOX2, SOX3, SOX9, SP7, SPRY4, SRD5A2, SRY, STAR, STAT5B, SUPT3H, TAC3, TACR3, TBC1D4,*

TBCE, TBX1, TBX19, TG, THRA, THRB, TMEM127, TMEM38B, TP53, TPO, TRAIIP, TRH, TRHR, TSHB, TSHR, TSPYL1, TTC8, TTR, TUB, UBR1, UCP2, VDR, VHL, WDR11, WFS1, WNK4, WNT1, WNT4, WRN, WT1, ZFP57, ZFPM2, ZMPSTE24 [32].

2.2.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых

Участники исследования

В исследование включены пациенты с идиопатической НДГ и с инсулиномой в период с 2017 по 2022 г.

Дополнительные критерии включения для пациентов с идиопатической НДГ

Подтвержденная пробой с голоданием НДГ.

Исключение всех возможных других причин НДГ (кроме ВНМГ; код МКБ: E16.1).

Дополнительные критерии включения для пациентов с инсулиномой

Подтвержденная пробой с голоданием НДГ.

Подтвержденная результатами инструментальных методов (УЗИ, КТ с КУ, МРТ органов брюшной полости, селективно ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом и АСЗК) и в последующем – патоморфологическим исследованием ИПО (коды МКБ: C25.0-C25.4, C25.7-C25.8) [1].

Критерии исключения

Оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ.

Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным, одномоментным, сравнительным.

1-я часть. 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” [1].

2-я часть. Пациентам с идиопатической НДГ и с инсулиномой проведено секвенирование разработанной панели генов и проведен анализ полученных данных [1].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1. Дополнительно выполнялись оценка клинических показателей (возраст на момент обследования, пол, возраст манифестации инсулиномы, проведенное оперативное лечение, наличие рецидива инсулиномы, семейный

анамнез, наличие сопутствующих опухолей; при выявлении мутации – клинические проявления, соответствующие возможному генетическому синдрому) [32].

Установление заключительного диагноза: *диагностика НДГ, ИПО, НПП, ИФР-омы, СТГ-дефицита, НН, тяжелой органной патологии описаны в разделе 2.2.1; диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5, ВНМГ – 2.2.8, АрГ/ПССП и АрГ/АИ – 2.2.3 и 3.1.4 соответственно.*

Лабораторные методы исследования

Проба с голоданием описана в разделе 2.2.1.

Молекулярно-генетическое исследование кастомной панели описано в разделе 2.2.7.

2.2.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы

Участники исследования

В исследование включены пациенты с инсулин-продуцирующей опухолью в период 2017–2022 гг.

Дополнительные критерии включения

ИПО (коды МКБ: C25.0–C25.4, C25.7–C25.8), подтвержденная результатами гистологического и ИГХ исследований.

Выполнение хирургического вмешательства по поводу ИПО (коды МКБ: C25.0–C25.4, C25.7–C25.8).

Критериев исключения не было [472].

Дизайн исследования

Данное исследование является наблюдательным, сравнительным.

1. Серия случаев с двухкратным наблюдением: пациентам с инсулиномой исследовали циркулирующие маркеры CART, ХгВ, NESP55, мелатонин, АА-NAT, и у части пациентов (по техническим причинам) – ГПП1 до операции и при повторном визите через 2–12 месяцев после операции.
2. Сравнительное (группы агрессивной и неагрессивной инсулиномы): пациентам с инсулиномой выполнялось исследование опухоли, ОТ и ОЛ с первичными антителами к белкам-маркерам CART, ХгВ, NESP55, рГПП1, MTNR1b, TPD52 [472].

Рецидивом инсулиномы после операции с положительным исходом считается выявление гиперинсулинемической гипогликемии в сочетании со структурными изменениями ПЖ по данным визуализирующих исследований. При этом в качестве положительного исхода

хирургического лечения рассматривалась ремиссия ГГС в раннем послеоперационном периоде по данным представленной медицинской документации. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив инсулиномы рассматривались как новообразование в месте резекции³⁷, так и новообразование другой локализации в рамках первично-множественного поражения³⁸ [294].

Инсулинома считалась *агрессивной*, если определялись степень злокачественности G2 и выше [606] и/или первично-множественная ИПО (число опухолей > 1) любой степени злокачественности и/или рецидивирующая любой степени злокачественности³⁹ [472].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование описано в разделе 2.2.1.

Лабораторные методы исследования

Перед операцией и на повторном визите после хирургического вмешательства всем пациентам выполнен забор крови в пробирки с активатором свертывания в одинаковых условиях искусственного освещения после 8–12 часов ночного голодания. Из венозной крови отделена сыворотка, заморожена и сохранена при температуре -80 °C [472].

ИФА исследование. 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) осуществлялось иммуноферментным методом с помощью измерения оптической плотности на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (PerkinElmer Inc., США). Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы

³⁷ При этом данных за наличие опухоли в крае резекции по данным патоморфологического исследования после первичной операции не было. В противном случае состояние расценивалось как «продолженный рост опухоли или нерадикальность хирургического вмешательства».

³⁸ В нашем исследовании у всех пациентов рецидив заболевания впервые установлен в ходе повторного визита через 2–12 месяцев после операции.

³⁹ Это не общепринятая схема оценки. Поскольку известно, что даже высокодифференцированная опухоль (Grade 1) не может гарантировать благоприятный прогноз и отсутствие метастазирования, мы добавили дополнительные критерии, помимо Grade. Эти дополнительные критерии, по нашему мнению, в большей степени осложняют течение заболевания / препятствуют ремиссии, а метастатической инсулиномы в нашей когорте не было.

сыворотки центрифугировались не позднее чем через 15 минут после забора с использованием центрифуги HERAEUS Megafuga 40R Thermo (Германия) при температуре 4 °C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут [294; 472].

Определение уровня мелатонина проводили методом ВЭЖХ-МС/МС на жидкостном хроматографе Agilent 1290 InfinityII (AgilentTechnologies, Германия) и tandemном масс-спектрометре ABSciexQTrap 5500 (ABSciex, Сингапур) с источником ионизации TurboV (APCI) [472].

Патоморфологическое и стандартное ИГХ исследования описаны в разделе 2.2.5. При наличии нескольких опухолей приводилась характеристика наибольшей опухоли [472].

Расширенное ИГХ исследование. Число образцов ткани для анализа было ограничено объемом имеющегося расходного материала. У одного пациента образцы ОТ и ОЛ отсутствовали для анализа в связи с исходным недостаточным объемом послеоперационного материала [472].

Для проведения ИГХ исследования операционный материал фиксировали в забуференном формалине в течение 24 часов, проводили в изопропиловой гистологической проводке, заливали в парафин по стандартной методике. ИГХ исследование проводилось на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия) на полностью автоматизированном иммуногистостейнере LeicaBond III (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с АТ при постоянной заданной температуре, проводить энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 и 8,8, подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование выполняли по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем с АТ, представленными выше. Все препараты были отсканированы на сканирующей системе LeicaAT2 (Германия) – уникальной системе получения высокоточных изображений гистологических препаратов, позволяющей создавать полноценное изображение, которое можно многократно увеличивать, просматривая отдельные фрагменты в высоком качестве. Программная обработка изображения позволяет проводить качественный и количественный анализ препарата [472].

С целью оценки специфичности взаимодействия АТ с тканевыми антигенами использовали контрольные образцы: ткани надпочечника (для CART, ХгВ, NESP55), щитовидной железы (для MTNR1a⁴⁰, 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 (низкоинтенсивное), «++» (2 балла) при умеренно

⁴⁰ Экспрессия MTNR1a не подтверждена на контрольных образцах, дальнейшие исследования с данным маркером не проводились.

положительной реакции (умеренно интенсивное) и «+++» (3 балла) при выраженной положительной реакции иммуноокрашивания (высокоинтенсивное) [472].

2.3. Визуализирующая диагностика инсулиномы

2.3.1 Абдоминальное ультразвуковое исследование с контрастированием

Участники исследования

В исследование включены пациенты с гиперинсулинемическим вариантом НДГ в период с 2017 по 2019 г.

Дополнительные критерии включения

Гиперинсулинемический вариант НДГ (коды МКБ: E16.1, E16.2), диагностированный по результатам проведенной в Центре ПГ.

Проведенные в Центре референсные методы визуализирующей диагностики инсулиномы: КТ с КУ, а при отрицательном результате КТ с КУ – АСЗК, сроком давности до проведения УЗИ с КУ не более 3 месяцев.

Критерии исключения

Оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ.

Беременность, период лактации (по данным опроса).

Острые инфекции (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации).

Обострение хронических заболеваний (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации).

Тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация ХСН, ХБП СЗб и более, легочная и печеночная недостаточности [294] (по данным физикального и лабораторного исследований).

Гиперчувствительность к компонентам контрастного диагностического препарата Соновью (серы гексафторид).

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, одномоментным, сравнительным.

Всем пациентам выполнены КТ с КУ, первично абдоминальное УЗИ без КУ, а в последующем – абдоминальное УЗИ с КУ (индексный тест). Порядок постановки диагноза инсулиномы был следующим:

– при положительном результате КТ (референсного теста первого ряда) диагноз инсулиномы считался установленным;

– при отрицательном результате КТ выполнялись дополнительные обследования (диагностические исследования для исключения другой причины гиперинсулинемической НДГ (описано в разделах 2.2.1., 2.2.3., 2.2.5)); в случае исключения другой причины гиперинсулинемической НДГ продолжался поиск инсулиномы – проводился АСЗК (референсный тест второго ряда), диагноз инсулиномы устанавливался при положительном результате АСЗК [515].

Инсулинома считалась отсутствующей, если результаты КТ и/или АСЗК были отрицательными [515].

При наличии нескольких опухолей в дальнейших расчетах учитывалось только одно образование с наименьшим размером, по данным положительного референсного метода [515].

По результатам проводились анализ операционных характеристик (Se и Sp) абдоминального УЗИ без КУ в диагностике инсулиномы, а также оценка согласованности индексного теста с референсным методом.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование и диагностика НДГ, ИПО, НПП, ИФР-омы, СТГ-дефицита, НН, тяжелой органной патологии описаны в разделе 2.2.1.

Диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5, ВНМГ – 2.2.8, Арг/ПССП – 2.2.3.

Лабораторные методы исследования

Исследование инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы сыворотки крови, выполнение ПГ описано в разделе 2.2.1.

Инструментальные методы исследования

Абдоминальное УЗИ ПЖ, АСЗК и мультиспиральная КТ с КУ для поиска инсулиномы подробно описаны в разделе 2.2.1.

Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением

Исследование выполнялось после абдоминального УЗИ ПЖ без КУ в связи с тем, что период от момента введения контрастного вещества до получения изображений слишком короткий (несколько секунд), а выявление инсулиномы, по данным УЗИ без КУ позволяет своевременно установить датчик в зоне интереса перед введением контрастного вещества.

Для получения контрастного вещества (суспензия микропузырьков) к содержимому флакона препарата Соновью добавляли через пробку 5 мл растворителя. После этого флакон энергично встряхивали в течение нескольких секунд до тех пор, пока лиофилизат полностью не растворялся. Суспензию в необходимом объеме набирали шприцем после предварительного встряхивания для ресуспендирования микропузырьков.

В случае выявления опухоли при исследовании без КУ на экран аппарата выводилось изображение с наилучшей визуализацией инсулиномы. Пациенту накануне УЗИ устанавливался кубитальный катетер, через который с интервалом 10 минут вводилась полученная 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 вводится 5 мл физиологического раствора, чтобы предупредить задержку контрастного вещества в катетере.

После каждого болюса пациентам рекомендовалось задержать дыхание на вдохе на 20–25 с (ранняя фаза КУ). Поздняя фаза КУ длилась 2–3 мин.

При анализе полученных данных головка и прилегающая зона тела ПЖ оценивались в раннюю артериальную фазу после введения первого болюса, а остальная часть – в раннюю артериальную фазу после введения второго болюса [23; 607].

2.3.2. Абдоминальное ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2017 по 2019 г.

Дополнительные критерии включения

Визуализация инсулиномы 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 месяцев.

Наличие на электронном носителе изображений КТ/МРТ ПЖ, полученных в Центре, сроком давности до проведения ММ-УЗИ не более 3 месяцев.

Критерии исключения

Отсутствие результатов патоморфологического исследования выявленной инсулиномы ПЖ после оперативного лечения.

Отсутствие ремиссии ГГС после оперативного лечения инсулиномы на основании данных предоставленной медицинской документации.

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, одновыборочным, несравнительным, одномоментным.

Пациентам, у которых визуализирована инсулинома ПЖ при абдоминальном УЗИ, КТ и МРТ в смежных областях ПЖ (головка–тело или тело–хвост), проводилось абдоминальное ММ-УЗИ и описание полученных результатов.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование, диагностика НДГ и инсулиномы описаны в разделе 2.2.1.

Лабораторные методы исследования

Исследование глюкозы капиллярной крови, инсулина, Сп, глюкозы и других биохимических анализов сыворотки крови, выполнение ПГ описаны в разделе 2.2.1.

Патоморфологическое исследование

Проводилась финальная оценка расположения ИПО согласно послеоперационному патоморфологическому заключению.

Инструментальные методы исследования

Абдоминальное УЗИ ПЖ, АСЗК и мультиспиральная КТ с КУ для поиска инсулиномы подробно описаны в разделе 2.2.1.

Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с технологией мультимодальной визуализации Smart Fusion

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 (например, нижняя полая вена). Далее проводилось абдоминальное УЗИ в реальном времени, при этом изменение положения ультразвукового датчика автоматически выводило на экран соответствующий срез КТ и/или МРТ.

2.3.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2015 по 2022 г. (в 2015 г. установлены аппараты МРТ и КТ, на которых проводились исследования, описанные в работе⁴¹) [515].

Дополнительные критерии включения

Проведенные в Центре МРТ без КУ и КТ с КУ⁴² в связи с подозрением на НДГ (коды МКБ: E16.1, E16.2), а при гиперинсулинемическом варианте НДГ и отрицательном результате КТ – другие референсные методы (УЗИ и/или АСЗК) [515].

Дизайн исследования

Выполнены две части исследования:

- 1) оценка операционных характеристик МРТ без КУ по отношению к референсному методу: одномоментное, одновыборочное исследование;
- 2) оценка факторов, ассоциированных с получением ЛО результатов МРТ без КУ и КТ; сравнительный анализ топографических и патоморфологических / ИГХ характеристик инсулиномы: одномоментное, одновыборочное, сравнительное исследование [515].

При наличии нескольких опухолей в дальнейших расчетах учитывалось только одно образование с наименьшим размером, по данным положительного референсного метода [515].

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование, диагностика НДГ, ИПО, НПП описаны в разделе 2.2.1. Диагностика другой этиологической причины НДГ описана в следующих разделах: ИАС – 2.2.5, ВНМГ – 2.2.8, АрГ/ПССП и АрГ/АИ – 2.2.3 и 3.1.3 соответственно.

⁴¹ Применявшееся ранее устаревшее оборудование обладало недостаточной разрешающей способностью. С учетом, как правило, небольших размеров инсулиномы, это могло повлиять на результаты исследования.

⁴² В данной рукописи в разделах «Материалы и методы» и «Результаты» описывается только КТ с КУ, поэтому, для упрощения восприятия текста, информация о контрастировании в последующем тексте не повторяется.

Диагностика прочих причин НДГ, помимо инсулиномы выполнялась пациентам с отрицательными результатами КТ и МРТ с целью уточнения диагноза [515].

Лабораторные методы исследования

Исследование глюкозы капиллярной крови, инсулина, Сп, глюкозы и других биохимических анализов сыворотки крови, выполнение ПГ описаны в разделе 2.2.1. Патоморфологическое и стандартное ИГХ исследования описаны в разделе 2.2.6 (для части пациентов данные недоступны).

Инструментальные методы исследования

Абдоминальное УЗИ ПЖ для поиска инсулиномы описано в разделе 2.2.1. Выполнялось пациентам с отрицательным результатом КТ в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы [697].

Мультиспиральная КТ с КУ для поиска инсулиномы описана в разделе 2.2.1. Выполнялась в качестве основного метода диагностики инсулиномы. У всех пациентов проводилась оценка размеров, формы, контуров, структуры, локализации в пределах ПЖ; структуры паренхимы ПЖ в том отделе, где выявлена опухоль, плотности паренхимы ПЖ в нативную фазу, плотности инсулиномы в нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы [515].

МРТ без КУ для поиска инсулиномы описана в разделе 2.2.1. У всех пациентов проводилась оценка размеров, формы, контуров, структуры (на T1-, T2-взвешенных изображениях, DWI), ADC, локализации в пределах ПЖ, интенсивности на T2-взвешенном изображении; структуры паренхимы ПЖ в том отделе, где выявлена опухоль [515].

АСЗК для поиска инсулиномы описан в разделе 2.2.1. Выполнялся пациентам с отрицательными результатами КТ и УЗИ в качестве дополнительного метода диагностики инсулиномы [515].

2.3.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc-Тектритидом

Участники исследования

В исследование включены пациенты с гиперинсулинемической НДГ различного генеза в период с 2017 по 2021 г.

Дополнительные критерии включения

Гиперинсулинемическая гипогликемия.

Критерии исключения

Беременность, лактация; злоупотребление алкоголем; острые инфекции; тяжелые психические заболевания; обострение хронических патологий; тяжелые, угрожающие жизни состояния; аллергические реакции на любой компонент препарата ^{99m}Tc -Тектротид (согласно данным опроса, предоставленной медицинской документации) [31].

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, одномоментным, сравнительным.

Пациентам с гиперинсулинемической НДГ различного генеза выполнялось ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом. На основании заключительного диагноза, после полного обследования для уточнения причины заболевания, участники разделены на две группы (с инсулиномой ПЖ и с гиперинсулинемической гипогликемией другого генеза) и проведен анализ операционных характеристик ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в диагностике инсулиномы.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование и диагностика НДГ, инсулиномы, НППГ описаны в разделе 2.2.1.

Диагностика прочих причин НДГ, помимо инсулиномы выполнялась пациентам с отрицательными результатами КТ и МРТ с целью уточнения диагноза: *диагностика ИАС описана в разделе 2.2.5, диагностика ВНМГ описана в разделе 2.2.8, диагностика АрГ/ПССП и АрГ/АИ описаны в разделах 2.2.3 и 3.1.4 соответственно.*

Лабораторные методы исследования

Исследование глюкозы капиллярной крови, инсулина, Сп, глюкозы и другие биохимические анализы, выполнение ПГ описаны в разделе 2.2.1.

Патоморфологическое и стандартное ИГХ исследования описаны в разделе 2.2.6 (для части пациентов данные недоступны).

Инструментальные методы исследования

ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом для поиска инсулиномы описана в разделе 2.2.1.

2.4. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии

Участники исследования

В исследование включены пациенты с подозрением на НДГ в период с 2017 по 2019 г.

Дополнительные критерии включения

Пациенты с симптомами/признаками гипогликемии, купирующиеся после употребления углеводовсодержащих продуктов / повышения концентрации глюкозы крови и/или низкая концентрация глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л⁴³ [10; 54].

Критерии исключения

Некомплаентность к медикаментозной или немедикаментозной терапии по профилактике гипогликемий; беременность, период лактации; злоупотребление алкоголем; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния [294]; тяжелые психические заболевания.

Дизайн исследования

Данное исследование является экспериментальным, проспективным, сравнительным.

Пациентам с подозрением на НДГ устанавливалась система непрерывного мониторингирования (СНМ) для контроля гликемии в интерстиции и инициировалась проба с голоданием. На основании результатов ПГ с зафиксированным временем ее завершения пациенты с диагностированной НДГ разделены на группы: с длительностью пробы ≥ 9 часов (группа 1), с длительностью пробы от 3 до 9 часов (группа 2), с длительностью пробы ≤ 3 часов (группа 3)⁴⁴. Всем участникам назначалось питание, богатое сложными углеводами, каждые 3 часа за исключением периода сна (9 часов). Мониторинг прекращался по истечении 24 часов или ранее при развитии гипогликемии. В случае регистрации гипогликемии пациенту назначалось сахароповышающее медикаментозное лечение⁴⁵ [608].

⁴³ Так как эксперты ES не уточняют, какой уровень гликемии является подозрительным относительно НДГ, мы придерживались наиболее высокого порога, а также нижней границы референсного интервала гликемии по ВОЗ – менее 3,9 ммоль/л.

⁴⁴ 9-часовой интервал выбран с учетом средней длительности сна человека с периодом пробуждения и периодом ухода ко сну, когда здоровый человек обычно воздерживается от пищи. 3-часовой интервал выбран с учетом нефизиологического периода времени для повторного приема пищи. Интервал от 3 до 9 часов подразумевает возможность комфортного приема пищи в дневные часы. Учитывали также, что в состоянии покоя в ночное время (сон), гипогликемия в большинстве случаев не возникает.

⁴⁵ Контроль за эффективностью медикаментозного лечения и его подбор не входили в задачи данного исследования.

Методы исследования

Клиническое обследование

Клиническое обследование и диагностика НДГ, инсулиномы описаны в разделе 2.2.1.

Лабораторные методы исследования

Проба с голоданием описаны в разделе 2.2.1.

Непрерывное мониторирование гликемии в режиме «реального времени»

Контроль гликемии в интерстиции в ходе исследования осуществлялся при помощи СНМ гликемии в режиме «реального времени». Система непрерывного мониторирования гликемии устанавливалась в день госпитализации пациента. Контроль гликемии начинался с момента установки системы и продолжался в течение 24 часов после инициации диетотерапии. Принимая во внимание возможное отклонение СНМ от ГМ в сторону снижения на 0,2–0,3 ммоль/л [609; 610], манифестная гипогликемия по данным СНМ диагностировалась при гликемии 2,8 ммоль/л.

Непрерывное мониторирование гликемии в режиме «реального времени» (НМГ-РВ) осуществлялось при помощи инсулиновой помпы MiniMed Paradigm VEO (производитель Medtronic Diabetes) с системой постоянного мониторирования глюкозы (вариант исполнения MMT-754), в соответствии с инструкцией [609], калибровка проводилась каждые 12 часов на основании результатов измерения глюкозы капиллярной крови при помощи ГМ OneTouch Verio Pro+. Для того чтобы система отправляла сигналы, когда результаты измерений уровня глюкозы с помощью сенсора достигают 3 ммоль/л, включался звуковой предупреждающий сигнал об уровне глюкозы (НИЗКАЯ ГЛЮКОЗА СЕНСОРА). В случае предупреждающего сигнала помпа подавала 4 гудка последовательно понижающегося тона.

Полученные протоколы НМГ сохранялись на электронном носителе и тщательным образом анализировались.

Иные методы

Немедикаментозная профилактика гипогликемии (диетотерапия)

Пациентам назначалось углеводсодержащее питание каждые 3 часа за исключением периода сна (9 часов). В каждый прием пищи должно было входить 40 г углеводов для женщин и 50 г углеводов для мужчин⁴⁶ в виде хлебобулочных и/или макаронных изделий из муки грубого

⁴⁶ С учетом суточной потребности в углеводах в условиях тяжелого физического труда (принимая во внимание большую скорость утилизации глюкозы тканями у больных с НДГ) [59] и длительности усвоения глюкозы при потреблении продуктов, богатых сложными углеводами.

помола и/или каш из необработанной крупы и/или картофеля без длительной обработки и/или фруктов/сухофруктов [611].

Оценка эффективности диетотерапии немедикаментозной профилактики гипогликемии (диетотерапия)

Оценка эффективности диетотерапии инициировалась сразу после завершения ПГ. Терапия считалась эффективной, в случае если у пациента не фиксировались значения гликемии $\leq 2,8$ ммоль/л в течение периода НМГ. Терапия считалась неэффективной, если у пациента фиксировались значения гликемии $\leq 2,8$ ммоль/л в течение периода НМГ [608].

2.5. Анализ структуры недиабетических гипогликемий

2.5.1. Анализ выборки пациентов с недиабетической гипогликемией

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

Участники исследования

В исследование включены пациенты с НДГ или подозрением на НДГ в период с 2006 по 2022 г.

Дополнительные критерии включения

Диагноз (предварительный / клинический / направления / выписки) по МКБ-10: C25 или D13.6, или D13.7, или D35.8, или E15-E16, или E31.1, или E31.8, или K86.2, или K86.3, или K86.8, или K86.9, или K91.1 и/или зафиксированная минимум однократно гипогликемия (< 3 ммоль/л) в венозной крови.

Критерии 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.

Дизайн исследования

Данное исследование является ретроспективным, сравнительным.

Для изучения частоты случаев НДГ различного генеза проводился анализ медицинской документации пациентов с подозрением на НДГ или с установленным диагнозом НДГ за период с 2006 по 2022 г. Проводился сравнительный анализ нозологической структуры за периоды до и после 2016 г. с учетом инициации нескольких тематических научных проектов с этого периода и активного внедрения новых диагностических возможностей в Центре с 2017 г. для

обследования больных с НДГ, благодаря дополнительным источникам финансирования. Проанализирована ежегодная обращаемость пациентов с НДГ или подозрением на НДГ в Центре в период 2016–2022 гг., что стало возможным благодаря внедрению в Центре медицинской информационной системы qMS.

Методы исследования

Анализ медицинской документации

Изучение случаев НДГ различного генеза и демографических характеристик пациентов проводилось на основе анализа историй болезни (в том числе электронных) после или в ходе госпитализации как в отделение, на базе которого проводились исследования (большинство пациентов), так и в другие подразделения Центра; медицинской документации пациентов из заседаний врачебных комиссий по госпитализации, амбулаторных консультаций (в том числе телемедицинских) 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 (предварительный, клинический, диагноз направления, диагноз выписки) осуществлялись по следующим кодам МКБ-10:

- C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы;
- D13.6 Доброкачественное новообразование поджелудочной железы;
- D13.7 Доброкачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы;
- D35.8 Поражение более чем одной эндокринной железы;
- E15 Недиабетическая гипогликемическая кома;
- E16.1 Другие формы гипогликемии;
- E16.2 Гипогликемия неуточненная;
- E31.1 Полигландулярная гиперфункция;
- E31.8 Другая полигландулярная дисфункция;
- K86.2 Киста поджелудочной железы;
- K86.3 Ложная киста поджелудочной железы;
- K86.8 Другие уточненные болезни поджелудочной железы;
- K86.9 Болезнь поджелудочной железы неуточненная;
- K91.1 Синдромы оперированного желудка.

Осуществлялся также 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. Наряду с этим для расчета 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., поскольку вся медицинская амбулаторная документация Центра в период до 09.2015 была малодоступна.

На основании результатов проведенного поиска создана база данных пациентов с НДГ. В базу данных включены окончательный диагноз (если применимо) и демографические показатели пациентов (возраст, пол). Все перечисленные данные проанализированы и систематизированы.

2.5.2. Анализ распространенности и заболеваемости инсулиномой в Российской Федерации и в мире

Участники исследования

В исследование включены пациенты с инсулиномой, обратившиеся в Центр в период с 2006 по 2022 г.; пациенты с инсулиномой из опубликованных источников в Российской Федерации и мире за период с 1927 г. (когда впервые была описана ИПО [62]) до 01.06.2023 [612].

Критерии включения для пациентов из опубликованных источников литературы

Указание на диагностированную ИПО [612].

Критерии включения для пациентов Центра

Зафиксированная гипогликемия (< 3 ммоль/л) в сочетании с относительной гиперинсулинемией (инсулин более 3 мкЕд/мл, Сп более 0,6 пг/мл) в одном образце венозной крови и наличие опухоли ПЖ, подтвержденной минимум двумя методами топической диагностики и/или по результатам ее оперативного лечения [612].

Критерии исключения для пациентов из опубликованных источников литературы

Отсутствие данных о количестве пациентов с инсулиномой [612].

Критерии исключения для пациентов Центра

Отсутствие медицинской документации, включающей основания для выставления диагноза инсулиномы [612].

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным одномоментным.

Проводился обзор литературы зарубежных и российских статей, в которых указано число больных инсулиномой, период наблюдения и регион проживания. На основании полученных данных проводился анализ распространенности и заболеваемости инсулиномой в мире, а также в Российской Федерации на основе экстраполяции полученных данных на численность популяции Российской Федерации. Проведен анализ медицинской документации и численности пациентов с инсулиномой, обследованных в Центре [612].

Методы исследования

Анализ медицинской документации Центра описан в разделе 2.5.1.

Проводился обзор зарубежных и российских статей, опубликованных в базе данных PubMed и Elibrary в период с 1927 г. до 01.06.2023; поиск осуществлялся по следующим ключевым словам на английском языке и их русскоязычным эквивалентам: “insulinoma”, “epidemiology”, “frequency”, “incidence”, “nationwide”, “database”. Включались публикации, в которых указано число больных инсулиномой, период наблюдения, регион проживания пациентов. Результаты одноцентровых исследований включались только в том случае, если медучреждение имело национальный статус или обслуживало регион, численность популяции которого была общедоступна. На основании полученных данных проводился анализ распространенности и заболеваемости инсулиномой (с учетом численности населения в регионе, приведенной в публикации или, при отсутствии такой информации, на основании общедоступных данных в сети Интернет). Российские публикации включались, если в одном медучреждении представлено 3 случая и более [612].

Российские публикации не были включены в анализ распространенности и заболеваемости инсулиномой в мире и в России, так как крупных национальных исследований не проводилось. Кроме того, часто пациенты могут обследоваться, лечиться и наблюдаться в разных медучреждениях, что не исключает дублирование, особенно в Москве и Санкт-Петербурге [612].

Расчет распространенности и заболеваемости проводился по формулам:

Распространенность (на 1 млн населения) = число пациентов с инсулиномой всего в исследовании x 1 млн / средняя численность населения в регионе проведения исследования за период времени, указанный в публикации [612].

Заболеваемость в год всего (средняя) = число пациентов с инсулиномой всего / количество лет наблюдения, указанное в публикации [612].

Заболеваемость (на 1 млн населения в год) = число пациентов с инсулиномой в год (средняя заболеваемость) x 1 млн / средняя численность населения в регионе проведения исследования за период времени, указанный в публикации [612].

2.6. Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка полученных 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 критерий Манна – Уитни (U-тест); трех и более независимых выборок – критерий Краскела – Уоллиса; качественных признаков – тест хи-квадрат и хи-квадрат с поправкой Йейтса, в случае наличия равных нулю наблюдаемых частот – точный двусторонний критерий Фишера (ТКФ₂), а также критерий Фримана – Холтона (КФХ, <http://vassarstats.net/>). Для сравнения связанных групп по количественным признакам применялся критерий Вилкоксона. Для выявления связи между количественными параметрами определялся коэффициент корреляции Спирмена.

95% ДИ для Se, Sp, PPV, NPV, 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/>). Интерпретацию коэффициента согласия выполняли в соответствии с [613].

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.

2.7. Источники финансирования

1. Грант Российского научного фонда №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (2017–2020 гг.).

2. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).
3. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075–15–2022–310).
4. Государственное задание (НИР) № 123021300096-3 «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях» (2023–2025 гг.).
5. Государственное задание (НИР) № АААА-А18-118051590057-2 «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» (2018–2020 гг.).
6. Протокол клинической апробации № 2018-4-12 «Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома» (2018–2020 гг.).
7. Протокол клинической апробации № 2019-15-10 «Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма с помощью ангиографии с АСЗК у взрослых пациентов» (2020–2022 гг.).

2.8. Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом Центра, согласно протоколу № 1 заседания от 27.01.2016, постановлено одобрить проведение научной работы. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В общей сложности в исследованиях участвовали 972 пациентов: 800 пациентов с НДГ / с подозрением на НДГ, 64 пациента с СД1, 57 здоровых участника, 15 пациентов с АИЗ щитовидной железы (ЩЖ), 14 пациентов с АНН, 15 пациентов с подозрением на НН, 7 пациентов с СД2 (**Рисунок 2**).

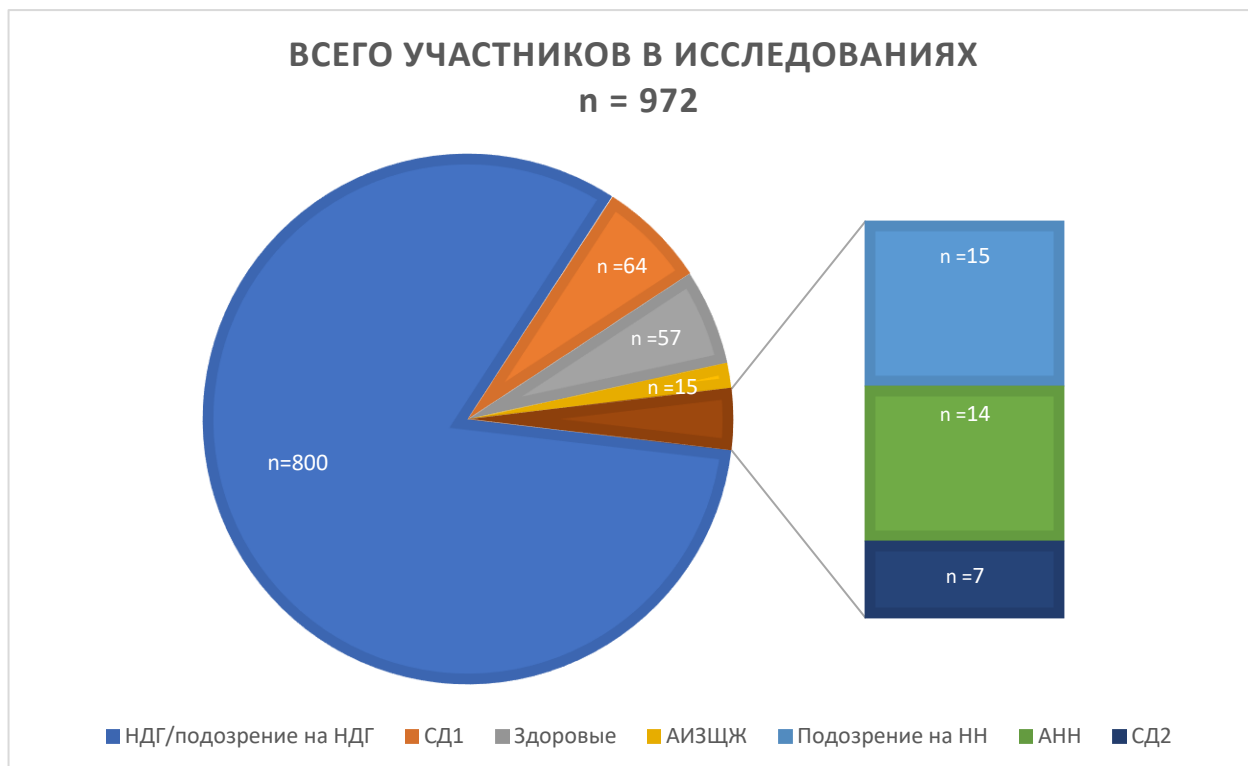


Рисунок 2 – Число участников в исследованиях

3.1. Лабораторная диагностика

3.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии

Клиническая характеристика обследованных лиц

В первой части исследования, проведенной в период с 2016 по 2019 г., включено 186 пациентов, из них 132 женщины (71%), 44,5 [34; 60], (18, 93) лет. Валидация метода диагностики НДГ в ходе ПГ по новым критериям (2-я часть исследования) проведена в период с 2020 по 2022 г., включала 190 пациентов (из них 148 (78%) женщин), 43 [34; 57], (18, 85) лет.

Результаты исследования

Влияние условий забора крови на эффективность пробы с голоданием

По результатам ПГ, наличие НДГ подтверждено у 128 (69%) пациентов. Длительность пробы до развития вегетативных симптомов составила 18 [7,5; 23], (1, 49) ч, а до нейрогликопенических – 39 [23; 46], (3, 67) ч, $p < 0,001$.

Из 128 пациентов с гипогликемией причина НДГ уточнена в 84% ($n = 107$) случаев: артифициальные – $n = 6$, ВНМГ – $n = 6$, ИПО – $n = 78$, ИФР-ома – $n = 3$, НН – $n = 9$, сочетанная патология – $n = 5$. У 21 пациента причина НДГ не установлена, в связи с чем рекомендовано проведение повторной ПГ для подтверждения диагноза «идиопатическая гипогликемия». Повторная проба проведена 7 пациентам, прочие пациенты ($n = 14$) от повторной госпитализации отказались (исключены из исследования). У 4 пациентов при повторной ПГ гипогликемия не подтверждена (расценены как пациенты с отсутствием заболевания), а у 3 – повторно зафиксирована гипогликемия (расценены как пациенты с заболеванием «идиопатическая гипогликемия»).

В когорте 110 пациентов с уточненной НДГ частота тяжелых осложнений (в этом качестве рассматривались генерализованные судороги, психозы, утрата сознания, инсульты, инфаркты) в ходе пробы до развития нейрогликопенических симптомов составила 20%, 95% ДИ [13%; 29%] ($n = 22$), а до развития вегетативных симптомов 0%, 95% ДИ [0%; 3%] ($n = 0$). 22 тяжелых осложнения включали: утрату сознания – $n = 5$, генерализованные судороги – $n = 9$, психозы (неадекватное поведение) – $n = 8$.

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л и наличия нейрогликопенических симптомов представлена в **Таблице 8**. Se составила 61%, 95% ДИ [51%; 70%], Sp – 100%, 95% ДИ [40%; 100%], PPV – 100%, 95% ДИ [96%; 100%], NPV – 9%, 95% ДИ [2%; 20%], Ac – 62%, 95% ДИ [53%; 71%].

Таблица 8 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов метода диагностики недиабетической гипогликемии при завершении пробы с голоданием на фоне показателей капиллярной глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л и наличия нейрогликопенических симптомов

Показатель глюкозы, ммоль/л	Заболевание есть	Заболевания нет	Всего
$\leq 2,2$	67	0	67
2,3–2,9	43	4	47
Всего	110	4	114

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,5$ ммоль/л и наличия нейрогликопенических симптомов представлена в **Таблице 9**. Se составила 83%, 95% ДИ [74%; 89%], Sp – 100%, 95% ДИ [41%; 100%], PPV – 100%, 95% ДИ [97%; 100%], NPV – 17%, 95% ДИ [5%; 39%], Ac – 83%, 95% ДИ [75%; 90%].

Таблица 9 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов метода диагностики недиабетической гипогликемии при завершении пробы с голоданием на фоне показателей капиллярной глюкозы $\leq 2,5$ ммоль/л и наличия нейрогликопенических симптомов

Показатель глюкозы, ммоль/л	Заболевание есть	Заболевания нет	Всего
$\leq 2,5$	91	0	91
2,6–2,9	19	4	23
Всего	110	4	114

Se метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,9$ ммоль/л и наличия нейрогликопенических симптомов составила 100%, 95% ДИ [97%; 100%], PPV – 97%, 95% ДИ [92%; 99%].

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л и наличия вегетативных симптомов представлена в **Таблице 10**. Se составила 19%, 95% ДИ [12%; 28%], Sp – 100%, 95% ДИ [41%; 100%], PPV 100%, 95% ДИ [89%; 100%], NPV – 4%, 95% ДИ [1%; 11%], Ac – 22%, 95% ДИ [15%; 31%].

Таблица 10 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов метода диагностики недиабетической гипогликемии при завершении пробы с голоданием на фоне показателей капиллярной глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л и наличия вегетативных симптомов

Показатель глюкозы, ммоль/л	Заболевание есть	Заболевания нет	Всего
$\leq 2,2$	21	0	21
2,3–2,9	89	4	93
Всего	110	4	114

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,5$ ммоль/л и наличия вегетативных симптомов представлена в **Таблице 11**. Se составила 40%, 95% ДИ [31%; 50%], Sp – 100%, 95%

ДИ [40%; 100%], PPV – 100%, 95% ДИ [95%; 100%], NPV – 6%, 95% ДИ [2%; 14%], Ac – 42%, 95% ДИ [33%; 52%].

Таблица 11 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов метода диагностики недиабетической гипогликемии при завершении пробы с голоданием на фоне показателей капиллярной глюкозы $\leq 2,5$ ммоль/л и наличия вегетативных симптомов

Показатель глюкозы, ммоль/л	Заболевание есть	Заболевания нет	Всего
$\leq 2,5$	44	0	44
2,6–2,9	66	4	72
Всего	110	4	114

Se метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,9$ ммоль/л и наличия вегетативных симптомов составила 100%, 95% ДИ [97%; 100%], PPV – 96%, 95% ДИ [91%; 99%].

Se метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л без симптомов⁴⁷ исследована у 57 пациентов и составила 100%, 95% ДИ [93%; 100%], PPV – 93%, 95% ДИ [83%; 98%].

Влияние условий забора крови при завершении пробы с голоданием на гормональные показатели

Для сравнения диагностических показателей инсулина и Сп в установлении варианта НДГ (гипер- или гипоинсулинемический), взятых на фоне нейрогликопенических симптомов и возникновении вегетативных симптомов при венозной гликемии $\leq 2,9$ ммоль/л с забором крови у одного пациента, проанализировано 104 образца крови 52 пациентов⁴⁸. Согласно результатам исследования, как на фоне вегетативных, так и на фоне нейрогликопенических симптомов у 100% пациентов показатели оставались в одном диагностическом варианте НДГ (гипер- или гипоинсулинемическом). Уровни инсулина (14,5 [5,1; 29,3], (0,2, 145,1) мкЕд/мл) и Сп (3,0 [1,3; 4,8], (0,1, 7,3) нг/мл) на фоне нейрогликопенических симптомов коррелировали с показателями на фоне вегетативных симптомов (17,1 [7,6; 30,7], (0,3, 164,3) мкЕд/мл и 4,3 [2,4; 6,4], (0,1, 10,3) нг/мл соответственно), $r = 0,987$, $p < 0,001$ и $r = 0,875$, $p < 0,001$ соответственно (сильная

⁴⁷ Симптомы возникали на фоне гликемии $< 2,2$ ммоль/л. При гликемии $\geq 2,2$ ммоль/л у пациентов симптомов не было.

⁴⁸ 5 пациентов из исследования исключены, так как вегетативные и нейрогликопенические симптомы у них развились одновременно.

корреляция). Как на фоне нейрогликопенических, так и на фоне вегетативных симптомов у 43 пациентов определялся гиперинсулинемический вариант НДГ и у 9 – гипоинсулинемический.

Для сравнения диагностических показателей инсулина и Сп в установлении варианта НДГ (гипер- или гипоинсулинемический), взятых на фоне венозной гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л при развитии нейрогликопенических симптомов и без симптомов с забором крови у одного пациента, проанализировано 78 образцов крови 39 пациентов. Согласно результатам исследования, как без симптомов, так и на фоне нейрогликопенических симптомов, у 100% пациентов показатели оставались в одном диагностическом варианте НДГ (гипер- или гипоинсулинемическом). Уровни инсулина (11,2 [3,2; 26,5], (0,3, 387,3) мкЕд/мл) и Сп (2,8 [0,8; 4,7], (0,1, 40,0) нг/мл) на фоне нейрогликопенических симптомов коррелировали с показателями на фоне отсутствия симптомов (10,8 [4,1; 27,8], (0,2, 401,3) мкЕд/мл и 3,4 [1,2; 5,7], (0,1, 45,6) нг/мл соответственно), $r = 0,988$, $p < 0,001$ и $r = 0,982$, $p < 0,001$ соответственно. Как на фоне нейрогликопенических, так и на фоне отсутствия симптомов, у 32 пациентов определялся гиперинсулинемический вариант НДГ и у 7 – гипоинсулинемический.

Оценка степени отклонения показателей капиллярной крови от венозной

В ходе пробы проанализированы 324 образца венозной крови с исследованием глюкозы, измеренной в лаборатории, и капиллярной крови по данным ГМ при одновременном заборе. Результаты сопоставления показателей ГМ и лабораторного исследования венозной крови представлены в **Таблице 12**.

Отклонение показателя капиллярной крови от венозной составила -0,1 [-0,3; 0,2], (-0,6, 1,4) ммоль/л, то есть ГМ занижает показатель гликемии на 0,1 ммоль/л.

Корреляции между уровнем гликемии по ГМ и степенью отклонения от значения по вене не получено: $r = 0,166$, $p = 0,459$.

Согласно полученным результатам исследования установлено, что пробу с голоданием целесообразно завершать при развитии симптомов гипогликемии (вегетативных или нейрогликопенических) на фоне показателей глюкозы капиллярной крови $\leq 2,8$ ммоль/л или при бессимптомной гликемии $\leq 2,1$ ммоль/л с учетом отклонения ГМ. Учитывая самую высокую чувствительность метода диагностики НДГ при завершении ПГ на фоне показателей венозной глюкозы $\leq 2,9$ ммоль/л в сравнении с пороговыми значениями $\leq 2,5$ и $\leq 2,2$ ммоль/л (Se до 83 и 61% соответственно), а также наименьшее количество осложнений пробы и ее длительность, целесообразно использовать для диагностики НДГ при завершении ПГ показатель венозной глюкозы $\leq 2,9$ ммоль/л, капиллярной глюкозы $\leq 2,8$ ммоль/л при развитии вегетативных и/или нейрогликопенических симптомов или $\leq 2,1$ ммоль/л при бессимптомной гликемии.

Таблица 12 – Сопоставление показателей капиллярной и венозной крови при одновременном заборе

Показатели ГМ, ммоль/л	Отклонение от лабораторных показателей, ммоль/л		
	Н изм.	Me [Q1; Q3]	min, max
1-3,1	324	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,6, 1,4
1,0	5	-0,1 [-0,2; 0,2]	-0,3, 0,3
1,1	10	-0,1 [-0,2; 0,2]	-0,5, 0,4
1,2	10	-0,1 [-0,2; 0,2]	-0,6, 1,0
1,3	10	0 [-0,2; 0,3]	-0,3, 0,7
1,4	10	-0,1 [-0,2; 0,2]	-0,5, 0,6
1,5	19	0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 1,1
1,6	19	0,1 [-0,2; 0,3]	-0,5, 0,5
1,7	16	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 0,3
1,8	16	-0,1 [-0,2; 0,3]	-0,3, 1,2
1,9	16	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 0,3
2,0	16	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 0,3
2,1	19	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 0,4
2,2	18	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,3, 1,4
2,3	26	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,3, 1,3
2,4	14	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,3, 0,4
2,5	14	0,1 [-0,3; 0,2]	-0,3, 0,4
2,6	20	0,1 [-0,23; 0,3]	-0,5, 0,4
2,7	12	0 [-0,3; 0,3]	-0,4, 0,5
2,8	12	0 [-0,3; 0,3]	-0,4, 0,3
2,9	20	-0,1 [-0,3; 0,2]	-0,5, 1,3
3,0	11	0,1 [-0,3; 0,3]	-0,4, 0,3
3,1	11	-0,3 [-0,3; 0,2]	-0,3, 0,3
ГМ – глюкометр			

*Валидация метода диагностики недиабетической гипогликемии в ходе пробы с голоданием
по новым критериям*

Для валидации новых критериев, в период с 2020 по 2022 г., проба с голоданием проведена на новой выборке пациентов с подозрением на НДГ.

По результатам ПГ, наличие НДГ подтверждено у 131 (69%) пациента. Длительность пробы составила 21 [16; 25], (1, 31) ч.

Частота тяжелых осложнений в ходе пробы за периоды до развития вегетативных симптомов была 1%, 95% ДИ [0%; 4%] ($n = 1$ (генерализованные судороги; у пациента отсутствовали вегетативные симптомы, манифестировали сразу нейрогликопенические)).

Пациенты с отсутствием гипогликемии исключены из исследования.

Причина НДГ уточнена в 78% ($n = 102$) случаев: артифициальные – $n = 7$, ВНМГ – $n = 2$, ИПО – $n = 83$, ИФР-ома – $n = 2$, ИАС – $n = 6$, НН – $n = 2$. У 29 пациентов причина НДГ не установлена, в связи с чем рекомендовано проведение повторной ПГ. Повторная проба проведена 20 пациентам, прочие пациенты ($n = 9$) от повторной госпитализации отказались (исключены из исследования). Из 20 пациентов у 2 при повторной ПГ ПА гипогликемия не подтверждена (расценены как пациенты с отсутствием заболевания), а у 18 человек повторно зафиксирована гипогликемия (расценены как пациенты с заболеванием «идиопатическая гипогликемия»).

Se метода диагностики НДГ при завершении ПГ по новым критериям (показатель венозной глюкозы $\leq 2,9$ ммоль/л, капиллярной глюкозы $\leq 2,8$ ммоль/л при развитии вегетативных и/или нейрогликопенических симптомов или $\leq 2,1$ ммоль/л при бессимптомной гликемии) составила 100% [97%; 100%], PPV – 98% [94%; 100%].

3.1.2. Исследование β -гидроксибутирата

Клиническая характеристика обследованных лиц

Исследование БГБ в ходе ПГ выполнено 154 пациентам с подозрением на НДГ. Количество женщин и мужчин составило 117 и 37 соответственно, средний возраст обследуемых – 47 лет (диапазон от 19 до 80 лет) [183].

Результаты исследования

На основании полученных результатов пробы с длительным голоданием и, в случаях подтвержденной НДГ, дополнительного лабораторно-инструментального обследования для установления ее причины, все участники разделены на группы: с гиперинсулинемическим вариантом НДГ ($n = 98$; группа 1), с гипоинсулинемическим вариантом НДГ / отсутствием НДГ⁴⁹ ($n = 56$; группа 2). Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц и сравнение групп 1 и 2 приведены в **Таблице 13** [183].

⁴⁹ У большинства условно здоровых пациентов (без НДГ) уровень инсулина на фоне длительного голодания супрессируется с развитием кетоза.

Таблица 13 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов и сравнительный анализ [183]

Группы	n	Длительность голодания, ч	БГБ при завершении голодания, ммоль/л
<i>Группа 1</i>	98	11,5 [3,0; 16,0], (0,3, 64,0)*	0,2 [0,1; 0,3], (0,0, 4,4)
Инсулинома	96	11,5 [3,0; 16,0], (0,3, 64,0)	0,2 [0,1; 0,3], (0,0, 4,4)
Врожденный гиперинсулинизм	1	40,8	1,1
ИФР-ома ⁵⁰	1	8	0
<i>Группа 2</i>	56	72 [72; 72], (31,3, 72,0)	4,8 [3,5; 5,6], (0,8, 7,4)
НДГ не подтверждена	48	72 [72; 72], (72, 72)	4,8 [3,2; 5,6], (0,8, 6,7)
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	72 [42; 72], (31,3, 72)	4,8 [4,0; 6,5], (0,9, 7,4)
$P_{\text{группа1 vs группа2}}$ **	—	< 0,001	< 0,001
БГБ – β -гидроксibuтират; НДГ – недиабетическая гипогликемия; ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобные факторы роста 2; n – число пациентов * Me [Q1; Q3], (min, max) ** U-критерий Манна – Уитни. Пороговый $p_0 = 0,025$ (после применения поправки Бонферрони: 2 сравнения)			

При сравнении уровня БГБ на фоне завершения голодания получены значимые различия между группами 1 и 2 (**Рисунок 3**) [183].

⁵⁰ ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобные факторы роста 2, механизм действия которых сходен с инсулином. В этой связи данное заболевание было отнесено к группе с гиперинсулинемической гипогликемией, несмотря на супрессию эндогенного уровня инсулина.

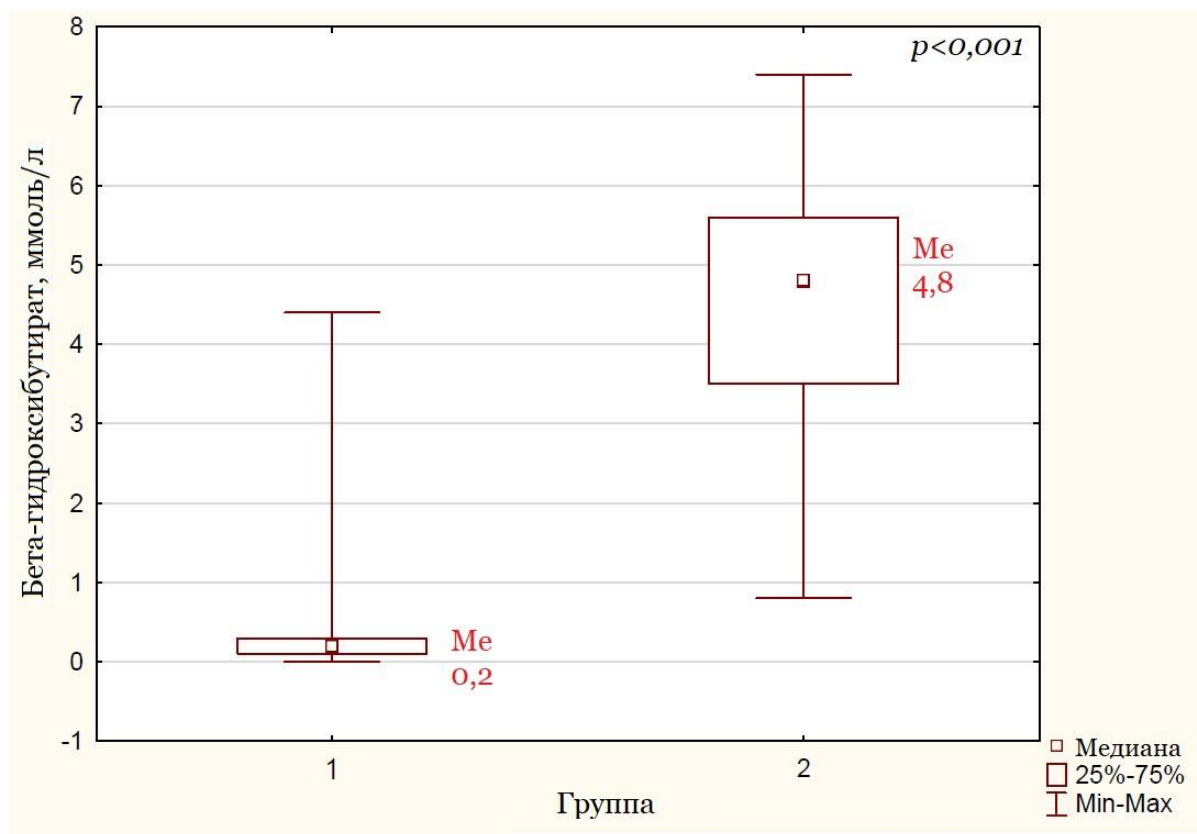


Рисунок 3 – Уровень БГБ при завершении пробы с голоданием в группах 1 и 2 [183]

По данным ROC-анализа (**Рисунок 4**), исследование БГБ для диагностики гиперинсулинемического варианта гипогликемии характеризуется отличным качеством модели [183].

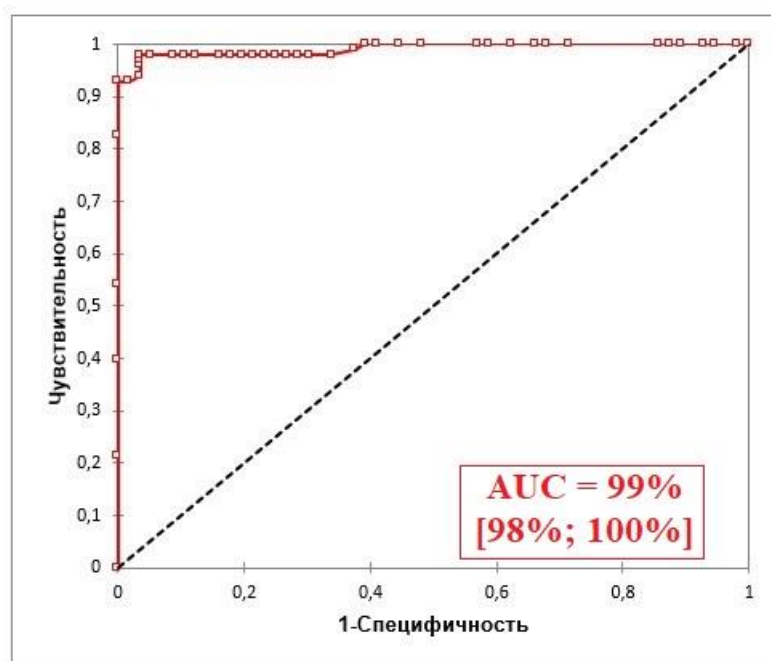


Рисунок 4 – ROC-кривая прогностической ценности уровня β -гидроксibuтирата при завершении голодания для диагностики варианта недиабетической гипогликемии [183]

При ROC-анализе определено, что максимальной диагностической точностью метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л. Проведены расчеты операционных характеристик метода (**Таблица 14**). Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик теста представлены в **Таблице 15** [183].

Таблица 14 – Операционные характеристики метода исследования β -гидроксibuтирата в диагностике гиперинсулинемического варианта недиабетической гипогликемии при пороговом значении $\leq 1,4$ ммоль/л [183]

БГБ при завершении голодания	Se, 95% ДИ	Sp, 95% ДИ	PPV, 95% ДИ	NPV, 95% ДИ	Ac, 95% ДИ
$\leq 1,4$ ммоль/л	98%, 95% ДИ [94%; 100%]	96%, 95% ДИ [90%; 99%]	98%, 95% ДИ [94%; 100%]	96%, 95% ДИ [90%; 99%]	97%, 95% ДИ [93%; 99%]
БГБ – β -гидроксibuтират; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – прогностическая ценность положительного результата, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата, Ac – точность					

Таблица 15 – Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик анализа крови на β -гидроксibuтират при пороговом уровне $\leq 1,4$ ммоль/л в диагностике гиперинсулинемического варианта недиабетической гипогликемии [183]

БГБ при завершении голодания	Гиперинсулинемический вариант НДГ	Гипоинсулинемический вариант НДГ	Всего
$\leq 1,4$ ммоль/л	96	2	98
$> 1,4$ ммоль/л	2	54	56
Всего	98	56	154
БГБ – β -гидроксibuтират; НДГ – недиабетическая гипогликемия			

Проведен анализ нозологической структуры при уровне БГБ $>1,4$ ммоль/л. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц приведена в **Таблице 16** [183].

Таблица 16 – Нозологическая структура пациентов с учетом порогового значения для β -гидроксибутирата $> 1,4$ ммоль/л [183]

Группы	n	БГБ при завершении голодания $> 1,4$ ммоль/л, n (%)
<i>Группа 1</i>	98	2 (2)
Инсулинома	96	2 (2)
Врожденный гиперинсулинизм	1	0
ИФР-ома	1	0
<i>Группа 2</i>	56	54 (96)
НДГ не подтверждена	48	47 (98)
Наследственное нарушение метаболизма глюкозы	8	7 (88)
БГБ – β -гидроксибутират; НДГ – недиабетическая гипогликемия		

С целью поиска факторов, обуславливающих получение ложных результатов у четырех пациентов при диагностическом пороге БГБ $1,4$ ммоль/л, проведен анализ связи уровня БГБ с показателями углеводного обмена (инсулина, Сп, проинсулина при завершении пробы, индекса НОМА-IR после ночного голодания⁵¹), с массой тела пациента и длительностью ПГ (**Таблица 17**) [183].

⁵¹ Для некоторых пациентов период голодания сокращен из-за частых гипогликемических эпизодов.

Таблица 17 – Корреляционный анализ концентрации β -гидроксибутирата и клинико-лабораторных показателей пациентов групп 1 и 2 [183]

Параметр	Группа 1 + 2 n = 153		Группа 1 n = 97 ⁵²		Группа 2 n = 56	
	Показатели	r*, p**	Показатели	r*, p**	Показатели	r*, p**
НОМА-IR	1,8 [1,3; 3,2], (0,0, 19,5)	n = 99 r = -0,272 p = 0,007	2,0 [1,4; 3,1], (0,0, 19,5)	n = 51 r = -0,315 p = 0,025	1,7 [1,1; 3,2], (0,0; 7,9)	n = 48 r = -0,442 p = 0,002
ИМТ, кг/м ²	27,3 [23,1; 33,5], (15,9, 54,9)	r = -0,431 p < 0,001	29,6 [24,4; 34,9], (19,1, 54,9)	r = -0,251 p = 0,013	23,6 [20,3; 28,0], (15,9, 50,4)	r = -0,320 p = 0,016
Инсулин, мкЕд/мл	12,3 [3,7; 29,7], (0,2, 387,3)	r = -0,782 p < 0,001	24,1 [12,5; 38,5], (0,7, 387,3)	r = -0,471 p < 0,001	2,7 [1,1; 5,0], (0,2, 13,2)	r = -0,297 p = 0,029
С-пептид, нг/мл	2,4 [0,9; 4,7], (0,3, 40,0)	r = -0,789 p < 0,001	3,9 [2,3; 5,8], (0,4, 40,0)	r = -0,526 p < 0,001	0,7 [0,4; 1,1], (0,3, 2,5)	r = -0,290 p = 0,051
Проинсулин, пмоль/л	12,3 [2,9; 48,2], (0,6, 419,2)	n = 86 r = -0,626 p < 0,001	30,6 [7,6; 63,9], (1,2, 419,2)	n = 65 r = -0,208 p = 0,097	1,6 [1,2; 2,7], (0,6, 5,5)	n = 21 r = -0,356* p = 0,114
Длительность голодания, ч	18,3 [6,0; 72,0], (0,3, 72,0)	r = 0,832 p < 0,001	11,5 [3,0; 16,0], (0,3, 64,0)	r = 0,490 p < 0,001	72,0 [72,0; 72,0], (31,3, 72,0)	r = 0,041 p = 0,766
ИМТ – индекс массы тела; НОМА-IR – Homeostasis model assessment of insulin resistance * Коэффициент корреляция Спирмена. ** Пороговый $p_0 = 0,008$ (после применения поправки Бонферрони: 6 гипотез в каждой группе: 1 + 2, 1 и 2).						

По всем представленным в Таблице 17 параметрам в общей выборке пациентов выявлена связь с уровнем БГБ. Учитывая эти данные, мы проанализировали и сравнили показатели четырех пациентов с отклоненными результатами и остальных пациентов (**Таблицы 18 и 19**). Так как у пациентов с гиперкетонемической инсулиномной НДГ индекс НОМА-IR не оценивался, сравнительный анализ по данному показателю при инсулиноме не проводился.

⁵² Пациент с ИФР-омой в данном анализе исключен, так как гипокетонемия у него обусловлена действием не инсулина, а проИФР2 (его показатели составили: НОМА-IR – 0,002, ИМТ – 22,7 кг/м², инсулин – 0,2 мкМЕ/мл, Сп – 0,085 нг/мл, проинсулин < 1,7 пмоль/л, длительность голодания – 8 ч).

Таблица 18 – Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с инсулиномой с гиперкетонемией и гипокетонемией

Параметр	Инсулинома с гиперкетонемической НДГ, n = 2	Инсулинома с гипокетонемической НДГ, n = 94*
Инсулин, мкЕд/мл	12,9; 3,65	25,1 [13,9; 38,9], (0,7, 387,3)
ИМТ, кг/м ²	29,4; 24,6	29,8 [24,4; 34,9], (19,1, 54,9)
С-пептид, нг/мл	2,03; 0,885	4,0 [2,4; 5,8], (0,4, 40,0)
Проинсулин, пмоль/л	2,22; 2,54	31,6 [11,0; 64,2], (1,2, 419,2)
Длительность голодания, ч	51; 64	10,5 [3,0; 16,0], (0,3, 39,0)
ИМТ – индекс массы тела; НДГ – недиабетическая гипогликемия * Ме [Q1; Q3], (min, max)		

Таблица 19 – Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с гипoinsулинемической гипогликемией с гиперкетонемией и гипокетонемией [183]

Параметр	Гипoinsулинемическая НДГ с гипокетонемией (< 1,4 ммоль/л), n = 2	Гипoinsулинемическая НДГ с гиперкетонемией, n = 54*
Инсулин, мкЕд/мл	2,4; 3,96	2,7 [1,1; 5,1], (0,2, 13,2)
НОМА-IR	2,0; 2,8 n = 2	1,7 [1,0; 3,3], (0,0, 7,9) n = 46
ИМТ, кг/м ²	29,4; 23,1	23,6 [20,2; 27,7], (15,9, 50,4)
С-пептид, нг/мл	0,43 n = 1	0,7 [0,5; 1,1], (0,3, 2,5)
Проинсулин, пмоль/л	2,46; 2,94	1,5 [1,0; 2,7], (0,6, 5,5)
Длительность голодания, ч	42; 72	72 [72; 72], (31,3, 72,0)
ИМТ – индекс массы тела; НДГ – недиабетическая гипогликемия * Ме [Q1; Q3], (min, max)		

С целью уточнения длительности голодания, при котором определение БГБ будет наиболее эффективным, 49 участникам показатель был исследован каждые 6 часов с самого начала теста (результаты представлены в **Таблице 20**) [183].

Таблица 20 – Показатели β -гидроксибутирата в ходе пробы с голоданием в группах 1 и 2 [183]

Группа	БГБ, ммоль/л											
	6 ч	12 ч	18 ч	24 ч	30 ч	36 ч	42 ч	48 ч	54 ч	60 ч	66 ч	72 ч
1	0,1 [0,0; 0,3], (0,0, 0,5)*	0,2 [0,1; 0,3], (0,0, 1,1)	0,2 [0,1; 0,4], (0,0, 1,4)	0,3 [0,3; 0,4], (0,1, 0,6)	0,4 [0,3; 0,9], (0,0, 1,2)	0,4 [0,3; 0,6], (0,3, 0,6)	0,4 и 1,1**	1,5 и 4,4**	2,8***	2,8***	4,3***	—
2	0,3 [0,2; 0,4], (0,1, 0,7)	0,2 [0,1; 0,3], (0,1, 1,2)	0,4 [0,2; 0,5], (0,1, 0,8)	0,7 [0,4; 1,1], (0,1, 1,9)	0,8 [0,4; 1,4], (0,2, 2,2)	1,1 [0,6; 2,5], (0,2, 4,9)	2,7 [0,9; 3,1], (0,2, 5,6)	2,8 [1,0; 4,1], (0,5, 5,6)	3,1 [1,7; 4,4], (0,8, 6,4)	3,3 [2,3; 4,8], (0,7, 6,6)	4,1 [2,7; 4,8], (0,9, 5,7)	4,8 [3,7; 5,6], (0,8, 6,7)
БГБ – β-гидроксибутират * Me [Q1; Q3], (min, max) ** Два пациента *** Один пациент												

Таким образом, диагностически значимый (более 1,4 ммоль/л) прирост уровня БГБ зарегистрирован начиная с 24 часов голодания [183].

3.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение субстанций пероральных сахароснижающих препаратов

Клиническая характеристика обследованных лиц

Этап 1. В группы 1 (пациенты с установленным диагнозом СД2, которые получали исследуемые ПССП (иПССП)) и 2 (здоровые участники) включено по 7 последовательных пациентов. Возраст пациентов группы 1 составил 59 [54; 67] лет, группы 2 – 45 [41; 51] лет. В каждую группу включено по 4 женщины и 3 мужчины [53].

Этап 2. Забор крови на фоне манифестной гипогликемии выполнен 116 пациентам (пациенты с подозрением на НДГ), из них у 38 выявлена гипoinsулинемическая гипогликемия, и эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования. У оставшихся 78 пациентов было выполнено визуализирующее обследование с целью поиска ИПО (КТ с КУ и/или МРТ и/или УЗИ органов брюшной полости). У 11 пациентов диагностирована гипогликемия неясного генеза (группа 3), а у 67 пациентов – ИПО (группа 4) [53].

Возраст пациентов группы 3 составил 43 [35; 56] года, группы 4 – 51 [34; 62] год. В группу 3 включено 9 женщин и 2 мужчин, в группу 4 – 52 женщины и 15 мужчин [53].

Результаты исследования

Этап 1. При исследовании образцов крови пациентов группы 1 методом ВЭЖХ-МС/МС 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. При исследовании образцов крови группы 2 методом ВЭЖХ-МС/МС иПССП не выявлены [53].

Этап 2. Ложноположительный результат не получен ни у одного пациента из группы 4. Метод идентифицировал иПССП (глибенкламид и гликлазид) в образцах крови 5 из 11 пациентов группы 3 (подгруппа 3а). Хроматограммы двух из таких пациентов представлены на **Рисунках 5 и 6** [53].

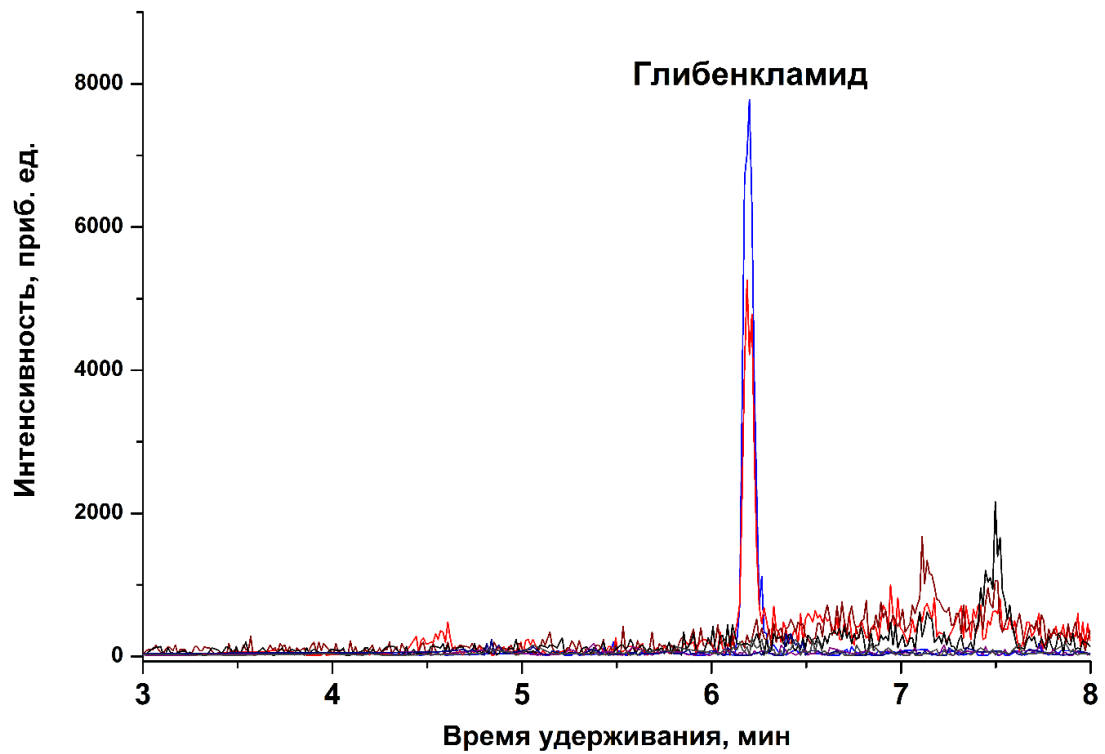


Рисунок 5 – Хроматограмма образца крови пациента с искусственной гипогликемией вследствие приема глибенкламида [53]

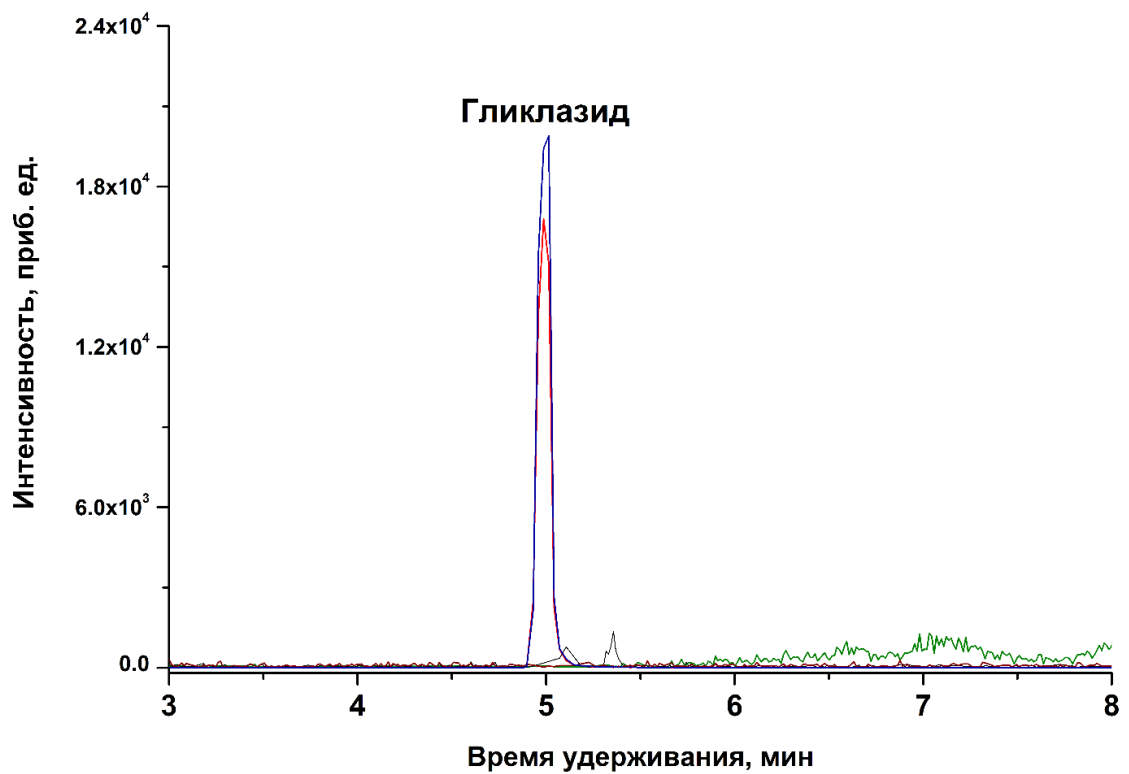


Рисунок 6 – Хроматограмма образца крови пациента с искусственной гипогликемией вследствие приема гликлазида

У 6 пациентов группы 3, у которых не выявлены иПССП (подгруппа 3b) продолжены обследования и диагностированы следующие причины НДГ: ИПО (всего $n = 4$; с помощью сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом ($n = 3$) и эндоУЗИ ($n = 1$)), ВГИ вследствие мутации в гене *ABCC8* ($n = 1$) и НПП ($n = 1$; подтверждена по результатам АСЗК) [53].

Таким образом, у пациентов групп 1 ($n = 7$) и 3a ($n = 5$) в крови обнаружены препараты иПССП, у пациентов групп 2 ($n = 7$), 4 ($n = 67$) и 3b ($n = 6$) – не обнаружены. Для расчета операционных характеристик метода ВЭЖХ-МС/МС в выявлении иПССП составлена таблица кросс-табуляции частот в объединенных группах: пациенты с СД2, получающие иПССП, и пациенты с НДГ, у которых ИПО исключена стандартными методами ($n = 12$); пациенты с уточненными причинами НДГ и здоровые ($n = 80$) (**Таблица 21**). Чувствительность метода составила 100%, 95% ДИ (74%; 100%), специфичность — 100%, 95% ДИ (95%; 100%) [53].

Таблица 21 – Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием в выявлении исследуемых пероральных сахароснижающих препаратов [53]

Результат ВЭЖХ-МС/МС	Группы 1 + 3a $n = 12$	Группы 2 + 4 + 3b $n = 80$
Минимум один иПССП обнаружен	12 (ИП)	0 (ЛП)
иПССП не обнаружены	0 (ЛО)	80 (ИО)
иПССП – исследуемые пероральные сахароснижающие препараты; ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием; ИП – истинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ИО – истинно отрицательный результат		

С целью выявления дополнительных серологических маркеров АрГ вследствие приема иПССП, которые помогли бы дифференцировать это состояние от лабораторных показателей при инсулиноме, проведен сравнительный анализ показателей инсулина, глюкозы и Сп на фоне манифестной гипогликемии в группе 3a ($n = 5$) и в объединенной группе пациентов с инсулиномой (группа 4, $n = 67$) и другими причинами неартифициальной гиперинсулинемической НДГ (группа 3b; $n = 6$). Уровень инсулина в группе 3a был статистически значимо ниже, чем в группе 2 + 3b, в то время как уровни глюкозы и Сп не различались (**Таблица 22**) [53].

Таблица 22 – Показатели глюкозы, инсулина и С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в группах 3а и 4 + 3b (Me [Q1; Q3], (min, max)) [53]

Показатель	Группа 3а, n = 5	Группы 4 + 3b, n = 73	p*, U-тест
Глюкоза, ммоль/л	2,18 [2,13; 2,61], (2,0, 2,72)	2,16 [1,66; 2,41], (0,41, 2,9)	0,289
Инсулин, мкЕд/мл	8,99 [6,05; 16,2], (5,91, 21,39)	24,13 [16,0; 35,0], (4,09, 387,3)	0,009
С-пептид, нг/мл	2,3 [1,33; 3,15], (1,03, 23,91)	4,0 [2,79; 5,52], (0,67, 40,0)	0,153
* Пороговый $p_0 = 0,05 : 3 \approx 0,017$			

При анализе уровня инсулина на фоне манифестной гипогликемии в группе 3а обращало на себя внимание значительное повышение гормона у пациентов № 2 и № 3 по сравнению с другими больными (Таблица 23). Предположено, что на уровень инсулина может влиять наличие инсулинорезистентности у пациента. Для уточнения этой гипотезы у всех больных группы 3а был рассчитан показатель НОМА-IR после ночного голодания на фоне нормогликемии, который не превышал показатели нормы 2,7 (см. Таблицу 23) [53].

Таблица 23 – Результаты обследования пациентов группы 3а на фоне гипогликемии и нормогликемии [53]

Пациент	Манифестная гипогликемия			Нормогликемия (после ночного голодания)
	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл	С-пептид, нг/мл	НОМА-IR
№ 1	2,72	8,99	2,3	1,833
№ 2	2,18	21,39	23,91	2,321
№ 3	2,13	16,2	3,15	1,855
№ 4	2	5,91	1,03	2,041
№ 5	2,61	6,05	1,33	1,877
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance				

Значительное повышение инсулина (как и Сп) у пациента № 2 было обусловлено терминальной стадией ХБП вследствие замедленной элиминации гормонов (особенно Сп) [19]. В связи с этим проведен сравнительный анализ показателей Сп на фоне манифестной гипогликемии в группе 3а с исключением пациента № 2 и объединенной группы 4+ 3b. Уровень Сп в группе 3а (1,82 [1,18; 2,73]) оказался ниже, чем в группе 4 + 3b ($p = 0,015$, U-тест) [53].

3.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение аналогов инсулина

Сравнительная оценка определения эндогенного инсулина методами хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

Клиническая характеристика обследованных лиц

Забор крови на фоне гипогликемии выполнен 88 пациентам, из них 20 (23%) – с гипoinsулинемической гипогликемией и 68 (77%) – с гиперинсулинемической гипогликемией.

Из 20 пациентов с гипoinsулинемической гипогликемией у 9 диагноз остался неясным (группа 1a), а у 11 причина идентифицирована (группа 1b): 10 пациентов с НН⁵³, 1 – ИФР-ома. Возраст пациентов группы 1a составил 36 [33; 42] лет, группы 1b – 49 [33; 57] лет. В группу 1a включены 7 женщин и 2 мужчин, в группу 1b – 9 женщин и 2 мужчин.

Из 68 пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией (группа 1c) у 63 диагностирована ИПО, у 3 – АрГ/ПССП, у 1 – ВГИ вследствие мутации в гене *ABCC8*, у 1 – НПГ. Количество женщин и мужчин составляло 50 и 18 соответственно, возраст обследуемых – 55 [39; 63] лет.

Результаты исследования

В группе 1a уровень И-ХМ составил 1,40 [0,90; 45,00]; (0,80, 89,90) мкЕд/мл и значимо не отличался от показателя по данным метода ЭХ, который составил 1,46 [1,03; 1,52], (0,20, 2,20⁵⁴) мкЕд/мл), $p = 0,374$; между данными показателями выявлена значимая умеренная положительная корреляция ($r = 0,678$, $p = 0,045$).

В группе 1b уровень И-ХМ был 0,80 [0,48; 1,60]; (0,10, 1,60) мкЕд/мл и значимо отличался от показателя по данным метода ЭХ, который составил 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 ($r = 0,961$, $p < 0,001$).

⁵³ У двух пациентов с манифестной НН забор крови проведен на фоне спонтанной гипогликемии. Восьми пациентам с бессимптомной НН (латентная и потенциальная стадии НН), но с симптомами или признаками гипогликемии, проводилась стандартная ПГ для диагностики НДГ.

⁵⁴ Показатель > 3 мкМЕ/мл зафиксирован у одной пациентки. Показатель расценивался как гипoinsулинемический в связи с пограничным значением уровня инсулина, а также в связи с тем, что у данной больной также зафиксирован на фоне спонтанной гипогликемии уровень инсулина, соответствующий гипoinsулинемии: глюкоза 1,86 ммоль/л, инсулин 2,2 мкЕд/мл, Сп 1,18 нг/мл.

В группе 1с уровень И, по данным метода ХМ составил 19,20 [9,85; 33,30]; (2,90, 300,00) мкЕд/мл и значимо отличался от показателя по данным метода ЭХ, который на 35% был выше и составил 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 с уточненным диагнозом (группы 1b и 1с) уровень И-ЭХ (25,2 [9,9; 41,9], (0,2, 387,3) мкЕд/мл) значимо превышал показатель И-ХМ (15,9 [5,8; 30,6], (0,1, 300,0) мкЕд/мл) ($p < 0,001$) на 37%. Более высокие уровни И-ЭХ, чем И-ХМ определялись у большинства пациентов – $n = 70$ (89%). Нами предположено, что набор ЭХ может обладать более высокой перекрестной реактивностью с проинсулином и/или Сп, поэтому значения больше, а также возможно влияние повышенного уровня АТ-И или АТ-рИ. Данное предположение подтверждено выявлением более высокой силы корреляции между уровнем И-ЭХ и уровнем как проинсулина ($r = 0,750$, $p < 0,001$, $n = 62$), так и Сп ($r = 0,913$, $p < 0,001$, $n = 79$), по сравнению с аналогичными показателями и уровнем И-ХМ: проинсулин $r = 0,569$, $p < 0,001$, $n = 62$ и Сп $r = 0,868$, $p < 0,001$, $n = 79$.

В группе пациентов с более высоким уровнем И-ХМ повышение АТ-И не выявлено, и только у 2 пациентов отмечено повышение АТ-рИ. В группе пациентов с более высоким И-ЭХ повышение АТ-И отмечено у 3 пациентов, а АТ-рИ – у 9 пациентов. Таким образом, значимого отличия частоты повышения АТ-И ($p = 0,769$) и АТ-рИ ($p = 0,801$) в этих группах не выявлено.

Определение аналогов инсулина методами хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

Клиническая характеристика обследованных лиц

АИ (сверх-)/длительного действия. В группу 2а включен 51 пациент с СД1, из них 26 пациентов получали гларгин, 8 – детемир, 17 – деглудек. Медиана длительности заболевания составила 19 лет (диапазон от 1,7 до 58 лет). Количество женщин и мужчин было 35 и 16 соответственно; возраст обследуемых – 36 [28; 54] лет.

Инсулин ультракороткий, вводимый с помощью помпы (инсулин аспарт). В группу 2b включено 13 пациентов с СД1. Медиана длительности заболевания составила 17 лет (диапазон от 4 до 32 лет). Количество женщин и мужчин было 11 и 2 соответственно, возраст обследуемых – 25 [20; 29] лет.

Инсулин (ультра-)/короткий на ТИГ. В группу 2с включено 20 пациентов с подозрением на НН, из них 5 пациентам вводился актрапид; 5 – аспарт; 5 – лизпро; 5 – глулизин. Всего

проанализировано 66 образцов крови от пациентов, которым вводили АИ⁵⁵. Количество женщин и мужчин было 17 и 3 соответственно; возраст обследуемых – 36 [27; 44] лет.

Результаты исследования

АИ (сверх-)/длительного действия. В группе 2а уровень И по данным метода ХМ (35,90 [15,50; 146,10]; (6,50, 300,00)) значимо отличался от показателя по данным метода ЭХ (0,85 [0,20; 3,00], (0,10, 7,70)), $p < 0,001$. При разделении пациентов на группы в соответствии с принимаемым препаратом также получены значимые отличия (**Таблица 24**).

Таблица 24 – Показатели инсулина, определенные методами хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции в группе 2а

Пациенты	И-ЭХ, мкЕд/мл	И-ХМ, мкЕд/мл	p*
Все пациенты (n = 51)	0,9 [0,2; 3,0]	35,9 [15,5; 146,1]	< 0,001
Гларгин (n = 26)	3,0 [1,5; 4,6]	16,7 [13,2; 25,4]	< 0,001
Детемир (n = 8)	0,2 [0,2; 0,9]	129,0 [56,7; 179,6]	0,001
Деглудек (n = 17)	0,2 [0,2; 0,3]	136,4 [85,1; 183,1]	< 0,001
И-ЭХ– инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; n – число пациентов * U-критерий Манна – Уитни. Пороговый $p_0 = 0,013$ (после применения поправки Бонферрони: 4 сравнения)			

Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик методов определения АИ (сверх-)/длительного действия при помощи методов ХМ и ЭХ в образцах крови пациентов с СД1 указаны в **Таблице 25**. Показатели чувствительности методов ХМ и ЭХ представлены в **Таблице 26**.

⁵⁵ В ходе ТИГ подразумевается введение раствора декстрозы и досрочное прекращение теста при тяжелой гипогликемии. По этой причине не все образцы крови были получены.

Таблица 25 – Кросс-табуляции частот для расчета чувствительности метода детекции аналогов инсулина (сверх-)/длительного действия при помощи методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

Параметр	ХМ	ЭХ
Аналоги инсулина (сверх-)/длительного действия		
Гиперинсулинемия	51 ИП	12 ИП
Гипоинсулинемия	0 ЛО	39 ЛО
Гларгин		
Гиперинсулинемия	26 ИП	12 ИП
Гипоинсулинемия	0 ЛО	14 ЛО
Детемир		
Гиперинсулинемия	8 ИП	0 ИП
Гипоинсулинемия	0 ЛО	8 ЛО
Деглудек		
Гиперинсулинемия	17 ИП	0 ИП
Гипоинсулинемия	0 ЛО	17 ЛО
ИП – истинно положительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ЭХ – электрохемилюминесценция		

Таблица 26 – Чувствительность метода детекции аналогов инсулина (сверх-)/длительного действия при помощи методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

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

Согласно полученным результатам, чувствительность детекции АИ (сверх-)/длительного действия методом ХМ значительно превышала аналогичный показатель для метода ЭХ. Принимая во внимание то, что в отличие от детемира и деглудека, для которых чувствительность метода ЭХ составляла 0%, инсулин гларгин выявлен данным методом в 46% случаев, мы провели дополнительный анализ (**Таблица 27**) и сравнении пациентов, получавших гларгин, с ИП и ЛО результатом 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.

Таблица 27 – Сравнительный анализ особенностей пациентов, получающих гларгин, с истинно положительным и ложноотрицательным результатами, по данным метода электрохемилюминесценции

Показатель	ИП	ЛО	p
	n = 12	n = 14	
Доза инсулина, Ед	15 [12; 25]	16 [13; 26]	0,885*
Время введения инсулина до забора крови, ч	11 [11; 11]	11 [11; 11]	0,773*
Длительность СД1, лет	22 [12; 30]	20 [14; 28]	0,817*
Число пациентов, получающих гларгин в концентрации 300 Ед/мл (n; %)	6; 50	6; 43	0,716**
СД1 – сахарный диабет 1 типа; ИП – истинно положительный; ЛО – ложноотрицательный * U-критерий Манна – Уитни. ** Тест хи-квадрат. Пороговый $p_0 = 0,013$ после применения поправки Бонферрони: 4 сравнения			

Инсулин ультракороткий, вводимый с помощью помпы (инсулин аспарт). В группе 2b по данным исследования, выполненного методом ХМ, уровень инсулина превышал 3 мкЕд/мл в 100% случаев. По данным исследования, выполненного методом ЭХ, в 100% случаев определялся сниженный уровень инсулина (менее 3 мкЕд/мл). Уровень инсулина по данным метода ХМ (18,00 [9,60; 19,50]; (5,70, 32,90)) значимо отличался от показателя по данным метода ЭХ (0,20 [0,20; 0,20], (0,20, 0,60)), $p = 0,001$. Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик методов определения АИ ультракороткого действия с помощью помпы (инсулин аспарт) при помощи методов ХМ и ЭХ в образцах крови пациентов с СД1 указаны в **Таблице 28**.

Таблица 28 – Результаты анализа уровня инсулина методами хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции и кросс-табуляция частот для расчета чувствительности метода в группе 2b

Параметр	ЭХ	ХМ	p*
Уровень определяемого инсулина, мкЕд/мл	0,2 [0,2; 0,2]	18,0 [9,6; 19,5]	0,001
Гиперинсулинемия	0 ИП	13 ИП	-
Гипоинсулинемия	13 ЛО	0 ЛО	
ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ЭХ – электрохемилюминесценция; ИП – истинно положительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат * U-критерий Манна – Уитни. Пороговый p = 0,05			

Чувствительность выявления инсулина аспарт методом ХМ составила 100%, 95% ДИ [75%; 100%] и значимо отличалась при сравнении с аналогичным показателем метода ЭХ (0%, 95% ДИ [0%; 25%]), $p < 0,001$.

Инсулин (ультра-)/короткий на ТИГ. У всех пациентов на фоне ТИГ зафиксирована гипогликемия как минимум в одной точке. Наличие НН подтверждено у 8 (40%) пациентов. Результаты обследования пациентов группы 2с, а также пример представлены на **Рисунке 7** и в **Таблице 29**.

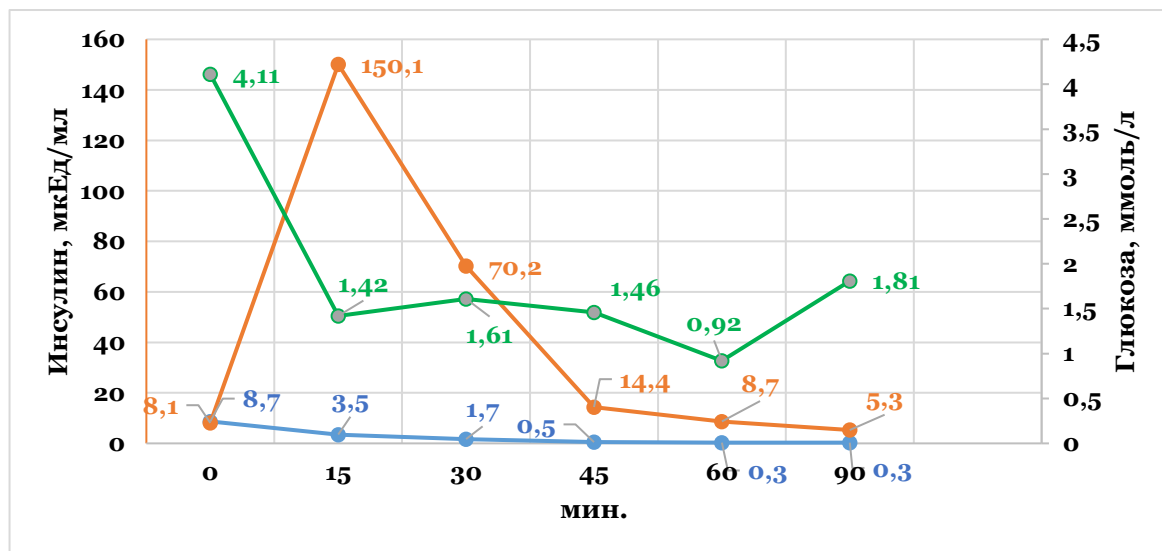


Рисунок 7 – Показатели инсулина, определенные методами ХМ (оранжевая линия) и ЭХ (синяя линия), глюкозы (зеленая линия) в образцах крови у пациента из группы 2с на фоне внутривенного введения инсулина аспарт

Таблица 29 – Результаты обследования пациентов в ходе теста с инсулиновой гипогликемией (группа 2с)

Препарат инсулина	И-ЭХ, мкЕд/мл*	И-ХМ, мкЕд/мл*	p**	ЭХ: гиперинсулинемия, n (%)	ХМ: гиперинсулинемия, n (%)
Актрапид, n = 15	14,64 [9,80; 200,30], (4,49, 284,0)	13,80 [10,20; 158,10], (4,50, 265,0)	0,934	15 (100)	15 (100)
Аспарт, n = 25	0,90 [0,40; 2,40], (0,20, 3,50)	35,80 [8,70; 113,20], (4,30, 175,20)	< 0,001	2 (8)***	25 (100)
Лизпро, n = 20	1,21 [0,75; 1,75], (0,10, 12,67)	61,50 [48,80; 179,0], (25,60, 350,0)	< 0,001	3 (16)****	20 (100)
Глулизин, n = 21	1,35 [1,0; 2,00], (0,70, 11,06)	10,40 [2,40; 26,00], (1,0, 46,70)	< 0,001	2 (10)****	12 (57)*****
<p>И-ЭХ– инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ЭХ – электрохемилюминесценция; n – число образцов на фоне гипогликемии</p> <p>* Me [Q1; Q3], (min, max)</p> <p>** U-критерий Манна-Уитни. Пороговый $p_0 = 0,013$ после применения поправки Бонферрони: 4 сравнения.</p> <p>*** 2 пациента; **** 1 пациент; ***** 5 пациентов</p>					

Согласно полученным результатам, при введении ЧИ Актрапид на фоне гипогликемии методом ЭХ в 100% случаев определялась гиперинсулинемия. Однако гиперинсулинемия по данным метода ЭХ на фоне гипогликемии определялась и в некоторых образцах после введения АИ, а именно наблюдалось у 2 пациентов после введения препарата аспарт, у одного после введения лизпро и у одного после введения глулизина (20%) (**Таблица 30**). В этой связи предположено, что возможная причина данных отклонений – наличие у этих пациентов инсулинорезистентности. И действительно, у больных, которым вводились лизпро и глулизин, отмечалась инсулинорезистентность при исследовании инсулина и глюкозы после ночного голодания (на основании показателя HOMA-IR): 4,93 и 2,99 соответственно. При этом чем больше инсулинорезистентность, тем дольше сохранялась гиперинсулинемия по данным метода ЭХ. В то же время у пациентов, которым вводился аспарт, показатель HOMA-IR соответствовал референсным значениям, хотя у них гиперинсулинемия была минимальной и только на 15-й минуте теста. У всех прочих участников группы 2с данных за инсулинорезистентность также не получено ($HOMA-IR < 2,7$).

Таблица 30 – Результаты обследования пациентов из группы 2с с гиперинсулинемией на фоне гипогликемии по данным метода электрохемилюминесценции

№ пациента	Препарат инсулина в ходе ТИГ	И-ЭХ (мкЕд/мл) / И-ХМ (мкЕд/мл) / глюкоза (ммоль/л) в ходе ТИГ					И-ЭХ, мкЕд/мл, 0 мин.	Глюкоза, ммоль/л, 0 мин.	НОМА-IR
		15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.			
1	Лизпро	20,99/300,00/4,09	12,67 /214,60/2,83	8,90 /155,00/2,68	3,85 /45,8/2,49	2,56/20,5/4,3	28,74	5,29	6,76
2	Глулизин	11,06 /46,70/2,75	4,69 /20,40/1,71	1,90/10,40/2,27	1,73/2,80/2,31	1,35/2,1/2,2	13,49	4,99	2,99
3	Аспарт	3,10 /175,20/2,10	1,80/88,20/1,90	0,60/24,40/1,84	0,40/6,07/2,16	0,30/4,30/2,20	3,85	4,51	< 2,7
4	Аспарт	3,50 /150,10/1,42	1,70/70,2/1,61	0,50/14,40/1,46	0,30/8,70/0,92	0,30/5,30/1,81	5,11	4,32	< 2,7

ТИГ – тест с инсулиновой гипогликемией; И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; НОМА – Homeostasis model assessment of insulin resistance

Полужирным выделены показатели И-ЭХ ≥ 3 мкЕд/мл на фоне гипогликемии

Обращало на себя внимание то, что у пациента, которому был введен глутизин, начиная с 60-й минуты гиперинсулинемия на фоне гипогликемии не определялась. Учитывая это, проанализированы все пациенты ($n = 5$), которым вводился данный препарат (**Таблица 31**).

Таблица 31 – Результаты теста с инсулиновой гипогликемией с введением глутизина

№ пациента	И-ЭХ (мкЕд/мл) / И-ХМ (мкЕд/мл) / глюкоза (ммоль/л) в ходе ТИГ				
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	90 мин.
1	11,06 / 46,7 / 2,75	4,69 / 20,4 / 1,71	1,9 / 10,4 / 2,27	1,73 / 2,8 / 2,8	1,35 / 2,1 / 2,1
2	2,1 / 17 / 2,4	2,2 / 29 / 2,6	2,3 / 36 / 2,7	1 / 2,9 / 2,9	0,90 / 1,7 / 2,4
3	0,9 / 14 / 3,3	1 / 15 / 2,8	1,1 / 18 / 2,2	1,2 / 1 / 2,3	1,30 / 1,7 / 2,5
4	0,70 / 19,0 / 1,9	0,80 / 26,0 / 1,8	0,90 / 29,0 / 2,2	1,0 / 2,8 / 2,0	1,10 / 1,8 / 2,3
5	1,60 / 18,0 / 3,4	1,70 / 22,0 / 3,1	1,80 / 27,0 / 2,9	1,9 / 2,4 / 2,7	2,00 / 1,5 / 2,4
И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах Полужирным выделены показатели И-ХМ < 3 мкЕд/мл на фоне гипогликемии					

При анализе всех пациентов, которым вводился глутизин, начиная с 60-й минуты, гиперинсулинемия на фоне гипогликемии также не определялась.

Таким образом, согласно результатам обследования групп 2а–2с, наличие гиперинсулинемии (до 12,67 мкЕд/мл) по данным метода ЭХ определялось после введения АИ в 15% случаев (образцов): гларгин ($n = 12$), аспарт ($n = 2$), лизпро ($n = 3$) и глутизин ($n = 2$).

Чувствительность метода ХМ в выявлении АИ составила 93%, 95% ДИ [87%; 97%], метода ЭХ – 15%, 95% ДИ [9%; 22%], $p < 0,001$. Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик метода определения АИ при помощи методов ХМ и ЭХ в образцах крови пациентов с СД и без СД указаны в **Таблице 32**.

Таблица 32 – Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик метода определения аналогов инсулина при помощи методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции

Параметр	ХМ	ЭХ	Всего образцов
Гиперинсулинемия	121 ИП	19 ИП	140
Гипоинсулинемия	9 ЛО	111 ЛО	120
Всего образцов	130	130	260
ЭХ – электрохемилюминесценция; ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах; ИП – истинно положительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат			

Разработка метода диагностики искусственной гипогликемии вследствие введения аналогов инсулина и его валидация

Результаты исследования с клинической характеристикой пациентов

Для определения критерия, устанавливающего факт введения АИ, предположено, что соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ может являться наиболее подходящим для этого. Для подтверждения этой гипотезы мы провели сначала оценку гиперинсулинемических⁵⁶ показателей И-ХМ на фоне гипогликемии у пациентов группы 2с (57 образцов; группа 2с₁), которым вводились ультракороткие АИ (46,00 [17,00; 100,60], (4,30, 350,00) мкЕд/мл), и соответствующих им показателей И-ЭХ (1,20 [0,60; 2,10], (0,10, 12,67) мкЕд/мл). После этого мы оценили у данных пациентов соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ, которое составило 39,50 [17,42; 50,30], (2,22, 1113,33). В группу 2с₁ включено 15 пациентов (13 женщин и 2 мужчины); возраст пациентов составил 35 [30; 43] лет.

Поскольку в клинической практике для диагностики Арг/АИ в первую очередь рассматриваются пациенты с гипоинсулинемическими⁵⁷ показателями И-ЭХ, мы в качестве группы контроля проанализировали пациентов с гипоинсулинемическим И-ЭХ, которым не вводились АИ (группа 1b). В этой группе соотношение И-ХМ к И-ЭХ составило 0,84 [0,76; 1,00], (0,50, 1,00) и значимо отличалось от соответствующего показателя группы 2с₁ ($p < 0,001$). Далее мы провели ROC-анализ для выявления диагностически значимого показателя соотношения И-ХМ к И-ЭХ, при котором введение АИ не вызывает сомнений, оно было $\geq 2,2$. Чувствительность и специфичность в данной отрезной точке были 100%, 95% ДИ (92%; 100%) и 100%, 95% ДИ (70%; 100%) соответственно; площадь под ROC-кривой составила 100%, 95% ДИ (100%; 100%) (стандартная ошибка $< 0,001$, $p < 0,001$). Таким образом, качество модели является отличным.

Полученный нами критерий 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 расчеты с включением образцов пациентов группы 2а на фоне нормогликемии. У данных пациентов соотношение показателей И-ХМ к И-ЭХ составило 76,0 [6,20; 522,50], (2,49, 1441,0). После объединения с группой 2с₁ (108 образцов; группа 3) показатели И-ХМ составили

⁵⁶ В исследовании 2 показано, что гипоинсулинемия при определении И-ХМ неинформативна и требует проведения ВЭЖХ-МС/МС.

⁵⁷ В исследовании 1 показано, что гиперинсулинемия при определении И-ЭХ неинформативна и требует проведения ВЭЖХ-МС/МС.

44,85 [15,85; 128,15], (4,3, 350,0) 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, 1441,0). В группу 3 включено 66 пациентов (48 женщин и 18 мужчин); возраст пациентов составил 36 [28; 51] лет. Далее мы провели ROC-анализ с включением пациентов сравнительной группы 1b для выявления диагностически значимого показателя соотношения И-ХМ к И-ЭХ, при котором введение АИ не вызывает сомнений, и которое также составило $\geq 2,2$. Чувствительность и специфичность в данной отрезной точке были 100%, 95% ДИ (96%; 100%) и 100%, 95% ДИ (70%; 100%) соответственно; площадь под ROC-кривой составила 100%, 95% ДИ (100%; 100%) (стандартная ошибка $< 0,001$, $p < 0,001$). Таким образом, качество модели является отличным.

При применении разработанного метода выявления АИ с помощью соотношения И-ХМ к И-ЭХ (пороговое значение $\geq 2,2$) идентифицировано наличие экзогенного инсулина в образцах крови пациентов группы 1a в 44% случаев ($n = 4^{58}$, группа 1a₁), соотношение И-ХМ к И-ЭХ составило 38,77 [33,14; 107,68], (29,61, 174,5). В группу 1a₁ включено 4 пациента (3 женщины и 1 мужчина); возраст пациентов составил 34 [32; 35] лет. У прочих участников группы 1a ($n = 5$, группа 1a₂⁵⁹) соотношение И-ХМ к И-ЭХ было $< 2,2$ и составило 0,79 [0,73; 0,96], (0,71, 0,97). В группу 1a₂ включено 5 пациентов (4 женщины и 1 мужчина); возраст пациентов составил 42 [36; 44] года. ЛП результат не получен ни у одного пациента из группы 1b, соотношение И-ХМ к И-ЭХ также было менее 2,2. Показатели инсулина и Сп в группах 1a и 1b представлены в **Таблицах 33 и 34**.

Таблица 33 – Результаты обследования пациентов с искусственной гипогликемией

№ пациента	Глюкоза, ммоль/л	И-ЭХ, мкЕд/мл	И-ХМ, мкЕд/мл	С-пептид, нг/мл	Соотношение И-ХМ к И-ЭХ	НОМА-IR
1	1,5	1,52	45	0,9	29,6	0,85
2	1,86	2,2	89,90	1,18	40,9	3,15
3	2,7	1,8	66	0,5	36,7	1,6
4	2,53	0,2	34,9	0,22	174,5	2,3
И-ЭХ– инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах						

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов № 1 и № 2 с Арг не произошло супрессии Сп менее 0,6 нг/мл. Мы предположили, что это может быть обусловлено наличием

⁵⁸ Три случая описаны нами в журналах: № 1 – в Clinical Medicine Insights: Case Reports [614], № 2 – в Clin Diabetes Endocrinol [615] и № 3 – «Сахарный диабет» [616]). Один случай (№ 4) описан в сборнике тезисов [617].

⁵⁹ Пациенты группы 1a₂ направлены далее на генетическое исследование.

у данных больных инсулинорезистентности. Был проведен анализ показателя инсулинорезистентности (НОМА-IR) после ночного голодания у пациентов группы 1a1. Повышенный уровень выявлен у пациента № 2 (НОМА-IR = 3,15), тогда как у остальных пациентов данный показатель соответствовал референсным значениям.

Таблица 34 – Показатели инсулина, С-пептида и соотношения инсулина, определенного методом электрохемилюминесценции к инсулину, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах в группах 1a1, 1a2 и 1b

Группы	И-ЭХ, мкЕд/мл	И-ХМ, мкЕд/мл	С-пептид, нг/мл	Соотношение И-ХМ к И-ЭХ
Группа 1a1, n = 4	1,66 [0,86; 2,0], (0,2, 2,2)	55,5 [39,95; 77,95], (34,9, 89,9)	0,7 [0,36; 1,04], (0,22, 1,18)	38,77 [33,14; 107,68], (29,61, 174,5)
Группа 1a2, n = 5	1,12 [1,03; 1,46], (0,92, 1,5)	0,9 [0,8; 1,1], (0,8, 1,4)	0,44 [0,37; 0,47], (0,21, 0,56)	0,79 [0,73; 0,96], (0,71, 0,97)
Группа 1b, n = 11	0,84 [0,59; 1,57], (0,2, 2,1)	0,8 [0,47; 1,6], (0,1, 1,6)	0,34 [0,3; 0,4], (0,09, 0,55)	0,80 [0,71; 0,84], (0,5, 1,0)
АрГ – искусственная гипогликемия; И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; n – число образцов на фоне гипогликемии				

Для расчета операционных характеристик метода диагностики АрГ/АИ с помощью соотношения И-ХМ к И-ЭХ (пороговое значение $\geq 2,2$) по итогам всех вышеперечисленных исследований были сформированы новые группы пациентов с НДГ: пациенты, которые/м вводили инсулин (группы 2с за исключением пациентов, которым вводили актрапид (66 образцов) и группа 1a1 (n = 4)) и пациенты с гипoinsулинемической НДГ, которые не вводили инсулин (группа 1b (n = 11))⁶⁰. Составлена таблица кросс-табуляции частот (**Таблица 35**).

⁶⁰ Группа 1a2 исключена, поскольку диагноз не был установлен.

Таблица 35 – Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик метода диагностики АрГ/АИ с помощью соотношения инсулина, определенного методом электрохемилюминесценции к инсулину, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах

Результат определения соотношения И-ХМ к И-ЭХ	Вводили АИ (Группа 2с (n = 66) + 1a ₁ (n = 4))	Не вводили АИ (Группа 1b (n = 11))
Обнаружены АИ	63 ИП	0 ЛП
Не обнаружены АИ	7 ЛО	11 ИО
И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; АИ – аналоги инсулина; ИП – истинно положительный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат; ИО – истинно отрицательный результат; n – число образцов на фоне гипогликемии		

Показатели Se, Sp, PPV, NPV и Ac метода диагностики АрГ/АИ представлены в **Таблице 36**.

Таблица 36 – Операционные характеристики метода диагностики АрГ/АИ с помощью соотношения инсулина, определенного методом электрохемилюминесценции к инсулину, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах (пороговое значение $\geq 2,2$)

Операционные характеристики	Соотношение И-ХМ к И-ЭХ
Ac, 95% ДИ	91%, [83%; 96%]
Se, 95% ДИ	90%, [80%; 96%]
Sp, 95% ДИ	100%, [72%; 100%]
PPV, 95% ДИ	100%, [95%; 100%]
NPV, 95% ДИ	61%, [36%; 83%]
И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции; И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – прогностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; Ac – точность	

3.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома

Клиническая характеристика всех обследованных лиц

Всего обследовано 475 пациентов: 376 пациентов с подозрением на НДГ, 49 пациентов с другими АИЗ, 50 здоровых участников.

Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома по стандартным критериям

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включено 376 пациентов с подозрением на НДГ, возраст обследуемых – 45 [35; 57], (18, 93) лет, из них 274 женщины (73%).

Результаты

Пациентам с подозрением на НДГ проведена проба с голоданием. Согласно полученным результатам, у 117 (31%) пациентов диагностирована нормогликемия (группа 1), у 206 (55%) пациентов – гиперинсулинемическая гипогликемия (группа 2), у 53 (14%) – гипоинсулинемическая гипогликемия (исключены из исследования).

По результатам ПГ пациентам с гиперинсулинемической гипогликемией проведено визуализирующее исследование с целью поиска инсулиномы и исключена АрГ (n = 9). Инсулинома диагностирована у 166 (81%) пациентов – группа 2а: возраст обследуемых – 46 [36; 57], (19, 78) лет, из них 119 женщины (74%). У остальных диагностирована НДГ другого генеза (n = 31; группа 2б).

Всем пациентам групп 1 и 2 (за исключением 9 пациентов с АрГ) исследовались АТ-И. Результаты исследования представлены в **Таблице 37**.

Таблица 37 – Результаты исследования антител к инсулину в группах пациентов с нормогликемией (группа 1) и с гиперинсулинемической гипогликемией (группа 2)

Параметр	Группа 1 n = 117	Группа 2 n = 197	Всего n = 314
Повышение АТ-И n (%)	23 (20)	10 (5)	33 (11)
АТ-И – антитела к инсулину			

Всем пациентам с повышенными АТ-И выполнен ТСП. Гипогликемия зарегистрирована в 11 случаях (n = 6 из группы 2б и n = 5 из группы 1), на основании чего у пациентов данной когорты диагностирован ИАС. С учетом данных литературы о низкой чувствительности ТСП в диагностике ППГ, пациентам с отрицательным ТСП проведен пПГТТ. Гипогликемия зарегистрирована в 16 случаях, из них у 15 пациентов из группы 1, в результате чего у пациентов данной когорты диагностирован ИАС, и у одного пациента с инсулиномой. Таким образом, в результате проведенных исследований диагностировано 26 случаев ИАС (группа 3). Схема исследования на этапе диагностики ИАС представлена на **Рисунке 8**.

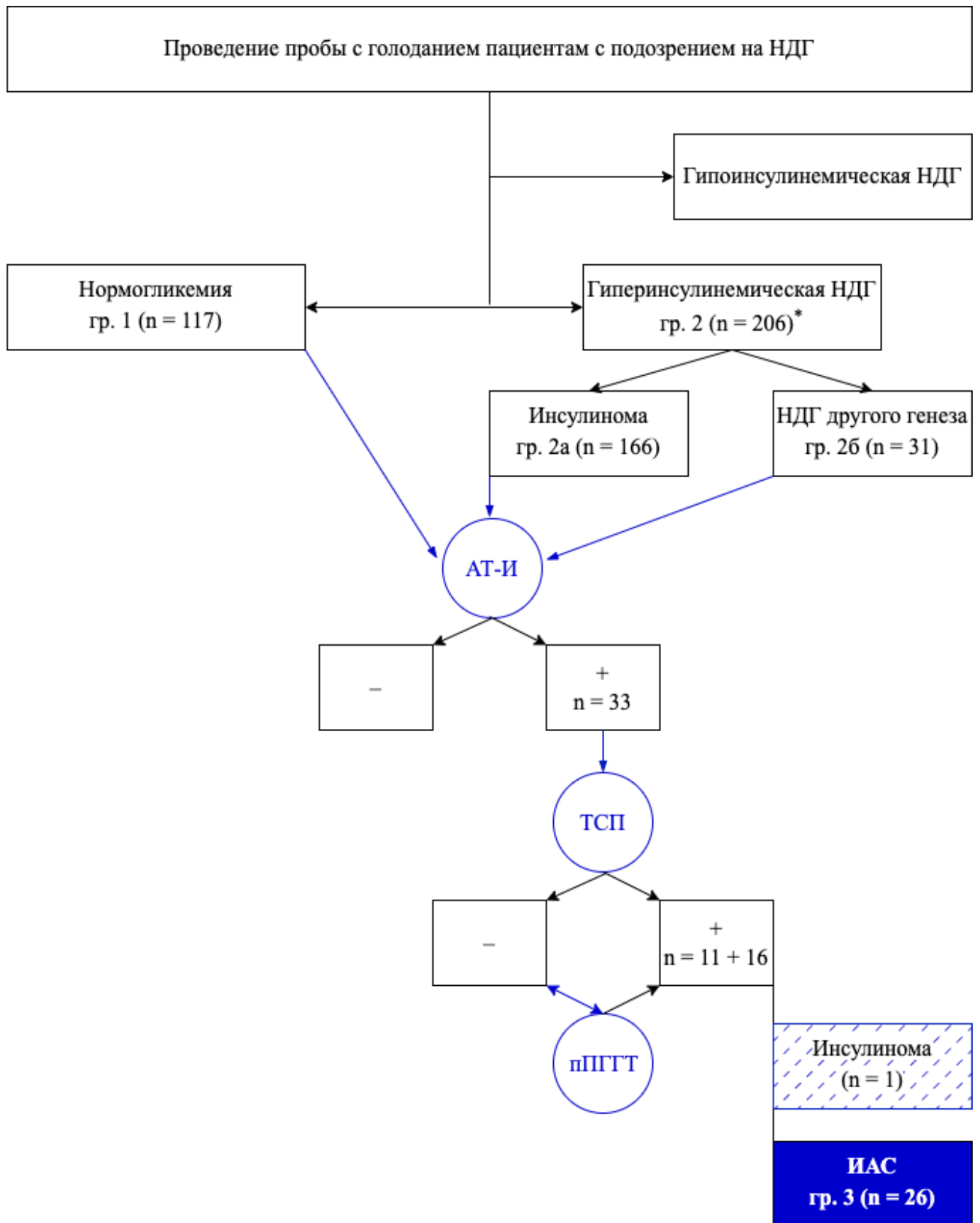


Рисунок 8 – Схема исследования на этапе диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома.

* Девять пациентов с АрГ не были включены в следующие этапы исследования

Клинико-лабораторные особенности инсулинового аутоиммунного синдрома***Клиническая характеристика обследованных лиц***

В группе пациентов с ИАС (группа 3) возраст обследуемых – 60 [55; 67], (27, 72) лет, из них 21 женщина (81%).

Результаты

Подробная характеристика пациентов с ИАС представлена в **Таблице 38**.

Таблица 38 – Характеристика пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом (n = 26)

№ пациента																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Пол																									
Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Ж	М	Ж	М	М
Возраст манифестации ИАС, лет																									
46	55	52	67	70	27	62	60	66	65	71	34	59	37	57	61	30	71	56	20*	57	70	68	64	59	67
Инсулин***, мкЕд/мл																									
330,7	1000	597,2	1000	749,6	238,2	1000	1000	1000	345,1	1000	186,3	143,1	1000	1000	272,3	937	165,5	1000	251,6	1000	627,8	1000	795,9	256	1000
Сп***, нг/мл																									
5,0	11,8	4,0	7,7	7,3	3,2	5,1	15,2	11,8	5,1	23,3	4,15	4,91	12,5	4,01	3,6	11,7	4,4	13,5	3,5	4,7	6,3	5,31	4,8	8,1	7,6
И/Сп (инсулин в мкЕд/мл, С-пептид в нг/мл)***																									
66,1	84,7	148,6	129,9	102,7	74,4	196,1	65,8	84,7	67,7	42,9	44,9	29,1	80,0	249,4	75,6	80,1	37,6	74,1	57,2	212,8	99,7	188,3	165,8	31,6	131,6
И/С-п (инсулин и С-пептид в пмоль/л)***																									
1,4	1,8	3,1	2,7	2,1	1,6	4,1	1,4	1,8	1,4	0,9	0,9	0,6	1,7	5,2	1,6	1,7	0,8	1,5	1,5	4,4	2,1	3,9	3,5	0,7	2,7
АТ-И***, Ед/мл (РИ ≤ 10)																									
102,4	51	49,5	175,9	100	52	28,9	53	169,3	62	52,1	57,9	50	29	100	41,2	52,3	111	130,6	39	38,56	21,33	58,3	38,2	42,6	33,6
Гемобластоз																									
нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да**	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	Нет	нет	нет	нет

Предполагаемый триггер развития ИАС																									
Тиоктовая кислота	Тиоктовая кислота	Индапамид	Тиоктовая кислота	Каптоприл	Тиоктовая кислота	Клопидогрел	Гликлазид	Каптоприл	Тиоктовая кислота	Тиоктовая кислота	Тиоктовая кислота	'	Пиритинол	Тиоктовая кислота	Эзомерпазол	Метамизол натрия	Метамизол натрия	Нимесулид	Вортиоксетин	Индапамид	Тиоктовая кислота	Каптоприл	Тиоктовая кислота	Метамизол натрия	Метамизол натрия
Гипогликемия: постпрандиальная (ПП)/постабсорбтивная (ПА)																									
ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП+ПА	ПП+ПА	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП+ПА	ПП+ПА	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП	ПП+ПА	ПП	ПП+ПА	ПП
Терапия ИАС																									
Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Лечение гемобластоза	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия	Диетотерапия
Сопутствующие аутоиммунные заболевания																									
Миастения гравис	БА	'	'	АИТ	'	'	АИТ	АИТ	Склеродермия	Аутоиммунный гепатит	АИТ	АИТ	Миастения гравис	Ревматоидный артрит	АИТ, РА, синдром мальабсорбции	АИТ	АИТ	Целиакия	Атопический дерматит, БА	Болезнь Грейвса	Неспецифический язвенный колит	'	АИТ	'	'
<p>Ж – женский пол, М – мужской пол, ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром, И/Сп – соотношение инсулина к С-пептиду, Сп – С-пептид, РИ – референсный интервал, АТ-И – антитела к инсулину, АИТ – аутоиммунный тиреодит, РА – ревматоидный артрит, БА – бронхиальная астма</p> <p>* Впервые обследован в 58 лет.</p> <p>** Тлеющая множественная миелома, протекающая с секрецией G λ I стадия по Durie-Salmon, II стадия по ISS, ультравысокий риск.</p> <p>*** Показатели при заборе крови после ночного голодания.</p>																									

Показатели АТ-И, инсулина, Сп и соотношения инсулина к Сп (И/Сп) после ночного голодания в группе пациентов с ИАС представлены в **Таблице 39**.

Таблица 39 – Показатели антител к инсулину, инсулина, С-пептида и соотношения инсулина к С-пептиду после ночного голодания у пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом

Параметры	АТ-И, Ед/мл	И, мкЕд/мл	Сп, нг/мл	И/Сп, мкЕд/нг
Показатели*	52,1 [39,0; 100,0], (21,3, 175,9)	866,5 [272,3; 1000,0], (143,1, 1000,0)	5,2 [4,4; 11,7], (3,2, 23,3)	80,0 [66,1; 131,6], (29,1, 249,4)
АТ-И – антитела к инсулину; И – инсулин; Сп – С-пептид * Ме [Q1; Q3], (min, max)				

При анализе принимаемых лекарственных препаратов установлено, что за исключением одного пациента с диагностированным гемобластозом все пациенты с ИАС принимали те или иные медикаменты, содержащие в своей структуре сульфгидрильную группу (96%, n = 25)⁶¹. Подробно препараты и частота их использования представлены в **Таблице 40**.

Таблица 40 – Серосодержащие лекарственные препараты, индуцировавшие развитие инсулинового аутоиммунного синдрома у пациентов без гемобласто́за

Препарат	n (%)
Тиоктовая кислота	10 (40)
Метамизол натрия	4 (16)
Каптоприл	3 (12)
Индапамид	2 (8)
Гликлазид	1 (4)
Эзомепразол	1 (4)
Клопидогрел	1 (4)
Пиритинол	1 (4)
Нимесулид	1 (4)
Вортиоксетин	1 (4)

У всех пациентов с ИАС диагностирована ППГ, при этом у основного числа пациентов (77%, n = 20) развитие гипогликемии отмечалось исключительно после ТН, однако в ряде случаев (23%, n = 6) триггером могло быть и голодание.

⁶¹ Со всеми пациентами была проведена разъяснительная беседа о принципах профилактики и купирования гипогликемий, рекомендовано отменить препараты, спровоцировавшие развитие заболевания; пациент с гемобластозом направлен на лечение основного заболевания.

У 73% больных ($n = 19$) отмечалось сочетание ИАС с другими АИЗ, и у некоторых встречалась их комбинация. Всего выявлено 22 АИЗ со следующими частотами у 26 пациентов: аутоиммунные тиреопатии (38 %, $n = 10$), аутоиммунные гастроэнтерологические заболевания (15%, $n = 4$: аутоиммунный гепатит – $n = 1$, целиакия – $n = 1$, синдром мальабсорбции – $n = 1$, неспецифический язвенный колит – $n = 1$), миастения гравис (8%, $n = 2$), БА (8%, $n = 2$), АИЗ кожи (8%, $n = 2$: склеродермия – $n = 1$, атопический дерматит – $n = 1$), РА (8%, $n = 2$).

Эффективность тестов с нагрузкой в диагностике инсулинового аутоиммунного синдрома

Клиническая характеристика обследованных лиц и результаты

С целью определения эффективности ТСП и пПГТТ в диагностике ИАС, дополнительно пациентам с ИАС проведен пПГТТ, если этого не было сделано на этапе диагностики. Поэтапно ТН также проведены пациентам без ИАС – с инсулиновой ($n = 30$; женщин – 24 (80%), возраст – 57 [50; 64], (34, 73) лет). Кросс-табуляции частот для расчета операционных характеристик ТСП и пПГТТ по отношению к заключительному диагнозу ИАС представлены в **Таблицах 41 и 42**.

Таблица 41 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов теста со смешанной пищи

		ИАС	Инсулинома	
ТСП	ППГ выявлена	11	3	14
	ППГ не выявлена	15	27	42
Всего		26	30	56
ТСП – тест со смешанной пищей; ППГ – постпрандиальная гипогликемия; ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром				

Таблица 42 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста

		ИАС	Инсулинома	
пПГТТ	ППГ выявлена	26	4	30
	ППГ не выявлена	0	26	26
Всего		26	30	56
пПГТТ – пероральный пролонгированный глюкозотолерантный тест; ППГ – постпрандиальная гипогликемия; ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром				

Операционные характеристики ТСП и пПГТТ при ИАС представлены в **Таблице 43**.

Таблица 43 – Операционные характеристики теста со смешанной пищей и пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста при инсулиновом аутоиммунном синдроме (n = 26)

Операционные характеристики	ТСП	пПГТТ
Чувствительность	42%, 95% ДИ [25%; 60%]	100%, 95% ДИ [87%; 100%]
Специфичность	90%, 95% ДИ [78%; 97%]	87%, 95% ДИ [69%; 96%]
PPV	79%, 95% ДИ [52%; 94%]	87%, 95% ДИ [69%; 96%]
NPV	64%, 95% ДИ [56%; 69%]	100%, 95% ДИ [88%; 100%]
Точность	68%, 95% ДИ [55%; 76%]	93%, 95% ДИ [83%; 98%]
ДИ – доверительный интервал; PPV – прогностическая ценность положительного результата, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; ТСП – тест со смешанной пищей; пПГТТ – пероральный пролонгированный глюкозотолерантный тест * Тест хи-квадрат и хи-квадрат с поправкой по Йейтсу. Пороговый $p_0 = 0,010$ (после применения поправки Бонферрони: 5 сравнений)		

При оценке согласованности заключительного диагноза и ТСП в диагностике ИАС индекс Карра составил 0,333 (0,108; 0,559), что соответствует удовлетворительному согласию. При оценке согласованности заключительного диагноза и пПГТТ в диагностике ИАС индекс Карра составил 0,858 (0,725; 0,991), что соответствует отличному согласию.

В ходе пПГТТ гипогликемия при ИАС развилась на 240-й [180; 270], (150, 300) минуте, а на ТСП – на 270-й [210; 300], (180, 300) минуте. У всех пациентов с ИАС в ходе как пПГТТ, так и ТСП гипогликемические эпизоды фиксировались однократно, в отличие от пациентов с инсулиномой, у которых возникший эпизод гипогликемии сохранялся до завершения теста (на 300-й минуте или ранее при возникновении нейрогликопенических симптомов).

Побочных эффектов пПГТТ и ТСП не выявлено ни в одном случае.

Новые критерии дифференциальной диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома и инсулиномы

Поскольку известно, что повышение АТ-И может встречаться и при других гипогликемических состояниях, в частности при инсулиноме, а проведение многочисленных провокационных тестов и визуализации инсулиномы для дифференциальной диагностики может быть затруднительно, с целью поиска других специфических маркеров ИАС, в данных группах пациентов проведен сравнительный анализ гормональных и иммунологических показателей (АТ-И, инсулина, Сп и соотношения И/Сп) при заборе крови после стандартного ночного голодания. Качество всех моделей для перечисленных показателей в дифференциальной диагностике ИАС и инсулиномы – отличное, для Сп – очень хорошее. Результаты исследования, в том числе ROC-анализ данных, представлены в **Таблице 44**.

Таблица 44 – Результаты гормональных и иммунологических исследований после ночного голодания групп 2а и 3

Группа 3 n = 26	Группа 2а ⁶² n = 166	p**	Диагностический порог	Se, 95% ДИ	Sp, 95% ДИ	PPV, 95% ДИ	NPV, 95% ДИ	Ac, 95% ДИ	AUC, 95% ДИ	Стандартная ошибка	p
АТ- И, Ед/мл*											
52,1 [39,0; 100,0], (21,3, 175,9)	2,7 [1,7; 3,8], (0,0, 16,0)	< 0,001	≥ 21,3	100% [87%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [87%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [100%; 100%]	0	–
Инсулин, мкЕд/мл*											
866,5 [272,3; 1000,0], (143,1, 1000,0)	20,6 [11,2; 33,4], (3,2, 164,1)	< 0,001	≥ 143,1	100% [87%; 100%]	99% [97%; 100%]	96% [81%; 100%]	99% [97%; 100%]	99% [97%; 100%]	100% [100%; 100%]	0	–
СП, нг/мл*											
5,2 [4,4; 11,7], (3,2, 23,3)	3,3 [2,2; 4,6], (0,9, 14,1)	< 0,001	≥ 4,0	88% [70%; 98%]	63% [55%; 71%]	27% [18%; 38%]	97% [92%; 99%]	67% [60%; 73%]	82% [75%; 89%]	0,035	< 0,001
И/СП*											
80,0 [66,1; 131,6], (29,1, 249,4)	6,1 [4,7; 8,3], (1,0, 22,0)	< 0,001	≥ 29,1	100% [87%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [87%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [98%; 100%]	100% [100%; 100%]	0	–
АТ – антитела; И – инсулин; СП – С-пептид; Se – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – area under the curve / площадь под кривой, ДИ – доверительный интервал; PPV – проностическая ценность положительного результата; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата; Ac – точность * Me [Q1; Q3], (min, max) ** U-критерий Манна – Уитни. Пороговый p ₀ = 0,013 (после применения поправки Бонферрони: 4 сравнения)											

⁶² Возраст обследуемых 46 [36; 57], (19, 78) лет, из них 119 женщины (74%).

Таким образом, диагностическими критериями, позволяющими дифференцировать ИАС от инсулиномы, 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 И/Сп $\geq 29,1$.

В литературе наиболее часто упоминается молярное соотношение И/Сп более 1 пмоль/л как диагностический критерий ИАС. Мы также пересчитали данное соотношение у нашей когорты пациентов: соотношение И/Сп более 1 в группе больных ИАС зафиксировано только в 21 случае (81%), а при инсулиноме – ни у одного пациента.

Повышение уровня АТ-И до 11,9 [10,6; 14,5], (10,5, 16,0) Ед/мл выявлено у 4 (2%) больных инсулиномой и у 3 (3%) больных с неподтвержденной НДГ. Новые критерии позволили бы исключить у этих пациентов ИАС и без проведения дополнительных тестов. Характеристика пациентов представлена в **Таблице 45**.

Таблица 45 – Характеристика пациентов с «сомнительным» инсулиновым аутоиммунным синдромом

№ пациента	Диагноз/состояние	Пол	Возраст	АТ-И ⁶³ , Ед/мл	И после ночного голодания, мкЕд/мл	Сп после ночного голодания, нг/мл	И/Сп после ночного голодания	Гипогликемия: ПП/ПА	Предполагаемый триггер развития ИАС
1	ИПО	ж	47	15,96	39,23	5,74	6,8	ПА	нет
2	ИПО	ж	42	10,52	9,1	6,56	1,4	ПА	нет
3	ИПО	м	69	13,1	3,7	2,3	1,6	ПА	нет
4	ИПО	м	33	10,64	5,84	1,43	4,1	ПП+ПА	нет
5	нет НДГ	ж	21	32,6	35,18	3,6	9,8	нет	нет
6	нет НДГ	ж	18	10,14	27,16	3,16	8,6	нет	нет
7	нет НДГ	ж	65	10,1	31,35	5,04	6,2	нет	да*
<p>ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома); НДГ – недиабетическая гипогликемия; ПП – постпрандиальная гипогликемия; ПА – постабсорбтивная гипогликемия; ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром; АТ-И – антитела к инсулину; И – инсулин; Сп – С-пептид</p> <p>* Каптоприл</p>									

⁶³ Через 12 месяцев у всех пациентов нормализовались АТ-И.

**Типирование генов системы Human Leukocyte Antigens II класса в диагностике
аутоиммунной гипогликемии**

Для проверки гипотезы об ассоциации ИАС и аллеля *DR4* при типировании генов *HLA* выполнен генетический анализ крови пациентам с ИАС (группа 3), АИЗ (группа 4) и здоровым участникам (группа 5). Клиническая характеристика пациентов с ИАС, АИЗ и здоровых участников, а также результаты типирования *HLA* представлены в **Таблице 46**.

Таблица 46 – 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 ₄₋₅ = p ₃₋₄ < 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 ₃₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,001
		5 (33)	8 (57)	16 (80)		p ₄₋₅ = 0,004

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 p₀ = 0,008 (после применения поправки Бонферрони: 6 гипотез)

Типирование генов *HLA* II класса также выполнено пациентам с «сомнительным» ИАС (см. Таблицу 45). Аллель *DR4* выявлен только в одном случае у пациента с инсулиномой (№ 3).

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 в группах 4 и 5 выполнено исследование АТ-И. Результаты исследования АТ-И в группах 3–5, а также поиск факторов, которые могут ассоциироваться с наличием аллеля *DR4* представлены в **Таблицах 47 и 48**.

Таблица 47 – Частота повышения антител к инсулину у пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом, аутоиммунными заболеваниями и у здоровых участников

Параметры	Группа 3 n = 26	Группа 4 n = 49			Группа 5 n = 50	p*
Повышение АТ-И n (%)	26 (100)	11 (22)			2 (4)	< 0,001 (p ₃₋₄ = p ₃₋₅ < 0,001)
		АИЗ ЩЖ n = 15	АНН n = 14	СД1 n = 20		
		2 (16)	2 (14)	7 (35)		
Уровень АТ-И, Ед/мл	52,1 [39,0; 100,0], (21,3, 175,9)	14,2 [12,2; 20,7], (10,3, 106,7)			10,14; 24,71	< 0,001 (p ₃₋₄ < 0,001)
		106,65; 54	17,71; 16,61	13,2 [11,6; 14,2], (10,3, 20,7)		
DR4 в сочетании с повышением АТ-И n (%)	26 (100)	6 (12)			0	< 0,001 (p ₃₋₄ = p ₃₋₅ < 0,001)
		1 (7)	1(7)	4(20)		

АТ-И – антитела к инсулину; АИЗ ЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы; АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; СД1 – сахарный диабет 1-го типа

* 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 p₀ = 0,008 (после применения поправки Бонферрони: 6 гипотез)

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

При выявлении повышенного уровня АТ-И в группах 4 и 5 также проводился пПГТТ (за исключением больных СД1⁶⁴) – данных за ППГ не получено ни в одном случае.

⁶⁴ У больных СД1 при анализе гликемического профиля не было выявлено гипогликемических эпизодов.

Таблица 48 – Предположительные факторы, которые могут быть ассоциированы с аллелем *DR4*

Параметры	<i>DR4</i> n = 64	He- <i>DR4</i> n = 68	<i>p</i> (по Фишеру)*	<i>p</i> (по Холтону)
Повышенные АТ-И, n = 46	32	14	< 0,001	–
АИЗ, n = 49 + 26				
АИЗ ЩЖ, n = 15	5	10	< 0,001	< 0,001
АНН, n = 14	8	6	0,237	
СД1, n = 20	16	4	0,623	
ИАС, n = 26	26	0	< 0,001	
АТ-И – антитела к инсулину; АИЗ – аутоиммунные заболевания; ЩЖ – щитовидная железа; АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром				
* Пороговый $p_0 = 0,010$ (после применения поправки Бонферрони: 5 сравнений)				

Определено, что повышенный уровень АТ-И и ИАС ассоциированы с аллелем *DR4* ($p < 0,001$ и $< 0,001$ соответственно) и, напротив, частота *DR4* при АИЗ щитовидной железы значимо ниже по сравнению с другими АИЗ.

3.1.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы

Клиническая характеристика обследованных лиц

В группу инсулиномы включено 87 пациентов, в группу без ИПО – 33 пациента. В группе без ИПО НДГ не подтвердилась у 25 пациентов, у прочих 8 пациентов диагностированы АрГ ($n = 3$), ИАС ($n = 2$), НН ($n = 2$), ВГИ ($n = 1$). Характеристика участников исследования приведена в **Таблице 49**. Группы сопоставимы по полу, возрасту, концентрации ХгА, различаются по длительности голодания [294].

Таблица 49 – Характеристика групп пациентов с инсулиномой и без инсулиномы [294]

Показатель	Инсулинома	Нет инсулиномы	p, U-тест*
	n = 87	n = 33	
Женщины, n (%)	67 (77)	25 (76)	0,885, тест хи-квадрат
Возраст, годы**	48 [38; 59] (19; 85)	43 [35; 52] (23; 71)	0,071
Степень дифференцировки (G) инсулиномы, n (%)	n = 48***	–	–
1	29 (60,4)		
2	17 (35,4)		
3	2 (4,2)		
Размеры инсулиномы, мм	15 [12; 19], (6; 40)	–	–
Длительность голодания в ходе теста, ч	12 [5; 20], (1; 64)	72 [72; 72], (10; 72)	< 0,001
Длительность голодания перед забором крови, ч	3 [3; 6], (2; 8)	8 [8; 9], (8; 12)	< 0,001
ХгА, нмоль/л (РИ ≤ 2 нмоль/л)	0,9 [0,6; 1,4], (0,1; 8,5) ****	0,7 [0,5; 1,1], (0,1; 2,0)	0,045
<p>ХгА – хромогранин А; РИ – референсный интервал</p> <p>* $p_0 = 0,01$ (после применения поправки Бонферрони)</p> <p>** Me [Q1; Q3], (min; max)</p> <p>*** Данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов</p> <p>**** До операции</p>			

Результаты исследования

Концентрация ХгА после операции оценена у 74 пациентов с инсулиномой, которая составила 0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л и значительно отличалась от соответствующего показателя до операции (1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л), $p = 0,024$ (критерий Вилкоксона) [294].

У пациентов с инсулиномой до операции повышенные значения (относительно референсного значения 2 нмоль/л) ХгА зафиксированы в 11,5% случаев ($n = 10$). Характеристика этих больных представлена в **Таблице 50** [294].

Таблица 50 – Характеристика больных с инсулиномой и повышенным показателем хромогранина А (n = 10) [294]

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст, лет	50	29	60	42	60	65	49	38	44	63
Пол	Ж	М	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж
Уровень ХгА до операции, нмоль/л	8,5	2,4	2,5	6,8	4,1	2,3	2,3	2,3	3,2	2,5
Локализация инсулиномы в пределах ПЖ	Хвост	Тело	Хвост	Головка	Головка	Головка	Головка	Хвост	Головка	Хвост
Мах размер инсулиномы, мм	12	10	13	20	40	18	10	10	11	16
G	1	1	2	1	2	1	2	1	1	2
Уровень ХгА после операции, нмоль/л	1,3	1,9	0,7	1,7	0,5	1	1,4	1,6	1,7	0,9
Синдром МЭН1 (клинически или генетически установленный)	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–

ХгА – хромогрaнин А; МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа; ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз; n – число; max – максимальный; G – степень дифференцировки Grade; ПЖ – поджелудочная железа; М – мужской пол; Ж – женский пол

С целью поиска факторов, связанных с повышением ХГА у пациентов с инсулиномой, проведен анализ его статистических связей с уровнем гормональных показателей в момент завершения пробы, длительностью голодания в ходе теста и перед забором крови, с максимальным размером ИПО (Таблица 51), с локализацией и степенью дифференцировки ИПО (Таблица 52), однако никакие связи не были обнаружены [294].

Таблица 51 – Корреляционный анализ концентрации хромогранина А и клинико-лабораторных показателей пациентов с инсулиномой (n = 87) [294]

Показатели	Описательные статистики**	r***, p****
Инсулин при завершении пробы с голоданием, мкЕд/мл	17,8 [10,2; 30,6], (3,1, 387,3)	r = 0,138 p = 0,202
Проинсулин при завершении пробы с голоданием, пмоль/л (n = 50*)	12,3 [6,9; 45,3], (5,0, 291,0)	r = 0,044 p = 0,773
С-пептид при завершении пробы с голоданием, нг/мл	3,0 [2,1; 5,0], (0,6, 15,6)	r = 0,167 p = 0,122
Длительность голодания в ходе теста, ч	12,0 [4,5; 20,0], (0,8, 64,0)	r = -0,053 p = 0,633
Длительность голодания перед забором крови, ч	8 [3; 8] (2, 8)	r = -0,047 p = 0,670
Размер инсуиномы, мм	15 [12; 19], (6, 40)	r = 0,112 p = 0,319
Возраст, лет	48 [38; 59], (19, 85)	r = 0,108 p = 0,065
* Данные были доступны не для всех пациентов ** Me [Q1; Q3], (min; max) *** Коэффициент корреляции Спирмена **** $p_0 = 0,007$ (после применения поправки Бонферрони)		

Таблица 52 – Предположительные факторы, которые могут быть ассоциированы с повышением хромогранина А (> 2 нмоль/л) при инсулиноме [294]

Характеристика инсулиномы	ХгА > 2 нмоль/л	ХгА ≤ 2 нмоль/л	р**, критерий Фримена – Холтона
Локализация (n = 87)			
головка	5	24	0,446
тело	1	19	
хвост	4	34	
Степень дифференцировки Grade (n = 48*)			
1	3	26	0,695
2	1	16	
3	0	2	
* Данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов			
** р ₀ = 0,025 (после применения поправки Бонферрони)			

При применении принятого в лаборатории референсного порогового значения (2 нмоль/л) Se и Sp определения ХгА в диагностике ИПО составили 12%, 95% ДИ (6%; 20%) и 100%, 95% ДИ (89%; 100%), а PPV и NPV – 100% (69%; 100%) и 30% (28%; 32%) соответственно. Расчет операционных характеристик указан в **Таблице 53** [294].

Таблица 53 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и исследования ХгА при отрезной точке 2 нмоль/л [294]

Концентрация ХгА	Заключительный диагноз		Всего, n
	Инсулинома	Нет инсулиномы	
Повышена (> 2 нмоль/л)	10	0	10
Не повышена (≤ 2 нмоль/л)	77	33	110
Всего, n	87	33	120
ХгА – хромогранин А; n – число пациентов			

3.1.7. Генетические предикторы инсулиномы

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включены 32 пациента, в том числе 22 женщины и 10 мужчин, медианный возраст обследуемых – 41 год (диапазон от 18 до 69 лет). Результаты анамнестического исследования пациентов представлены в **Таблице 54** [32].

Таблица 54 – Анамнестические данные пациентов (n = 31) [32]

№ пациента	Возраст манифестации НДГ, лет	Возраст на момент обследования, лет	Пол	Объем оперативного вмешательства	Число инсулином	Размеры инсулиномы, см	Локализация инсулиномы	G	Симптомы гипогликемии после операции	Сопутствующая патология	Семейный анамнез
1	24	35 (рецидив)	Ж	Энуклеация О	2	1,6 × 1,0	Хвост ПЖ	НД	Да (рецидив)	Узловой зоб	Неотягощен
				Энуклеация О (рецидив)		1,2 × 1,0 × 0,4 (рецидив)	Хвост ПЖ (рецидив)	1 (рецидив)	Нет		
2	55	57	М	Субтотальная резекция ПЖ	1	2,0	Хвост ПЖ	2	Нет	Рак сигмовидной кишки (радикальное лечение). Простые кисты печени. Кисты почек	Неотягощен
3	34	32	Ж	Энуклеация О	1	1,0 × 0,8 × 0,8	Головка ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, узловой зоб	Неотягощен
4	50	51	Ж	Экстирпация головки ПЖ	1	1,0 × 0,9 × 0,9	Головка ПЖ	1	Нет	Аденоматозный полип желудка	Отец: рак легкого; мать:

Таблица 54. Продолжение

											рак кишечника
5	39	41	Ж	Дистальная резекция ПЖ	5	1,3 × 0,9 × 1,0; 0,1–0,4 (4 образования)	Хвост ПЖ	1	да	Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, полипы желчного пузыря	врожденные пороки развития у ребенка
				Оперативное лечение не выполнялось	2	1,5 × 0,9 × 1,6; 0,8 × 0,6 × 0,7	Головка ПЖ, перешеек ПЖ	НП	НП		
6	31	33	М	Энуклеация О	1	1,9 × 1,6 × 1,0	Головка ПЖ	1	Нет	Липоматоз подкожной клетчатки предплечий и правого бедра, кисты печени	Дядя по материнской линии: О головного мозга
7	38	44	М	Энуклеация О	1	2,0 × 2,6 × 1,9 ⁶⁵	Головка ПЖ ⁶⁵	1	Нет	Метастатическое поражение лимфоузла шеи слева неясного гистогенеза, гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, объемное образование в области левого преддверно-улиткового нерва, очаговые структуры легких, кортикальная атрофия лобных,	Мать: смерть в молодом возрасте в связи с несчастным случаем

⁶⁵ По результатам инструментальных исследований.

Таблица 54. Продолжение

										теменных долей больших полушарий, судорожный синдром, ОНМК, гидроцефалия, когнитивные нарушения, органическое расстройство личности	
8	57	61	Ж	Энуклеация О	1	2,0 × 2,0 × 1,7	Хвост ПЖ	2	Нет	Множественные кистозные образования головки и хвоста ПЖ, кисты почек, печени, узловой зоб	Отец: рак легких, щитовидной железы
9	55	69	Ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	1	1,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, кисты почек, печени	Отец и мать: заболевание щитовидной железы (название патологии указать затрудняется)
10	51	55	Ж	Гастропанкреатоудоденальная резекция	2	1,0	Головка ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование ПЖ, ангиомиолипома левой почки, кисты почек	Дед – рак желудка
						0,4	Головка ПЖ	1			
11	27	29	Ж	Панкреатоудоденальная резекция	1	0,5	Головка ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен

Таблица 54. Продолжение

12	16	18	М	Энуклеация О	1	2,5 × 1,7 × 2,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Нет	Неотягощен
13	23	23	Ж	Энуклеация О	1	1,2	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Бабушка по отцовской линии: рак почки, молочной железы
14	40	41	М	Энуклеация О	1	1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен
15	58	59	Ж	Энуклеация О	1	2,3 × 2,0 × 2,2	Хвост ПЖ	2	Нет	Кавернозная ангиома правой теменной доли, рак правой почки, липома правой почки, парапелъвикальные кисты левой почки, объемное образование печени, ОНМК, гидроцефалия, узловой зоб	Неотягощен
16	23	37	М	Субтотальная дистальная резекция ПЖ	1	НД	Хвост ПЖ	НД	Да (через 14 лет)	Нет	Неотягощен
	37			Панкреатодуоденальная резекция, атипичная резекция 7 сегмента печени		0,9	Головка ПЖ (микроаденоматоз; метастаз НЭО в печень)	НД	Да	Очаги в легких, метастазы в печени, узловой зоб	

Таблица 54. Продолжение

17	16	26	Ж	Энуклеация О	1	2,0 × 1,5 × 1,0	Граница хвоста и тела ПЖ	1	Нет	Мальформация Арнольда–Киари 1, узловой зоб	Дед – ОНМК в 49 лет
18	10	32	М	Энуклеация О	3	2,5	Головка ПЖ	3	Да	Нет	Неотягощен
				Резекция головки и тела ПЖ		1,2	НД	3	Да	Нет	
				Субтотальная панкреатэктомия		0,6	НД	3	Да	Нет	
				Гастропанкреатоудоденальная резекция		1,5	Головка ПЖ	1	Да ⁶⁶	Метастазы в печень и мезогастральные л/у (выявлены через 10 лет после оперативного лечения)	
19	30	48	М	Энуклеация О	1	3,2 × 3,1 × 1,3	Тело ПЖ	1	Нет	Папиллярный рак щитовидной железы, кисты почек	Неотягощен
20	26	38	Ж	Энуклеация О	1	1,0 × 0,5 × 0,4	Головка ПЖ	2	Нет	Полип желудка, киста почки	Неотягощен
21	60	61	Ж	Дистальная резекция ПЖ	1	1,4 × 1,3 × 1,3	Хвост ПЖ	1	Нет	Киста тела ПЖ, гормонально неактивное объемное	Неотягощен

⁶⁶ В послеоперационном периоде развился СД, инициирована инсулинотерапия АИ ультракороткого и длительного действия. На момент включения в исследование АИ длительного действия был отменен. Наиболее вероятно имел место сочетанный генез гипогликемий – вследствие гиперсекреции инсулина метастазами, тяжелой органной недостаточности (печеночная; ХБП).

Таблица 54. Продолжение

										образование правого надпочечника, образование сигмовидной кишки, кисты почек, узловой зоб	
22	42	43	Ж	Дистальная резекция ПЖ	1	2,0 × 1,2 × 1,0	Тело ПЖ	2	Нет	Гепатоцеллюлярная аденома	ССЗ
23	33	34	м	Энуклеация О	1	2,0×1,0×0,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Киста печени, полипы желчного пузыря, новообразование кожи неясного генеза	Неотягощен
24	43	44	Ж	Энуклеация О	1	1,7 × 1,3 × 1,2	Головка ПЖ	1	Нет	Киста почки, липома почки, киста печени	Дед по материнской линии – рак легких
25	50	54	Ж	Дистальная резекция ПЖ	1	3,0 × 2,7 × 1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Отец – рак прямой кишки
26	28	29	М	Субтотальная резекция ПЖ	1	1,5	Хвост ПЖ	2	Нет	Нет	Неотягощен
27	25	27	Ж	Частичная (атипичная) резекция хвоста ПЖ	2	1,0 × 0,8 × 0,5 1,0	Хвост ПЖ	1	Нет	Гормонально-неактивное объемное образование правого надпочечника, узловой зоб	Неотягощен
28	54	65	Ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	1	1,5	Хвост ПЖ	1	Нет	Образование в затылочной области	ССЗ

29	60	64	Ж	Дистальная резекция хвоста ПЖ	2	1,5	Тело ПЖ	2	Нет	Гиперпаратиреоз. Менингиома правого мосто-мозжечкового угла. Субкапсулярная киста правой почки	Не отягощен
						1,0	Хвост ПЖ				
30	37	37	Ж	Энуклеация О	1	1,5	Хвост ПЖ	1	Нет	Параовариальная киста, правосторонний узловый зоб	Отец: рак кожи, ССЗ, мать: рак мозга
31	26	38	Ж	Субтотальная резекция ПЖ	1	1,0	Хвост ПЖ	1	Нет	Нет	Тетя – заболевание щитовидной железы (не уточняется)
32	61	63	Ж	Резекция S VI печени	1	2,7×3,3×3,5	Печень (метастаз)	2	Да	Нет	Мать: рак желудка
		67		Оперативное лечение не выполнялось	1	1,6×1,1	Хвост ПЖ	НП	НП		

М – мужской пол; Ж – женский пол; НД – нет данных; НП – не применимо; НДГ – недиабетическая гипогликемия; ПЖ – поджелудочная железа; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; О – опухоль; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; л/у – лимфатические узлы; G – степень дифференцировки опухоли по классификации Grade

Результаты исследования

На основании проведенного анализа литературы нами разработана панель генов-кандидатов, в которую включено 10 генов: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *K-Ras*, *Yin Yang 1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2* (см. Таблицу 2). Результаты молекулярно-генетического исследования 9 пациентов, у которых выявлены различные варианты таргетных генов, представлены в **Таблице 55** [32].

Таблица 55 – Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов с выявленными вариантами таргетных генов (n = 9) [32]

№ пациента	Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы varsome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
6	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.2098-55C>T (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	Липоматоз подкожной клетчатки предплечий и правого бедра
	МЭН1 (<i>MEN1</i>)	с.1201-42 1201-39delGAGT (индел)	Вероятно Д	Гетеро-	
7	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.2071C>T (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Метастатическое поражение лимфоузла шеи слева неясного гистогенеза, гормонально-неактивная микроаденома гипофиза, очаговые структуры легких, кортикальная атрофия лобных, теменных долей больших полушарий, судорожный синдром, ОНМК, гидроцефалия, когнитивные нарушения, органическое расстройство личности
12	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	с.1443+37C>T (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	–
		с.3131+8C>T (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	
13	Синдром Линча (<i>MLH1</i>)	с.207+41A>G (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	

Таблица 55. Продолжение

17	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	c.1883G>A (однонуклеотидная замена)	Вероятно патогенный	Гетеро-	Мальформация Арнольда – Киари
18	МЭН1 (<i>MEN1</i>)	c.284 367del:p.95 123del (не описан)	Патогенный	Гетеро-	Первичный гиперпаратиреоз ⁶⁷
20	Наследственная тугоухость (<i>ADCY1</i>)	c.789+114A>G (однонуклеотидная замена)	Д	Гетеро-	
23	Наследственные формы меланомы, рака ПЖ, молочной железы, саркомы (<i>CDKN2A/P16^{INK4A}</i>)	c.145C>G	Неопределенного значения	Гетеро-	Дерматофиброма
24	Туберозный склероз (<i>TSC2</i>)	c.1258-33G>A (однонуклеотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	Липома почки
Д – доброкачественный; МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа; ПЖ – поджелудочная железа; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения					

⁶⁷ До включения в настоящее исследование проведено позкзонное секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* – мутации не обнаружено.

В результате проведенного исследования у 9 пациентов (28%) выявлены 11 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 1 патогенный, 1 вероятно патогенный, 2 неопределенного значения, 5 вероятно доброкачественных и 2 доброкачественных. Выявлены генетические варианты следующих пяти генов (в порядке убывания частот):

- *TSC2* (всего 6, в том числе 1 вероятно патогенный, 1 неопределенного значения, 3 вероятно доброкачественные и 1 доброкачественный);
- *MEN1* (всего 2; 1 патогенный, 1 вероятно доброкачественный);
- *MLH1* (1 вероятно доброкачественный);
- *ADCY1* (1 доброкачественный);
- *CDKN2A/P16^{INK4A}* (1 вариант неопределенного значения) [32].

Таким образом, у 8 пациентов из 32 (25%, 95% ДИ 11–43%) выявлены варианты генов, не классифицированные как доброкачественные, со следующими частотами:

- *TSC2* ($4 / 32 = 13\%$ (4%; 29%))⁶⁸;
- *MEN1* ($2 / 32 = 6\%$ (1%; 21%));
- *MLH1* ($1 / 32 = 3\%$ (0%; 16%));
- *CDKN2A/P16^{INK4A}* ($1 / 32 = 3\%$ (0%; 16%)) [32].

Подчеркиваем, что доброкачественные варианты не учитывались в данном анализе, так как накопленные мировые данные достоверно свидетельствуют об отсутствии их ассоциации с развитием заболевания [32].

Далее мы разделили всех обследованных пациентов на две группы:

- 1) пациенты с герминальной мутацией, за исключением доброкачественных ($n = 8$);
- 2) пациенты без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией ($n = 24$) [32].

Описательная статистика и результаты сравнения групп приведены в **Таблице 56**. Различия групп по изучаемым признакам не обнаружены. Имеются статистические тенденции к большим значениям возраста манифестации ИПО и меньшим максимальным размерам опухоли в группе 2 [32].

⁶⁸ У пациента № 12 обнаружены две мутации в гене *TSC2*.

Таблица 56 – Сравнительный анализ основных характеристик групп [32]

Характеристики	Пациенты с герминальной мутацией (за исключением доброкачественных) n = 8	Пациенты без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией n = 24	p**, тест
Возраст манифестации инсулиномы, лет*	27 [16; 36]	41 [28; 55]	0,015, U-тест
Отягощенный семейный анамнез, n	4***	11	0,685, ТКФ ₂
Максимальный размер О, см*	2,0 [1,8; 2,5]	1,5 [1,0; 1,8]	0,022, U-тест
Множественное поражение ПЖ и/или рецидив инсулиномы, n	1	6	0,646, ТКФ ₂
Сопутствующие О, n	5	18	0,654 ТКФ ₂
Инсулинома, n G1 G2 G3	6 1 1	12*** 11 0	0,075, КФХ
Ki67 (G) < 3% (G1) ≥ 3% (G2 и G3)	6 2	12*** 11	0,412, ТКФ ₂
ПЖ – поджелудочная железа, О – опухоль; G – степень дифференцировки по классификации Grade, Ki67 – индекс пролиферации * Me [Q1; Q3] ** Пороговый $p_0 = 0,05 : 7 \approx 0,007$ (поправка Бонферрони) *** У одного пациента данные были недоступны			

В связи с отсутствием генетических нарушений у двух пациентов с метастатической инсулиномой (№ 16 и № 32) по результатам секвенирования таргетной панели из 10 генов было интересно провести расширенное молекулярно-генетическое исследование у этих пациентов. У пациента № 16 образец для дополнительного исследования был недоступен, а пациентке № 32 проведено секвенирование расширенной панели «Эндом». Общая характеристика генов, выявленных у пациентки № 32, и ее результаты молекулярно-генетического исследования представлены в **Таблицах 57 и 58** соответственно [32].

Таблица 57 – Общая характеристика генов, выявленных у пациентки № 32 с помощью панели «Эндом» [32]

Ген	Наследственный синдром / патологическое состояние	Распространенность наследственного синдрома*	ОМIM*	Тип наследования*	Кодируемый протеин	Вид генетического нарушения	Предполагаемая роль в туморогенезе	Компоненты синдрома*	Ссылки
<i>KIF1B</i> (локус <i>KIF1Bβ</i> – онкосупрессор)	Болезнь Шарко – Мари – Тута 2A1 типа	< 1 / 1000000	118210	АД	Кинезиноподобный белок KIF1B (содержит субъединицы α и β)	Герминальная мутация	-	Прогрессирующая слабость и атрофия дистальных мышц конечностей, снижение сухожильных рефлексов, деформация стоп и кистей, сенсорные нарушения	618; 619
	Феохромоцитома, параганглиома	—	—	—		Соматические мутации	Нарушение апоптоза	—	620
	Нейробластома	—	—	—		Потеря гетерозиготности (локуса <i>KIF1Bβ</i>) в ткани		—	621

APC	Семейный аденоматозный полипоз	1–9 / 100000	175100	АД	Белок аденоматозного полипоза толстой кишки	Герминальная мутация	Нарушения регуляции wnt-сигнального пути	Аденоматозные полипы толстой и прямой кишки; десмоидные О внекишечной локализации; остеомы черепа и нижней челюсти, аномалии зубов и фибромы на волосистой части головы, плечах, руках и спине в рамках синдрома Гарднера	622
	Спорадический колоректальный рак	–	–	–		Соматические мутации		–	623
	Спорадические гастроэнтеро-панкреатические НЭО ⁶⁹	–	–	–		Потеря метилирования с нарушением экспрессии в ткани		–	624
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; АД – аутосомно-доминантный; НЭО – нейроэндокринные опухоли; О – опухоль * Если применимо									

⁶⁹ В исследование включено 26 образцов ткани инсулиномы.

Таблица 58 – Результаты молекулярно-генетического исследования пациентки № 32 с помощью панели «Эндом» [32]

Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы varsome [625]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
Болезнь Шарко – Мари – Тута 2A1 типа (<i>KIF1B</i>)	c.2882G>A; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	Выраженная слабость в нижних конечностях
Семейный аденоматозный полипоз (<i>APC</i>)	c.5473G>T; не описан	Неопределенного значения	Гетеро-	Колоноскопия не проводилась

В результате проведенного дополнительного исследования у пациента № 32 выявлены ранее не описанные варианты генов (*APC* c.5473G>T и *KIF1B* c.2882G>A), ассоциированные с различными спорадическими опухолями, в том числе с эндокринными, но не с наследственной инсулиномой [32].

3.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых

Клиническая характеристика обследованных лиц

В группу 1 включено 17 взрослых пациентов с идиопатической НДГ. Количество женщин и мужчин составляло 13 и 4 соответственно, медианный возраст обследуемых – 34 года (диапазон от 19 до 55 лет) [1].

В контрольную группу 2 включено 12 взрослых пациентов с инсулиномой. Количество женщин и мужчин составляло 10 и 2 соответственно, медианный возраст обследуемых – 47 лет (диапазон от 27 до 65 лет) [1].

Результаты исследования

На основании проведенного анализа литературы нами разработана таргетная панель генов-кандидатов, в которую включено 30 генов, мутации в которых ассоциированы со следующими группами заболеваний: 1) ВГИ (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4*, *HNFA1*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*); 2) болезни накопления гликогена (*AGL*); 3) другие нарушения обмена углеводов (*ALDOB*, *FBP1*); 4) дефекты гликозилирования (*PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*); 5) дефекты окисления жирных кислот (*ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*); 6) нарушения метаболизма кетоновых тел (*CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*); 7) митохондриальные нарушения (*DLD*) (см. Таблицу 3) [1].

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов, проанализированные с учетом данных их анамнеза и лабораторно-инструментального обследования, представлены в **Таблицах 59 и 60** [1].

Таблица 59 – Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов группы 1 (n = 17) [1]

№ пациента	Возраст на момент обследования, лет	Возраст манифестации НДГ, лет	Пол	Наследственность	Вариант НДГ (гипер-/гипо-инсулинемический) ⁷⁰	β -гидроксibuтират ⁷¹ , ммоль/л	Лактат ⁷² , ммоль/л	Триггеры гипогликемии	Длительность голодания, ч	Примечания	Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы VarSome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
1/1	55	55	Ж	У матери – СД1	Гипо-	1,6	–	Голод	54	папиллярный рак щитовидной железы (правосторонняя гемитиреоидэктомия, по результатам гистологического исследования – pT1aN0M0)	GSD III (AGL)	c.2433+5T>C	Неопределенного значения	Гетеро-	Повышение ГГТ
											Дефицит ГМГ-КоА-	c.144+26A>C (однонукл	Вероятно Д	Гетеро-	Острый панкреатит (накану

⁷⁰ На фоне гипогликемии при гиперинсулинемическом варианте: инсулин ≥ 3 мкЕд/мл, Сп $\geq 0,6$ нг/мл, проинсулин ≥ 5 пмоль/л; при гипоинсулинемическом варианте: инсулин < 3 мкЕд/мл, Сп $< 0,6$ нг/мл, проинсулин < 5 пмоль/л.

⁷¹ На фоне гипогликемии. Гипер-: $> 2,7$ ммоль/л, гипо-: $\leq 2,7$ ммоль/л.

⁷² На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.

Таблица 59. Продолжение

											енолазы (HMGCL)	еотидная замена)			не гипогли кемиче ской комы)
1/2	50	50	М	У отца – СД2	Гипер -	1,8	–	Голод	62	НПГ	–	–	–	–	–
1/3	20	19	Ж	У 4 членов семьи – СД2	Гипо-	4,8	–	Физичес кая нагрузка, голод	61	псевдопапиллярная О ПЖ, повышение АТ-рИ до 23,206 нг/мл (РИ — 0-3,65 нг/мл)	Фруктозе мия (ALDOB)	с.541- 28C>G	Неопреде ленного значения	Гетеро-	Тошнот а, гиперур икемия
1/4	33	33	Ж	У дяди, двоюродн ого брата и сына – СД	Гипер -	4,1	1, 2 ⁷³	Голод	52	гипергликемии в анамнезе, по поводу которых назначалась сахароснижающая терапия	–	–	–	–	–
1/5	36	27	М	Не отягощена по нарушения м углеводно го обмена	Гипо-	4,8	–	Голод	32	гипергликемии в анамнезе	–	–	–	–	–
1/6	31	28	М	У родственн иков – СД2	Гипо-	0,9	2, 7	Физичес кая нагрузка, голод	44	–	Нарушен ие карнитин ового	с.2028+7 C>G (однонукл	Вероятно Д	Гетеро-	–

⁷³ На фоне гипогликемии после физической нагрузки.

Таблица 59. Продолжение

											цикла (CPT1A)	еотидная замена)			
1/7	26	26	М	Не отягощена	Гипо-	4,3	1, 9	Физичес кая нагрузка, голод	65, 5	–	GSD III (AGL)	с.1083- 20C>T (однонукл еотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	Рост 161 см, гепатом егалия
1/8	33	30	Ж	У матери – СД2	Гипер -	1,1	–	Прием пищи, голод	41	–	MADD (ETFA)	с.533C>G :p.T178R (однонукл еотидная замена)	Вероятно Д	Гетеро-	Гепато мегалия
											Врожденн ый гиперинс улинизм (ABCC8)	с.3455C> А (однонукл еотидная замена); не описан	Вероятно патогенн ый	Гетеро-	Гепато мегалия , сахарн ый диабет (маниф естация в 30 лет; медика ментоз ную терапи ю не получа ла)
												с.1943G> А (однонукл еотидная замена); не описан	Неопреде ленного значения	Гетеро-	

Таблица 59. Продолжение

1/9	19	18	Ж	У матери – гипогликемические состояние при физической нагрузке	Гипер-	7,2	–	Физическая нагрузка, голод	35	При секвенировании гена <i>SLC16A1</i> (экзонов 2-5 и прилежащих к экзонам фрагментов интронов) – мутации не обнаружено	GSD III (AGL)	c.1028G>A:p.R343Q (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Гиперлипидемия
1/10	41	37	Ж	У родственников – СД2	Гипо-	6,0	3,4	Прием пищи, голод	52	–	MADD (ETFA)	c.127G>A:p.A43T (однонуклеотидная замена)	Неопределенного значения	Гетеро-	Нейропатия, гепатомегалия, переходящее нарушение мозгового кровообращения, хроническая ишемия головного мозга, выраженный дефицит

Таблица 59. Продолжение

															т массы тела
1/1 1	35	30	Ж	У отца – СД	Гипер -	0,6	–	Голод	8	НПГ	–	–	–	–	–
1/1 2	42	41	Ж	Не отягощена по нарушения м углеводно го обмена	Гипо-	0,9	1, 6 ⁷⁴	Голод	42	-	Дефицит транспорт ера рибофлав ина (SLC52A3)	с.1278С> Т (однонукл еотидная замена)	Д	Гетеро-	Расходя щееся косогла зие, кисты левой почки (до 45 мм)
1/1 3	37	35	Ж	У матери – СД2	Гипер -	1,8	2, 1	Голод	28, 5	–	–	–	–	–	–
1/1 4	27	21	Ж	Не отягощена по нарушения м углеводно го обмена	Гипер -	6,4	–	Нахожде ние в душном помещен ии, перемена положен ия тела, длительн ое нахожде ние в вертикал ьном	58	повышение АТ-рИ до 12,299 нг/мл	–	–	–	–	–

⁷⁴ При завершении пробы с физической нагрузкой на фоне гликемии 6,2 ммоль/л.

Таблица 59. Продолжение

								положен ии, голод							
1/1 5	38	38	Ж	У матери – СД2	Гипо-	6,5	–	Голод	53	–	MADD (<i>ETFDH</i>)	с.572G>A :p.G191D (однонукл еотидная замена)	Д	Гетеро-	Дилата ция предсер дий
1/1 6	22	10	М	У родственн иков – СД2	Гипо-	–	–	Голод	55	–	Дефицит MCAD (<i>ACADM</i>)	с.139G>A :p.E47K	Неопреде ленного значения	Гетеро-	–
											MADD (<i>FLAD1</i>)	с.503A>T: p.N168I	Вероятно доброкаче ственный	Гетеро-	Повыш ение АЛТ, АСТ, ГГТ, нейроп атия
1/1 7	34	24	Ж	У родственн иков – СД2	Гипо-	4,4	–	Голод	39	–	–	–	–	–	–

Ж – женский пол; М – мужской пол; НДГ – недиабетическая гипогликемия; гипо- – гипoinsулинемический вариант недиабетической гипогликемии; гипер- – гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии; ч – часы; О – опухоль; СД – сахарный диабет; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; GSD – болезнь накопления гликогена; MADD – множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы; MCAD – среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутаматтранспептидаза; ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А; гетеро- – гетерозиготный вариант; ПЖ – поджелудочная железа; АТ-рИ – антитела к рецептору инсулина; НППГ – неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия

Таблица 60 – Анамнестические данные и результаты лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического обследования пациентов группы 2 (n = 12) [1]

№ пациента	Возраст на момент обследования, лет	Возраст манифестации НДГ, лет	Пол	Наследственность	β -гидроксибутират ⁷⁵ , ммоль/л	Лактат ⁷⁶ , ммоль/л	Триггеры гипогликемии	Длительность голодания, ч	Примечания	Предполагаемый генетический диагноз (дефектный ген)	Вариант	Классификация варианта по данным базы VarSome [https://varsome.com/]	Зиготность	Прочие клинические проявления синдрома у пациента
2/1	42	7	Ж	Неотягощена по нарушениям углеводного обмена	1,9	1,5	Голод	51	Мультигормональная секреция нейроэндокринными опухольями ПЖ	Врожденный гиперинсулинизм (ABCC8)	c.4055G>A	Патогенный	Гетеро-	Манифестация с детского возраста, сочетание с гипергликемией натощак, гепатомегалия

⁷⁵ На фоне гипогликемии. Гипер-: > 2,7 ммоль/л, гипо-: ≤ 2,7 ммоль/л.

⁷⁶ На фоне гипогликемии. Референсный интервал: 0–1,8 ммоль/л.

2/2	51	36	Ж	У сестры – СД2	–	–	Голод	70	Сочетание с гипоинсулинеми ческой гипогликемией	MADD (<i>ETFDH</i>)	с.1375C >T:p.H4 59Y (однону клеотид ная замена)	Д	Гетеро-	Кисты почек
2/3	43	42	Ж	Не отягощена по нарушениям углеводного обмена	0	–	Голод	3	гепатоцеллюляр ная аденома печени	Врожден ный гиперинс улинизм (<i>HNFI1A</i>)	с.- 40G>T; не описан	Неопредел енного значения	Гетеро-	–
2/4	58	55	М	Не отягощена	0,9	0	Физичес кая нагрузка , голод	3	–	Врожден ный гиперинс улинизм (<i>ABCC8</i>)	с.4160 4162del	Патогенны й	Гетеро-	–
2/5	29	28	М	Не отягощена	–	–	Голод	17	–	MADD (<i>ETFDH</i>)	с.886G> C; не описан	Неопредел енного значения	Гетеро-	–
2/6	38	26	Ж	Не отягощена по нарушениям углеводного обмена	–	–	Голод	24,5	–	Врожден ное нарушени е гликозил ирования (<i>MPI</i>)	с.602T> A; не описан	Неопредел енного значения	Гетеро-	–
2/7	54	50	Ж	Не отягощена по	0	1,4	Физичес кая	3	–	–	–	–	–	–

				нарушениям углеводного обмена			нагрузка , голод							
2/8	27	25	Ж	Не отягощена	—	—	Голод	29	—	—	—	—	—	—
2/9	65	54	Ж	У отца – СД2	0	—	Голод	4	—	—	—	—	—	—
2/1 0	64	60	Ж	Не отягощена	0,1	1,1	Голод	3	—	—	—	—	—	—
2/1 1	63	61	Ж	Не отягощена по нарушениям углеводного обмена	0	—	Голод	3,5	—	—	—	—	—	—
2/1 2	37	36	Ж	Не отягощена по нарушениям углеводного обмена	0,4	—	Голод	23,5	—	—	—	—	—	—

Ж – женский пол; М – мужской пол; НДГ – недиабетическая гипогликемия; гипо- – гипоинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии; гипер- – гиперинсулинемический вариант недиабетической гипогликемии; ч – часы; СД – сахарный диабет; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; GSD – болезнь накопления гликогена; MADD – множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы; MCAD – среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутаматтранспептидаза; ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А; гетеро- – гетерозиготный вариант; ПЖ – поджелудочная железа

В результате проведенного исследования в группе 1 у 10 пациентов выявлено 14 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 1 – вероятно патогенный, 6 – неопределенного значения, 5 – вероятно доброкачественных и 2 – доброкачественных. Выявлены герминальные варианты в следующих генах (в порядке убывания): *AGL* (всего – 3; 2 – неопределенного значения и 1 – вероятно доброкачественный); *ABCC8* (всего – 2; 1 – вероятно патогенный и 1 – неопределенного значения), *ETFA* (всего – 2; 1 – вероятно доброкачественный и 1 – неопределенного значения), *HMGCL* (1 – вероятно доброкачественный), *ETFDH* (1 – доброкачественный), *ALDOB* (1 – неопределенного значения), *CPT1A* (1 – вероятно доброкачественный), *SLC52A3* (1 – доброкачественный), *FLAD1* (1 – вероятно доброкачественный) и *ACADM* (1 – неопределенного значения) [1].

Таким образом, у 8 пациентов из 17 (47%, 95% ДИ (23%; 72%)) выявлено 12 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *AGL* ($3 / 17 = 18\%$ (4%; 43%));
- *ETFA* ($2 / 17 = 12\%$ (1%; 36%));
- *HMGCL* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%));
- *ALDOB* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%));
- *CPT1A* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%));
- *ABCC8* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%))⁷⁷;
- *ACADM* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%));
- *FLAD1* ($1 / 17 = 6\%$ (0%; 29%)) [1].

При этом 4 варианта ассоциировано с нарушением окисления жирных кислот (*ETFA* (2 варианта), *FLAD1*, *ACADM*), 3 варианта – с болезнями накопления гликогена (*AGL*), 2 варианта – с ВГИ (*ABCC8*), 2 – с нарушением метаболизма кетоновых тел (*HMGCL*, *CPT1A*) и один – с непереносимостью фруктозы (*ALDOB*). В трех случаях выявлены комбинации генетических вариантов в разных генах: *AGL/HMGCL*, *ABCC8/ETFA* и *ACADM/FLAD1*. В одном случае детектирована комбинация вариантов в одном гене *ABCC8* [1].

Подчеркиваем, что доброкачественные варианты не учитывались в данном анализе, так как накопленные мировые данные достоверно свидетельствуют об отсутствии их ассоциации с развитием заболевания [1].

В результате проведенного исследования в группе 2 у 6 пациентов (50%) выявлено 6 генетических вариантов (все гетерозиготные), из них 2 патогенные, 3 неопределенного значения и 1 доброкачественный. Выявлены варианты в следующих генах (в порядке убывания): *ABCC8*

⁷⁷ У пациента №1/8 обнаружены две мутации в гене *ABCC8*.

(всего – 2; патогенные), *ETFDH* (всего – 2; 1 – доброкачественный и 1 – неопределенного значения), *HNF1A* (1 – неопределенного значения) и *MPI* (1 – неопределенного значения) [1].

Таким образом, у 5 пациентов из 12 (42%, 95% ДИ (15%; 72%)) выявлено 5 вариантов генов, не классифицированных как доброкачественные, со следующими частотами:

- *ABCC8* (2 / 12 = 17% (2%; 48%));
- *HNF1A* (1 / 12 = 8% (0%; 38%));
- *ETFDH* (1 / 12 = 8% (0%; 38%));
- *MPI* (1 / 12 = 8% (0%; 38%)) [1].

При этом 3 варианта (1 в гене *HNF1A* и 2 в гене *ABCC8*) ассоциированы с ВГИ, 1 вариант (в гене *MPI*) – с дефектами гликозилирования и 1 вариант (в гене *ETFDH*) – с нарушениями окисления жирных кислот [1].

Таким образом, частота выявляемости недоброкачественных вариантов генов таргетной панели значимо не отличается в группах ($p = 0,927$).

3.1.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включен 41 пациент, их характеристика на момент операции и описание удаленных новообразований приведена в **Таблице 61**. 13 пациентов прооперированы в Центре, 28 – в других медучреждениях Российской Федерации. Все визиты до и после операции прошли в Центре [472].

Таблица 61 – Характеристика 41 включенного пациента [696]

Возраст манифестации ИПО, лет	50 [33; 56] (16, 71)*
Пол: м/ж, (n; %)	10/31; 24/76
Число ИПО у одного пациента, n	1 (1, 5)
Размеры ИПО, мм	15 [13; 20] (10, 40) *
Ki-67, %	2 [1; 5] (1, 14)*. **
Ki-67 $\geq 3\%$ (n; %)	15 (39)**
G1/G2/G3 (n; %)	25/16/0; 61/39/0
Число митозов, n**	1 [1; 2] (0, 4) *
Тип ИПО (солитарная/множественная) (n; %)	34/7; 83/17
ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома)	
* Me [Q1; Q3] (min, max)	
** Данные доступны у 38 пациентов	

Результаты исследования

Солитарная инсулинома наблюдалась в 83% случаев, 95% ДИ (68%; 93%), множественная – в 17%, 95% ДИ (7%; 32%). Доля небольших (до 2 см) опухолей составила $26 / 41 = 63\%$, 95% ДИ (47%; 78%). ИПО низкой злокачественности (G1) наблюдались у 61%, 95% ДИ (45%; 76%) пациентов. Ki-67% ≥ 3 выявлен у 39%, 95% ДИ (24%; 57%) пациентов. Длительность наблюдения после операции варьировала от 2 до 12 мес. У 9 (22%, 95% ДИ (11%; 38%)) пациентов определен рецидив в сроки от 4 до 12 мес. (**Рисунок 9**) [472].

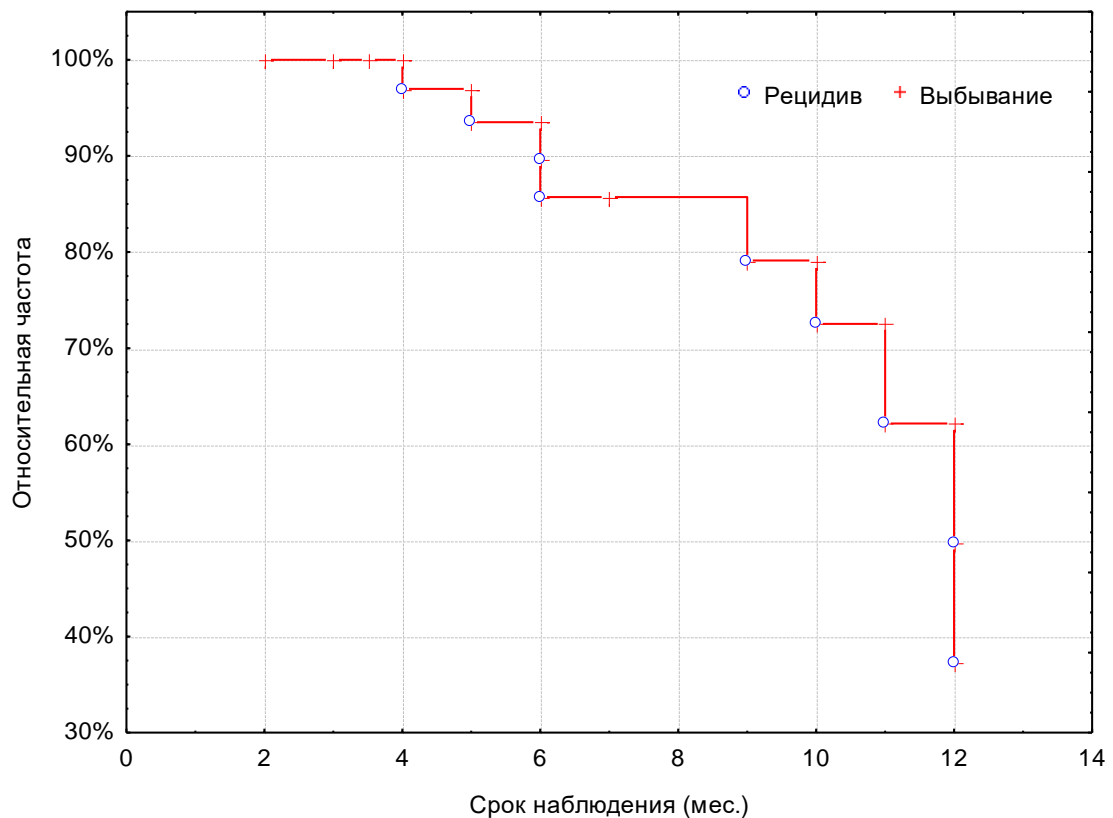


Рисунок 9 – Сроки возникновения рецидива в изучаемой группе 41 пациента (кривая Каплана – Майера) [472]

Агрессивная инсулинома установлена у 23 пациентов, неагрессивная – у 18 [472].

Проведен сравнительный анализ значений циркулирующих маркеров до операции и через 2–12 мес. после оперативного вмешательства, а также в группах с агрессивной и неагрессивной инсулиномой (**Таблица 62**) [472]. Статистически значимых различий не выявлено. Динамика индивидуального уровня всех циркулирующих маркеров после операции была разнонаправленной – отмечено как снижение, так и повышение показателей [472].

О – опухоль; ЦМ – циркулирующие маркеры; цCART – циркулирующий кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; цМелатонин – циркулирующий мелатонин; цXgB – циркулирующий хромогранин В; цNESP55 – циркулирующий нейроэндокринный секреторный протеин 55; цAA-NAT – циркулирующая арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза; цГПП1 – циркулирующий глюкагоноподобный пептид 1

* Me [Q1; Q3]

** Парный критерий Вилкоксона

Расширенные ИГХ исследования выполнены у 10 пациентов (Таблица 63) [472].

Таблица 63 – Экспрессия маркеров при иммуногистохимическом исследовании опухоли и окружающей ее ткани, в том числе островков Лангерганса (в баллах) [472]

№ пациента	Характеристика ИПО	Агрессивная ИПО (да / нет)	Локализация	CART	XgB	NESP55	TPD52	рГПП1	MTNR1b
1	Ki67 12; G 2; n (O)1; рец-	да	O	1	2	1	2	1	1
			OT	0	3	0	1	0	0
			ОЛ	0	3	0	1	2	0
2	Ki67 8; G 2; n (O) 1; рец+; n (M) 3	да	O	1	2*	1	1	1*	1*
			OT	0	1	0	1	0	0
			ОЛ	0	2	0	1	2	0
3	Ki67 < 2; G 1; n (O) 2; рец-	да	O	0	3	1	1	3	1
			OT	0	3	0	2	0	0
			ОЛ	0	3	0	2	2	0
4	Ki67 < 2; G 1; n (O) 1; рец-	нет	O	0	3	1	2	2	1
			OT	0	3	1	2	0	0
			ОЛ	0	3	1	2	2	1
5	Ki67 6; G 2; n (O) 2; рец-	да	O	0	3	1	1	2	1
			OT	0	3	0	2	0	0
			ОЛ	0	3	0	2	2	1
6	Ki67 < 2; G 1; n (O) 1; рец-; n (M) < 2	нет	O	1	2	2	3	1	0
			OT	0	3	1	1	0	0
			ОЛ	0	3	1	1	2	0
7	Ki67 < 2; G 1; n (O) 1; рец-; n (M) < 2	нет	O	0	2	1	2	1	0
			OT	0	3	0	2	0	0
			ОЛ	0	3	0	2	2	1
8	Ki67 4; G 2; n (O) 1; рец+; n (M) 2	да	O	0	2	1	1	2	0
			OT	0	3	1	2	0	0
			ОЛ	0	3	1	2	2	1
9	Ki67 10; G 2; n (O) 1; рец-	да	O	0	3	2	2	1	0
			OT	нет	нет	нет	нет	нет	нет
			ОЛ	нет	нет	нет	нет	нет	нет
10	Ki67 6,4; G 2; n (O) 1; рец-; n (M) 3	да	O	1	3	1	2	3	1
			OT	0	3	0	2	0	0
			ОЛ	0	3	0	2	2	1

Рец+ – наличие признаков рецидива; рец- – отсутствие признаков рецидива; O – опухоль; OT – окружающая ткань; ОЛ – островки Лангерганса; нет – образец отсутствует; М – митозы; CART – кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; MTNR1b – рецепторы к мелатонину MT2; TPD52 – опухолевый протеин D52; XgB – хромогранин B; NESP55 – нейроэндокринный секреторный протеин 55; рГПП1 – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; ИПО – инсулинома

* Неравномерная

Во всех опухолях зафиксирована экспрессия маркеров: ХгВ (2–3 балла), NESP55 (1–2 балла), TPD52 (1–3 балла), рГПП1 (1–3 балла). Маркеры CART и MTNR1b экспрессировались не во всех опухолях [472].

Маркер CART не экспрессировался, а NESP55 не всегда экспрессировался в ОТ и в ОЛ, при этом степень экспрессии составляла всегда не более 1 балла. рГПП1 не экспрессировались в ОТ, но всегда в ОЛ (2 балла). MTNR1b не экспрессировались в ОТ, но в ряде случаев выявлялись в ОЛ. Всегда отмечалась экспрессия в ОТ и ОЛ TPD52 и ХгВ: 1–2 балла и 2–3 балла соответственно. Таким образом, TPD52 и ХгВ экспрессировались везде (в опухоли, ОТ и ОЛ), при этом, если для ХгВ более интенсивная экспрессия отмечалась в опухоли, то для TPD52 она не имела каких-то либо особенностей по локализации. Маркер NESP55 в ряде случаев экспрессировался в ОТ и в ОЛ, но всегда в опухоли. Экспрессия CART была ассоциирована только с опухолью (в 4/10 случаев), а MTNR1b и рГПП1 с опухолью (в 6/10 и 10/10 соответственно) и ОЛ (в 5/9 и 9/9 соответственно). Таким образом, CART, MTNR1b и рГПП1 экспрессировались в опухоли и ОЛ, но не в ОТ (0%, 95% ДИ (0%; 31%)) [472].

При сопоставлении особенностей опухоли и наличием/интенсивностью экспрессии маркеров обнаружено, что только при множественной инсулиноме (n = 2) маркер NESP55 никогда не экспрессировался в ОТ и ОЛ, а CART никогда не экспрессировался в опухоли; экспрессия маркеров ХгВ в опухоли составляла 3, а экспрессия маркеров ХгВ и TPD52 в ОТ и ОЛ одинаково для каждого маркера составляла 3 и 2 балла соответственно. При рецидивирующей инсулиноме (n = 2) экспрессия маркера ХгВ в опухоли составляла 2 балла. При рецидивирующей и множественной инсулиноме экспрессия маркеров NESP55 и TPD52 в опухоли составляла 1 балл [472].

С учетом полученных результатов проведен поиск взаимосвязи между наличием экспрессии маркера, интенсивностью окрашивания (в баллах), локализацией экспрессии и агрессивностью ИПО (**Таблица 64**) [472].

Таблица 64 – Экспрессия маркеров агрессивного течения заболевания у 10 пациентов с инсулиномой и при разделении на группы с агрессивной и неагрессивной опухолью с учетом степени и локализации экспрессии иммуногистохимического маркера [472]

ИГХ маркер	Экспрессия (баллы)	Агрессивная инсулинома (n = 7)	Неагрессивная инсулинома (n = 3)	P, ТКФ ₂
CART, экспрессия в О	0 1	4 3	2 1	1,000
CART, экспрессия в ОТ и ОЛ* (n = 9)	0	6	3	1,000
ХгВ, экспрессия в О	2 3	3 4	2 1	1,000
ХгВ, экспрессия в ОТ (n = 9)	1 3	1 5	0 3	0,667
ХгВ, экспрессия в ОЛ (n = 9)	2 3	1 5	0 3	0,667
NESP55, экспрессия в О	1 2	6 1	2 1	1,000
NESP55, экспрессия в ОТ и ОЛ* (n = 9)	0 1	5 1	1 2	0,226
TPD52, экспрессия в О	1 2 3	4 3 0	0 2 1	0,249, КФХ
TPD52, экспрессия в ОТ и ОЛ* (n = 9)	1 2	2 4	1 2	1,000
рГПП1, экспрессия в О	1 2 3	3 2 2	2 1 0	0,999, КФХ
рГПП1, экспрессия в ОТ (n = 9)	0	6	3	1,000
рГПП1, экспрессия в ОЛ (n = 9)	2	6	3	1,000
MTNR1b, экспрессия в О	0 1	2 5	2 1	0,500
MTNR1b, экспрессия в ОТ (n = 9)	0	6	3	1,000
MTNR1b, экспрессия в ОЛ (n = 9)	0 1	3 3	1 2	1,000
CART – кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; MTNR1b – рецепторы к мелатонину MT ₂ ; TPD52 – опухолевый протеин D52; ХгВ – хромогранин В; NESP55 – нейроэндокринный секреторный протеин 55; рГПП1 – рецептор глюкагоноподобного пептида 1; О – опухоль; ОТ – окружающая ткань; ОЛ – островки Лангерганса * Экспрессия в ОТ и ОЛ идентична				

По результатам анализа значимого предиктора агрессивной ИПО не выявлено [472].

Проведен сравнительный анализ до- и послеоперационного (через 2–11 месяцев) уровня циркулирующих маркеров у 10 пациентов с экспрессией соответствующего маркера в опухоли (Таблица 65) [472].

Таблица 65 – Циркулирующие маркеры до и после оперативного лечения у пациентов с экспрессией соответствующего маркера в опухоли [472]

ЦМ	До операции	Через 2–11 мес. после операции	<i>P</i> , критерий Вилкоксона
цCART, пг/мл (n = 4)	258,2 [230,8; 313,8]	227,7 [212,6; 241,1]	0,068
цХгВ, нг/мл (n = 10)	70,8 [59,3;87,8]	62,7[56,1;71,7]	0,203
цNESP55, нг/мл (n = 10)	1,9[0,3; 12,7]	0,3 [0,3;4,7]	0,173
цМелатонин, пг/мл (n = 6)	24,4[11,0;50,8]	6,6[5,6;19,0]	0,075
цAA-NAT, нг/мл (n = 6)	0,7 [0,1; 0,8]	0,1 [0,1; 0,5]	0,225
цГПП1, пмоль/л (n = 10)	1,7 [1,2; 2,5]	1,1 [0,6;1,9]	0,114
ЦМ – циркулирующие маркеры; цCART – циркулирующий кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт; цХгВ – циркулирующий хромогранин В; цNESP55 – циркулирующий нейроэндокринный секреторный протеин 55; цГПП1 – циркулирующий глюкагоноподобный пептид 1; цМелатонин – циркулирующий мелатонин; цAA-NAT – циркулирующая арилалкиламинN-ацетилтрансфераза			

Изменения уровня ЦМ после проведения хирургического вмешательства не обнаружены [472].

3.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы

3.2.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением

Клиническая характеристика обследованных лиц

Исследование выполнено 25 участникам в возрасте 55 [34; 65] лет, из них 19 (76%) женщин.

Результаты исследования

По данным визуализирующих исследований ИПО ПЖ выявлена у 23 пациентов, не выявлена у 2 пациентов. Технологическая схема исследования (STARD flow diagram) представлена на Рисунке 10.

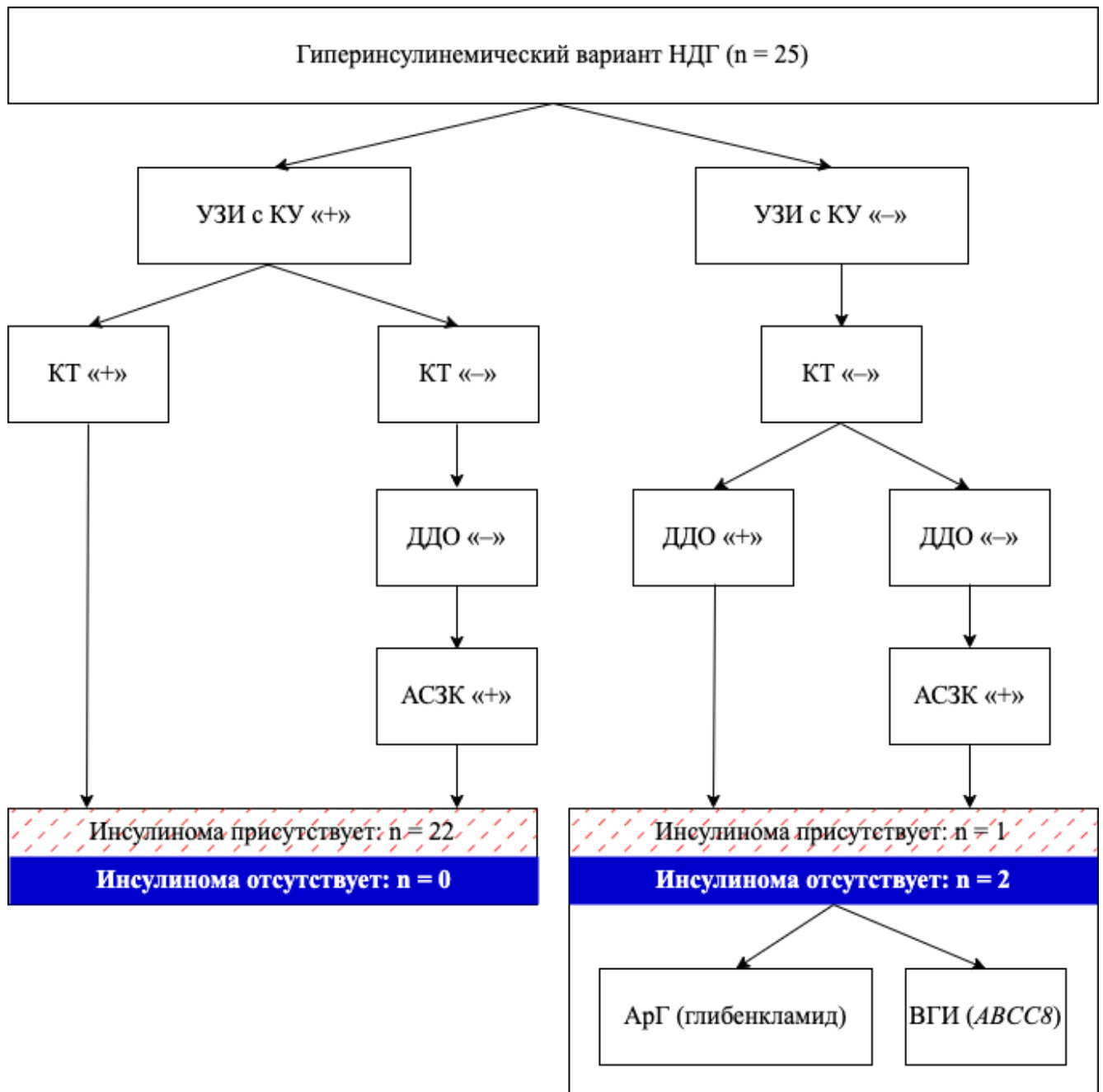


Рисунок 10 – Порядок обследования пациентов и постановки диагноза. УЗИ – ультразвуковое исследование поджелудочной железы, КУ – контрастное усиление, КТ – компьютерная томография, АСЗК – артериально-стимулированный забор крови, «+» – положительный результат, «-» – отрицательный результат, АрГ (глибенкламид) – искусственная гипогликемия вследствие приема глибенкламида, ВГИ (ABCC8) – врожденный гиперинсулинизм (вариант гена ABCC8), ДДО – другие дополнительные обследования

В случае выявления образований ПЖ с типичными для ИПО ультразвуковыми признаками (гиперваскуляризация в раннюю артериальную фазу, которая сохраняется в позднюю фазу, то есть быстрое накопление и медленное выведение контраста) и подтверждения выявленной локализации по результатам референсного(ых) метода(ов), результат расценивался как истинно положительный (ИП). В случае отсутствия образований ПЖ

с типичными для ИПО ультразвуковыми признаками у пациентов с инсулиномой по данным референсного метода результат расценивался как ЛО. В случае отсутствия образований ПЖ с типичными для ИПО ультразвуковыми признаками у пациентов без ИПО по данным референсных методов результат расценивался как истинно отрицательный (ИО). В случае выявления образований ПЖ с типичными для ИПО ультразвуковыми признаками у пациентов без ИПО результат расценивался как ЛП.

На основании проведенного анализа Se УЗИ с КУ в диагностике ИПО составила 96%, 95% ДИ (78%; 100%), Sp – 100%, 95% ДИ (16%; 100%), PPV – 100%, 95% ДИ (85%; 100%), NPV – 67%, 95% ДИ (9%; 99%), Ac – 96%, 95% ДИ (80%; 100%). При оценке согласованности заключительного диагноза и УЗИ с КУ в диагностике ИПО индекс Карра составил 0,779 (95% ДИ [0,364; 1,000]) – существенное согласие. У одного из пациентов с отрицательными результатами всех визуализирующих исследований при масс-спектрометрическом исследовании обнаружена субстанция глибенкламида, что позволило диагностировать АрГ; у второго пациента при молекулярно-генетическом обследовании выявлена патогенная мутация гена *ABCC8*, что позволило диагностировать ВГИ [32]. Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик УЗИ с КУ представлена в **Таблице 66**.

Таблица 66 – Кросс-табуляция результатов компьютерной томографии и (при необходимости) артериально-стимулированного забора крови и УЗИ с контрастированием

Параметры		Референсный метод		Всего
		Инсулинома выявлена	Инсулинома не выявлена	
УЗИ с КУ	Инсулинома выявлена	22	0	22
	Инсулинома не выявлена	1	2	3
Всего		23	2	25
УЗИ – ультразвуковое исследование поджелудочной железы; КУ – контрастное усиление; КТ – компьютерная томография; АСЗК – артериально-стимулированный забор крови				

Длительность УЗИ с КУ составила 22 [21; 24], (19, 26) минуты: у пациентов с визуализацией ИПО по данным предварительного УЗИ без КУ и визуализацией ИПО по данным УЗИ с КУ (n=21) – 22 [20; 24], (19, 26) минуты, у пациента без предварительной визуализации ИПО и визуализацией ИПО по данным УЗИ с КУ (n = 1) – 24 минуты, у пациентов без визуализации ИПО по данным как УЗИ с КУ, так и УЗИ без КУ (n = 3) – 24 [23; 26], (23, 26) минуты. Пример изображения УЗИ ПЖ с КУ приведен на **Рисунке 11**.

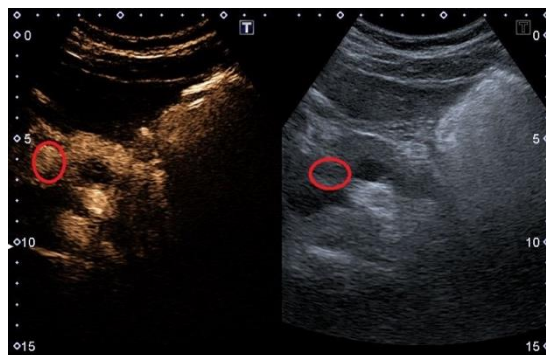


Рисунок 11 – Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы с контрастным усилением (слева) и без контрастного усиления (справа). Опухоль головки поджелудочной железы (обозначена окружностью)

Побочных эффектов после введения контрастного вещества не отмечалось ни в одном случае.

3.2.2. Ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации

Клиническая характеристика обследованных лиц

ММ-УЗИ выполнено 25 пациентам в возрасте 52 [38; 59] лет, из них 19 (76%) женщин. Пример изображения Smart Fusion приведен на **Рисунке 12** [25].

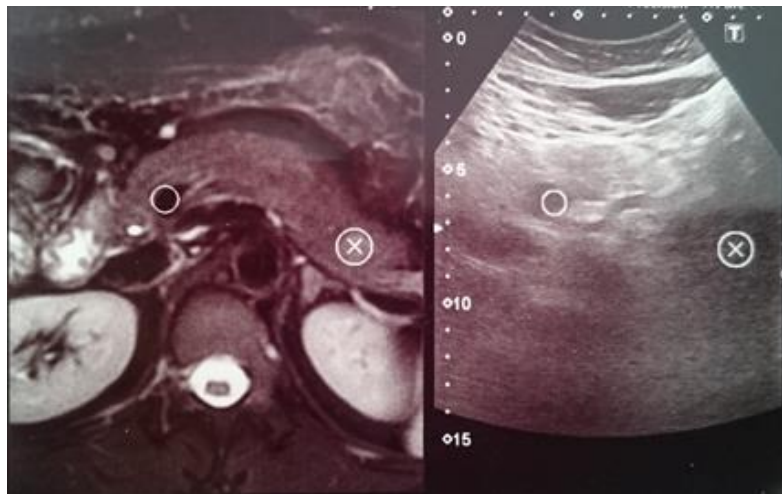


Рисунок 12 – Абдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, совмещенное с данными магнитно-резонансной томографии на электронном носителе с помощью технологии мультимодальной визуализации Smart Fusion. Опухоль хвоста поджелудочной железы (обозначена крестом в круге, окружность – нижняя полая вена) [25]

Результаты исследования

Шести участникам проводилось совмещение изображений с КТ, 9 – с МРТ, 10 – как с КТ, так и с МРТ (**Таблица 67**).

Таблица 67 – Характеристика обследованных лиц и результаты исследования

№	Возраст, лет	Пол: М/Ж	Локализация					Сопоставляемое с УЗИ исследование при Smart Fusion
			КТ	МРТ	УЗИ	Smart Fusion	Патоморфология	
1	68	Ж	Хвост	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	МРТ
2	52	Ж	Тело	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	КТ, МРТ
3	20	Ж	Головка	Тело	Головка	Головка	Головка	МРТ
4	31	Ж	Хвост	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	МРТ
5	51	Ж	Тело	Головка	Головка	Головка	Головка	КТ
6	33	М	Головка	Тело	Головка	Головка	Головка	МРТ
7	44	М	Тело	Головка	Головка	Головка	Головка	КТ
8	60	М	Хвост	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	МРТ
9	54	Ж	Хвост	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	МРТ
10	72	М	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	Хвост	КТ
11	29	М	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	Хвост	КТ
12	57	Ж	Тело	Головка	Головка	Головка	Головка	КТ
13	56	Ж	Тело	Головка	Тело	Тело	Тело	МРТ
14	55	Ж	Головка	Тело	Головка	Сопоставить изображения не удалось	Тело	МРТ
15	65	Ж	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	Хвост	КТ
16	43	Ж	Хвост	Тело	Хвост	Хвост	Хвост	КТ, МРТ

М – мужской пол, Ж – женский пол, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

По данным абдоминального ММ-УЗИ диагностировано 25 опухолей ПЖ. У пациента № 14 сопоставить изображения не удалось. У пациента № 17 выявлено 2 опухоли. После оперативного лечения по результатам патоморфологического исследования, в данной выборке пациентов диагностировано 26 ИПО. Ни у одного пациента не выявлен рецидив гипогликемии в послеоперационном периоде. С помощью ММ-УЗИ удалось уточнить локализацию ИПО в 96% (80%; 100%) случаев. Длительность сопоставления изображений УЗИ и томографических методов исследования составила 4 [2; 5], (1, 6) минут.

3.2.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включено 180 пациентов. Инсулинома ПЖ выявлена у 125 пациентов, не выявлена у 55 пациентов, имеющих прочие причины НДГ или неподтвержденную НДГ. Подтверждено наличие 162 ИПО (множественная ИПО диагностирована у 16 пациентов). Характеристика и сравнение групп приведены в **Таблице 68**. В группе ИПО больше доля женщин [515].

Таблица 68 – Характеристика обследованных групп [515]

Показатель	Инсулинома	Нет инсулиномы	p^{**}
n	125	55	–
Возраст, лет*	47 [37; 59], (18, 73)	39 [31; 57], (18, 72)	0,050 (U)
Женщины, n (%)	91 (73%)	49 (89%)	0,019 (ТКФ ₂)
n – количество пациентов			
* Me [Q1; Q3], (min, max)			
** Пороговый $p_0 = 0,05 / 2 = 0,025$ (поправка Бонферрони)			

Результаты исследования

Всем пациентам выполнены МРТ без КУ и КТ. Порядок постановки диагноза ИПО был следующим (**Рисунок 13**):

- при положительном результате КТ диагноз ИПО считался установленным;
- при положительном результате МРТ и отрицательном результате КТ последовательно выполнялись УЗИ и/или АСЗК, диагноз ИПО устанавливался при положительном результате любого из методов;

– при отрицательных результатах и МРТ, и КТ выполнялись другие дополнительные обследования (ДДО), а затем (при их отрицательных результатах) – УЗИ и АСЗК; диагноз ИПО устанавливался при положительном результате УЗИ или АСЗК [515].

Инсулинома считалась отсутствующей, если результаты КТ, УЗИ и АСЗК были отрицательными либо результаты ДДО были положительными [515].

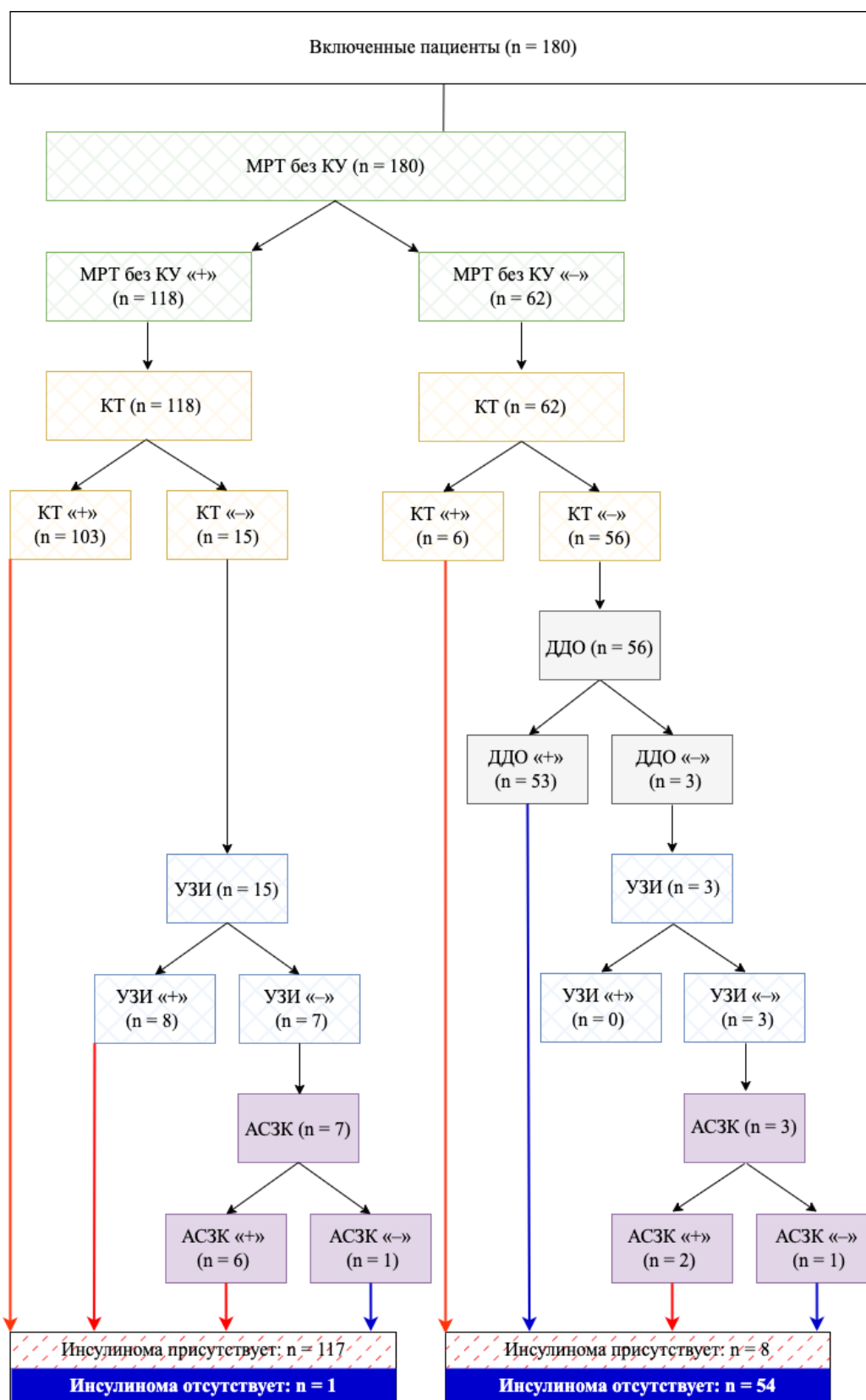


Рисунок 13 – Порядок обследования пациентов и постановки диагноза [515]. АСЗК – артериально-стимулированный венозный забор крови; КТ – компьютерная томография; МРТ без КУ – магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; ДДО – другие дополнительные обследования; «-» – отрицательный результат; «+» – положительный результат. Красные стрелки – данные за инсулиному, синие стрелки – данные за отсутствие инсулиномы / наличие другого диагноза

Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик МРТ без КУ представлена в **Таблице 69**. Se МРТ без КУ в диагностике ИПО составила 94%, 95% ДИ (89%; 98%), Sp – 98%, 95% ДИ (90%; 100%), PPV – 99%, 95% ДИ (95%; 100%), NPV – 87%, 95% ДИ (76%; 94%), Ac – 95%, 95% ДИ (91%; 98%). При оценке согласованности заключительного диагноза и МРТ без КУ в диагностике ИПО индекс Карра составил 0,886 (95% ДИ (0,814; 0,958)), что соответствует отличному согласию [515].

Таблица 69 – Кросс-табуляция заключительного диагноза и результатов МРТ без КУ [515]

Параметры		Заключительный диагноз		Всего
		Инсулинома выявлена	Инсулинома не выявлена	
МРТ без КУ	Инсулинома выявлена	117	1	118
	Инсулинома не выявлена	8	54	62
Всего		125	55	180
МРТ без КУ – магнитно-резонансная томография без контрастного усиления				

Кросс-табуляция результатов КТ и МРТ представлена в **Таблице 70**, операционные характеристики МРТ по отношению к КТ оказались следующими:

- Se – 95%, 95% ДИ (90%; 98%);
- Sp – 79%, 95% ДИ (68%; 88%);
- PPV – 87%, 95% ДИ (80%; 93%);
- NPV – 90%, 95% ДИ (80%; 96%);
- Ac – 88%, 95% ДИ (82%; 92%) [515].

При оценке согласованности КТ и МРТ без КУ в диагностике ИПО индекс Карра составил 0,750 (95% ДИ (0,651; 0,850)), что соответствует существенному согласию [515].

Таблица 70 – Кросс-табуляция результатов КТ и МРТ без КУ [515]

Параметры		КТ		Всего
		+	–	
МРТ без КУ	Инсулинома выявлена	103	15	118
	Инсулинома не выявлена	6	56	62
Всего		109	71	180
МРТ без КУ – магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; КТ – компьютерная томография				

С целью поиска томографических и патоморфологических (с учетом степени злокачественности) характеристик ИПО, обуславливающих расхождение результатов КТ и МРТ, проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов с различными сочетаниями результатов этих двух исследований (**Таблица 71**) [515].

Таблица 71 – Сравнительный анализ томографических и патоморфологических особенностей инсулиномы [515]

Показатель	МРТ без КУ «+» и КТ «+» (n = 103)	МРТ без КУ «+» и КТ «-» (n = 15) ⁷⁸	МРТ без КУ «-» и КТ «+» (n = 6)	P
Размеры по КТ (max)* ⁷⁹ , мм	16 [13; 21], (4,5, 43)	–	11 [8; 14], (5, 14,5)	0,005 (U)
Размеры по МРТ без КУ (max)* ⁷⁹ , мм	14 [12; 18], (4, 40)	14 [12; 23], (8, 32)	–	0,725 (U)
ADC* (МРТ), $\times 10^{-3}$ мм ² /с	n = 49*** 1,30 [1,10; 1,70], (0,15, 9,06)	n = 6*** 1,03 [1,00; 1,50], (0,98, 1,50)	–	0,097 (U)
Интенсивность на T2-взвешенном изображении (МРТ), n (%)	n = 59*** Изоинтенсивный – 2 (3,4) Гиперинтенсивный – 52 (88,1) Гипоинтенсивный – 5 (8,5)	n = 4*** Изоинтенсивный – 0 Гиперинтенсивный – 4 Гипоинтенсивный – 0	–	0,999 (КФХ)
Ограничение диффузии на DWI (МРТ), n (%)	n = 32*** Ограничивает – 29 (91) Не ограничивает – 3 (9)	n = 5*** Ограничивает – 5 (100) Не ограничивает – 0	–	1,000 (ТКФ ₂)
Плотность* ИПО в нативную фазу (КТ), ед.Н.	n = 47*** 42 [36; 47], (-8, 60)	-	n = 2*** 43,5 [38; 49], (38, 49)	0,631 (U)
Плотность* ИПО в артериальную фазу (КТ), ед.Н.	n = 74*** 129 [111; 157], (16, 263)	–	n = 3*** 160 [133; 190], (133, 190)	0,179 (U)
Плотность* ИПО в венозную фазу (КТ), ед.Н.	n = 37*** 101 [89; 124],	–	n = 1*** 91	–

⁷⁸ Опухоль у пациента с ЛП результатом визуализировалась как зона овальной формы без четких контуров в теле железы по вентральной поверхности, размерами 3 x 8 мм, умеренно гипоинтенсивная на T1-ВИ, без ограничения диффузии (коэффициент диффузии $1,5 \times 10^{-3}$ мм²/с).

⁷⁹ Выбран максимальный размер опухоли из параметров «длина – ширина – высота».

Таблица 71. Продолжение

	(52, 166)			
Плотность* ИПО в отсроченную фазу (КТ), ед.Н.	n = 29*** 71 [63; 80], (20, 121)	—	n = 1*** 76	—
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена ИПО, по КТ, n (%)	n = 29*** Однородная – 21 (72%) Неоднородная – 8 (28%; из них 7 (88%) за счет жировых включений)	—	n = 1*** Однородная – 0 Неоднородная – 1	0,300 (ТКФ ₂)
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена ИПО, по МРТ без КУ, n (%)	n = 39*** Однородная – 4 (10%) Неоднородная – 35 (90%; из них 23 (66%) за счет жировых включений)	n = 4*** Однородная – 0 Неоднородная – 4 (из них 3 за счет жировых включений)	—	1,000 (ТКФ ₂)
Плотность* паренхимы ПЖ по КТ в нативную фазу, ед.Н.	n = 50*** 43 [37; 49], (20, 60)	—	n = 2*** 50,5 [49; 52], (49, 52)	0,116 (U)
Контуры ИПО по КТ, n (%)	n = 56*** Четкие – 50 (89%) Нечеткие — 6 (11%)	—	n = 3*** Четкие – 3 Нечеткие – 0	1,000 (ТКФ ₂)
Контуры ИПО по МРТ без КУ, n (%)	n = 45*** Четкие – 39 (87%) Нечеткие – 6 (13%)	n = 5*** Четкие – 3 Нечеткие – 2	—	0,176 (ТКФ ₂)
Структура ИПО по КТ, n (%)	n = 24*** Однородная – 7 (29%) Неоднородная – 17 (71%; из них с кистозным компонентом – 4 (24%))	—	n = 1*** Однородная – 1 Неоднородная – 0	0,320 (ТКФ ₂)
Структура ИПО по МРТ без КУ, n (%)	n = 21***	n = 1***	—	0,273 (ТКФ ₂)

Таблица 71. Продолжение

	Однородная – 5 (24%) Неоднородная – 16 (76%; из них с кистозным компонентом – 9 (56%))	Однородная – 1 Неоднородная – 0		
Форма ИПО по КТ, n (%)	n = 51*** Округлая – 34 (67%) Овальная – 17 (33%)	–	n = 2*** Округлая – 1 Овальная – 1	1,000 (ТКФ ₂)
Форма ИПО по МРТ, n (%)	n = 60*** Округлая – 13 (22%) Овальная/неправильная – 47 (78%)	n = 6*** Округлая – 2 Овальная – 4	–	0,612 (ТКФ ₂)
Локализация ИПО, n (%)	Головка – 34 (33%) Тело – 26 (25%) Хвост – 43 (42%)	Головка – 2 Тело – 5 Хвост – 8	Головка – 3 Тело – 0 Хвост – 2	0,315 (КФХ)
G, n (%)	n = 56*** 1–39 (69,6%) 2–16 (28,6%) 3–1 (1,7%)	n = 3*** 1–0 2–2 3–1	n = 5*** 1–3 2–2 3–0	0,051 (КФХ)
<p>ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома); КТ – компьютерная томография; max – максимальный; МРТ без КУ – магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; «–» – отрицательный результат; «+» – положительный результат; ед.Н. – единицы Хаунсфилда; G – Grade (степень дифференцировки/злокачественности); ПЖ – поджелудочная железа; ADC – Apparent Diffusion Coefficient; DWI – диффузионно-взвешенное изображение; КФХ – критерий Фримана – Холтона; ТКФ₂ – точный двусторонний критерий Фишера</p> <p>* Me [Q1; Q3], (min, max)</p> <p>** p₀ = 0,003 (после применения поправки Бонферрони)</p> <p>*** Для части пациентов данные были недоступны</p>				

Учитывая отсутствие значимых отличий по томографическим и патоморфологическим характеристикам у пациентов с несовпадающими результатами МРТ и КТ, проведена характеристика опухолей групп пациентов с положительными результатами каждого из исследований (Таблица 72) [515].

Таблица 72 – Томографические и патоморфологические особенности инсулиномы, визуализированной с помощью МРТ без КУ и КТ [515]

Показатель	КТ «+» (n = 109)	МРТ без КУ «+» (n = 118)
Размеры (max)*, **, мм	15 [13; 21], (4,5, 43)	14 [12; 18], (4, 40)
ADC* (МРТ), $\times 10^{-3}$ мм ² /с	–	n = 55 1,30 [1,10; 1,65], (0,15, 9,06)
Интенсивность на T2-взвешенном изображении (МРТ), n (%)	–	n = 63 Изоинтенсивный – 2 (3) Гиперинтенсивный – 56 (89) Гипоинтенсивный – 5 (8)
Ограничение диффузии на DWI (МРТ), n (%)	–	n = 37*** Ограничивает — 34 (92) Не ограничивает — 3 (8)
Плотность* паренхимы ПЖ по КТ в нативную фазу, ед.Н.	n = 52 44 [38; 49], (20, 60)	–
Плотность* ИПО в нативную фазу по КТ, ед.Н.	n = 49 42 [37; 47], (-8, 60)	–
Плотность* ИПО в артериальную фазу по КТ, ед.Н.	n = 77 131 [112; 160], (16, 263)	–
Плотность* ИПО в венозную фазу по КТ, ед.Н.	n = 38 101 [89; 124], (52, 166)	–
Плотность* ИПО в отсроченную фазу по КТ, ед.Н.	n = 30 72 [63; 80], (20, 121)	–
Структура паренхимы ПЖ в отделе, где выявлена ИПО, n (%)	n = 30 Однородная – 21 (70%) Неоднородная – 9 (30%; из них 8 (89%) за счет жировых включений)	n = 43 Однородная – 4 (9%) Неоднородная – 39 (91%; из них 26 (67%) за счет жировых включений)
Контуры ИПО, n (%)	n = 59 Четкие – 53 (90%) Нечеткие – 6 (10%)	n = 50 Четкие – 42 (84%) Нечеткие – 8 (16%)
Структура ИПО, n (%)	n = 25 Однородная – 8 (32%) Неоднородная – 17 (68%; из них с кистозным компонентом – 4 (24%))	n = 22 Однородная – 6 (27%) Неоднородная – 16 (73%; из них с кистозным компонентом – 9 (56%))
Форма ИПО, n (%)	n = 53 Округлая — 35 (66%) Овальная — 18 (34%)	n = 66 Округлая – 15 (23%) Овальная/неправильная – 51 (77%)

Таблица 72. Продолжение

Локализация ИПО, n (%; 95% ДИ)	n = 123 Головка – 39 (32% (24%; 41%)) Тело – 31 (25%, (18%; 34%)) Хвост – 53 (43% (34%; 52%))
ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома); КТ – компьютерная томография; max – максимальный; МРТ без КУ – магнитно-резонансная томография без контрастного усиления; «+» – положительный результат, ед.Н. – единицы Хаунсфилда; G – Grade; ПЖ – поджелудочная железа; ADC – Apparent Diffusion Coefficient; DWI – диффузионно-взвешенное изображение * Me [Q1; Q3], (min, max) ** Выбран максимальный размер опухоли из параметров «длина – ширина – высота»	

3.2.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc-Тектритидом

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включены 30 пациентов с недиабетической гиперинсулинемической гипогликемией различного генеза: группа 1 – пациенты с инсулиномой (n = 21) и группа 2 – пациенты с гиперинсулинемической НДГ другого генеза (n = 9; ИАС – 6 (67%), НПГ – 2 (22%), ВНМГ – 1 (11%)). Количество женщин и мужчин составляло 24 и 6 соответственно, средний возраст обследуемых – 42 года (диапазон от 18 до 70 лет) [31].

В группе 1, по данным лабораторно-инструментального обследования, подтверждено наличие 26 ИПО; всем пациентам проведено обследование через 3–6 мес после оперативного исследования, исключен рецидив недиабетической гипогликемии [31].

Результаты исследования

По данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектритидом в группе 1 из 26 ИПО диагностировано 14 опухолей, в группе 2 в 100% случаев получены отрицательные результаты [31].

Всем пациентам выполнены ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектритидом и КТ с КУ в качестве референсного теста первого ряда. Порядок постановки диагноза ИПО был следующим (Рисунок 14):

- при положительном результате КТ диагноз инсулиномы считался установленным;
- при отрицательном результате КТ выполнялись дополнительные обследования: в случае исключения другой причины гиперинсулинемической НДГ продолжался поиск инсулиномы – проводились УЗИ и/или АСЗК – при положительном результате устанавливался диагноз инсулиномы.

Инсулинома считалась отсутствующей, если результаты КТ, УЗИ и АСЗК были отрицательными либо результаты ДДО были положительными.

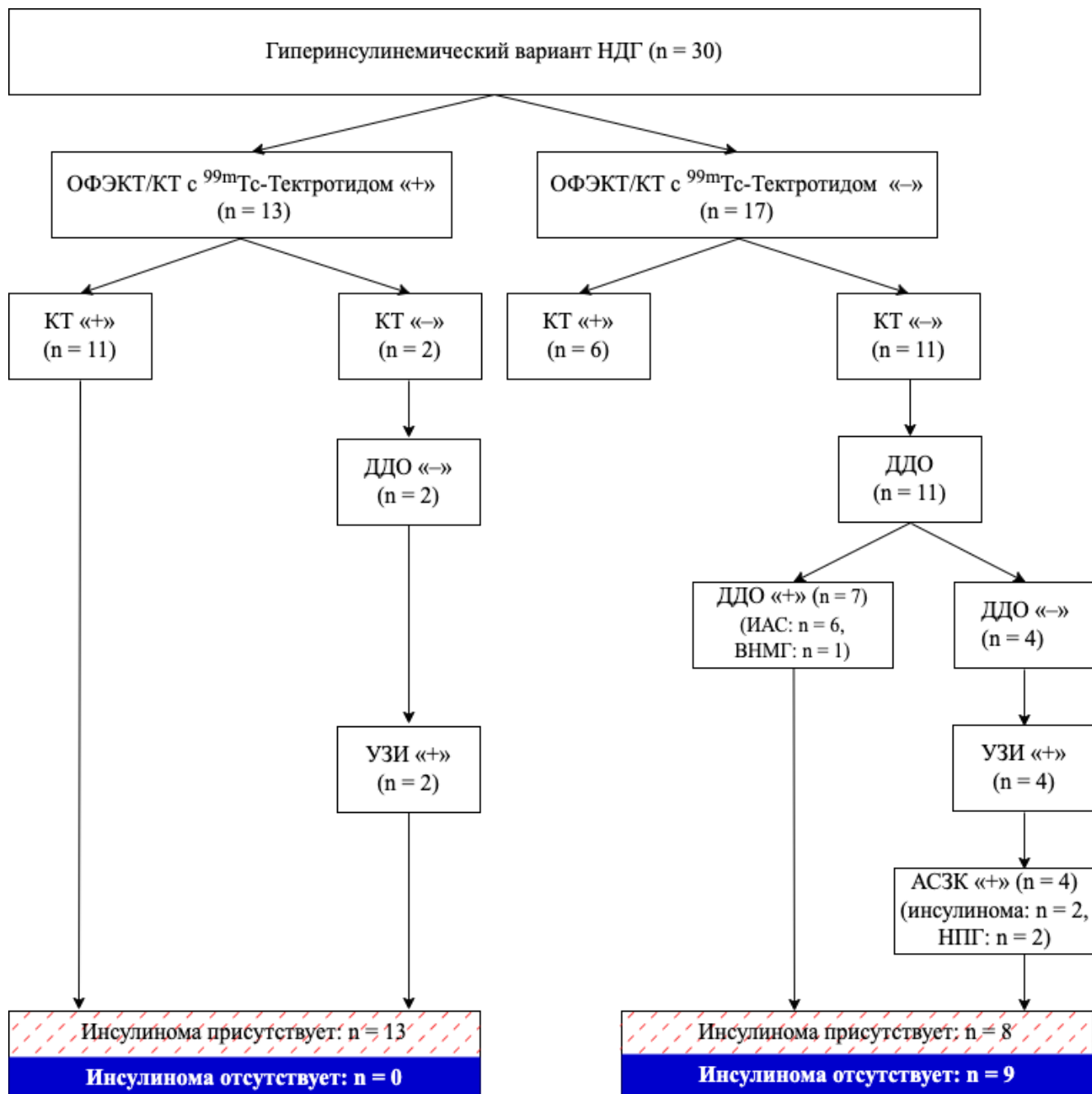


Рисунок 14 – Порядок обследования пациентов и постановки диагноза [515]. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Тектротидом — скintiграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc-Тектротидом; АСЗК – артериально-стимулированный венозный забор крови; КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; НДГ – недиабетические гипогликемии; ДДО – другие дополнительные обследования; «-» – отрицательный результат; «+» – положительный результат

Проведены расчеты операционных характеристик метода, Se, Sp, PPV, NPV и Ac метода составили: 62%, 95% ДИ [38%; 82%]; 100%, 95% ДИ [66%; 100%]; 100%, 95% ДИ [75%, 100%]; 53%, 95% ДИ [28%; 77%]; 73%, 95% ДИ [54%; 88%] соответственно [31].

При оценке согласованности заключительного диагноза и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в диагностике ИПО индекс Карра составил 0,494 (95% ДИ (0,235; 0,753)), что соответствует умеренному согласию.

С целью поиска факторов, связанных с выявляемостью ИПО с помощью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом, проведен анализ ее статистических связей с локализацией и степенью дифференцировки ИПО (**Таблица 73**), однако никакие связи не были обнаружены [31].

Таблица 73 – Частоты выявляемости инсулиномы по данным ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в зависимости от ее локализации в пределах поджелудочной железы и показателя G [31]

Характеристика инсулиномы	ИП	ЛО	P
Локализация (n = 21)			0,438
Головка	8	3	
Тело	1	2	
Хвост	4	3	
Степень дифференцировки Grade (n = 11*)			1,000
1	5	2	
2	2	1	
3	1	0	
ИП – истинно положительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат, n – число пациентов			
* Данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов			

3.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии

Клиническая характеристика обследованных лиц

В исследование включено 40 пациентов: 38 с инсулиномой и 2 с ИФР-омой. На основании результатов ПГ участники разделены на группы: с длительностью пробы ≥ 9 часов (n = 8; группа 1; все с инсулиномой), с длительностью пробы 3–9 часов (n = 22; группа 2; все с инсулиномой), с длительностью пробы ≤ 3 часов (n = 10; группа 3; 8 с инсулиномой, 2 с ИФР-омой). Клиническая характеристика участников исследования приведена в **Таблице 74** [608].

Таблица 74 – Клиническая характеристика участников исследования

Группа	1	2	3	<i>P**</i>
n	8	22	10	—
Возраст, лет*	53 [38; 67], (36, 70)	46 [38; 63], (26, 73)	60 [45; 63], (26, 80)	0,567
Ж, n (%)	7 (88)	11 (50)	6 (60)	0,179
<p>Ж – женский пол</p> <p>* Me [Q1; Q3], (min, max)</p> <p>** Сравнение групп 1, 2 и 3; в скобках приведены значимые различия, выявленные при анализе post hoc. Для количественного признака – критерий Краскела – Уоллиса. Для качественного признака – тест хи-квадрат. Пороговый $p_0 = 0,025$ (после применения поправки Бонферрони: 2 гипотезы). Для попарных сравнений количественных признаков: U-критерий Манна – Уитни. Для попарных сравнений качественных признаков: тест хи-квадрат. Пороговый $p_0 = 0,008$ (после применения поправки Бонферрони: 3 сравнения)</p>				

Результаты исследования

После назначения диетотерапии в группе 1 ни у одного пациента не зарегистрирована гипогликемия в течение суток. В группе 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 был назначен лекарственный препарат. В группе 3 у всех пациентов зарегистрирована гипогликемия в период 2,5 [1,5; 3,0], (0,5, 3,0) ч и был назначен лекарственный препарат. Схема тактики ведения пациентов представлена на **Рисунке 15** [608].

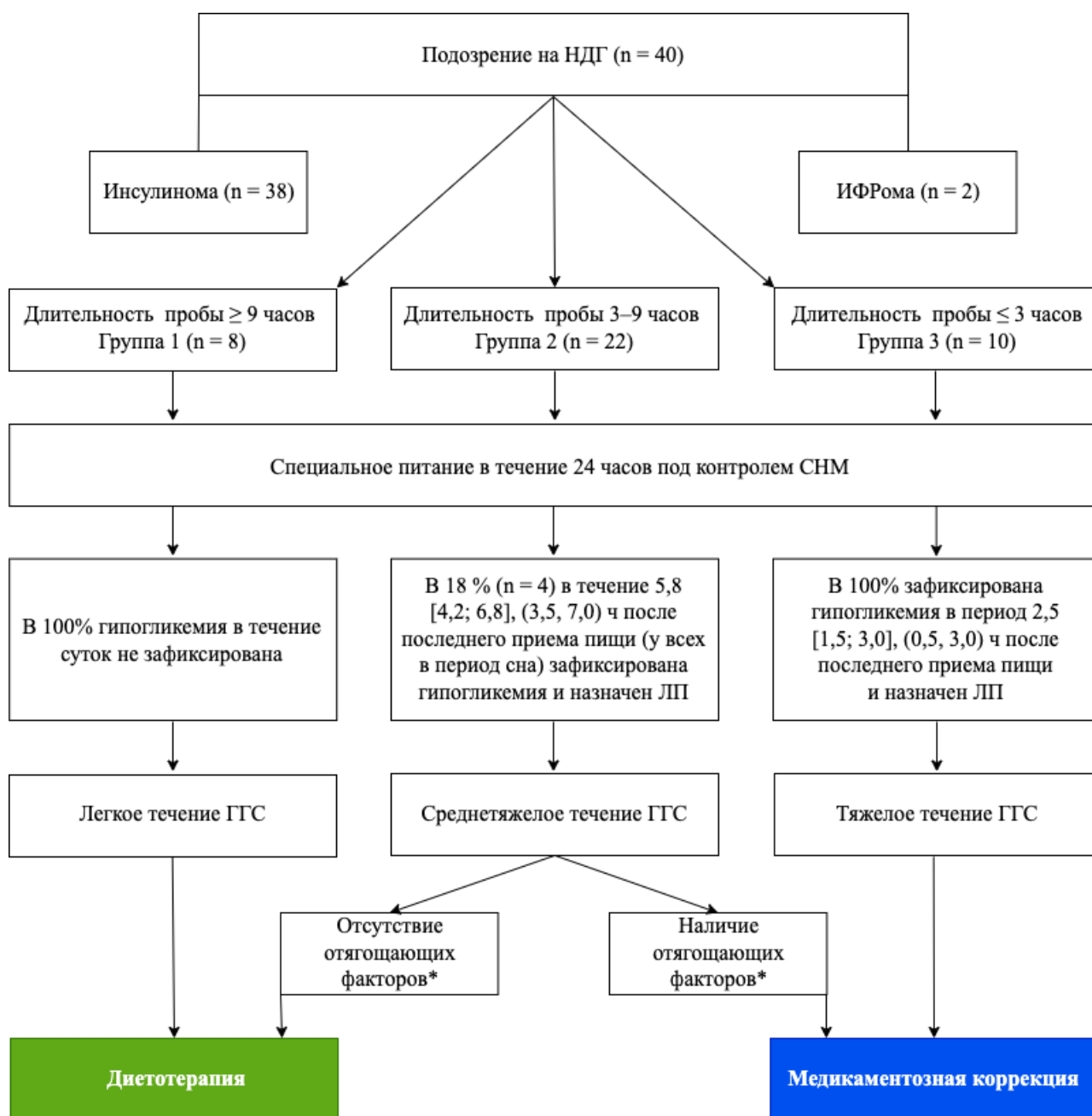


Рисунок 15 – Схема разработки. ГТС – гипогликемический синдром; НДГ – недиабетическая гипогликемия; ЛП – лекарственный препарат; СНМ – система непрерывного мониторингирования гликемии. * Отягощающие факторы: гипогликемия в период сна

Рассмотрим примеры клинических случаев. Отчеты с прибора для НМГ приведены на **Рисунках 16, 17 и 18.**

1) *Клинический случай НДГ тяжелого течения.*

Пациентка У. 59 лет госпитализирована с жалобами на неоднократные синкопальные состояния на фоне которых зарегистрировано снижение гликемии до 1,2 ммоль/л, купированное введением раствора декстрозы. В стационаре инициирована проба с голоданием на фоне СНМ

в интерстиции – через 2 ч 50 мин возникли нейрогликопенические симптомы, зафиксирована гипогликемия. При лабораторном обследовании подтверждено наличие гиперинсулинемической гипогликемии: глюкоза 2,1 ммоль/л, инсулин 35,14 мкЕд/мл, Сп 5,91 нг/мл. Таким образом, диагностирован ГГС тяжелого течения. Пациентка накормлена (прием пищи включал 40 г сложных углеводов), рекомендовано продолжить частое питание каждые 3 ч, включающее 40 г сложных углеводов на каждый прием пищи. Однако через 2 ч после первого приема пищи зафиксирована гипогликемия (2,8 ммоль/л). С учетом неэффективности частого дробного питания назначен октреотид в дозе 50 мкг подкожно утром, днем и вечером с положительным эффектом – при мониторинговании определялась нормогликемия (см. Рисунок 16).

Согласно данным инструментальных исследований (МРТ, КТ с КУ, УЗИ), диагностирована ИПО хвоста ПЖ размерами 20 x 15 x 15 мм. Пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме дистальной резекции ПЖ. В послеоперационном периоде у пациентки отмечалась нормогликемия.

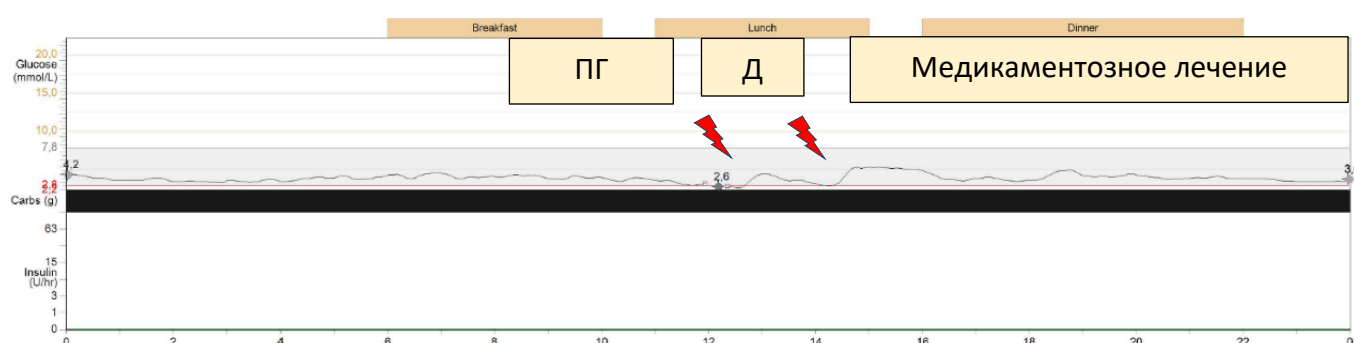


Рисунок 16 – Гликемический профиль пациентки У. с недиабетической гипогликемией тяжелого течения.

ПГ – проба с голоданием; Д – диетотерапия

2) Клинический случай НДГ легкого течения.

Пациент А. 57 лет, госпитализирован в связи с жалобами на эпизоды потери сознания на фоне снижения гликемии до 2,3 ммоль/л, а также эпизоды слабости и головных болей, купирующиеся приемом легкоусвояемых углеводов. В ходе госпитализации проведена проба с голоданием под контролем системы НМГ-РВ в интерстиции – гипогликемия зафиксирована через 15 ч после приема пищи на фоне нейрогликопенической симптоматики (помутнение сознания). В анализах крови при завершении пробы: глюкоза – 2,1 ммоль/л, инсулин 48,59 мкЕд/мл, Сп 6,12 нг/мл – подтверждена НДГ легкого течения. Непрерывное мониторирование гликемии продолжено на фоне частого питания каждые 3 ч, включающего 50 г сложных углеводов на каждый прием пищи. На этом фоне сохранялась нормогликемия (см. Рисунок 17).

Учитывая эффективность частого дробного питания, медикаментозная коррекция гипогликемии не назначалась.

По данным визуализирующего обследования (УЗИ, КТ с КУ, МРТ органов брюшной полости) выявлено образование хвоста ПЖ р. 21 мм. Выполнено хирургическое лечение в объеме дистальной резекции ПЖ. В послеоперационном периоде отмечалась нормогликемия.



Рисунок 17 – Гликемический профиль пациента А. с недиабетической гипогликемией легкого течения.

ПГ – проба с голоданием

3) Клинический случай НДГ среднетяжелого течения.

Пациентка О. 51 год, госпитализирована с жалобами на эпизоды неадекватного поведения, потливости, выраженного чувства голода, снижения зрения, онемения языка, потери сознания (однократно), возникающие минимально через 3 ч после приема пищи и при физической нагрузке, сопровождающиеся снижением гликемии до 1,8 ммоль/л и купирующиеся приемом простых углеводов. В ходе госпитализации проведена проба с голоданием под контролем системы НМГ-РВ в интерстиции. Гипогликемия на фоне неврологической симптоматики зафиксирована через 6 ч после приема пищи. В анализе крови при завершении пробы гиперинсулинемия: глюкоза 2,08 ммоль/л, инсулин 17,98 мкЕд/мл, Сп 1,36 нг/мл. Таким образом, диагностирован гиперинсулинемическая гипогликемия среднетяжелого течения. Назначено частое питание (каждые 3 ч с перерывом на сон), включающее 40 г сложных углеводов на каждый прием пищи. Пациентка придерживалась рекомендаций и принимала пищу (последний прием в 23 ч). Однако в 4 ч утра (через 5 ч после последнего приема пищи) зафиксирована гипогликемия (2,8 ммоль/л). С учетом неэффективности коррекции питания, пациентке назначена медикаментозная терапия – дексаметазон 1 мг в сутки внутримышечно с положительным эффектом (см. Рисунок 18).

По данным визуализирующих обследований (КТ с КУ, УЗИ и МРТ органов брюшной полости) в теле ПЖ определяется объемное образование 13 мм, деформирующее передний

контур ПЖ. Проведена энуклеация ИПО. В послеоперационном периоде отмечалась нормогликемия.



Рисунок 18 – Гликемический профиль пациентки О. с недиабетической гипогликемией среднетяжелого течения.
ПГ – проба с голоданием

3.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий

3.4.1. Анализ выборки пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с недиабетической гипогликемией

Клиническая характеристика обследованных лиц

С учетом проведенного анализа медицинской документации пациентов с НДГ или подозрением на НДГ в исследование включено 800 пациентов (составляет общее число обратившихся в Центр). Далее пациенты были разделены на группы обследованных и необследованных в Центре. Обследованные пациенты разделены на следующие группы: НДГ уточненного генеза (различной этиологии; группа 1), неуточненного генеза (идиопатическая НДГ; группа 2) и неподтвержденная НДГ (НДГ исключена; группа 3). Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в **Таблице 75**.

Таблица 75 – Клиническая характеристика участников исследования

Группа	Обследованные в Центре (n = 588)			Необследованные в Центре	p**
	1	2	3		
n (%)	365 (62)	107 (18)	116 (20)	212	–
Возраст, лет*	47 [35; 60] (18, 93)	38 [28; 48] (18, 70)	42,5 [29; 53,5] (18, 74)	46,5 [34; 58,5] (18, 86)	< 0,001 p ₁₋₂ = p ₁₋₃ < 0,001
Пол, Ж: М	2,8:1	3,7:1	2,6:1	3,4:1	0,543
<p>НДГ – недиабетические гипогликемии, Ж – женский пол, М – мужской пол, ИМТ – индекс массы тела</p> <p>* Me [Q1; Q3]</p> <p>** Сравнение групп 1, 2 и 3. Для количественных признаков – критерий Краскела – Уоллиса, для качественных признаков – тест хи-квадрат. Пороговый $p_0 = 0,025$ (после применения поправки Бонферрони: 2 гипотезы). Для попарного сравнения количественных признаков – U-критерий Манна – Уитни</p>					

Результаты исследования

Проведен анализ случаев НДГ с уточнением ее вариантов в выборке пациентов, обследованных в Центре в период с 2006 по 2022 г. (**Рисунок 19**).

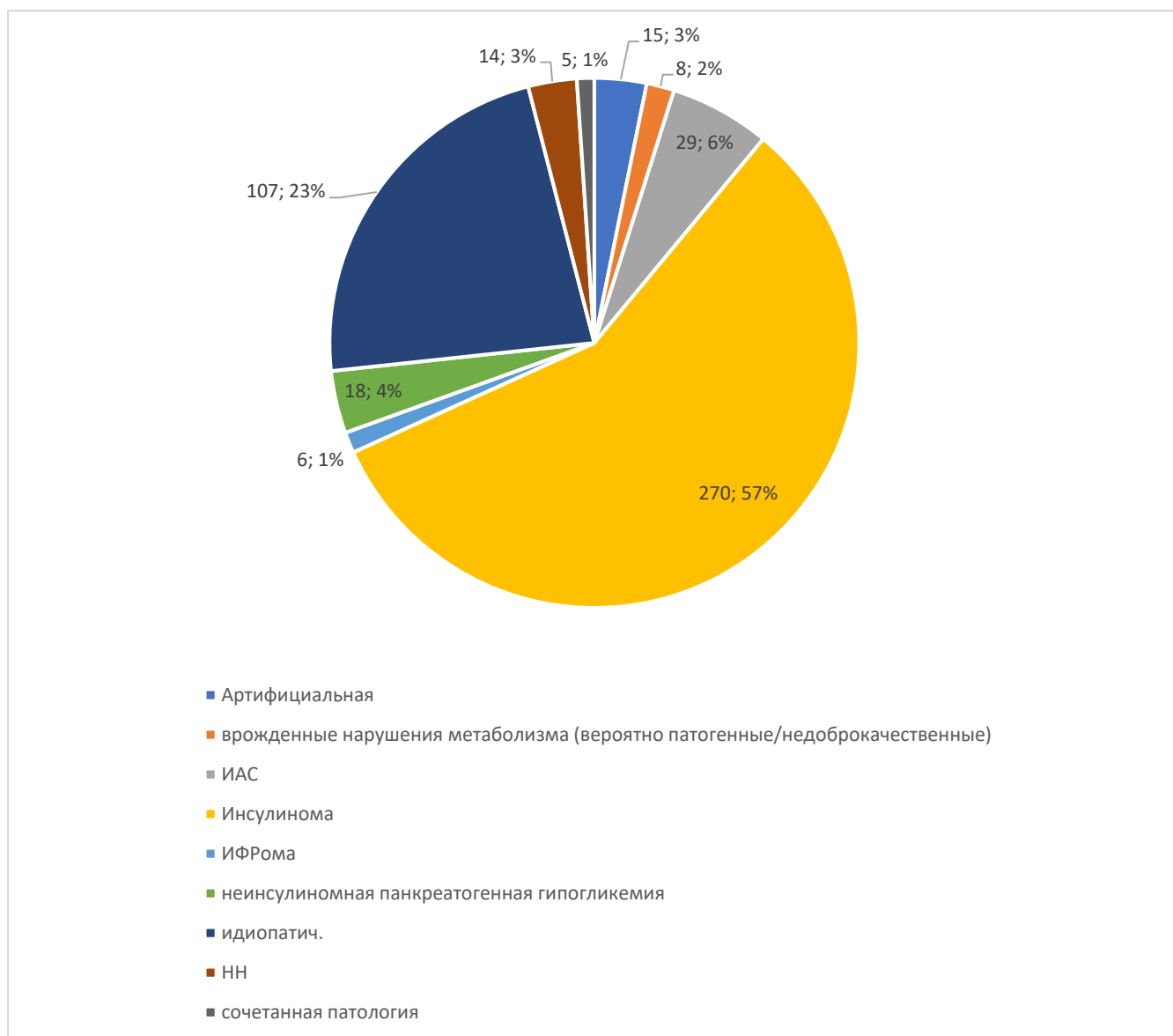


Рисунок 19 – Частота случаев недиабетической гипогликемии в выборке пациентов, обследованных в Центре в период с 2006 по 2022 г. (n = 472)

Согласно проведенному анализу наиболее частой причиной НДГ является ИПО (57%), далее следуют идиопатическая НДГ (23%), ИАС (6%), НПГ (4%), АрГ (3%), НН (3%), ВНМГ (2%), ИФР-омы (1%), сочетанная патология (1%). Более подробная характеристика нозологий дана в **Таблице 76**.

Таблица 76 – Характеристика недиабетической гипогликемии уточненного генеза

Нозология	Характеристика
Инсулинома, n = 270	В рамках МЭН1 – 33 (12%) Метастатическая – 11 (4%)
АрГ, n = 15	Прием ПССП – 5 (33%) Инъекции инсулина или его аналогов – 10 (67%)
ВНМГ, n = 8	Патогенные варианты (<i>ABCC8</i>) – 1 (12,5%) ⁸⁰ Недоброкачественные варианты (<i>AGL</i> – n = 2, <i>AGL</i> + <i>HMGCL</i> – n = 1, <i>ALDOB</i> – n = 1, <i>ETFA</i> – n = 1, <i>ACADM</i> + <i>FLAD1</i> – n = 1, <i>CPT1A</i> – n = 1) – 7 (87,5%)
ИАС, n = 29	Болезнь Хирата – 28 (97%) ММ – 1 (3%)
ИФР-ома, n = 6	Карцинома печени, n = 2 (33%) Фиброма легкого n, = 3 (50%) Гипернефрома почки, n = 1 (17%)
НПГ, n = 18	Операции на верхних отделах ЖКТ (опухоли, язвенная болезнь) ⁸¹ , n = 10 Прочие (инсулиноматоз n = 2, кишечная метаплазия желудка n = 6)
НН, n = 14	Первичная НН – n = 11 (79%) Вторичная НН – n = 3 (27%)
Сочетанная патология, n = 5	Инсулинома + ВНМГ (недоброкачественные варианты) – n = 5
АрГ – искусственная гипогликемия; ВНМГ – врожденные нарушения метаболизма глюкозы и секреции инсулина; ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром; ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобный фактор роста 2 и проинсулиноподобный фактор роста 2; ММ – множественная миелома; МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1 типа; НН – надпочечниковая недостаточность; НПГ – неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты	

Для оценки динамики выявляемости заболеваний, а также основных показателей структуры НДГ (уточненного, неуточненного генеза и неподтвержденные НДГ) проведен анализ данных за периоды до и после 2016 г. (**Рисунки 20 и 21**).

⁸⁰ В сочетании с вероятно доброкачественным вариантом *ETFA*.

⁸¹ Пациенты после бариатрических операций не включались в данный анализ.

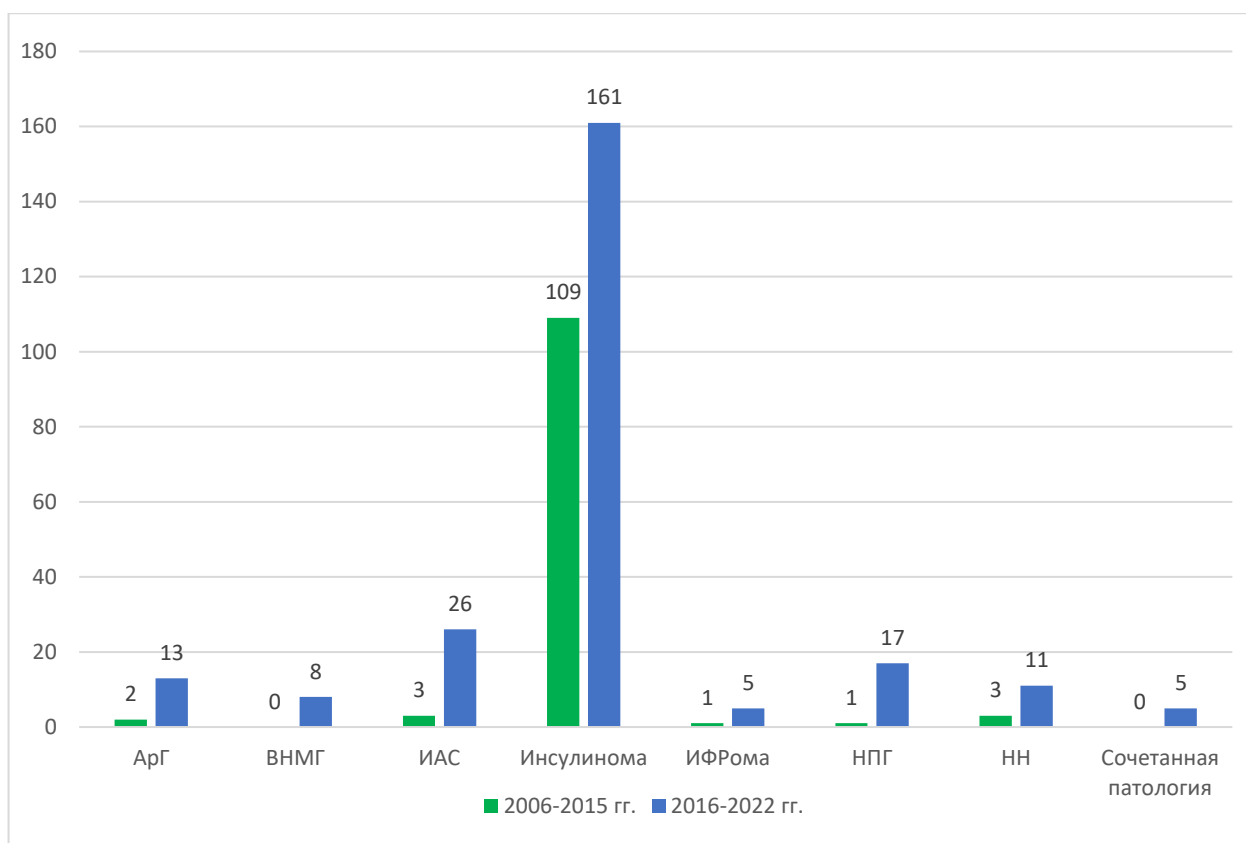


Рисунок 20 – Динамика выявляемости недиабетической гипогликемии различного генеза в выборке пациентов, обследованных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России в периоды 2006–2015 гг. и 2016–2022 гг. (n = 365). ВНМГ – врожденные нарушения метаболизма глюкозы, ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром, ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобный фактор роста 2, НПГ – неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия, НН – надпочечниковая недостаточность

Согласно полученным данным выявляемость⁸² ИПО за период с 2016 г. увеличилась в 2 раза, АрГ – в 9 раз, ИАС – в 12, ИФР-омы – в 7, НПГ – в 24, НН – в 5 раз. ВНМГ, в том числе в рамках НДГ сочетанного генеза, ранее не диагностировались.

⁸² Рассчитано по среднегодовому показателю выявляемости нозологии за периоды.

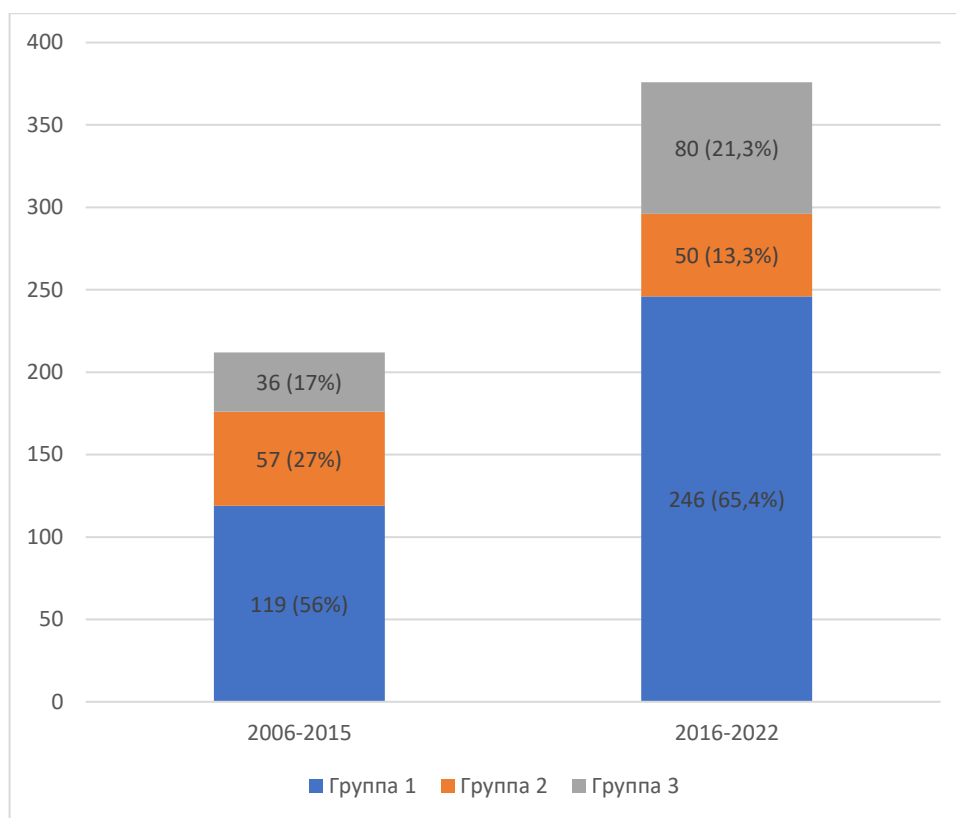


Рисунок 21 – Динамика основных показателей структуры недиабетической гипогликемии (уточненного – группа 1, неуточненного генеза – группа 2 и неподтвержденные НДГ – группа 3), n (%)

При анализе когорты пациентов с НДГ уточненного и неуточненного генеза, с установленным диагнозом в 2006–2015 гг. было 119 пациентов (68%), а в 2016–2022 гг. уже 246 пациентов (83%). Таким образом, диагностические возможности Центра улучшились на 15%.

Показатели обращаемости в Центр пациентов с подозрением на НДГ в период с 2016 по 2022 г. приведены на **Рисунке 22**.

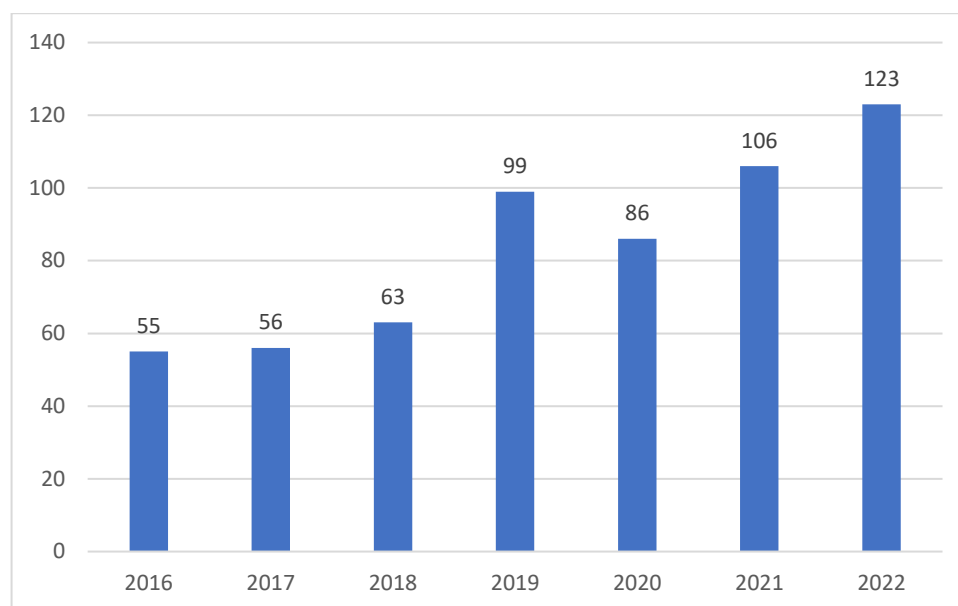


Рисунок 22 – Обращаемость в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию в период 2016–2022 гг., n = 588

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

3.4.2. Расчетная распространенность инсулиномы в мире и в Российской Федерации, частота случаев инсулиномы в различных медучреждениях Российской Федерации

Оценка распространенности и заболеваемости инсулиномой в мире проведена на основании анализа данных восьми, подходящих под критерии включения, публикаций. Экстраполированные результаты проведенного анализа также легли в основу оценки распространенности и заболеваемости инсулиномой в России (**Таблица 77**) [612].

Таблица 77 – Распространенность и заболеваемость инсулиномой [612]

Авторы, ссылка	Год публикации	Тип исследования ⁸³	Страна / регион	Годы наблюдения	Число случаев	Распространенность (случаев на млн)	Заболеваемость (случаев на млн в год – указано авторами)	Средняя численность населения (млн)	Расчетная заболеваемость на среднюю численность популяции (случаев на млн в год)	Источник данных о численности популяции
Cullen R.M. и соавт. [626]	1987	Одноцентровое	Окленд	1970–1985	8	11,1	0,7	0,7	0,7	[628]
Peter Watson R.G. и соавт. [627]	1989	Одноцентровое	Северная Ирландия	1970–1985	21	14,0	1,2 ⁸⁴	1,5	0,9	[627]
Service F.J. и соавт. [113]	1991	Одноцентровое	США	1927–1986	224	1,2	–	179,6	0,02	[629]
			Олмстед		8 ⁸⁵	93,0	4,0	0,1	3,1	[630]
Chihaoui M. и соавт. [129]	2011	Многоцентровое	Тунис	1980–2009	21	2,4	0,1	8,7	0,1	[631]
Iglesias P. и соавт. [118]	2015	Многоцентровое	Испания	1983–2014	29	0,8	0,6	34,8	0,03	[632]
Peltola E. и соавт. [112]	2018	Национальное	Финляндия	1980–2010	79	15,6	0,4–0,9	5,1	0,5	[633]

⁸³ Национальное/многоцентровое/одноцентровое.⁸⁴ Для расчета заболеваемости авторами использован период 1981–1985 гг.⁸⁵ Первый случай диагностирован в 1957 году, в связи с чем при расчете эпидемиологических показателей учитывались период времени 1957–1986 г. и, соответственно, численность населения в данный период.

Таблица 77. Продолжение

Kurakawa K.I. и соавт. [121]	2021	Национальное	Япония	2010–2018	946	7,4	3,3 ⁸⁶	127,2	1,2	[634]
Svensson E. и соавт. [128]	2022	Одноцентровое	Западная Швеция	2002–2019	37	2,3	1,3	1,6	1,3	[128]
В среднем			Мир	—	—	16,4	—	—	0,9	—
При экстраполивании мировых данных о распространенности (в среднем) на население Российской Федерации			Россия	—	2362 (130 новых случаев в год)	16,4	—	144,0	0,9	[635]
При экстраполивании мировых данных о распространенности (только по результатам национальных исследований) на население Российской Федерации			Россия	—	1066– 2246 (72–173 новых случаев в год)	7,4– 15,6	—	144,0	0,5–1,2	[635]
В среднем			Россия	—	—	11,5	—	—	0,9	—

⁸⁶ Заболеваемость рассчитана за 2012 год (148 пациентов с вновь диагностированной инсулиномой).

Таким образом, на основании данных о распространенности и заболеваемости инсулиномой в отдельных странах 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 России, при экстраполяции мировых данных, число больных с инсулиномой 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) [612].

Проведен анализ случаев ИПО на территории Российской Федерации по данным литературы, в том числе в Центре (**Таблица 78**) [612]. В исследование включены 275 пациентов с инсулиномой, обследованных в Центре: количество женщин 201 (73%), возраст 47 [35; 59], (18, 85) лет.

Таблица 78 – Число случаев инсулиномы на территории Российской Федерации [612]

Авторы, ссылка	Годы наблюдения	Число случаев	Город	Медицинские учреждения
Одишелашвили Г.Д. и соавт. [636]	2011–2019	3	Астрахань	Хирургические отделения Александрo-Мариинской областной клинической больницы и кафедр хирургических болезней Астраханского ГМУ
Костырной А.В. и соавт. [637]	1962–2017	16	Симферополь	Кафедра хирургии №1, медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
Восканян С.Э. и соавт. [638]	2009–2017	18	Москва	ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»
Хацимова Л.С. и соавт. [493]	2009–2016	29	СПб	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Таблица 78. Продолжение

Соколова Л.В. и соавт. [639]	2006–2016	39	Челябинск	МБУЗ «Городская клиническая больница №1»; ГБОУ ВПО «Южно- Уральский государственный медицинский университет»
Кригер А.Г. и соавт. [640]; Кармазановский Г.Г. и соавт. [490]	2011–2015	39	Москва	Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России
Шевченко Ю.Л. и соавт. [641]	2004–2015	42	Москва	Национальный медико- хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
Поканевич В.Д. и соавт. [642]	1960–2020	47	СПб	ФГБВОУ ВО «Военно- медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России
Майстренко Н.А. и соавт. [643]	1958–2009	62	СПб	Кафедра факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно- медицинской академии им. С.М.Кирова
Егоров А.В. и соавт. [488]	1990–2015	205	Москва	Университетская клиническая больница №1 Сеченовского университета
Черноусов А.Ф. и соавт. [644]	1982–2012	257*	Москва	Клиника факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Сеченовского университета
Юкина М.Ю. и соавт. [612]	2006–2022	275	Москва	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Лабораторная диагностика

4.1.1. Диагностический критерий недиабетической гипогликемии

В настоящем исследовании у 100% пациентов с уточненным диагнозом НДГ определялся уровень глюкозы венозной крови $\leq 2,9$ ммоль/л. Данный диагностический критерий гипогликемии сообщался ранее и другими авторами [6; 7; 10; 575]. Другие пороговые критерии НДГ в ходе ПГ ($\leq 2,2$ ммоль/л и $\leq 2,5$ ммоль/л) оказались менее чувствительными (до 83 и 61% соответственно), с диагностической точностью до 83 и 62% соответственно. Более того, достижение таких пороговых значений гликемии – это и небезопасно, и времязатратно. Согласно старым руководствам, поддерживающим эти критерии, основанием для завершения ПГ должны являться именно нейрогликопенические симптомы, поскольку в нескольких ранних исследованиях показано, что такие симптомы возникают при значениях гликемии менее 3 ммоль/л [174]. Но в то же время, как показало настоящее исследование, для достижения этих симптомов требуется больше времени, особенно с учетом большого числа адаптированных длительным течением НДГ пациентов, что неминуемо ведет к повышению риска тяжелых осложнений гипогликемии (инсульта, инфаркта, генерализованных судорог, комы). Использование ГМ в ходе ПГ, с одной стороны, должно было бы значимо снизить риски этих осложнений, с другой стороны – в критериях завершения пробы все еще оставалась рекомендация о достижении нейрогликопенических симптомов (признаков нарушения работы головного мозга) [8; 10]. Именно поэтому нашими задачами были доказать не только отсутствие необходимости в фиксации данных симптомов при завершении ПГ при наличии ГМ, но и разработка четких критериев завершения пробы используя ГМ, что не было сделано ранее ни в одной работе.

Так, в настоящем исследовании впервые произведена оценка частоты и спектра тяжелых осложнений ПГ при разных пороговых значениях гликемии, а также при достижении нейрогликопенических и вегетативных симптомов. Вегетативные симптомы гипогликемии легкие и преходящие, однозначно не несут урон здоровью пациента, но возникают раньше, чем нейрогликопенические, и в совокупности с контролем глюкозы капиллярной крови вполне могут быть теми механизмами, с помощью которых возможно эффективно завершать пробу с голоданием. В нашей работе была доказана более высокая частота тяжелых осложнений при достижении нейрогликопенических симптомов в сравнении с достижением только вегетативных (20% против 1%). Длительность пробы также больше при завершении пробы на нейрогликопенических симптомах (39 против 21 часа).

При диагностических порогах $\leq 2,2$ ммоль/л и $\leq 2,5$ ммоль/л как чувствительность, так и точность завершения пробы на фоне нейрогликопенических симптомов ожидаемо выше, чем на фоне вегетативных. Но при диагностическом пороге $\leq 2,9$ ммоль/л чувствительность завершения пробы на фоне как нейрогликопенических, так и вегетативных симптомов, максимальная и сопоставима друг с другом.

В работе также показано, что ГМ – хороший метод и может быть единственным инструментарием для завершения пробы при экстремально низких значениях глюкозы ($\leq 2,2$ ммоль/л), которые никогда не встречались у здоровых [5; 160; 606], когда симптоматика уже не имеет значение. Определено, что при гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л при отсутствии симптомов чувствительность метода также составляет 100% и пролонгация пробы в данной клинической ситуации не требуется.

Вместе с тем подтверждено, что и гормональные показатели крови (инсулин и Сп) остаются в одном диагностическом поле (гипер- или гипоинсулинемический вариант) при любых значениях гликемии в диапазоне $\leq 2,9$ ммоль/л.

Кроме того, впервые в нашем исследовании на когорте больных с НДГ проведена оценка отклонения показателя глюкозы капиллярной крови по данным ГМ, калиброванного по плазме, в сравнении с лабораторным показателем венозной сыворотки. Исследования по таким критериям ранее не проводились. С учетом полученной разницы между значениями глюкозы капиллярной и венозной крови (ГМ занижает показатель глюкозы венозной крови на 0,1 ммоль/л), даны четкие рекомендации по критерию завершения ПГ на основании результатов, полученных при помощи ГМ.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие осложнений и меньшую продолжительность пробы при ее завершении на фоне вегетативных симптомов, а также учитывая наилучшую чувствительность метода при таких условиях и при завершении пробы на фоне гликемии $\leq 2,9$ ммоль/л, очевидна необходимость повышения диагностического порога для венозной крови до этого уровня (соответственно, по капиллярной крови $\leq 2,8$ ммоль/л) при возникновении вегетативных и/или нейрогликопенических симптомов. Завершение ПГ при отсутствии симптомов на фоне гликемии $\leq 2,2$ ммоль/л также доказало свою эффективность и целесообразность. Отсутствие требования по обязательному выявлению симптомов гипогликемии, то есть фактически одного из элементов триады Уиппла, как критерия завершения голодания является не менее важным результатом, поскольку известно, что адаптация пациентов с рецидивирующими гипогликемиями, приводящая к практически полному отсутствию симптомов, отмечается у 31,8% пациентов [645].

При валидации разработанного метода мы получили также высокую диагностическую Se (100% [97%; 100%]) и подтвердили лучшие показатели безопасности (1% [0%; 4%]), что в

совокупности с меньшей длительностью обследования (21ч [16; 25]) подтверждает возможность использования данной технологии в клинической практике.

Ограничения исследования

При интерпретации результатов исследования нужно учитывать отличия принципов работы различных ГМ (с амперометрической, колориметрической или ферментативной (глюкозооксидаза или глюкозодегидрогеназа) реакциями), кроме того, приборы могут калиброваться по цельной крови или плазме и требовать различные объемы образцов крови, что в совокупности приводит к приборспецифическим ограничениям.

4.1.2. Исследование β -гидроксибутирата

Исследований диагностической эффективности БГБ капиллярной крови в диагностике НДГ на взрослой когорте пациентов ранее в мире не проводилось. У взрослых метод используется у лиц с диагностированным СД при наличии признаков метаболической декомпенсации для оценки ее выраженности [646]. По данным проведенного нами ROC-анализа, исследование БГБ для уточнения варианта гипогликемии характеризуется высокой прогностической ценностью (AUC 99,1%, 95% ДИ [98,0%; 100,0%]), и максимальной диагностической точностью (97%) метод исследования БГБ в капиллярной крови обладает при отрезной точке $\leq 1,4$ ммоль/л. Таким образом, наше исследование показало, как и работа Armer J. и соавт. [201], что для капиллярной крови пороговые значения БГБ будут более низкие по сравнению с венозной, для которой диагностический порог определен как $\leq 2,7$ ммоль/л. Однако необходимо отметить, что работа Armer J. и соавт. проведена на когорте пациентов с диабетическим кетоацидозом, у которых отмечаются дегидратация и снижение периферической циркуляции, наиболее вероятно оказывающие влияние на полученные результаты. Вместе с тем при обследовании 15 здоровых волонтеров с индуцированным (на фоне 12-часового голодания) кетозом (в диапазоне 0–1,5 ммоль/л), напротив, при измерении БГБ в капиллярной крови фиксировались более высокие показатели, при этом коэффициент наклона в разных регрессионных моделях составлял 0,64–0,78 [200]. С учетом определения отрезной точки для БГБ капиллярной крови в дифференциальной диагностике НДГ, в группах проведен анализ пациентов с гиперинсулинемической НДГ и гиперкетонемией (2 пациента с инсулиномой) и пациентов с гипоинсулинемической НДГ и гипокетонемией (1 с ВНМГ и 1 пациент без НДГ). Единичные случаи превышения данного значения у пациентов с инсулиномой на фоне ПГ также ранее описаны в литературе [191; 647; 648]. Schneider D.A. и соавт. в публикации клинического случая предположили, что высокий уровень БГБ может быть

обусловлен наличием у пациента инсулинорезистентности [647]. Однако данная гипотеза в настоящем исследовании не подтверждена. Наоборот, определялась отрицательная корреляционная связь уровня БГБ и показателя НОМА-IR – значимая в общей когорте и в группе 2, а в группе пациентов с инсулиномой – на уровне статистической тенденции (с учетом поправки Бонферрони) [183].

Высокий уровень БГБ на фоне гипогликемии описан у пациентов с рецидивом эндогенного гиперинсулинизма, включая 31 пациента с инсулиномой после парциальной панкреатэктомии, что, наиболее вероятно, обусловлено снижением инсулинемии и, соответственно, ингибирующего действия на кетогенез [191]. Однако необходимо отметить, что в нашем исследовании у всех пациентов с рецидивом ИПО после резекции ПЖ отмечалась супрессия БГБ. При этом, так же как и Buffet A. и соавт. [191], мы обнаружили отрицательную корреляционную связь между уровнем БГБ и гормонами (инсулином, Сп и проинсулином) в момент завершения пробы в общей когорте. Отсутствие корреляционной связи между уровнем БГБ и проинсулином у пациентов с инсулиномой, возможно, обусловлено более независимым от гликемии уровнем данного прогормона (в отличие от Сп и инсулина), а в группе 2 – небольшим числом пациентов, которым проведено такое исследование ($n = 21$) [183].

Наличие положительной корреляции с длительностью голодания у пациентов с инсулиномой, несмотря на супрессирующий эффект инсулина, – проявление физиологического адаптационного механизма в ответ на депривацию пищи [183; 185].

Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем БГБ и показателем ИМТ в общей когорте. Эти данные согласуются с результатами других авторов [649]: предполагается, что снижение продукции БГБ при избыточной массе тела обусловлено нарушением β -окисления жирных кислот [183].

Примечательно, что обе пациентки с инсулиномой и гиперкетонемией (43 (*№ 1*⁸⁷) и 44 (*№ 2*) лет с длительностью голодания 51 и 64 ч, уровнем БГБ 4,4 и 4,3 ммоль/л соответственно) имели множественные ИПО ПЖ с мультигормональной секрецией в рамках синдрома МЭН1: у *№ 1* – инсулин, панкреатический полипептид (пП), ГПП1; у *№ 2* – инсулин, пП. Обращает на себя внимание супрессия соматостатина у *№ 1*, хотя согласно данным, полученным на животных моделях, БГБ стимулирует секрецию соматостатина в нормальной ткани ПЖ [650]). Несмотря на то что увеличение уровня ГПП1 рассматривается как результат действия БГБ [651], в нашем случае мы не видим такой связи, поскольку высокий уровень БГБ достигнут на фоне длительного голодания, а ГПП1 исследован после ночного голодания, что подтверждает его опухолевую

⁸⁷ Клинический случай данной пациентки с сочетанием герминальных мутаций в генах *MEN1* и *ABCC8* описан автором диссертации.

этиологию. Какой-либо связи между гиперсекрецией пП и БГБ, по данным литературы, не найдено [183].

Необходимо отметить еще одну особенность пациента № 1 – наличие патогенного варианта гена *ABCC8* [652], описанным при ВГИ. Мнения экспертов относительно диагностического порога БГБ на фоне гипогликемии при данном заболевании в детской когорте пациентов расходятся [387]. У другого пациента в нашем исследовании с генетически подтвержденным диагнозом врожденного гиперинсулинизма уровень БГБ в момент гипогликемии был супрессирован и составил 1,1 ммоль/л [183].

Некоторые авторы предполагают, что у пациентов с гиперкетонемической гипогликемией профиль секреции ИПО схож с таковым нормальных β -клеток ПЖ [191]. И действительно, обращает на себя внимание более низкий уровень инсулина и проинсулина у пациентов с инсулиномой и гиперкетонемией по сравнению с результатами пациентов с инсулиномой и гипокетонемической гипогликемией, а также более длительный период голодания до достижения гипогликемии. К сожалению, полноценную статистическую сравнительную оценку параметров произвести невозможно из-за небольшого количества пациентов в одной из групп ($n = 2$) [183].

Таким образом, наиболее обоснованным объяснением повышения БГБ у пациентов с инсулиномой, на наш взгляд, может быть именно мультигормональная секреция ИПО. Соответственно, получение подобных результатов должно насторожить врача на предмет наличия у пациента наследственного синдрома, ассоциированного не только с инсулиномой, но и другими НЭО [183].

Гипокетонемия определялась только в двух случаях из группы пациентов с гипоинсулинемической гипогликемией: у участника с неподтвержденной НДГ, у которого была выявлена инсулинорезистентность, что согласуется с полученными данными об отрицательной корреляционной связи индекса НОМА-IR с уровнем БГБ, и у пациента с глутаровой ацидурией 2-го типа (ГА2) атипичного (мягкого) течения. Как известно, при ГА2 развивается дефицит переносчиков и ферментов, в норме обеспечивающих окисление жирных кислот, что приводит к снижению синтеза АТФ, избыточному накоплению в органах липидов и нарушению глюконеогенеза с развитием гипогликемии (как правило, гипокетонемической) [40; 183].

Значительный интерес представляют данные в отношении изменения показателей БГБ в ходе ПГ. Подобное исследование проводилось только Service F.J. и соавт. в 2005 г. [168], при этом авторы исследовали БГБ в венозной сыворотке у 55 участников, а диагностический уровень БГБ зафиксирован на 12-м часу пробы. В нашем исследовании превышение диагностического порога БГБ $> 1,4$ ммоль/л впервые зафиксировано через сутки голодания, в связи с чем предполагается, что кетогенез запускается в промежутке от 18 до 24 часов. С учетом этих данных,

представляется целесообразным начинать исследовать БГБ в капиллярной крови у пациентов с длительностью пробы не менее 24 ч [183].

4.1.3. Диагностика искусственной гипогликемии: определение веществ пероральных сахароснижающих препаратов

Результаты этапа 1 продемонстрировали возможность применения метода ВЭЖХ-МС/МС в детекции и идентификации веществ ПССП в клинической практике. При валидации метода в группе пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией в рамках этапа 2 нами, как и другими авторами [215; 653; 654; 655], подтверждена высокая диагностическая точность ВЭЖХ-МС/МС в выявлении веществ ПССП, в том числе при Арг. Таким образом, метод может быть применен для диагностики преднамеренного приема данной группы лекарственных средств и дифференциальной диагностики с другими причинами гиперинсулинемического варианта НДГ. Однако с учетом относительно редкой встречаемости Арг среди пациентов без СД (до 3,5%) [61], низкой доступности ВЭЖХ-МС/МС в России (преимущественно в специализированных центрах), рутинное выполнение исследования у всех пациентов с подозрением на НДГ, как предлагается зарубежными экспертами [10], нецелесообразно. Именно поэтому, по нашему мнению, детекция веществ ПССП у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией рациональна только при отрицательных результатах стандартных методов визуализации ИПО (КТ с КУ, МРТ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства) [53].

Отсутствие возможности выполнения данного исследования во всех эндокринологических стационарах определяет необходимость поиска других, более доступных маркеров Арг. И хотя в нашем исследовании показано, что при Арг, в отличие других причин гиперинсулинемической гипогликемии, уровень инсулина значимо ниже (8,99 [6,05; 16,20]), с учетом небольшого числа пациентов с Арг эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, необходимо дальнейшее накопление материала и проведение исследования на большей группе больных [53].

Важно отметить, что более низкие показатели инсулина зафиксированы не у всех больных с Арг. Помимо пациента № 2, у которого значительное повышение показателей инсулина и Сп (21,39 мкЕд/мл и 23,91 нг/мл соответственно) обусловлено терминальной стадией ХБП, сравнительно высокий уровень инсулина также отмечен у пациента № 3 (16,2 мкЕд/мл). Наша версия о возможном влиянии инсулинорезистентности на более высокий показатель инсулина, после подсчета индекса НОМА у всех больных с Арг, была отклонена – инсулинорезистентность не выявлена ни у одного пациента группы 3а. По нашему мнению, разный уровень инсулина, наиболее вероятно обусловлен дозой принимаемого препарата или различной

чувствительностью к ПССП. В отличие от других авторов [655], мы не проводили количественную оценку содержания субстанций ПССП в крови пациентов, так как это не было целью нашего исследования, но может быть полезно, например, для оптимизации тактики ведения при купировании гипогликемии [53].

Вместе с тем в отношении уровня Сп после исключения пациента № 2 выявлена статистически значимая разница в группах пациентов с АрГ и другими причинами гиперинсулинемической НДГ (Ме уровня Сп в группе пациентов с АрГ составила 1,82 [1,18; 2,73]). Таким образом, Сп в перспективе также может рассматриваться как дополнительный показатель при дифференциальной диагностике данных состояний [53].

Необходимо подчеркнуть, что нами проводилось определение только 7 субстанций, в отличие от других исследователей [215; 654; 655], которые анализировали наличие в сыворотке крови пациентов большего числа ПССП. Выбор ограниченного числа субстанций обусловлен их доступностью в России. По мере появления новых зарегистрированных ПССП следует рассмотреть вопрос об их включении в разработанную нами панель и ПССП. Перспективно исследовать и другие ПССП (метформин, дапаглифлозин, вилдаглиптин, лираглутид и пр.), которые мы не включили в испытания из-за их маловыраженного влияния на возможность вызвать манифестную гипогликемию. Но не исключается, что такого эффекта можно достичь, например, при приеме чрезмерно высоких доз данных лекарственных препаратов [53].

4.1.4. Диагностика искусственной гипогликемии: определение аналогов инсулина

Прежде чем анализировать выявляемость АИ в сыворотке крови, в начале работы нами впервые проведена сравнительная оценка определения ЧИ у пациентов с НДГ разными методами (ХМ и ЭХ) с анализом факторов, оказывающих влияние на полученные данные. В ходе работы мы выявили значимо более высокий уровень ЧИ при помощи метода ЭХ по сравнению с методом ХМ у большинства (89%) участников. Такой результат не совпадал с теми данными, которые получил Parfitt С. и соавт. [226], поскольку из проведенного им исследования можно было сделать вывод, что ХМ – более чувствительный набор и «распознает» даже измененные молекулы инсулина, а из этого следовало, что уровень И-ХМ должен быть выше, чем И-ЭХ. Нами предположено, что набор ЭХ обладает более высокой перекрестной реактивностью с проинсулином, особенно учитывая тот факт, что основную часть нашей выборки составляли пациенты с инсулиномой. Данное предположение подтверждено на основании выявления более высокой силы корреляции между уровнем И-ЭХ и уровнем проинсулина по сравнению с аналогичным показателем между уровнем И-ХМ и уровнем проинсулина. Носительство АТ к инсулину и к его рецептору незначимо отличалось между группами и, соответственно, не могло оказывать влияние на детекцию наборами инсулина. Наиболее вероятной причиной превышения

уровня И-ЭХ по сравнению с И-ХМ также является изменение структуры молекулы инсулина, что вполне возможно для некоторых вариантов ИПО, которые и составляли большую часть данной когорты пациентов.

Тем не менее подтверждение высокой чувствительности методов ХМ и ЭХ в детекции эндогенного инсулина, что согласуется с ранее опубликованными результатами [51; 656], а также выявленной нами сильной положительной корреляцией уровней И-ХМ и И-ЭХ, является не менее важным аспектом нашей работы. В когорте больных СД1, с практически полным отсутствием секреции эндогенного инсулина, результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую чувствительность метода ХМ в выявлении АИ, как ультракороткого, так и (сверх-)/длительного действия, которая статистически значимо выше, по сравнению с методом ЭХ. Метод ХМ позволил подтвердить введение АИ (сверх-) / длительного действия (гларгин, детемир, деглудек) в 100% случаев.

В мировой литературе мы нашли только две работы, которые оценивают перекрестную реактивность различных диагностических наборов по отношению к препаратам инсулина и его аналогов. Так, в работу Oh J. и соавт. [656] включено 200 больных СД, получавших ЧИ или АИ, и 279 здоровых участников. К сожалению, авторы не оценивали перекрестную реактивность метода ХМ, изучалась перекрестная реактивность систем Lumipulse G1200 и Roche E170 (метод ЭХ) с образцами, содержащими АИ в различных концентрациях (6,94, 69,4, 694, 6940 пмоль/л). При анализе образцов крови пациентов авторы сообщили о значимой сильной положительной корреляции между уровнем инсулина, определенного данными диагностическими наборами. Как у больных СД, так и у здоровых участников⁸⁸, концентрация инсулина, измеренного при помощи Lumipulse G1200, была ниже, чем концентрация инсулина, измеренного при помощи Roche E170: при СД $61,9 \pm 64,7$ против $81,3 \pm 79,9$ пмоль/л, $p = 0,008$; у здоровых – $31,0 \pm 13,1$ против $37,9 \pm 15,1$ пмоль/л, $p = 0,033$. Расхождения в результатах двух иммунологических анализаторов инсулина, вероятно, обусловлены многими факторами, включая специфичность АТ, эффективность анализа, клинические характеристики и процедуры калибровки. При анализе образцов с известной концентрацией АИ и сравнении результатов измерения с номинальной концентрацией перекрестная реактивность обеих тест-систем – как с проинсулином, так и с Сп – составила менее 1%. Значимой перекрестной реактивности к АИ (детемир, гларгин, аспарт, лизпро, глулизин) у набора Lumipulse G1200, так же как и у Roche E170, не выявлено. Таким образом, авторы подтвердили, что набор Roche E170 «не распознает» АИ. Примечательно, что перекрестная реактивность Roche E170 по отношению ко всем АИ, за исключением глулизина,

⁸⁸ В данную часть исследования включено 40 здоровых участников.

составляла $< 0,2\%$, в то время как при концентрации глутизина $69,4 \text{ пмоль/л}$ ⁸⁹ и более – увеличивалась, однако сохранялась на низком уровне (до $2,6\%$). У набора Lumipulse G1200 перекрестная реактивность по отношению к лизпро и детемир составила $< 0,1\%$. Данный показатель несколько увеличился в отношении аспарта в концентрации 6940 пмоль/л ($0,16\%$) и глутизина начиная с концентрации $69,4 \text{ пмоль/л}$ (до $1,4\%$). Примечательно, что в высоких концентрациях (6940 пмоль/л) Lumipulse G1200 характеризуется относительно более высокой перекрестной реактивностью по отношению к гларгину ($9,3\%$).

В исследовании Parfitt С. и соавт. [226] произведен анализ небольшого числа образцов крови ($n = 3$ по отношению к каждому препарату инсулина). Тем не менее результаты нашей работы согласуются с данными Parfitt С. и соавт. Авторы сообщают о высокой (140%)⁹⁰ перекрестной реактивности метода ХМ по отношению к гларгину и умеренной – по отношению к детемиру и деглудеку (30 и 24% соответственно). В то же время перекрестная реактивность метода ЭХ гораздо ниже: 20% , 0% и 4% по отношению к гларгину, детемиру и деглудеку соответственно. В нашем исследовании методом ХМ определены все препараты в 100% случаев. Но примечательно, что частота выявления в крови гларгина методом ЭХ была значительно выше – 46% (при этом не выявлен ни один случай введения инсулинов детемир и деглудек). Влияния каких-либо факторов на частоту детекции данного АИ не обнаружено. Вместе с тем нельзя исключать, что методом ЭХ определен не экзогенный, а эндогенный инсулин, остаточная секреция которого может сохраняться у больных СД1 на минимальном уровне. Необходимо отметить, что состояние островкового аппарата ПЖ (уровень Сп) нами не оценивалось, так как такой анализ не предусматривался в исходном дизайне. Однако, учитывая низкий уровень инсулина, по данным метода ЭХ, у всех пациентов, получающих другие АИ (сверх-)/длительного действия, гипотеза о наличии остаточной секреции эндогенного гормона у 46% больных, получающих гларгин, наиболее вероятно ошибочна.

В отношении АИ ультракороткого действия полученные результаты также подтвердили высокую диагностическую эффективность метода ХМ (в отличие от метода ЭХ), что соответствует данным других исследователей [51; 226; 657]. При определении инсулина аспарт результаты, полученные при ТИГ, в отношении метода ХМ согласуются с данными Parfitt С. и

⁸⁹ $6,94 \text{ пмоль/л} = 1 \text{ мкМЕ/мл}$.

⁹⁰ Перекрестная реактивность оценивалась следующим образом: изготавливались образцы сывороток, полученных от здоровых волонтеров в состоянии натощак, далее в каждый образец добавлялись АИ в концентрации 1000 пмоль/л и 300 пмоль/л . Затем рассчитывался средний процент восстановления сыворотки для каждого АИ от показателя для концентрации 1000 пмоль/л и 300 пмоль/л . Процент восстановления был ограничен 140% .

соавт. (перекрестная реактивность 110%) [226]. Однако в 8% случаев (2 из 25 образцов) у пациентов на фоне гипогликемии, индуцированной инсулином аспарт в ходе инсулинотолерантного теста, методом ЭХ определялась относительная гиперинсулинемия (в работе Parfitt С. и соавт. перекрестная реактивность метода ЭХ составила 0% [226]). По нашему мнению, это может быть обусловлено высокой концентрацией препарата в сыворотке пациента. Инсулинорезистентность у данных пациентов была исключена. Таким образом, гиперинсулинемия через 15 мин после начала теста, с учетом периода полувыведения инсулина (от 3 до 10 минут [658]), наиболее вероятно обусловлена быстрым изменением уровня гликемии и на этом фоне – неполной супрессией секреции эндогенного гормона.

Необходимо отметить, что у пациентов на помповой инсулинотерапии мы не выявили гиперинсулинемии методом ЭХ ни в одном случае. С одной стороны, это может быть обусловлено тем, что в данную часть исследования включено всего 13 образцов (каждому пациенту забор крови выполнялся однократно), в то время как на ТИГ анализировалось больше образцов после введения аспарта – 25. С другой стороны, в исследование на помповой инсулинотерапии включены пациенты с СД1 с практически полным отсутствием эндогенной секреции инсулина, в отличие от исследования 2b, куда включены пациенты с сохранной функцией ПЖ. Более того, не исключается, что постоянное введение инсулина аспарт при помощи помпы обеспечивает практически полную супрессию минимальной секреции эндогенного гормона у больных СД1, в то время как быстрое внутривенное введение инсулина не производит такого эффекта.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, у пациентов, которые получают АИ, по данным метода ЭХ на фоне гипогликемии в 15% случаев может выявляться гиперинсулинемия (19 из 130 образцов). При этом уровень инсулина может повышаться до 12,67 мкЕд/мл. В этой связи необходимо учитывать вероятность выявления гиперинсулинемии при помощи метода ЭХ у пациентов с АрГ/АИ. Более того, не исключается, что при подкожном введении препаратов неполная супрессия эндогенного инсулина может встречаться даже чаще. В таких случаях целесообразно исследование образца крови пациента для выявления АИ методом ВЭЖХ-МС/МС.

В отношении инсулина лизпро полученные нами результаты согласуются с данными Parfitt С. и соавт. [226] – перекрестная реактивность выявлена только в 3 из 20 образцов (15%) с гипогликемией при применении метода ЭХ, тогда как при применении метода ХМ определялась во всех случаях (100%). Инсулин глулизин также не определялся методом ЭХ в большинстве образцов с гипогликемией (19 из 21 – 90%). Наличие гиперинсулинемии через 15 и 30 мин после введения глулизина у одного из пациентов, наиболее вероятно обусловлено неполной супрессией эндогенного инсулина. Данная гипотеза подтверждается постепенным

снижением уровня инсулина в интервале 0–15–30 мин до показателей < 3 мкЕд/мл начиная с 45-й минуты.

Вместе с тем, начиная с 60-й минуты в ходе ТИГ, у всех пациентов, которым вводили глутизин, оба метода показывали гипоинсулинемию, что предполагает отсутствие в образцах крови экзогенного инсулина и супрессию секреции эндогенного гормона. Действительно, период полувыведения глутизина составляет всего 42 мин [659] (данное значение является минимальным по сравнению с аналогичными показателями для инсулина лизпро (55 минут [660]) и аспарт (81 минута [661])), а супрессия секреции инсулина ПЖ представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на восстановление физиологического уровня глюкозы. Таким образом, в отношении метода ХМ наши данные предполагают высокую чувствительность в выявлении инсулина глутизин в течение 45 мин после введения препарата. Однако, по данным Parfitt С. и соавт. [226], перекрестная реактивность метода ХМ по отношению к данному инсулину составляет всего 10%. Об ИПО при более низком уровне перекрестной реактивности метода ХМ с глутизином сообщалось и другими авторами [656]. Наибольшую перекрестную реактивность с глутизином показывают тест-системы Mercodia Iso-Insulin или Unicel DxI Access (метод прямого сэндвич-анализа) [226; 656]. Таким образом, гипоинсулинемия по данным метода ХМ не исключает АрГ/АИ, когда также для выявления АИ может потребоваться применение ВЭЖХ-МС/МС [226; 662].

Суммируя вышесказанное, метод ЭХ в большинстве случаев не определяет АИ в сыворотке крови. Необходимо отметить, что главная гипотеза исследования на этапе его планирования предполагала достаточность комбинированного определения уровня инсулина при помощи двух диагностических методов с разной перекрестной реактивностью для диагностики преднамеренного введения его аналогов. Исследование образца крови двумя методами важно для убедительного доказательства наличия двух разных инсулинов (эндо- и экзогенного) в сыворотке пациента. Однако полученные нами данные предполагают, что результаты анализа уровня инсулинемии различными диагностическими методами могут определяться не только введенным препаратом (ЧИ или его аналоги), но и периодом времени от момента инъекции до забора крови. При этом, несмотря на высокую диагностическую эффективность метода ХМ, вероятность получить как ЛП, так и ЛО результаты все же имеется. В первом случае ошибочная диагностика чревата риском «пропустить» тяжелое заболевание, сопряженное с НДГ, в том числе опухолевое, а во втором – риском «пропустить» тяжелое психическое заболевание и необоснованным проведением различных диагностических и лечебных мероприятий. Кроме того, факторы, влияющие на выявление АИ в крови, могут приводить к тому, что значения инсулина, определенного разными методами, будут не сильно отличаться и диагноз АрГ/АИ не будет таким очевидным. Именно поэтому мы предположили, что для установления факта введения АИ более

информативным является не простое сопоставление абсолютных уровней инсулина, определенных разными диагностическими наборами, а оценка их соотношения (И-ХМ к И-ЭХ). С этой целью с помощью ROC-анализа был определен диагностический порог соотношения И-ХМ к И-ЭХ, позволяющий с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать наличие в крови пациента АИ. Подчеркнем, что нами проведено определение двух диагностических порогов – для случаев введения АИ ультракороткого действия и для случаев введения любых АИ, однако данные показатели совпали. Так как у всех пациентов, получавших АИ (сверх-)/длительного действия, на фоне забора крови определялась нормогликемия, данный диагностический порог может применяться с ограничениями. Разработанный диагностический порог был апробирован в клинической практике на 20 пациентах с гипoinsулинемической гипогликемией и позволил успешно диагностировать Арг в 4 случаях (20%).

Отсутствие супрессии Сп не исключает экзогенного введения АИ (примеры – пациенты № 1 и № 2 с Арг), но, как мы предполагаем, повышение уровня Сп все же при данном заболевании должно быть очень незначительным. Таким образом, пограничные результаты гормональных анализов крови на фоне гипогликемии всегда требуют настороженности в отношении преднамеренного приема/введения сахароснижающих препаратов [54]. И хотя точность разработанного метода составила 91%, 95% ДИ [83%; 96%], прогностическая ценность отрицательного результата достаточно низкая 61%, 95% ДИ [36%; 83%], что подразумевает в отрицательных случаях рекомендовать контрольное исследование оригинальных препаратов инсулина при помощи ВЭЖХ-МС/МС.

Ограничения исследования

К ограничению исследования можно отнести отсутствие анализа уровня проинсулина и Сп у пациентов, которым АИ вводились в составе сахароснижающей терапии и с целью проведения инсулинотолерантного теста, что не предполагалось исходным дизайном исследования. Однако в будущем проведение подобного анализа представляло бы значительный интерес.

4.1.5. Диагностика инсулинового аутоиммунного синдрома

Анализ клинико-лабораторных особенностей российской выборки пациентов с болезнью Хирата нами проведен впервые. Авторы крупных исследований [234; 253], систематизировавших доступные данные литературы о пациентах с ИАС, сообщали о приблизительно одинаковой частоте развития заболевания у мужчин и женщин с незначительным преобладанием последних.

В нашей популяции большинство больных – женского пола. Однако необходимо учитывать небольшое общее число выявленных случаев.

Возраст манифестации ИАС сопоставим с данными других исследователей [234; 253]. Наиболее частым сопутствующим АИЗ в обследованной когорте был АИТ, что не соответствует данным литературы. Так, в популяции пациентов из Восточной Азии самой частой ассоциированной аутоиммунной патологией является болезнь Грейвса, тогда как в других странах – РА [234]. Тогда как в российской популяции только два пациента страдали РА, диагностирован один случай с болезнью Грейвса. Так как распространенность РА в России сопоставима с показателем в Европе в целом, а по некоторым данным, даже превышает его [663; 664], не исключаются какие-либо генетические особенности в российской популяции больных, например, протективные аллели в отношении ИАС. Кроме того, не исключается, что у пациентов с РА ГГС может расцениваться как проявление вторичной НН вследствие длительной терапии препаратами глюкокортикоидов, в связи с чем активный диагностический поиск не проводится. Можно предположить более активное назначение глюкокортикоидов пациентам с РА в России, что может профилактировать проявления ИАС.

Согласно данным зарубежных авторов [144; 146], в 43–50% случаев у пациентов с ИАС имеется анамнестическое указание на прием серосодержащих лекарственных препаратов. При этом в Восточной Азии наиболее частым (38,6%) триггером являются тиреостатики, а в других странах – тиоктовая кислота (23,1%) и препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (23,1%) [234]. В российской популяции ассоциация ИАС с приемом медикаментов, содержащих сульфгидрильную группу, выявлена у 96% пациентов. Полученный показатель выше по сравнению с данными литературы, что, предположительно, обусловлено более тщательным сбором анамнеза, а также популярным препаратом тиоктовой кислоты, о приеме которого сообщало большинство пациентов. Реже отмечен прием метамизола натрия, каптоприла, индапамида. Полученные результаты в отношении тиоктовой кислоты и каптоприла согласуются с данными других исследователей [234].

Об ассоциации ИАС с приемом других лекарственных средств (гликлазид, клопидогрел, пиритинол, эзомепразол, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2) ранее сообщалось в литературе [234; 253; 665]. Однако публикации о развитии болезни Хирата на фоне терапии вортиоксетином отсутствуют, что подтверждает необходимость внимательного отношения к приему не только описанных ранее в литературе препаратов, но и любых серосодержащих.

У одного пациента (*№ 13*) отмечено формирование АТ-И на фоне гемобластоза. Это первое описание подобного случая в России. Необходимо отметить, что, согласно данным литературы, ИАС вследствие миеломы значимо чаще встречается среди больных не

восточноазиатского происхождения (18% против 3%). Возможно, низкая частота миеломы в российской популяции пациентов с ИАС обусловлена относительно невысокой заболеваемостью этим гемобластозом – 2,78 на 100 000 населения [666] (для сравнения в Новой Зеландии данный показатель составляет 5,3 на 100 000 населения [667]). Однако, учитывая небольшую численность больных ИАС из Российской Федерации, в настоящее время однозначных выводов сделать нельзя.

В обследованной когорте у всех пациентов с ИАС гипогликемия развивалась в ПП периоде. Согласно данным литературы, у больных европейского происхождения гипогликемия наиболее часто развивается в ПП периоде [234]. При этом в нашем исследовании ПА гипогликемия развивалась гораздо реже, чем по данным Oest L. и соавт. (23% против 60–75%) [234]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев авторами публикаций, вошедших в анализ Oest L. и соавт., не уточняется метод, который применялся для диагностики ППГ. Не исключается, что авторами и вовсе не проводились провокационные пробы, а наличие или отсутствие ППГ указывалось на основании данных опроса пациента.

Согласно полученным результатам, у всех пациентов с болезнью Хирата HLA II класса обнаружен серотип *DR4*, что соответствует мировым данным [234], как и выявление *DR4* у больного с ММ [668].

Впервые проведен сравнительный анализ частоты носительства аллелей группы *DR4* у пациентов с ИАС, другими эндокринными АИЗ и условно здоровых. Наши результаты по частоте *DR4* в популяции больных АНН (57%) и СД1 (80%) согласуются с опубликованными данными [669; 670]. Однако при АИЗ щитовидной железы и у здоровых пациентов частота *DR4* в нашем исследовании оказалась выше (33 и 30% соответственно). Так, в недавней работе Chiorean A.D. и соавт. эти показатели составляли 9 и 9% соответственно. Примечательно, что как в нашей работе, так и в работе других авторов выявляемость *DR4* была практически сопоставима со здоровой популяцией [671]. Возможно, более высокая выявляемость *DR4* характерна именно для российской популяции в целом, что при применении типирования высокого разрешения может быть уточнено в перспективе. В этой связи наличие у пациента группы аллелей *DR4* не является основным маркером ИАС, но наличие *DR4* может подтверждать или исключать диагноз в сомнительных случаях. Важно отметить, что у пациентов с АИЗ и здоровых с повышением АТ-И, но с отрицательным *DR4*, которые принимали серосодержащие препараты ($n = 3$), ППГ не зафиксирована, как и у пациента с инсулиномой, повышением АТ-И и с положительным *DR4*, но который не принимал серосодержащие препараты. Таким образом, можно предположить, что только совокупность всех факторов является основополагающей для развития ИАС.

Впервые в мире на выборке пациентов с ИАС проведен сравнительный анализ эффективности пПГТТ и ТСП в диагностике заболевания. Показано, что согласованность

результатов пПГТТ с заключительным диагнозом на высшем уровне (отличное согласие), в то время как ТСП показал только удовлетворительное согласие (0,858 против 0,333). Эти данные также подтверждаются более высокой точностью пПГТТ по сравнению с ТСП (93% против 68%). Так как аналогичных исследований с включением НДГ различного генеза ранее не проводилось, сопоставить полученные результаты с данными литературы затруднительно, поэтому проанализированы результаты отдельных групп.

Так, в своей работе Sun L. и соавт. [235] ППГ в ходе пПГТТ выявили только в 52,78% случаев, когда в нашем исследовании, возможно, вследствие включения меньшего числа пациентов с ИАС (26 против 72), ППГ обнаружена в 100% случаев. Следует отметить, что в работе Sun L. и соавт. не описана методика проведения теста. Возможно, установление ППГ проводилось только при наличии симптомов или забор крови производился каждый час, а не каждые 30 минут.

В нашем исследовании чувствительность ТСП в диагностике ППГ значимо уступает таковой пПГТТ, а показатели специфичности сопоставимы. Необходимо отметить, что большинство опубликованных работ [279; 274] также сообщают о невысокой чувствительности ТСП: 8–50%. Только в одном исследовании [266] выявлена более высокая чувствительность ТСП: 75%, 95% ДИ [42,8%; 94,5%]. Однако при интерпретации этих данных необходимо учитывать дизайн работы: ТСП проводился 12 пациентам с подтвержденной ППГ (при ПГТТ) и 28 пациентам с неподтвержденной ППГ (также при ПГТТ)⁹¹.

В нашей работе у всех пациентов с ИАС в ходе пПГТТ зафиксирован только однократный гипогликемический эпизод, на основании чего можно утверждать о его длительности менее часа. Таким образом, подтверждена необходимость забора крови в ходе пробы не реже чем каждые 30 мин, чтобы зарегистрировать гипогликемию, а не каждый час, как предлагали некоторые авторы [672]. Кроме того, забор венозной крови для определения уровня глюкозы, как показало наше исследование, нецелесообразно начинать раньше, чем через 120 мин от начала пПГТТ и заканчивать позже 300-й минуты, так как гипогликемия была зафиксирована в диапазоне 150–270 мин [54]. Уточнение данного аспекта особенно важно с учетом отсутствия единого протокола пробы [263; 266; 272]. Мы также показали, что оба провокационных теста (пПГТТ и ТСП) являются безопасными: побочных эффектов не выявлено ни в одном случае.

Суммируя вышесказанное, пПГТТ является высокочувствительным методом диагностики ППГ. Однако данное исследование не может быть рекомендовано в качестве метода первого ряда в связи с большим числом ЛП результатов. Так, у пациентов с инсулиномой ППГ зафиксирована в 13% случаев.

⁹¹ Нозологии авторами не уточняются.

В клинической практике необходимо дифференцировать причины НДГ, и в частности ИАС с инсулиномой, что имеет важное клиническое значение, с учетом различной тактики ведения пациентов с данными патологиями. Необходимо отметить, что, согласно полученным результатам и данным литературы [255], повышение уровня АТ-И далеко не всегда подтверждает наличие болезни Хирата, так как может определяться и у пациентов с инсулиномой. В нашем исследовании показаны диагностические пороговые значения, как для показателей АТ-И ($\geq 21,3$ Ед/мл), так и инсулина ($\geq 143,1$ мкЕд/мл), Сп и соотношения инсулин/Сп ($\geq 29,1$), которые с высокой эффективностью помогут в дифференциальной диагностике ИАС и ИПО. При этом забор крови может производиться после обычного ночного голодания, а не по результатам сложных провокационных проб, что позволяет уменьшить длительность, стоимость обследования, а также сократить трудозатраты.

Предлагаемый нами метод диагностики ИАС отличается от методов других авторов. В частности, Censi S. и соавт. [98] диагностируют ИАС на основании выявления повышенного уровня АТ-И и соотношения инсулин/Сп $> 1^{92}$. Для постановки правильного диагноза также необходим анализ анамнеза пациента, включая возраст, пол, расовую принадлежность, наличие аутоиммунных и/или гематологических заболеваний, в том числе у членов семьи, приема лекарственных препаратов или биологически активных добавок, сопутствующих вирусных или бактериальных инфекций, времени наступления гипогликемии по отношению к приему пищи (натощак или постпрандиально), реакции на введение углеводов. Однако диагностический уровень АТ-И, а также условия забора крови на инсулин и Сп не уточняются.

Carpellani D. и соавт. [144] предлагают диагностировать ИАС исключительно у пациентов с зафиксированной гипогликемией (во время спонтанного эпизода или в ходе ПГ) в составе триады Уиппла. В данной когорте в случае гиперинсулинемической гипогликемии в сочетании с высоким/нормальным уровнем Сп и проинсулина проводится оценка: соотношения инсулин/Сп, АТ-И, субстанций ПССП, преципитация полиэтиленгликолем, визуализирующие исследования. Наличие ИАС подтверждается при выраженной гиперинсулинемии при определении стандартными методами (как правило, более 1000 пмоль/л) и низком (5–10%) уровне инсулина после преципитации полиэтиленгликолем, соотношении инсулин/Сп > 1 , повышении АТ-И, отсутствии субстанций ПССП в крови и отрицательных результатах визуализирующих исследований. Однако данный способ не включает анализ времени наступления гипогликемии по отношению к приему пищи, не уточняет пороговый уровень инсулина, соотношения инсулин/Сп, АТ-И. Кроме того, у большинства пациентов с ИАС голодание не является

⁹² Авторы пересчитывали молярное соотношение гормонов – когда и инсулин, и Сп переводят в пмоль/л.

провоцирующим фактором гипогликемий, а триада Уиппла определяется далеко не всегда, в связи с повышением порога развития симптомов нейрогликопении при длительном анамнезе заболевания. Предлагаемые лабораторные методы исследования – преципитация полиэтиленгликолем и анализ субстанций ПССП доступны не во всех лабораториях, а проведение визуализирующих исследований ассоциировано с необходимостью введения контрастных веществ, лучевой нагрузкой и приводит к увеличению финансовых затрат.

Наконец, Zheng Y. и соавт. [254] предлагают пациентам с триадой Уиппла проводить ПГТТ и в случае выявления соотношения инсулин/Сп > 1 определять уровень АТ-И. При определении высокого уровня АТ-И проводится преципитация полиэтиленгликолем и, если наличие комплекса «инсулин – АТ» доказано, пациентам с сопутствующими АИЗ или приемом метимазола в анамнезе выставляется диагноз ИАС. Однако авторы не уточняют диагностический порог инсулина и АТ к нему, связь времени развития гипогликемии с приемом пищи. Кроме того, у пациентов с ИАС может не определяться спонтанная гипогликемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, в то время как для инициации диагностического поиска по заявленному способу обязательно подтверждение триады Уиппла.

В нашем исследовании молярное соотношение И/Сп более 1 (при пересчете в пмоль/л) в группе больных ИАС зафиксировано в 21 случае (81%) и ни в одном случае при инсулиноме. В то же время соотношение $\geq 29,1$ (при измерении инсулина в мкЕд/мл, а Сп в нг/мл) отмечалось у 100% пациентов с ИАС. Таким образом, соотношение, определенное по результатам нашего исследования, характеризуется большей чувствительностью.

Таким образом, согласно полученным нами результатам для всех пациентов с болезнью Хирата характерны повышение в крови уровня АТ-И, ППГ по данным пПГТТ, прием серосодержащего медикамента, серотип *DR4* при типировании генов *HLA*. Использование уточненных пороговых показателей после ночного голодания для АТ-И, инсулина и соотношения И/Сп позволяют высокоэффективно дифференцировать болезнь Хирата от ИПО и не проводить дополнительные тестирования.

Ограничения исследования

В исследовании проводилось HLA-типирование низкого разрешения, серологический подтип определить не представлялось возможным.

4.1.6. Эффективность исследования хромогранина А в диагностике инсулиномы

В Российской Федерации исследование ХгА при инсулиноме опубликовано в единственной работе, однако результаты приведены для выборки с различными НЭО (68

участников) и число пациентов с инсулиномой не указано [673]. Нами проведен анализ уровня маркера исключительно в когорте больных с инсулиномой без включения случаев с другими НЭО, в отличие от работы российских авторов. Отличительной особенностью нашей работы также является бóльший объем выборки, по сравнению с исследованием Кузавлевой Е.И. [674] (доступным на правах рукописи), включавшим всего 9 пациентов с инсулиномой [294].

В нашем исследовании уровень ХгА у пациентов с инсулиномой до оперативного лечения превышал референсные значения всего в 11,5% случаев, что соответствует данным работы [298]. Показатель ХгА, значительно (более чем в 2 раза) превышающий верхнюю границу РИ, в нашем исследовании выявлен всего у 3 пациентов из 10 (*№ 1*, *№ 4* и *№ 5*). Каких-либо особенностей у этих больных не отмечено, кроме того, что все они были представителями женского пола [294].

Предполагается, что нормальный уровень или незначительное повышение ХгА в редких случаях обусловлены малыми размерами ИПО и ее (как правило) быстрым выявлением в связи с яркой клинической картиной [34; 298]. При этом, несмотря на то что ХгА или РНК данного гликопротеина практически всегда обнаруживается в клетках ИПО, уровень секреции ХгА в кровотоки является незначительным [298]. Наряду с этим предполагается ингибирование секреции ХгА под действием высокого уровня инсулина [35]. Но в нашем исследовании значимой корреляции ХгА с уровнем инсулина и проинсулина при завершении ПГ, а также с длительностью теста у пациентов с инсулиномой не выявлено. Как известно [675], в β -клетках ПЖ происходит процессинг ХгА до панкреастатина, который ингибирует глюкозозависимую секрецию инсулина, а также нарушает опосредованную данным гормоном регуляцию углеводного обмена. С учетом вышесказанного важно в будущем провести оценку наличия его циркулирующих дериватов, в том числе панкреастатина, с уточнением статистических связей с уровнем основных гормонов (инсулина, проинсулина, Сп) и последующим изучением молекулярных механизмов такого взаимодействия в гомеостазе глюкозы. В литературе мы нашли только одну работу японских авторов (последняя публикация с результатами от 1990 г.), изучавших секрецию панкреастатина у пациента с инсулиномой, в ходе которой были зарегистрированы высокие его уровни в крови [294; 676].

Высокая частота повышения ХгА (до 78,6%) в других работах [677], возможно, обусловлена включением пациентов только со злокачественной инсулиномой. Кроме того, важно иметь в виду, что упомянутые исследования были ретроспективными, анализировались данные за более чем 29 лет, а методы лабораторного анализа ХгА авторами не уточняются. В нашей выборке не было пациентов с низкодифференцированной инсулиномой, участвовало только 2 пациента с высокодифференцированной инсулиномой Grade 3, при этом у них определялся нормальный уровень ХгА. У пациентов с повышенным ХгА показатель Grade не превышал степень 2 [294].

В нашей работе не обнаружено статистической связи ХгА и степени дифференцировки Grade, что согласуется с данными Qiao X.W. и соавт. [35]. При этом авторы выявили более высокий уровень ХгА при локализации ИПО в теле и хвосте ПЖ по сравнению с локализацией в головке ПЖ; а также у пациентов старше 48 лет по сравнению с более молодыми. В то же время в нашей работе локализация ИПО в пределах ПЖ не оказывала влияния на уровень ХгА, значимой корреляции с возрастом и с размером ИПО также не выявлено. Возможно, это обусловлено небольшим объемом выборки [294].

Для исключения влияния преаналитических факторов на полученные результаты мы оценили степень корреляции уровня ХгА с длительностью периода голодания перед забором крови. Однако значимого влияния длительности голодания на величину показателя ХгА не обнаружено, что соответствует данным литературы [308]. С учетом полученного результата, забор крови для исследования ХгА может выполняться вне зависимости от длительности голодания, что особенно актуально для больных инсулиномой с вынужденным частым приемом пищи, а также для рутинного тестирования в других клинических ситуациях [294].

Таким образом, согласно результатам нашей работы, использование теста на ХгА для исключения ИПО невозможно. Применение этого теста для подтверждения ИПО может оказаться актуальным, поскольку прогностическая ценность положительного результата (PPV) равна 100%, однако в силу высокой неопределенности оценки этой операционной характеристики в нашем исследовании (нижняя граница 95% ДИ равна 69%, ширина ДИ – 31%) судить об этом преждевременно. Необходимо спланировать и провести исследование достаточной статистической мощности, которое обеспечило бы приемлемую точность оценки PPV. Если ДИ для оценки PPV будет располагаться в области высоких (выше 85%) значений, тест на ХгА может оказаться полезным. Поиск более эффективной отрезной точки в настоящем исследовании был нецелесообразен в связи с отсутствием статистически значимых различий этого показателя в сравниваемых группах. Однако значимое снижение ХгА после операции возможно все же свидетельствует в пользу получения более обнадеживающих результатов при увеличении выборки больных. Кроме того, не исключается, что исследование ХгА с другим типом АТ и другим диагностическим методом могло бы показать лучшие результаты. В настоящее время исследование ХгА у пациентов с инсулиномой ограничено только клиническими ситуациями, связанными с синдромом МЭН1 [678] с целью поиска сопутствующих НЭО [294].

В настоящее время актуален поиск дополнительных циркулирующих биохимических маркеров ИПО [294].

4.1.7. Генетические предикторы инсулиномы

В настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с инсулиномой, в России не проводится или в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. Результаты нашей работы предполагают необходимость генетического обследования не только для исключения МЭН1, но и для расширения спектра исследуемых генов [32].

Так, в общей когорте пациентов встречались варианты генов *TSC2*, *MEN1*, *MLH1*, *CDKN2A/P16^{INK4A}*. При этом важно отметить, что результаты нашей работы не отражают истинную частоту встречаемости МЭН1 у пациентов с инсулиномой, так как критерием включения в настоящее исследование было отсутствие признаков синдрома МЭН1 и в первую очередь – отсутствие главного его компонента – первичного гиперпаратиреоза. Как бы то ни было, частота синдрома МЭН1 в обследованной когорте сопоставима с данными литературы (5%) [32; 68; 69].

У половины пациентов с наличием герминальной мутации (в общей когорте $n = 4$, 13%) выявлены варианты (однонуклеотидные замены) в гене *TSC2* (не классифицированные как доброкачественные), это немногим меньше общего числа случаев, описанных в мировой литературе [322; 323; 324; 325; 326; 327; 328; 331; 348; 349; 350; 351; 352; 353; 679]. В связи с малочисленностью описанных ранее случаев в целом утверждение о неопределенном и вероятно доброкачественном значении выявленных вариантов можно поставить под серьезное сомнение. А наличие компонентов синдрома у пациента и у его родственников еще раз подтверждает этот факт. Таким образом, мы с большой долей уверенности можем предполагать наличие у пациентов туберозного склероза [32].

В связи с этим важно отметить, что с течением времени, по мере накопления новых клинических данных, вариант может быть «переклассифицирован». В частности, на момент получения результатов генетического тестирования пациента № 17 в 2020 г. вариант расценивался как «неопределенного значения», однако на момент подготовки к публикации статьи [32] в 2023 г. его статус изменился на «вероятно патогенный».

У одного пациента (№ 12) ИПО была единственным проявлением синдрома, у троих (№№ 6, 17 и 24) – ведущим, а у больного № 7 отмечались выраженные неврологические нарушения, характерные для туберозного склероза. С учетом относительно молодого возраста пациентов №№ 6, 12, 17 и 24 мы можем предполагать, что такие и другие нарушения могут проявиться у них в будущем [32].

В нашем исследовании, как и по данным литературы [323; 324; 325; 326; 327; 328; 331; 348; 349; 350; 351; 352; 353], ИПО у пациентов с предположительным диагнозом «туберозный склероз» была доброкачественной (степень дифференцировки G1) [32].

Варианты гена *MEN1* обнаружены у двух пациентов обследованной когорты. При этом у пациента № 6 выявленный вариант классифицирован как вероятно доброкачественный и сочетался с доброкачественным вариантом *c.2098-55C>T* в гене *TSC2*. Никаких значимых клинических признаков МЭН1 у пациента не было, но отмечалось наличие множественных образований кожи – предположительно липом, которые могут встречаться при МЭН1 [32; 680].

Генетический вариант мутации *c.284 367del;p.95 123del* в гене *MEN1* у пациента № 18 является патогенным и описан впервые. Особенностью данного клинического случая является манифестация множественной злокачественной ИПО в детском возрасте с развитием ГТС, резистентного к терапии диазоксидом. Примечательно, что пациенту № 18 ранее выполнялся безуспешный поиск мутаций в гене *MEN1* методом сэнгеровского поэзонного секвенирования, в связи с чем он не противоречил «критериям включения» нашего исследования [32].

Вместе с тем у ряда пациентов с фенотипом МЭН1, но без первичного гиперпаратиреоза (с аденомой гипофиза (n = 3: №№ 5, 7 и 9)), мутации в гене *MEN1* не были обнаружены. Эти данные согласуются с результатами исследования других научных групп: приблизительно у 5–10% пациентов с фенотипическими компонентами МЭН1 не выявляется никаких мутаций в гене *MEN1* [681; 682; 683]. Для таких случаев в будущем целесообразно расширить таргетную генетическую панель зондов, включив в нее гены, герминальные мутации в которых ответственны за фенокопии синдрома: *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET* и *AIP* [32; 337].

Остальные выявленные нами герминальные варианты ранее были описаны в литературе только как соматические. Так, у пациентки № 13 выявлен вариант гена *MLH1*, признаков синдрома Линча у самой больной не было (с учетом результата генетического анализа пациентке проведено обследование для исключения колоректального рака и рака молочной железы – не обнаружены), но наследственность отягощена по раку молочной железы. В сообщении Nance M.E. и соавт. [684] описан случай ИПО в рамках генетически доказанного МЭН1 и синдрома Линча у брата пробанда, что свидетельствует о возможной взаимосвязи генов *MEN1* и *MLH1*; в пользу данного предположения свидетельствует случай развития соматической мутации (*c.1546_1547insC*) в *MEN1* (в ткани аденомы гипофиза) у пациента с синдромом Линча [32; 685].

Так же, как и у пациента № 13, у пациентов №№ 20 и 23 значимых клинических признаков, ассоциированных с герминальной мутацией в генах *ADCY1* и *CDKN2A/P16^{INK4A}*, выявлено не было. Так, согласно данным литературы, в ткани ИПО с соматической мутацией гена *YY1* отмечается усиление экспрессии гена *ADCY1* [365]. Однако у пациента № 20 изменений в гене *YY1* не обнаружено. Больной не сообщал о нарушении слуха, с которым, по данным литературы, ассоциирована мутация (*c.3112C>T* (*p.Arg1038**)) в гене *ADCY1* [369]. Возможно, данные

герминальные варианты, при которых описаны достаточно тяжелые фенотипические проявления, у наших пациентов манифестируют не полностью и проявляются только в виде ИПО. Следовательно, клиническое значение выявленных изменений требует уточнения [32].

По аналогии клиническое уточнение требуется и для пациента № 32. Более того, об ассоциации изменений в *KIF1B* с инсулиномой ранее не сообщалось, а обнаруженные мутации (*APC c.5473G>T* и *KIF1B c.2882G>A*) описаны нами впервые. Примечательно, что патогенные мутации гена *KIF1B* вызывают развитие болезни Шарко – Мари – Тута 2A1 типа, в то время как пациентка жаловалась на выраженную слабость в нижних конечностях (является одним из клинических проявлений данной патологии) [619]. Если о соматических изменениях гена *APC* в гастроэнтеропанкреатических НЭО, включая ИПО, ранее сообщалось в литературе [625], то герминальная мутация у пациента с инсулинпродуцирующей опухолью нами описана впервые. Учитывая ассоциацию мутаций *APC* с семейным аденоматозным полипозом, пациентке рекомендовано проведение колоноскопии. У больной отягощен наследственный анамнез по раку желудка (относительно семейного аденоматозного полипоза родственники не обследовались) [32].

Таким образом, в нашем исследовании у 25% (n = 8) пациентов с инсулиномой выявлены варианты генов, не классифицированные как доброкачественные. У родственников 4 пациентов из 7 (у одного пациента данные отсутствовали) была известна синдромальная патология. Учитывая полученные результаты, мы считаем крайне актуальным внедрение генетического тестирования для пациентов с инсулиномой. В первую очередь должны быть обследованы больные с высоким риском наследственной патологии, а именно: молодого возраста и с большим размером ИПО. Выявление генетической мутации позволит определить прогноз заболевания, оптимизировать алгоритм наблюдения с целью своевременного выявления сопутствующих заболеваний – компонентов наследственного синдрома, проводить генетическое консультирование семьи [32].

Подчеркнем, что количественный состав генов панели нуждается в регулярном дополнении с включением новых генов-кандидатов, связанных с инсулиномой, и это подтверждает случай пациентки № 32, у которой были обнаружены вышеописанные мутации в генах *APC* и *KIF1B* с использованием панели «Эндом». В работе 2021 г. [337] для выявления наследственной причины заболевания было предложено секвенирование и анализ генов *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET*, *AIP*. Таким образом, с целью поиска генетических вариантов в известных генах-кандидатах целесообразно проводить полноэкзомное секвенирование. При отрицательном результате полноэкзомного секвенирования в последующем возможен повторный анализ ранее секвенированного образца с исследованием новых драйверных генов, впервые описанных в ассоциации с инсулиномой. Кроме того, при

наличии в лаборатории мощностей высокопроизводительного секвенирования такой дизайн является экономически более выгодным в сравнении с исследованием небольшой кастомной панели. Целесообразен также поиск новых генов-предикторов заболевания с помощью полноэкзомного или, что предпочтительнее, полногеномного секвенирования в большей популяции пациентов с инсулиномой, в том числе в ядерных семьях. Анализ всего генома полезен для выявления клинически значимых вариантов, расположенных в некодирующих областях, включая интронные и межгенные области. Накопление такого пула данных необходимо для более четкой характеристики фенотип-генотипических особенностей опухолей и корректного определения патогенности выявленных вариантов [32].

4.1.8. Врожденные нарушения метаболизма глюкозы у взрослых

Диагностика ВНМГ, ассоциированных с НДГ, весьма актуальна в педиатрической практике. В ряде случаев характерные клинические и биохимические данные позволяют предполагать у пациента эндокринно-метаболическое заболевание, однако, в связи с генетической гетерогенностью ВНМГ, идентификация может вызывать сложности [1].

При анализе клинических особенностей взрослых пациентов с НДГ неясного генеза группы 1, включенных в исследование, необходимо отметить, что в большинстве случаев эпизоды гипогликемии были ведущей жалобой, в то время как другие проявления были неярко выражены и неспецифичны. Как правило, отмечалось легкое и среднетяжелое течение ГГС (длительность нормогликемии на фоне ПГ составляла 52 [481, 496] ч). Таким образом, отсутствие яркой клинической картины и возможности выполнения дополнительных лабораторных исследований, которые доступны в единичных, часто экспериментальных, лабораториях Российской Федерации, не позволило предположить какое-либо конкретное нарушение углеводного обмена. В отличие от детской популяции, в которой, по данным Ponzi E. и соавт., в 14% случаев при клинико-лабораторном обследовании подозревался определенный генетический диагноз [686], в нашем исследовании практически у всех пациентов имелись только неспецифические симптомы (например, гепатомегалия и пр.) за исключением пациента № 1/8, у которого на основании чередования эпизодов гипергликемии и гипогликемии был заподозрен ВГИ, что в дальнейшем и подтвердилось генетическим исследованием. При этом в работе Ponzi E. и соавт. диагноз при молекулярно-генетическом исследовании подтвердился у 78% пациентов. Однако, на наш взгляд, это не является поводом повсеместно внедрять энзимодиагностику (исследование активности ферментов в биологических жидкостях человека с целью выявления тех или иных патологических состояний) и прочие редкие анализы у взрослых пациентов с НДГ неясного генеза с учетом редкой встречаемости ВНМГ и высокой стоимостью этих исследований, которые придется проводить в большом количестве. Таким образом, во взрослой

когорте целесообразно именно генетическое тестирование. При этом последовательное исследование отдельных генов является дорогостоящим и времязатратным. В этой связи было актуально секвенирование генетических панелей, включающих множество ассоциированных генов. В качестве генетических зондов в нашей панели в первую очередь рассматривались такие гены, варианты которых уже имели клинические описания у взрослых. Кроме того, были включены гены, которые ассоциировались с ВНМГ у детей, но также с долгосрочным прогнозом выживаемости и с возможным (описанным) мягким течением заболевания, так как предполагалось, что такие больные могут иметь продолжительность жизни, сравнимую с общепопуляционной, и, соответственно, первые симптомы могут проявиться только во взрослом возрасте, когда чаще встречаются провоцирующие факторы: чрезмерные нагрузки, недосыпание, голодание и прием алкоголя [1].

Необходимо отметить, что с учетом анализа данных литературы (невысокая распространенность ВНМГ; отсутствие при некоторых патологиях четких данных о варианте НДГ (гипо- или гиперинсулинемический)), а также результатов собственных исследований (обнаружение у некоторых пациентов нехарактерных для того или иного заболевания результатов лабораторных исследований), мы посчитали нецелесообразным разделение генетической панели в зависимости от варианта НДГ (гипо- или гиперинсулинемический) [1].

По результатам секвенирования нашей генетической панели в группе пациентов с НДГ неясного генеза в 47% случаев выявлены гетерозиготные варианты, не классифицированные как доброкачественные. Однако для большинства генов нашей панели заболевание описано только при аутосомно-рецессивном наследовании. Исключением являлся случай пациента № 1/8 с комбинацией ранее не описанных вариантов гена *ABCC8* *c.3455C>A* (вероятно патогенный) и *c.1943G>A* (неопределенного значения) [1].

Как известно, мутации в гене *ABCC8*, наряду с мутациями гена *KCNJ11*, являются наиболее частыми причинами ВГИ, при этом тип наследования может быть аутосомно-доминантным [687]. *ABCC8* кодирует субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β -клеток ПЖ – рецептора к сульфонилмочевине. Закрывание АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для глюкозо-стимулированной секреции инсулина β -клетками, открытие же этих каналов ингибирует секрецию инсулина [688]. Соответственно, активирующие мутации *ABCC8* вызывают развитие диабета MODY (maturity-onset diabetes of the young / диабет зрелого типа у молодых), тогда как инактивирующие – ВГИ [689]. Кроме того, в детском возрасте описаны фокальные формы заболевания, которые подразумевают оперативное вмешательство на ПЖ [1; 690].

С учетом клинической картины и лабораторных данных, у пациента № 1/8 диагностирован СД MODY12 (подтвержден ПГТТ; гипергликемия в ночные и утренние часы) в сочетании с ГГС

(подтвержден на фоне ПГ; гипогликемия в основном в дневные и вечерние часы) на фоне ВГИ. При этом мы не исключаем, что один вариант гена у пациента является активирующим, а второй – инактивирующим. До уточнения диагноза проводилась визуализирующая диагностика ИПО, в том числе ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и АСЗК, таким образом, фокальные формы заболевания были исключены. На период последнего обследования, в связи с околоцелевыми показателями гликемии на фоне диетотерапии, пациент находился без медикаментозной поддержки [1].

У пациента № 1/8, впервые для взрослого возраста, обнаружен вариант гена *ETFA* (вероятно, доброкачественный), связанный с ГА2. С учетом патогенеза заболевания, для которого характерна гипoinsулинемическая гипогликемия, вариант в данном случае мы можем рассматривать как доброкачественный. Однако в литературе мы нашли случай СД при ГА2 [691], но обусловленной мутацией *ETFDH* и без гипогликемии [1].

Обсуждение гетерозиготных вариантов генов, ассоциированных с заболеваниями, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу, являются предметом постоянных дискуссий. С одной стороны, данные варианты не могут вызвать развитие соответствующего генетического синдрома, с другой – не исключается доминантно-негативный эффект обнаруженных мутаций, при котором измененные субъединицы белкового комплекса могут нарушать активность белка дикого типа, что часто связано с развитием заболевания с минимальной выраженностью клинических симптомов [692; 693]. Так, описано снижение активности среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD) при гетерозиготном носительстве мутаций в *ACADM* [693]. Развитие заболевания при простых (не компаунд-) гетерозиготных мутациях описано при множественном дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы (MADD; ген *ETFDH* [694; 695; 696]), дефиците транспортера рибофлавина (ген *SLC52A3* [697]), MCAD [698], фруктоземии [699]. Мы предполагаем, что именно гетерозиготное носительство мутаций может обуславливать «мягкое» течение заболевания, не проявляющегося в детском возрасте. Известным примером является Х-сцепленная адренолейкодистрофия, манифестирующая у гетерозиготных носительниц на 4–5-м десятилетии жизни [700]. Однако для подтверждения нашей гипотезы необходимо проведение отдельного исследования [1].

Кроме того, не исключается, что наличие у одного пациента гетерозиготных мутаций в двух разных генах, регулирующих гомеостаз глюкозы, также может спровоцировать развитие заболевания. Так, у пациента № 1/16 с гипогликемией, нейропатией и повышением печеночных ферментов в нашем исследовании выявлены гетерозиготные варианты в генах *ACADM/FLAD1* (неопределенного значения и вероятно доброкачественный соответственно), регулирующих окисление жирных кислот. Важно отметить, что вариант в гене *FLAD1* у взрослого пациента с гипогликемией описан впервые [1].

Особый интерес представляет обнаружение у пациента № 1/1 двух генетических вариантов, которые участвуют в регуляции разных видов метаболизма. В частности, не исключается кумулятивный эффект мутаций *c.2433+5T>C* и *c.144+26A>C* в генах *AGL* (вовлеченного в регуляцию гликогенолиза) и *HMGCL* (вовлеченного в регуляцию метаболизма кетонов и лейцина) соответственно, приводящий к развитию гипогликемии. При анализе лабораторных данных пациента № 1/1 обращает на себя внимание меньший уровень БГБ по сравнению с другими пациентами с вариантом в гене *AGL* (№ 1/7 и № 1/9). Наиболее вероятно, это обусловлено вариантом гена *HMGCL*, приводящим к нарушению синтеза кетонов, однако не полностью блокирующим его. Все выявленные в нашем исследовании варианты генов *AGL* и *HMGCL* являются либо вероятно доброкачественными, либо неопределенного значения [1].

Важным вопросом представляется определение патогенности выявленной мутации, к которому нужно подходить очень взвешенно. Поскольку изучаемые патологии являются орфанными, данные о фенотип-генотипических корреляциях при тех или иных вариантах ограничены. Соответственно, не исключается, что при увеличении числа пациентов и более детальном анализе молекулярно-генетических изменений некоторые «вероятно доброкачественные», «вероятно патогенные» варианты и варианты «неопределенного значения» будут переклассифицированы в «патогенные» [1].

Вместе с тем возможны и обратные тенденции: так, на момент получения результатов генетического тестирования пациента № 1/10 в 2020 г. вариант расценивался как «вероятно патогенный», однако на момент подготовки статьи [1] к публикации в 2023 г. его статус изменился на «неопределенного значения». При этом у пациента, помимо гипогликемии, выявлен дефицит карнитина, что дополнительно указывает на наличие предполагаемого генетического диагноза – ГА2. Пациенту назначено лечение карнитином с положительным эффектом [1].

При анализе клинико-лабораторных данных других пациентов мы выявили некоторые особенности, требующие дополнительного обсуждения. В частности, наличие гиперинсулинемической гипогликемии у пациента № 1/9, в то время как при болезни накопления гликогена (GSD) типа III описан именно гипoinsулинемический вариант. Вместе с тем в литературе уже описана нетипичная для GSD I гиперинсулинемическая гипогликемия [701]. Как бы то ни было, в данной ситуации нельзя исключить наличие у больного какого-либо дополнительного генетического дефекта, особенно с учетом жалобы пациентки и ее матери на учащение гипогликемических эпизодов на фоне физической нагрузки, характерное для мутаций в гене *SLC16A1*. По нашему мнению, отрицательные результаты могут быть обусловлены наличием у больных мутаций в некодирующих областях и/или в генах, не включенных в панель.

В этой связи актуален поиск новых генов-кандидатов, а также проведение анализа таргетных генов с помощью полногеномного секвенирования [1].

Необходимо отметить, что у 53% включенных пациентов группы 1 изменений в исследованных генах не выявлено или они были доброкачественными. При разделении пациентов на подгруппы с гипер- и гипoinsулинемическим вариантами НДГ (пациент № 1/14 в связи с неоднозначными результатами из данного анализа исключен) мы определили, что в группе с гипoinsулинемической гипогликемией дефектные гены (не включая доброкачественные варианты) обнаружены в 60% случаев (6 из 10), а в группе с гиперинсулинемической гипогликемией – в 33% случаев (2 из 6). Еще раз подчеркнем, что обнаруженные варианты в подавляющем большинстве случаев сомнительны относительно их клинической значимости и требуют биохимического подтверждения и в рамках настоящего исследования не позволяют диагностировать наличие того или иного типа ВНМГ. Несмотря на значительный прорыв в области визуализирующей и лабораторной диагностики НДГ различного генеза за последние годы, мы все же не можем исключить ЛО результаты применяемых методов в топической диагностике ИПО (в том числе эктопической), в выявлении преднамеренного (артифициального) приема/введения сахароснижающих препаратов или гиперсекреции некоторых гормонов, оказывающих влияние на секрецию инсулина (например, ГПП1). Требуется продолжение научных изысканий в этих направлениях. Не исключено, что в применяемой панели отсутствуют некоторые, еще не описанные, гены, мутации в которых ответственны за развитие того или иного варианта гипогликемии. Наконец, нельзя исключать возможность физиологического бессимптомного снижения уровня глюкозы у здоровых женщин при длительном голодании, о котором пишут некоторые авторы [10], но что достаточно спорно [1].

Интересные данные получены при анализе результатов генетического тестирования пациентов из контрольной группы с инсулиномой.

Выявление патогенной мутации в гене *ABCC8* у пациента № 2/1⁹³ с генетически подтвержденным синдромом МЭН1 (вариант гена *MEN1* с.1A>G:p.M1V), гиперинсулинемической гипогликемией и наличием множественных НЭО ПЖ было неожиданностью. Однако при тщательном анализе случая многие особенности стали более понятными. Так, по результатам АСЗК из вен ПЖ, ни из одной области органа достоверно подтвердить кратный выброс инсулина не удалось. Кроме того, обращала на себя внимание манифестация симптомов гипогликемии с раннего детства и наличие у пациента гипергликемии⁹⁴

⁹³ Случай пациентки описан нами в журнале *Genes* [652].

⁹⁴ Важно отметить, что наличие гипергликемии и СД не являлось критерием исключения, так как эти состояния могут сочетаться с ГГС в рамках различных ВНМГ. В таких случаях мы также

утром натошак, что наиболее вероятно связано именно с патогенным вариантом *ABCC8*. Учитывая множественный характер поражения ПЖ, легкое течение ГГС, от оперативного лечения принято решение воздержаться, эугликемия контролируется диетотерапией [1].

Но если у пациента № 2/1 наличие патогенной мутации в гене *ABCC8* не вызывает сомнений, то у пациента № 2/4 получены противоречивые данные. Вариант гена *ABCC8* у пациента № 2/4 встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0,002628% и оказывает патогенный эффект на белок согласно компьютерному алгоритму PROVEAN. Таким образом, по совокупности сведений найденный вариант расценивается как патогенный. Однако согласно базе ClinVar, часть сообщений свидетельствует в пользу неопределенной значимости выявленного варианта [702]. У пациента после хирургического лечения ИПО отмечалась полная ремиссия ГГС и нарушенная толерантность к глюкозе. К сожалению, из-за отсутствия новых данных о пациенте мы не можем утверждать, есть ли у него гипергликемии или другие признаки ВГИ. Не следует забывать и о наличии фокальных форм данного заболевания [1; 703; 704; 705; 706; 707; 708; 709].

Интересные результаты получены у пациента № 2/3 с ранее неописанным вариантом неопределенного значения в гене *HNF1A*. Пациенту выполнена дистальная резекция ПЖ с инсулиномой и резекция IV сегмента печени с гепатоцеллюлярной аденомой, наиболее вероятно ассоциированной с мутацией в данном гене [710], как и ВГИ [711]. Как и в случае с пациентом № 2/4, у пациента № 2/3 после хирургического лечения отмечалась полная ремиссия ГГС, других признаков ВГИ не было [1].

Каких-либо особенностей у прочих пациентов группы 2 не отмечалось, у всех диагностирована ремиссия ГГС после оперативного лечения [1].

Мы не встретили в литературе описания случаев ИПО и ВГИ. В то же время наши данные, а именно 3 случая сочетания ВГИ и ИПО (один из которых, по нашему мнению, клинически значимый), позволяют сделать смелое предположение о патогенезе ИПО как варианте развития ВГИ, а именно как это описано для фокальной формы ВГИ в детском возрасте. Вероятно, из-за воздействия определенных дополнительных генетических факторов или условий окружающей среды заболевание в детском возрасте не манифестирует, а у взрослых диагностируется уже как ИПО [1].

В целом и особенно с учетом данных, полученных в группе 2, можно сделать вывод о том, что распространенность вариантов генов, ассоциированных с ВНМГ (особенно гетерозиготных), в популяции относительно высокая, в связи с чем к интерпретации таких результатов следует

применяем термин «НДГ», поскольку развитие гипогликемий у пациентов с ВНМГ в сочетании с СД не ассоциировано с сахароснижающей терапией.

подходить скептически и строго соотносить с клинической картиной и семейным анамнезом пациента. Однако выявленные клинически значимые варианты гена *ABCC8* (ВГИ) у пациента из группы с идиопатической НДГ и у пациента из группы с инсулиномой, что составляет 11% случаев в небольшой когорте пациентов с гиперинсулинемической НДГ ($n = 18$), позволяют нам рекомендовать проведение секвенирования таргетной панели, в первую очередь пациентам с идиопатической НДГ [1].

Клинические описания случаев ВНМГ у взрослых с НДГ, а также системный анализ в мировой литературе представлены в единичных зарубежных работах [44; 400; 712], тогда как в отечественных источниках есть только в одной публикации (Юкина М.Ю. и соавт., 2018) [40]. В нашем пилотном исследовании проведен анализ результатов секвенирования таргетной генетической панели для диагностики ВНМГ у взрослых пациентов с ГГС, как с гипо-, так и с гиперинсулинемическим вариантом. Данная работа – это первый шаг в изучении проблемы ВНМГ у взрослых. В перспективе необходима комбинация исследований самих ферментов и их метаболитов, а также анализа таргетных генов с помощью полноэкзомного/полногеномного секвенирования, в том числе включая обследование членов семьи пробанда [1].

Кроме того, почти ежегодно выявляются новые гены, ответственные за те или иные заболевания. Таким образом, доработка панели с включением большего числа генов, которые участвуют в регуляции углеводного обмена, а также углубленное изучение фенотип-генотипических ассоциаций при ВНМГ, по всей видимости, будет актуальным в перспективе [1].

4.1.9. Дополнительные циркулирующие и иммуногистохимические маркеры инсулиномы

Полученные результаты согласуются с данными других авторов в отношении возраста манифестации ИПО, преобладания пациентов женского пола [118] и медианы размера ИПО [713]. Множественная ИПО наблюдалась с той же частотой, что и в других исследованиях: 17% (7%; 32%) в нашем исследовании, 10,3% [118] и 8% [713] случаев. В отличие от работ Crippa S. и соавт. [713], а также Iglesias P. и соавт. [118], не отмечалось преобладание опухолей класса G1, однако, в отличие от выборки Wu H. и соавт. [714], в обследованной нами когорте чаще встречались ИПО с $Ki-67 \geq 3\%$ (39% против 11,1%). Наиболее вероятно, именно эта особенность обуславливает относительно высокую частоту рецидивов в нашем исследовании (так, в работах Hasanov R. и соавт. [125] и Crippa S. и соавт. [713] этот показатель составил 14,2 и 3% соответственно). Не исключается также, что более высокая выявляемость рецидивов в нашем исследовании объясняется применением высокочувствительных инструментальных методов диагностики [472].

Мы впервые оценили возможность применения в качестве опухолевых маркеров CART, XgB, NESP55, TPD52, MTNR1b, мелатонина, AA-NAT, pГПП1, цГПП1 исключительно в выборке пациентов с инсулиномой, а не в когорте больных с различными НЭО, как в других работах. При этом изучение большинства маркеров проводилось как в послеоперационном материале, так и в образцах сыворотки до и после операции. Более того, нами впервые исследованы уровни цМелатонина, AA-NAT и цГПП1 у пациентов с инсулиномой [472].

Значимого ИГХ предиктора агрессивной ИПО не выявлено, и это возможно связано с малыми выборками в нашем исследовании. Но в случаях, когда у всех пациентов присутствовал только какой-либо один признак, а другой полностью отсутствовал (то есть результат равнялся нулю), мы позволили себе высказывать предположения о возможном наличии ассоциации этой особенности с агрессивным/неагрессивным течением заболевания. Небольшим числом участников, включенных в исследование, возможно, объясняется и отсутствие значимых отличий в уровне циркулирующих маркеров до и после операции, даже при условии их экспрессии в ткани ИПО [472].

CART, цCART. Экспрессия CART в нашем исследовании выявлена только в ткани ИПО и только в некоторых образцах (в 40% случаев – все с солитарной инсулиномой), в отличие от условно здоровых лиц без ИПО и больных СД2 в ранее опубликованном исследовании [715], у которых определялась экспрессия CART в ОЛ. Возможно, этот признак является особенностью пациентов с инсулин-продуцирующими ИПО [472].

Мы показали, что уровень цCARTу пациентов с экспрессией маркера в ткани ИПО значимо не менялся после хирургического лечения, однако у всех пациентов отмечено его снижение, в том числе у пациента с рецидивом заболевания. В перспективе при увеличении выборки пациентов с экспрессией CART в ткани ИПО мы предполагаем, что возможно и определение диагностического порога для данного циркулирующего маркера. В пользу этого предположения свидетельствуют и данные Besh P.R. и соавт. [305], которые выявили повышение цCART в 95% случаев прогрессирующих НЭО ПЖ (всего обследовано 20 больных). Однако так как авторы не указывают какие по гормональной активности НЭО ПЖ вошли в выборку, эти данные следует интерпретировать с осторожностью [472].

XgB, цXgB. Согласно данным литературы [716], XgB играет важную роль в регуляции транспорта секреторных гранул в β -клетках. Потеря его экспрессии приводит к нарушению глюкозозависимой секреции инсулина и процессинга проинсулина с увеличением его высвобождения. В нашей работе, как и в исследованиях других авторов, была подтверждена экспрессия маркера в ОЛ [717], при этом для неагрессивной ИПО обнаружена выраженная экспрессия как в ОЛ, так и в ОТ. Данный маркер мы выявили во всех образцах ИПО, но в качестве циркулирующего маркера результаты получены неоднозначные. Необходимо отметить, что

информация из литературных источников об экспрессии в НЭО ПЖ ХгВ противоречива: так Sekiya K. и соавт. [718] обнаружили этот маркер в 4 из 9 образцов инсулином, тогда как Kimuro N. и соавт. [719] – напротив, не выявили экспрессию ни в одной НЭО ПЖ, включая 8 инсулином. Наиболее вероятно, расхождения в результатах обусловлены использованием различных наборов АТ или особенностями конкретных опухолей [472].

NESP55, μ NESP55. В ранее опубликованных работах сообщалось об экспрессии NESP55 в ОЛ ПЖ [720], а также в ткани ИПО, в том числе метастатической [475]. Нами подтверждена экспрессия NESP55 в ОЛ ПЖ при солитарной инсулиноме, а также в ткани ИПО. Необходимо отметить, что маркер выявлен во всех образцах ИПО. Однако, в отличие от Jakobsen A.M. и соавт. [475], в исследованных нами образцах данный маркер также выявлен в ОТ ПЖ при солитарной инсулиноме. Таким образом, в отношении данного маркера также получены неоднозначные результаты [472].

TPD52. Как и в работах других авторов, нами подтверждена экспрессия маркера в ОЛ ПЖ, а также ассоциация более низкого уровня (1–2 балла) экспрессии TPD52 в ИПО с ее агрессивным течением [37; 606]. Но поскольку маркер экспрессировался и в ОТ, его ассоциация с инсулиномой остается сомнительной [472].

рГПП1, μ ГПП1. Нами также подтверждена экспрессия рГПП1 в ОЛ (не всегда) и в ткани ИПО [721; 722; 723; 724; 725; 726; 727]. В обследованной нами когорте обращает на себя внимание отсутствие высокоинтенсивного окрашивания на рГПП1 при неагрессивной инсулиноме. В то же время, согласно данным литературы, экспрессия рГПП1 является признаком преимущественно неагрессивных опухолей, хотя степень экспрессии в этом исследовании не уточняется [472; 478].

Учитывая отсутствие значимого изменения уровня μ ГПП1 после операции как в изучаемой группе 41 пациента, так и у пациентов с доказанной экспрессией его рецептора в ИПО, можно сделать вывод, что наличие ИПО не влияет на секрецию ГПП1 [472].

MTNR1b, μ Мелатонин, μ AA-NAT. Согласно полученным результатам, экспрессия MTNR1b выявлена нами в 60% образцов ИПО и в 56% образцов ОЛ, что подтверждает данные ранее опубликованных исследований [481; 728]. Значимых отличий уровня μ Мелатонина (так же, как и уровня μ AA-NAT) у пациентов с агрессивной и неагрессивной инсулиномой не выявлено. Таким образом, возможно, данный гормон не играет патогенетической роли при инсулиноме [472].

Таким образом, мы выявили перспективные опухолевые маркеры (CART, MTNR1b и рГПП1), которые требуют дальнейшего изучения. Согласно полученным результатам, прочие маркеры (TPD52, ХгВ, NESP55, мелатонин, AA-NAT) не отличаются селективностью в отношении ИПО. В силу малой выборки пациентов полученные данные носят

предположительный характер, необходимо увеличение исследуемой популяции, а также более широкая линейка как потенциальных ИГХ маркеров ИПО, так и соответствующих им циркулирующих [472].

4.2. Визуализирующая диагностика инсулиномы

4.2.1. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением

Настоящее исследование включает наибольшее число пациентов с инсулиномой ($n = 23$) по сравнению с ранее опубликованными отечественными работами [484; 490].

Нами подтверждены данные зарубежных авторов [23] о высокой чувствительности абдоминального УЗИ ПЖ с КУ при топической диагностике ИПО. Показатель специфичности получен на основании обследования двух пациентов с причинами гиперинсулинемической гипогликемии, отличными от ИПО, и составил 100%, 95% ДИ (16%; 100%). В отличие от других исследователей [23], мы не выявили ни одного ЛП результата. Вероятно, это связано с небольшой выборкой пациентов в нашем исследовании, в работе An L. и соавт. из 34 опухолей, выявленных при помощи УЗИ с КУ, в двух случаях (6%) результат оказался ЛП: у первого пациента интраоперационно наличие ИПО не подтвердилось, а у второго с опухолью головки ПЖ (согласно результатам УЗИ с КУ) ИПО оказалась локализована в связке двенадцатиперстной кишки [23].

Причиной единственного ЛО результата в настоящем исследовании, по нашему мнению, является низкий уровень васкуляризации ИПО, поскольку у данного пациента ИПО не визуализировалась и при КТ с КУ. В данном случае по результатам УЗИ без КУ на передней поверхности головки ПЖ на границе с двенадцатиперстной кишкой нечетко определялось изоэхогенное образование с неровными закругленными контурами диаметром 1,3 см; по данным УЗИ с КУ на 10-й секунде отмечалось неравномерное прокрашивание ПЖ, несколько более выраженное в области головки, однако выведение контраста из головки соответствовало выведению из других отделов; по данным КТ с КУ ИПО не выявлена. Учитывая неоднозначные данные УЗИ с КУ, выполнена МРТ – визуализировано овоидной формы солидное образование 17 x 7 мм, тесно прилежащее к хвосту ПЖ. Образование расценено как лимфатический узел. Для уточнения локализации ИПО выполнен АСЗК – при стимуляции выявлен ответ в точке дистальной селезеночной артерии, что соответствует ИПО хвоста ПЖ. Пациенту в условиях высокоспециализированного хирургического стационара выполнено оперативное лечение – энуклеация ИПО хвоста ПЖ. По результатам патоморфологического исследования подтверждена высокодифференцированная G2 ИПО хвоста ПЖ (pT1N0M0, Ki67 5%). В послеоперационном периоде рецидива ГГС не отмечалось.

Мы не нашли в литературе каких-либо данных относительно продолжительности УЗИ с КУ в диагностике ИПО. Данные о длительности исследования при других нозологиях разнятся и составляют, например, 3 мин при туберкулезном лимфадените [729], 6 мин при абдоминальной травме [730] и 20 мин при диагностике артрита на ранней стадии [731].

В нашем исследовании побочных эффектов после введения контрастного вещества не отмечалось ни в одном случае. В медицинском сообществе отношение к безопасности введения контрастных агентов менялось со временем. Так, после коммерциализации препарата Соновью (который применяется наиболее часто по сравнению с другими контрастными веществами в клинической практике [732]) в 2001 г. Комитет по лекарственным средствам для использования человеком (подразделение Европейского агентства по лекарственным средствам) рассматривал в качестве противопоказаний шунтирование справа налево, нестабильную стенокардию, застойную сердечную недостаточность, тяжелую легочную гипертензию, беременность, лактацию. В 2014 г., после изучения безопасности препарата у критически больных пациентов, было принято решение об удалении противопоказаний по его применению при недавно перенесенном остром коронарном синдроме или критически нестабильной ишемической болезни сердца. Однако указано, что Соновью не следует применять совместно с добутамином у пациентов с состояниями, предполагающими кардиоваскулярную нестабильность [733].

Последующее наблюдение продемонстрировало, что применение КУ при УЗИ характеризуется высоким уровнем безопасности. Так, в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2023 г., безопасность препарата оценивалась на основании 463 434 исследований. При этом побочные эффекты развились только в 157 случаях (0,033%), из них только 4 (0,001%) были классифицированы как тяжелые. Тем не менее применение КУ во время беременности и лактации противопоказано [732]. В опубликованных исследованиях по УЗИ с КУ в педиатрической когорте частота серьезных побочных эффектов составила 0,22% (10 / 4518). Сообщалось о следующих серьезных побочных эффектах применения Соновью в детской популяции: гипотония, анафилактический шок, реакции гиперчувствительности. Сообщалось о 47 несерьезных побочных эффектов: кожные реакции, нарушения вкуса, тахикардия, гипотензия, гипервентиляция, снижение уровня сознания, одышка, головокружение, боль в груди, усталость, головная боль, гипертония, рвота, озноб, инъекция конъюнктивы и кашель [734]. Однако несмотря на крайне низкую частоту побочных эффектов сохраняется риск жизнеугрожающих осложнений, в связи с чем очень важно уточнять у пациента наличие в анамнезе реакций гиперчувствительности на любой из компонентов препарата [732].

Так как УЗИ с КУ характеризуется высокой эффективностью (Se 96%, 95% ДИ (78%; 100%), Sp 100%, 95% ДИ (16%; 100%)), сохраняя при этом безопасность без существенного

увеличения длительности исследования, данный метод может применяться как вспомогательный при диагностике ИПО.

4.2.2. Ультразвуковое исследование с технологией мультимодальной визуализации

ММ-УЗИ в диагностике ИПО нами описано впервые в мире и впервые в России в диагностике опухолей ПЖ в целом. В зарубежных исследованиях возможность применения ММ-УЗИ в диагностике заболеваний ПЖ ранее описана [24; 735; 736; 485]. Доказано, что данный метод значительно расширяет возможности диагностики ИПО ПЖ, уточняя ее расположение. В нашей работе у 25 пациентов метод в 96% (80%; 100%) случаев позволил уточнить локализацию опухолей (в том числе множественных), описанных в разных, но смежных зонах ПЖ. Метод действительно позволяет увидеть уже единую картину и избежать феномена субъективизма (или операторзависимости) в визуализации без существенного увеличения длительности исследования. Таким образом, пациенты могут быть направлены на оперативное лечение без проведения дополнительных визуализирующих исследований, в том числе дорогостоящих и инвазивных, а в ряде случаев – доступных только в высокоспециализированных медицинских учреждениях. Полученные результаты сопоставимы с данными Sofuni A. и соавт. [485], которые диагностировали при помощи ММ-УЗИ 7 из 7 опухолей ПЖ (низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома – 1, рак ПЖ – 6).

Поскольку ММ-УЗИ в диагностике ИПО нами выполнено впервые, оценка длительности исследования проводилась по сравнению с показателями при других нозологиях. В нашей работе длительность исследования составила 4 [2; 5] мин, тогда как в работе Liang C. и соавт. [737] не выявлено значимого увеличения длительности интраоперационного УЗИ ($4,68 \pm 1,32$ мин) по сравнению с ММ-УЗИ при комбинации с МРТ ($4,38 \pm 1,329$ мин) у пациентов с глиомой, и даже несколько стало меньше, поскольку были заранее расставлены метки между опухолью и белым веществом на МР-изображениях. При микроволновой или радиочастотной абляции образований печени длительность процедуры комбинированного УЗИ-КТ исследования составила от 5 до 10 мин [738]. Вместе с тем в исследовании Wein W. и соавт. [739] только сопоставление вручную изображений КТ и УЗИ при заболеваниях печени и почек заняло 10 минут, тогда как автоматизация данного процесса привела к сокращению времени, затрачиваемого на данный процесс, до 40 секунд.

Единственный ЛО результат в нашем исследовании получен у пациента с анатомическими особенностями ПЖ (кольцевидная форма), чем и было обусловлено отсутствие четкой визуализации образования. О низкой частоте ЛО сообщают и Clevert D.A. и соавт. [738], которые оценивали возможности технологии Fusion при инвазивных процедурах у пациентов с образованиями печени. Так, до процедуры УЗИ не позволяло визуализировать 3 из 15 (20%)

образований печени, тогда как на комбинированных УЗИ-КТ-изображениях определялись все 15 опухолей. Во время процедуры применение технологии Fusion также позволило визуализировать иглу в центре опухоли в 100% случаев (против 87% при УЗИ). В то же время после терапевтического вмешательства зона некроза не визуализировалась ни в одном случае УЗИ и комбинации УЗИ-КТ. При операциях на глиоме совмещение УЗИ и МРТ позволило в 50% случаев (13 из 26) улучшить качество изображений с неудовлетворительного / удовлетворительного до удовлетворительного / хорошего [737].

Таким образом, ММ-УЗИ может применяться как вспомогательный неинвазивный метод диагностики ИПО, не требует дорогостоящего оснащения и занимает непродолжительное время.

4.2.3. Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления в диагностике инсулиномы

Представленное исследование диагностической ценности МРТ без КУ в выявлении ИПО является одним из самых масштабных (по сравнению с другими оригинальными работами) по количеству включенных пациентов. Исследование Егорова А.В. и соавт. [488] включало большее число пациентов с инсулиномой, однако МРТ проведена не всем участникам (их количество в работе не указано) [515].

В соответствии со сложившейся клинической практикой для подтверждения диагноза ИПО на дооперационном этапе верификация наличия и локализации опухоли во всех случаях была подтверждена не менее чем двумя методами, а положительный результат МРТ без КУ при этом учитывался как один из методов. При необходимости выполнялись абдоминальное УЗИ (в первую очередь), АСЗК, эндоУЗИ, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектритидом. В случаях отрицательного результата МРТ без КУ, также при необходимости, выполнялась МРТ с КУ. Важно отметить, что эффективность МРТ значительно не повышалась с применением КУ. Так, из 6 пациентов, которым выполнялось КУ, ИПО удалось выявить только в 1 случае [515].

Согласно полученным результатам, подтверждены ранее опубликованные данные большинства современных исследований [120; 125; 516; 519; 523; 524; 525; 527; 529; 530] о высокой диагностической точности МРТ при топическом поиске ИПО. Так, в ранее опубликованных работах (охватывающих аналогичный период с 2015 г.) Se МРТ составляла от 79,2 до 94,9% [515; 516; 518; 527].

Важно отметить, что, как по данным КТ, так и по данным МРТ, ИПО выявлена в 83% случаев. Таким образом, необходимость в проведении дополнительных диагностических исследований возникает у небольшого числа пациентов. Примечательно, что согласно данным

литературы выявляемость ИПО при помощи КТ и МРТ, выполненных в одной когорте пациентов, соизмерима с результатами нашего исследования – 80% [514; 515].

Согласно полученным результатам, ИПО, как правило, является небольшой опухолью – медиана размеров, по данным МРТ, составляет 14 мм, по данным КТ – 15 мм. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными сообщениями [64; 125; 493; 515; 713].

На полученных нами изображениях ИПО, по данным КТ, в 66% случаев имеет округлую, а по данным МРТ без КУ – овальную (в 77% случаев) форму. В большинстве случаев ИПО имеет четкие контуры (по данным МРТ без КУ – в 84% случаев, по данным КТ – в 90% случаев), о чем ранее сообщалось в литературе [513; 740; 741]. Поскольку частота ИПО определенной формы или с определенным контуром не отличались в группах, мы полагаем, что эти особенности не влияют на ее выявление [515].

В нашем исследовании у 73% пациентов – по данным МРТ без КУ, у 68% пациентов – по данным КТ – ИПО имела неоднородную структуру, что противоречит результатам других авторов [515; 742; 743].

В настоящем исследовании в 16–41% случаев диагностировалась ИПО с кистозной дегенерацией, в то время как в литературе такая особенность для НЭО ПЖ, в частности для ИПО, описана всего в 2–17% случаев [744; 745; 746]. Возможно, такие показатели выявляемости кистозной ИПО в нашей работе связаны с более детальным ее описанием [515].

Кальцинированная и многоузловая ИПО диагностирована у одного пациента с отдаленными метастазами. Таким образом, результаты соответствуют данным литературы о том, что названные признаки характерны для низкодифференцированных опухолей [515; 747; 748; 749].

В данное исследование не включались пациенты с казуистически редкой экстрапанкреатической локализацией образований, визуализация которых на МРТ может быть затруднена. В ПЖ в 43% случаев ИПО была локализована в хвосте (**Рисунок 23**). Некоторые авторы [537; 750] сообщали о лучшей Se методов визуализации в отношении ИПО определенной локализации в пределах ПЖ. Так, Angeli E. и соавт. сообщали о лучшей выявляемости МРТ при инсулиномах головки ПЖ (и относительной неэффективности метода при инсулиномах тела ПЖ), а КТ – при инсулиномах тела ПЖ [537]. В других исследованиях Se КТ снижалась при локализации опухоли в хвосте ПЖ [750]. В нашем исследовании значимого преимущества в выявлении ИПО определенной локализации для МРТ или КТ выявлено не было [515].

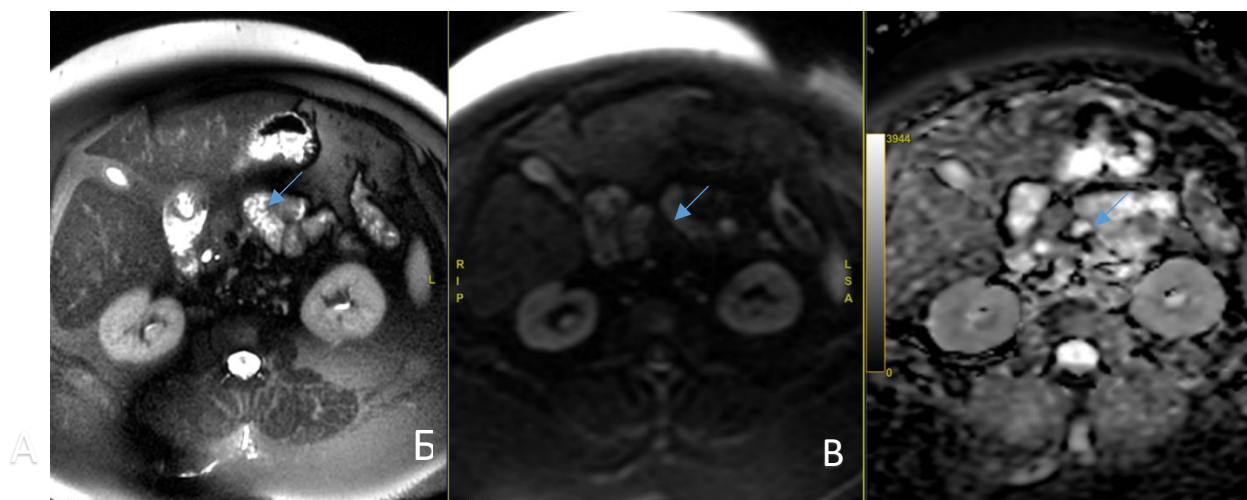


Рисунок 23 – МРТ органов брюшной полости без КУ, аксиальная проекция (А-T2FS, Б-DWI, В-ADC). В хвосте поджелудочной железы визуализируется образование с признаками ограничения диффузии (синяя стрелка) [515]

Окружающая паренхима ПЖ при КТ была в 70% случаев однородной структуры, тогда как при МРТ без КУ напротив – неоднородной в 91% случаев. При этом не выявлено значимых отличий в отношении плотности паренхимы ПЖ и ИПО в нативную фазу при КТ. Как правило, ИПО являются гиперваскулярными образованиями и характеризуются высокой плотностью именно в артериальную фазу КУ при КТ [483; 534]. Именно поэтому выполнение КТ без КУ будет малоэффективно при инсулиноме. Однако в ряде случаев гиповаскулярные ИПО гипо- или изоденсны окружающей паренхиме ПЖ, что может быть причиной ЛО результатов [534]. При высокой клеточности и фиброзе ткани ИПО визуализация может быть затруднена и при МРТ без КУ, в том числе на T2-взвешенных изображениях, на которых опухоль в типичных случаях имеет гиперинтенсивный сигнал [63; 513; 751] (важно отметить, что в нашем исследовании изо-/гипоинтенсивные на T2-взвешенных изображениях ИПО составляли 7% случаев). В таких случаях режим DWI, основанный на определении скорости движения молекул воды в тканях (с расчетом ADC), позволяет диагностировать новообразование (см. Рисунок 23) [63; 515; 534; 535].

В обследованной нами когорте у пациентов с визуализацией ИПО – как по результатам МРТ, так и по результатам КТ – значения ADC превышали показатели, полученные другими авторами [527; 534], но были ниже, чем в исследовании Matondang S. и соавт. [535], что, вероятно, связано с различными диагностическими возможностями аппаратов МРТ. В нашей работе значимых отличий показателей ADC при инсулиноме, которая визуализировалась только при помощи МРТ и при помощи обоих методов, не выявлено, как и ограничение диффузии опухолью. В большинстве случаев ИПО ограничивала диффузию, что соответствует данным других авторов [527; 752]. Отсутствие ограничения диффузии отмечалось только у трех пациентов из обследованной нами когорты. Подобный случай недавно описан в литературе [753], но каких-

либо значимых особенностей у пациентки авторы не выявили. При тщательном анализе клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования каких-либо особенностей и у наших пациентов мы также не обнаружили [515].

Таким образом, высокая диагностическая точность МРТ без КУ при топическом поиске ИПО с разнообразными характеристиками, отсутствие лучевой нагрузки и необходимости введения контрастных веществ – это несомненные преимущества данного метода визуализации, что может являться обоснованием для внедрения МРТ без КУ в качестве исследования первого ряда в алгоритм диагностики ИПО наравне с КТ с КУ. Последний все еще остается основным методом визуализации ИПО, который также используется хирургами для определения топографо-анатомических ориентиров перед предстоящей операцией. Кроме того, крайне перспективно активное повсеместное внедрение телемедицинского экспертного консультирования с электронных носителей и применение искусственного интеллекта в интерпретации данных лучевой диагностики [515].

Ограничения исследования

Взаимное маскирование результатов МРТ без КУ и референсного метода не применялось, что могло вызвать систематические смещения в оценке результатов. Описания исследований каждой диагностической модальности производилось разными специалистами лучевой диагностики с разным опытом работы. Результаты настоящего исследования получены на основании данных медицинского центра экспертного уровня с большим накопленным опытом обследования больных с инсулиномой и высокоточным оборудованием, настоящий вывод не может быть экстраполирован на все медицинские учреждения [515].

4.2.4. Сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Тектротидом

В настоящей работе впервые в России проведено изучение диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при инсулиноме. Так как подобные исследования на большой когорте пациентов ранее не выполнялись, мы сравнивали полученные результаты с данными других авторов, оценивавших эффективность сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом в выявлении ИПО. Так, в ранних работах сообщалось о высокой чувствительности метода: 85–87,5% [566; 568]. В то же время, по данным Vezzosi D. и соавт., ИП результат получен только у 24% пациентов [541]. Однако большинство авторов сообщали о выявлении инсулиномы в 46–60% случаев [561; 565; 754; 755], что соответствует нашим результатам [31] (Se метода на выборке из 30 пациентов составляла 62%, 95% ДИ [38%; 82%]). Таким образом,

чувствительность ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в выявлении ИПО сопоставима с показателем сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом [31].

Причиной недостаточно высокой чувствительности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом в выявлении ИПО является относительно низкий уровень экспрессии опухолью рецепторов к соматостатину типа 2. Так, известно, что соматостатиновые рецепторы типа 2, к которым отмечается наибольшая аффинность ^{99m}Tc -Тектротидом [29], экспрессируют с различной степенью интенсивности по разным оценкам только 12,5% – 80% инсулином [30; 548; 549; 550; 756]. Необходимо также отметить, что, в отличие от других работ, в данном исследовании ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом проводилась пациентам с отрицательными или противоречащими друг другу результатами методов визуализации 1-го ряда (УЗИ, КТ и МРТ), то есть отбирались сложные случаи заболевания [31].

Нами впервые проведена оценка факторов, связанных с выявляемостью ИПО с помощью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом, в зависимости от ее локализации в пределах ПЖ и степени дифференцировки GRADE [31]. Однако никаких статистических связей с вышеуказанными параметрами обнаружено не было. Требуется расширение когорты пациентов для уточнения этих данных.

Как и в работе Shi W. и соавт. [565], анализирующем результаты сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом в диагностике ИПО, в настоящем исследовании выявлена высокая специфичность (100%, 95% ДИ [66%; 100%]) ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом. Суммируя вышесказанное, с учетом относительно низкой чувствительности, высокой стоимости исследования, наличия лучевой нагрузки, применение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом рационально рассматривать только в качестве дополнительного метода визуализации при топическом поиске ИПО [31].

Ограничения исследования

Для исследования намеренно отбирались сложные случаи ИПО, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом проводилась пациентам с отрицательными или противоречащими друг другу результатами методов визуализации 1-го ряда (УЗИ, КТ и МРТ), что могло несколько ухудшить операционные характеристики метода [31].

4.3. Выбор тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии

На основании проведенного исследования впервые разработан алгоритм способа выбора тактики медикаментозного лечения НДГ. В настоящее время в мировой медицинской практике отсутствует единый подход к назначению терапии для медикаментозной коррекции НДГ. Наиболее часто в литературе обсуждается лишь назначение терапии в зависимости от причины

НДГ (в частности, при инсулиноме назначают диазоксид, аналоги соматостатина или их комбинацию, при аутоиммунной гипогликемии – глюкокортикоиды или иммуносупрессанты, при ИФР-омах – глюкокортикоиды) [10] или рассматривается только для тяжелых случаев (при этом критерии тяжести НДГ не уточняются) и предпочтений пациента [57; 572]. Таким образом, такой очень субъективный подход при назначении пациентам с НДГ медикаментозной терапии нуждался в четком структурировании.

Результаты настоящего исследования показали, что длительность периода нормогликемии на фоне ПГ может являться определяющим фактором при выборе тактики ведения пациента (медикаментозный или немедикаментозный метод лечения). Коррекция питания является эффективным методом профилактики гипогликемий у пациентов с НДГ легкого течения, а также для большинства пациентов с НДГ среднетяжелого течения [183]. Напротив, НДГ тяжелого течения однозначно требуют назначения лекарственных препаратов.

Эффективность коррекции питания для профилактики НДГ легкого течения связана, по всей видимости, с низкой секреторной особенностью ИПО, которая в свою очередь может быть связана с ее размером. Так, в отечественном исследовании [493] выявлена обратная корреляция между размером образования и уровнем глюкозы плазмы на фоне гипогликемии. Назначение данной группе пациентов сахароповышающих медикаментов не обосновано, особенно учитывая побочные эффекты, которые имеются у каждого из них [757; 758; 759; 760]. В редких случаях, например при недостаточном комплаенсе пациента, может быть рассмотрен вопрос о назначении лекарственных препаратов.

Для группы среднетяжелого течения диетотерапия также часто эффективна в поддержании нормогликемии в периоде бодрствования, а в периоде сна она сохраняется за счет отсутствия какой-либо активности. Такая возможность обусловлена значительным снижением активного потребления глюкозы головным мозгом [761] и мышцами [762] в этот период, как показали ряд исследований. Но для некоторых пациентов (в нашем исследовании 18% пациентов) это не всегда достаточно, и приходится назначать лекарственную терапию. По нашему мнению, важно также учитывать и другие факторы, которые увеличивают риск развития гипогликемии и степень тяжести приступа. Так, при развитии генерализованных судорог или потере сознания на фоне гипогликемии (в том числе в анамнезе), нарушении распознавания гипогликемий, пожилом возрасте пациента (> 60 лет), тяжелой сопутствующей патологии, особенно той, течение которой может усугубиться при выраженном и/или частом снижении уровня глюкозы крови (в первую очередь, заболевания сердечно-сосудистой системы), сложности в коррекции питания (например, вследствие социальных факторов, наличия интеркуррентной патологии ЖКТ, отказа пациента) следует рассмотреть вопрос о назначении

лекарственных препаратов. С учетом вышесказанного тактика лечения пациента с НДГ среднетяжелого течения должна определяться комплексным анализом всех факторов.

Представленный способ выбора тактики медикаментозного лечения пациентов с НДГ позволяет своевременно назначать медикаментозную коррекцию при наличии показаний и в то же время – избежать необоснованного назначения лекарственной терапии пациентам [54], которым с успехом можно рекомендовать изменение режима и рациона питания. Кроме того, алгоритм позволяет определить четкие критерии для оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с НДГ.

Способ выбора тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии запатентован [608] и включен в проект КР «Недиабетические гипогликемии» ОО «Российской ассоциации эндокринологов» [54].

4.4. Анализ структуры недиабетических гипогликемий

Впервые проведен анализ обращаемости пациентов с подозрением на НДГ и нозологической структуры данной группы заболеваний в условиях специализированного эндокринологического стационара. В исследование включено беспрецедентное число пациентов (800 человек).

При анализе обращаемости пациентов за медицинской помощью, в связи с подозрением на НДГ, отмечается ежегодный рост. Исключение составил 2020 г., что, наиболее вероятно, обусловлено длительными ограничениями в связи с начавшейся пандемией COVID-19. Однако с 2021 г. рост числа обращений пациентов вновь продолжился. По нашему мнению, выявленная динамика обусловлена не только широким информированием медицинского сообщества и пациентов о НДГ (посредством активного проведения школ, лекций, публикации статей и прочих материалов), но и активным внедрением диспансеризации населения, когда измерение гликемии является обязательным. В литературе мы не нашли подобного анализа, но предполагаем, что такая тенденция по обращаемости характерна именно для Российской Федерации в свете прогрессирующего развития в стране как науки, так и здравоохранения.

Согласно полученным данным, наиболее частой причиной НДГ среди пациентов, которые обращаются в Центр, является ИПО (57%). При этом число таких пациентов превышает показатели, представленные другими российскими авторами (см. Таблицу 78). При анализе российской литературы ожидаемо обращает на себя внимание наибольшее число случаев в центральных городах – Москва и Санкт-Петербург [488; 490; 493; 638; 640; 641; 642; 643; 644]. По нашему мнению, самый большой опыт обследованных пациентов с инсулиномой в России зафиксирован именно в Центре (275 случаев) и отражает имеющиеся сложности, в первую

очередь, в диагностике данной патологии в регионах, в связи с чем требуется привлечение высокоспециализированной эндокринологической службы [612].

В нашем исследовании подтверждено ежегодно увеличение числа случаев ИПО, о чем ранее также сообщалось в опубликованных зарубежных работах [112; 113]. Однако систематический анализ по оценке эпидемиологии ИПО в мире ранее не проводился [612].

На основании проведенного нами анализа литературы отмечено, что данные по распространенности и заболеваемости инсулиномой очень скудные, смещенные и в большинстве случаев устаревшие. Так, большинство исследований являются одноцентровыми и только два – национальными. О наиболее высоком уровне заболеваемости сообщили Service F.J. и соавт. [113] при анализе популяции Олмстеда. Необходимо отметить, что в последующем почти все авторы различных публикаций [112; 763; 764] при указании заболеваемости инсулиномой ссылались именно на данное исследование. Важно, что исследователи Service F.J. и соавт. на период публикации являлись сотрудниками клиники Майо – одного из крупнейших медицинских центров мира, куда наиболее вероятно госпитализировалось не только резиденты Олмстеда, но и большинство пациентов США, так как ИПО – это орфанное заболевание, когда требуется курация пациентов на экспертном уровне. Именно поэтому, учитывая крайне небольшую численность населения Олмстеда, экстраполировать данные по заболеваемости в этом округе на другие регионы некорректно. Таким образом, по нашему мнению, заболеваемость инсулиномой 4 случая на 1 млн населения крайне преувеличена. Но это не исключает того, что в отличие от других медучреждений, большинство случаев заболевания у жителей данного региона действительно диагностируется своевременно и качественно, поэтому выявляемость может быть выше среднего [612].

Не менее важным аспектом, не позволяющим ориентироваться на показатель заболеваемости 4 на 1 млн населения в год, является неточность, допущенная авторами при расчетах. Так, первый случай заболевания в Олмстеде диагностирован в 1957 г., тогда как при расчете заболеваемости учитывался только период с 1967 года. Нами проведены дополнительные расчеты и получен более низкий показатель – 3,1 случай на 1 млн населения в год, сопоставимый с данными одного из национальных исследований [121; 612].

Наиболее точные результаты представлены в работах Kurakawa K.I. и соавт. [121] и Peltola E. и соавт. [112]. Это полномасштабные исследования, основанные на национальном регистре заболевания. В этой связи мы считаем целесообразным определение среднего уровня распространенности и заболеваемости в мире предпочтительно на основании данных национальных исследований (7,4–15,6 на 1 млн населения и 0,5–1,2 на 1 млн населения в год соответственно) [612].

Поскольку национального регистра пациентов с инсулиномой на территории Российской Федерации в настоящее время нет, на основании выполненного анализа мировых данных проведена экстраполяция этих результатов на население России, где число больных с инсулиномой может составлять 1066–2362 и ежегодно диагностироваться 72–173 новых случаев данной патологии (11,5 на 1 млн населения и 0,9 на 1 млн населения в год соответственно) [612].

При этом данные по встречаемости метастатической (злокачественной/низкодифференцированной) ИПО и ИПО в рамках МЭН1 (13 и 4% соответственно) сопоставимы с данными других авторов [65; 67; 68; 69; 70].

Однако доля больных инсулиномой среди всех обследованных с уточненной причиной НДГ в Центре уменьшилась с 92 до 65%, что обусловлено ростом выявляемости числа пациентов с НДГ иного генеза. С учетом вышесказанного можно сделать вывод об очевидном усовершенствовании методов диагностики ГГС в целом. И это также подтверждается снижением доли пациентов с НДГ неясного генеза с 27 до 13,3%.

Мы нашли только две научные работы, где анализировалась распространенность различных причин НДГ [2; 167]. Однако представленная информация касается исключительно многопрофильных медицинских учреждений, где в основном анализировались urgentные пациенты, госпитализированные в реанимационные отделения. Соответственно выборка таких больных сильно отличалась от нашей и включала в основном пациентов с различной тяжелой органной недостаточностью, сепсисом, отравлением алкоголем и пр.

Опубликованные исследования относительно демографических характеристик при НДГ, как правило, ограничены когортой больных инсулиномой [64; 111; 112; 118; 119; 122; 127; 765]. Например, Nirantharakumar K. и соавт. [2] описывают когорту больных НДГ в условиях многопрофильного стационара. Согласно результатам авторов, средний возраст больных составляет от $59,2 \pm 22,5$ до $60,2 \pm 23,6$ лет (в зависимости от порогового уровня, определяющего гипогликемию: 3,3 или 2,7 ммоль/л); доля пациентов мужского пола незначительно преобладает: 52,1–54,1%. По нашим данным, полученным на основании анализа базы специализированного эндокринологического стационара, медиана возраста пациентов составляет 47 лет, а число женщин преобладает почти в 3 раза по сравнению с мужчинами. Данное несоответствие в большей степени связано, по нашему мнению, именно с различием в нозологической структуре НДГ⁹⁵.

⁹⁵ Более подробно данные нозологии рассмотрены в соответствующих главах диссертации.

Вместе с тем настораживает, что более чем у каждого пятого пациента (21,3%) наличие НДГ не подтверждается и число таких пациентов растет, что отражает увеличение обращаемости и свидетельствует о неспецифичности симптомов гипогликемии и необходимости разработки более четких критериев для маршрутизации пациентов для стационарного обследования.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что НДГ характеризуются большим этиологическим разнообразием. Впервые в России показана возможность выявления как ВНМГ у взрослых, так и АрГ/АИ. В этой связи очень важно проводить адекватные диагностические мероприятия для их выявления. Своевременное установление правильного диагноза поможет избежать порой бесперспективного поиска ИПО многочисленными визуализирующими методами, в том числе дорогостоящими, ассоциированными с лучевой нагрузкой и необходимостью введения контрастных веществ, а в некоторых случаях даже неоправданных хирургических вмешательств.

Ограничения исследования

Так как база данных Medialog функционировала в Центре с 2008 года, часть пациентов (госпитализированных и консультированных амбулаторно) в период 2006–2008 гг. не анализировалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недиабетические гипогликемии представляют собой гетерогенную группу заболеваний и состояний, которые характеризуются нарушениями в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии, не связанные с лечением сахарного диабета сахароснижающими препаратами. Недиабетические гипогликемии являются потенциально жизнеугрожающим состоянием, так как ассоциированы с развитием ГГС. Частые и длительные эпизоды гипогликемии могут приводить к необратимым изменениям в работе головного мозга, а также к развитию ожирения, вплоть до морбидного. Кроме того, недиабетические гипогликемии могут быть проявлением опухолевых, в том числе злокачественных, заболеваний. В этой связи крайне актуальна своевременная диагностика недиабетических гипогликемий.

Не вызывает сомнений необходимость оптимизации лабораторных методов, которые являются основополагающими при дифференциальной диагностике причин недиабетических гипогликемий. Первоочередное внимание в работе уделено непосредственно определению диагностической гипогликемии на фоне завершения голодания. В соответствии с полученными результатами, в качестве диагностического порога гипогликемии рекомендовано считать уровень < 3 ммоль/л в венозной крови. Разработаны также критерии завершения ПГ по показателям глюкометра с учетом уточненного отклонения от уровня глюкозы венозной крови. Доказано, что при показателях гликемии менее 2,2 ммоль/л завершение пробы возможно и на фоне отсутствия симптомов, а при более высоких гипогликемических значениях достаточно вегетативных проявлений вместо более тяжелых нейрогликопенических, что никак не отражается на эффективности гормональных результатов, но уменьшает длительность пробы и риски тяжелых осложнений гипогликемии. Модифицированный подход при проведении ПГ доказал свою эффективность и безопасность, что послужило основанием для его внедрения в клиническую практику.

Исследование β -гидроксibuтирата капиллярной крови является высокочувствительным и высокоспецифичным дополнительным методом дифференциальной диагностики вариантов недиабетической гипогликемии; инициировать контроль β -гидроксibuтирата в крови целесообразно не ранее чем через 18 часов от начала ПГ. Оптимальный диагностический порог β -гидроксibuтирата капиллярной крови, позволяющий дифференцировать варианты недиабетической гипогликемии, составляет $\leq 1,4$ ммоль/л (Se 98 %, Sp 96 %, PPV 98 %, NPV 96 %, Ac 97%). Превышение данного уровня при завершении голодания у пациентов с гиперинсулинемическим вариантом недиабетической гипогликемии может свидетельствовать о мультигормональной гиперсекреции в рамках наследственного синдрома. Уровень β -гидроксibuтирата $\leq 1,4$ ммоль/л при завершении голодания у пациентов

с гипoinsулинемическим вариантом НДГ может свидетельствовать о наличии ВНМГ. Однако данные гипотезы требуют подтверждения дальнейшими исследованиями на расширенной выборке таких пациентов [183].

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием обладает высокой диагностической точностью в обнаружении и идентификации исследованных пероральных сахароснижающих перпаратов (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид) в образцах крови пациентов, получающих данные лекарственные препараты. Требуется проведение дальнейших исследований на расширенной группе больных с АрГ для подтверждения полученных данных о возможности использования показателей инсулина и С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в качестве дополнительных маркеров данного состояния. Перспективным направлением дальнейших исследований также является изучение вопроса о включении в разработанную панель исследованных пероральных сахароснижающих перпаратов новых сахароснижающих препаратов по мере их регистрации и появления на российском фармацевтическом рынке, а также доступных в настоящее время лекарственных препаратов, не относящихся к группам производных сульфонилмочевины или глинидов. В настоящее время в силу малой доступности метода данное исследование целесообразно применять у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией при отрицательных результатах методов визуализации инсулин-продуцирующей опухоли первого ряда (компьютерная томография с контрастированием, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости).

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности методов хемилюминесценции на микрочастицах и электрохемилюминесценции в диагностике АрГ/АИ. Определена высокая чувствительность метода хемилюминесценции на микрочастицах, в отличие от метода электрохемилюминесценции, в детекции в образце крови АИ. Рассчитанный диагностический порог соотношения инсулина, определенного методом хемилюминесценции на микрочастицах, к инсулину, определенному методом электрохемилюминесценции, обладает высокими чувствительностью и специфичностью в выявлении АрГ/АИ. В сомнительных случаях или при пограничных гормональных показателях целесообразно контрольное исследование оригинальных препаратов инсулина при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием.

Впервые представлен анализ когорты российской популяции пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом, для которой характерны: повышение в крови уровня АТ-И, ППГ, прием триггерного серосодержащего медикамента, присутствие аллеля *DR4* при типировании генов *HLA*. Определено, что наиболее оптимальная проба для диагностики инсулинового

аутоиммунного синдрома – пролонгированный глюкозотолерантный тест, точность которого доходит до 93% [83%; 98%] в отличие от 68% [55%; 76%] при тесте со смешанной пищей. Показано достижение ППГ у пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом в диапазоне 150–300 минут.

Разработан способ дифференциальной диагностики инсулинового аутоиммунного синдрома и инсулиномы. Показатели после ночного голодания АТ-И $\geq 21,3$ Ед/мл (Ас 100% [98%; 100%]), инсулин $\geq 143,1$ мкЕд/мл (Ас 99% [97%; 100%]) и соотношение иммунореактивный инсулин / С-пептид $\geq 29,1$ мкЕд/нг (Ас 100% [98%; 100%]) позволяют высокоэффективно дифференцировать болезнь Хирата от инсулиномы, что дает в свою очередь возможность не проводить провокационные пробы (проба с длительным голоданием и пролонгированный глюкозотолерантный тест) и своевременно назначать патогенетически обоснованное лечение. На основании представленного материала в перспективе целесообразно разработать Систему принятия врачебных решений.

Диагностическая эффективность исследования хромогранина А в отношении инсулин-продуцирующей опухоли не выявлена. Исследование хромогранина А в качестве диагностического теста имеет высокие специфичность и прогностическую ценность положительного результата, однако неопределенность оценки прогностической ценности положительного результата неприемлемо высока. Статистически значимой связи локализации, количества и степени злокачественности опухолей и концентрации хромогранина А не выявлено, статистически значимых корреляций концентрации хромогранина А с показателями инсулина и проинсулина, размером опухоли и длительностью голодания не получено, в связи с чем по-прежнему актуален поиск надежного маркера инсулиномы, не требующего сложных тестов и манипуляций для его исследования [294]. Оценка полезности хромогранина А и его дериватов в диагностике инсулин-продуцирующей опухоли может быть продолжена в дополнительном исследовании.

Впервые в России проведено исследование, направленное на поиск новых генетических (герминальных) предикторов инсулин-продуцирующей опухоли. Одним из результатов нашей работы стала составленная на основании анализа литературы за период до 2020 г. панель из 10 генов, мутации которых ассоциированы с инсулиномой: *MEN1*, *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *K-Ras*, *Yin Yang 1*, *CDKN2A*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*. Определена относительно частая встречаемость генетически детерминированной инсулиномы (25% случаев), в половине случаев – на фоне туберозного склероза. Может ли она достигать показателей сочетания инсулиномы и множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, остается предметом дальнейших исследований. При сравнении пациентов с герминальной мутацией, за исключением доброкачественных, и пациентов без герминальной мутации или с доброкачественной мутацией,

различий по степени дифференцировки Grade, индексу пролиферации Ki-67, частоте наличия сопутствующих опухолей, отягощенному анамнезу, множественного поражения ПЖ или рецидива инсулиномы не выявлено. Однако обнаружены статистические тенденции к меньшим значениям возраста пациента при манифестации инсулиномы и большим значениям ее размера у пациентов с герминальной мутацией. Выявление генетической мутации позволит определить прогноз заболевания, оптимизировать алгоритм наблюдения с целью своевременного выявления сопутствующих заболеваний – компонентов наследственного синдрома, проводить генетическое консультирование семьи [32].

Впервые в России проведено исследование, направленное на поиск ВНМГ у взрослых пациентов с недиабетической гипогликемией. На основании проведенного анализа литературы нами составлена панель из 30 таргетных генов: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4A*, *HNFA1A*, *GCK*, *INSR*, *SLC16A1*, *AGL*, *ALDOB*, *FBP1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*, *ACADM*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *FLAD1*, *SLC25A32*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *CPT1A*, *CPT2*, *HMGCL*, *DLD*. Выявлены клинически значимые варианты гена *ABCC8*, ассоциированного с ВГИ, как в группе пациентов с идиопатической недиабетической гипогликемией, так и в группе пациентов с инсулиномой (8 и 6% соответственно). Результаты нашего исследования подтверждают возможность выявления ВНМГ во взрослом возрасте и свидетельствуют в пользу внедрения генетического тестирования в алгоритм диагностики недиабетической гипогликемии, а также подтверждают необходимость углубленного изучения фенотип-генотипических особенностей ВНМГ у взрослых, в том числе фокальных форм ВГИ [1].

Впервые исключительно на выборке пациентов с инсулиномой исследованы ИГХ и циркулирующие маркеры: CART, ХгВ, NESP55, TPD52, MTNR1b, мелатонин, рГПП1, цCART, цХгВ, цNESP55, цTPD52, цAA-NAT, цГПП1. Маркеры CART, MTNR1b и рГПП1, экспрессирующиеся в инсулиноме, представляют первостепенный интерес для дальнейшего изучения на большей выборке пациентов. Другие маркеры связь с инсулин-продуцирующей опухолью не показали, поэтому не являются перспективными в отношении будущих изысканий. При этом необходимо продолжать исследования, направленные на поиск новых как циркулирующих, так и ИГХ маркеров, с целью ранней диагностики манифестации заболевания и его рецидива, более точного определения злокачественного и пролиферативного потенциала инсулиномы.

В диссертационной работе впервые в Российской Федерации подтверждена высокая эффективность абдоминального ультразвукового исследования с контрастным усилением в топической диагностике инсулин-продуцирующей опухоли: точность метода составила 96%, 95% ДИ (80%; 100%). Применение контрастирования может использоваться как

вспомогательный метод в сложных случаях без существенного увеличения длительности процедуры.

Впервые в мире проведено исследование диагностической точности ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации Smart Fusion в определении локализации инсулин-продуцирующей опухоли. Доказано, что данный метод значительно расширяет диагностические возможности ультразвукового исследования и томографических методов, позволяя в 96% (80%; 100%) случаев уточнить локализацию опухолей (в том числе множественных), описанных в разных, но смежных зонах ПЖ. При этом одно из преимуществ мультимодального ультразвукового исследования является неинвазивность. Данный метод может применяться как вспомогательный при диагностике инсулин-продуцирующей опухоли без существенного увеличения длительности исследования.

Магнитно-резонансная томография без контрастного усиления обладает высокими диагностическими чувствительностью, специфичностью, прогностическими ценностями положительного и отрицательного результатов при визуализации инсулин-продуцирующей опухоли, независимо от ее топографических и патоморфологических/ ИГХ характеристик. В связи с этим, а также ввиду отсутствия лучевой нагрузки и необходимости введения контрастных веществ, магнитно-резонансная томография без контрастного усиления может быть рекомендована в качестве метода визуализации инсулиномы первого ряда наравне с компьютерной томографией с контрастированием [515].

Согласно полученным результатам, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{99m}Tc -Тектронидом позволяет выявить инсулин-продуцирующую опухоль в 62% случаев при отрицательных или противоречивых результатах методов визуализации 1-ой линии (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография). Таким образом, данное исследование может эффективно применяться в качестве метода 2-й линии при топическом поиске инсулиномы [31].

Впервые с целью определения унифицированного подхода к назначению медикаментозной терапии недиабетической гипогликемии разработан алгоритм выбора персонализированной тактики лечения, который в свою очередь лег в основу новой классификации для данной группы заболеваний. Рекомендованный к внедрению в клиническую практику алгоритм позволит своевременно назначать медикаментозную коррекцию при наличии показаний и в то же время – избежать необоснованного назначения лекарственной терапии пациентам, которым с успехом можно корректировать питание. Разработанные критерии для принятия решения о тактике лечения позволят производить четкую оценку качества оказания медицинской помощи пациентам с недиабетической гипогликемией.

В рамках проведенной научной работы продемонстрировано увеличение обращаемости пациентов с недиабетическими гипогликемиями и большое разнообразие заболеваний и состояний, которые ассоциированы с ГГС. В частности, не такой редкой патологией, как представлялось ранее, являются аутоиммунные формы гипогликемии. Так, болезнь Хирата в настоящем исследовании диагностирована у 10,5% пациентов от общего числа больных с подтвержденным ГГС. Благодаря внедрению новых технологий увеличилась выявляемость и АрГ, которая может быть обусловлена приемом пероральных сахароснижающих препаратов, а также введением инсулина – человеческого генно-инженерного и его аналогов. Отмечено увеличение числа случаев и более редких нозологий – опухоли, продуцирующей инсулиноподобный фактор роста 2 и проинсулиноподобный фактор роста 2, НПГ, НН. Диагностика случаев ВНМГ у взрослых и вовсе впервые продемонстрирована в Российской Федерации.

При этом по-прежнему лидером для эндокринолога среди всех причин недиабетических гипогликемий является инсулин-продуцирующая опухоль – 57% случаев, хотя в нашей работе и показано, путем метаанализа опубликованных мировых научных исследований, что общедоступные показатели распространенности и заболеваемости инсулиномой завышены. Результаты анализа нами экстраполированы на российскую популяцию, но это в свою очередь показывает актуальность создания в Российской Федерации регистра пациентов с инсулиномой, в том числе на основании созданной нами электронной базы данных. Необходимость создания такого регистра важно для получения точной информации о текущих потребностях больных инсулиномой в медицинской помощи и лекарственном обеспечении. Кроме того, сбор информации о пациентах необходим для проведения полноценных научных исследований [612].

Увеличение обращаемости пациентов с недиабетической гипогликемией сопряжено с увеличением числа пациентов, у которых недиабетическая гипогликемия не подтверждается, что свидетельствует о неспецифичности симптомов гипогликемии и необходимости разработки более четких критериев для маршрутизации пациентов на стационарное обследование. В то же время отмечено снижение доли пациентов с недиабетической гипогликемией неясного генеза с 27 до 13,3%. Выявленная динамика очевидно обусловлена усовершенствованием методов диагностики причин недиабетических гипогликемий в последние годы, в том числе в результате проведенной работы, что легло в основу алгоритма диагностики недиабетической гипогликемии в разработанном проекте клинических рекомендаций «Недиабетические гипогликемии» ОО «Российской ассоциации эндокринологов» [54]. Своевременное установление правильного диагноза поможет избежать дополнительного обследования, сопряженного как с риском для здоровья пациента, так и с лишними финансовыми затратами, а также назначить адекватное лечение.

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 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-го типа, в половине случаев – на фоне туберозного склероза (*TSC2*).
8. На основании секвенирования разработанной кастомной панели генов (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNFA4*, *HNFA1A*, *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 показано, что 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 скintiграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{99m}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 иммунореактивного инсулина к С-пептиду. Показатели антител к инсулину $\geq 21,3$ Ед/мл, инсулина $\geq 143,1$ мкЕд/мл и соотношения иммунореактивного 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 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 Smart Fusion.
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}Tc -Текротидом.
11. Пациентам с инсулиномой при отсутствии клинических или генетических данных, относящихся к синдрому множественной эндокринной неоплазии 1-го 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*, *ETFDH*, *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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AA-NAT – арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза
- Ac – accuracy / точность
- ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics / Американская коллегия медицинской генетики и геномики
- ADC – apparent diffusion coefficient / коэффициент диффузии
- AJCC – American Joint Committee on Cancer / Американский объединенный комитет по вопросам рака
- APCI – atmospheric pressure chemical ionization / химическая ионизация при атмосферном давлении
- AUC – area under the curve / площадь под кривой
- CART – кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт
- DWI – Diffusion-Weighted Imaging / диффузионно-взвешенное изображение
- ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society / Европейское общество нейроэндокринных опухолей
- ES – Endocrine Society
- GSD – glycogen storage disease / болезнь накопления гликогена
- HLA – Human Leukocyte Antigens
- IDA – information-dependent acquisition / информационно-зависимый мониторинг
- MADD – множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы
- Me – median / медиана
- MCAD – среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа
- MODY – maturity-onset diabetes of the young / диабет зрелого типа у молодых
- MRM – multiple reaction monitoring / мониторинг множественных реакций
- MTNR1a – рецептор к мелатонину MT1
- MTNR1b – рецептор к мелатонину MT2
- mTOR – mammalian target of rapamycin/ мишень рапамицина млекопитающих (протеинкиназа внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов)
- NESP55 – нейроэндокринный секреторный протеин 55
- NGS – next-generation sequencing / секвенирование нового поколения
- NPV – negative predictive value / прогностическая ценность отрицательного результата
- OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man
- PPV – positive predictive value / прогностическая ценность положительного результата
- Se – sensitivity / чувствительность

- Sp – specificity / специфичность
- SSTR – рецепторы к соматостатину
- TPD52 – опухолевый протеин D52
- X-c – X-сцепленный
- АД – аутосомно-доминантный
- АИ – аналог инсулина
- АИЗ – аутоиммунные заболевания
- АК – аминокислота
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность
- АР – аутосомно-рецессивный
- АрГ – искусственная гипогликемия
- АрГ/АИ – искусственная гипогликемия вследствие введения аналогов инсулина
- АрГ/ПССП – искусственная гипогликемия вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов
- АСЗК – артериально-стимулированный венозный забор крови
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АТ – антитело
- АТ-И – антитела к инсулину
- АТ-рИ – антитела к рецептору инсулина
- БА – бронхиальная астма
- БГБ – β -гидроксibuтират
- ВГИ – врожденный гиперинсулинизм
- ВИ – взвешенное изображение
- ВНМГ – врожденные нарушения метаболизма глюкозы и секреции инсулина
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВЭЖХ-МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием
- ГА2 – глутаровая ацидурия 2-го типа
- ГГС – гипогликемический синдром
- ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
- ГМ – глюкометр
- ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А
- ГПП1 – глюкагоноподобный пептид 1

- ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза
- Д – доброкачественный
- ДДО – другие дополнительные обследования
- ДИ – доверительный интервал
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- Ж – женский пол
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- З – злокачественный
- И-ЭХ – инсулин, определенный методом электрохемилюминесценции
- И-ХМ – инсулин, определенный методом хемилюминесценции на микрочастицах
- ИАС – инсулиновый аутоиммунный синдром
- ИГХ – иммуногистохимия; иммуногистохимический
- ИМТ – индекс массы тела
- ИО – истинно отрицательный
- ИП – истинно положительный
- ИПО – инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома)
- иПССП – исследуемые пероральные сахароснижающие препараты
- И/Сп – соотношение инсулин/С-пептид
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1
- ИФР2 – инсулиноподобный фактор роста 2
- ИФР-ома – опухоль, продуцирующая инсулиноподобный фактор роста 2 и проинсулиноподобный фактор роста 2
- КТ – компьютерная томография
- КР – клинические рекомендации
- КУ – контрастное усиление
- КФХ – критерий Фримана – Холтона
- ЛО – ложноотрицательный
- ЛП – ложноположительный
- М – мужской пол
- МГ – моноклональные гаммапатии
- МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра
- ММ – множественная миелома
- ММ-УЗИ – мультимодальное ультразвуковое исследование
- МРТ – магнитно-резонансная томография

- МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа
- НД – нет данных
- НДГ – недиабетическая гипогликемия
- НМГ – непрерывное мониторирование гликемии
- НМГ-РВ – непрерывное мониторирование гликемии в режиме «реального времени»
- НН – надпочечниковая недостаточность
- НП – не применимо
- НПГ – неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия
- НСЕ – нейронспецифическая енолаза
- НЭО – нейроэндокринная опухоль
- О – опухоль
- ОЛ – островки Лангерганса
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОТ – окружающая ткань
- ОШ – отношение шансов
- ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- ПА – постабсорбтивный
- ПГ – проба с голоданием
- ПГГ – постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия
- ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- ПЖ – поджелудочная железа
- пП – панкреатический полипептид
- ПП – постпрандиальный
- ППГ – постпрандиальная гипогликемия
- пПГТТ – пролонгированный пероральный глюкозотолерантный тест
- проИФР2 – проинсулиноподобный фактор роста 2, предшественник инсулиноподобного фактора роста 2
- ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
- ПЭТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- РА – ревматоидный артрит
- рГПП1 – рецептор к глюкагоноподобному пептиду 1-го типа

РФП – радиофармацевтический препарат

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1-го типа

СД2 – сахарный диабет 2-го типа

СМ – синдром Мюнхгаузена

СНМ – система непрерывного мониторингирования

Сп – С-пептид

СТГ – соматотропный гормон

ТИГ – тест с инсулиновой гипогликемией

ТКФ₂ – точный двусторонний критерий Фишера

ТН – тесты с нагрузкой

ТСП – тест со смешанной пищей

УДФ – уридиндифосфат

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХгА – хромогранин А

ХгВ – хромогранин В

ХМ – хемилюминесценция на микрочастицах

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧИ – человеческий инсулин

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

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

эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЭХ – электрохемилюминесценция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Nirantharakumar, K. Hypoglycemia in non-diabetic in-patients: clinical or criminal? / K. Nirantharakumar, T. Marshall, J. Hodson [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 7. – e40384.
3. Юкина, М.Ю. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) / М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 245–256.
4. Hofland, J. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes / J. Hofland, M. Falconi, E. Christ [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2023. – Vol. 35, N 8. – e13318.
5. Vezzosi, D. Insulin, c-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism / D. Vezzosi, A. Bennet, J. Fauvel, P. Caron // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 157, N 1. – P. 75–83.
6. Service, G.J. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery / G.J. Service, G.B. Thompson, F.J. Service [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, N 3. – P. 249–254.
7. Ahn, C.H. Clinical implications of various criteria for the biochemical diagnosis of insulinoma / C.H. Ahn, L-K. Kim, J.E. Lee [et al.] // Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea). – 2014. – Vol. 29, N 4. – 498–504.
8. Дедов, И.И. Инсулинома: Методические рекомендации / И.И. Дедов, А.А. Кривко, Т.Л. Силина [и др.]. – М., 2013.
9. Gan, L. A review on nondiabetic hypoglycemia from various causes: Case series report / L. Gan, X. Zhu, Y. Gao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102, N 47. – e36273.
10. Cryer, P.E. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline / P.E. Cryer, L. Axelrod, A.B. Grossman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, N 3. – P. 709–728.
11. Agin, A; French Endocrine Society. Fast test: clinical practice and interpretation / A. Agin, A. Charrie, K. Chikh [et al.] // Annales d'endocrinologie. – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 174–184.
12. Perez-Montes de Oca, A. Hypoglycemia after bariatric surgery: importance of exhaustive hormonal study / A. Perez-Montes de Oca, S. Pellitero, M. Puig-Domingo // Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. – 2021. – Vol. 2021. – 20-0131.

13. Terzi, A. Prevalence and predictive factors of factitious hypoglycemia in non-diabetic patients / A. Terzi, I. Oueslati, M. Yazidi [et al.] // *Endocrine Abstracts*. – 2022. Vol. 81. – P74.
14. Gosmanov, A.R. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease / A.R. Gosmanov, E.O. Gosmanova, C.P. Kovesdy // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2016. – Vol. 31, N 1. – P. 8–15.
15. Bertheau, A. Proinsulinoma causing severe hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes mellitus / A. Bertheau, R. Herzeg, R. Malgor [et al.] // *Case Reports in Clinical Pathology*. – 2014. – Vol. 1, N. 2. – P. 21–26.
16. Gama, R. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia / R. Gama, J.D. Teale, V. Marks // *J. Clin. Pathol*. – 2003. – Vol. 56, N 9. – P. 641–646.
17. Censi, S. Insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) in an Italian patient: a case report and review of the literature / S. Censi, M.P. Albergoni, N. Gallo [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2018. – Vol. 56, N 6. – P. 889–895.
18. Kar, P. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia / P. Kar, P. Price, S. Sawers [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2006. – Vol. 91, N 12. – P. 4733–4736.
19. Нуралиева, Н.Ф. Клинико-диагностические особенности гипогликемического синдрома / Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А., Трошина [и др.] // Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1–4 марта 2017. – М.: ООО «УП Принт», 2017. – 548 с.
20. Christ, E. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study / E. Christ, D. Wild, S. Ederer [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2013. Vol. 1, N 2. – P. 115–122.
21. Sowa-Staszczak, A. 99mTc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-Analogue (99mTc-GLP1) Scintigraphy in the Management of Patients with Occult Insulinoma / A. Sowa-Staszczak, M. Trofimiuk-Müldner, A. Stefańska [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 8. – e0160714.
22. Wang, Y. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas / Y. Wang, F.H. Miller, Z.E. Chen [et al.] // *Radiographics*. – 2011. – Vol. 31, N 3. – E47–64.
23. An, L. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma / L. An, W. Li, K.C. Yao [et al.] // *Eur. J. Radiol*. – 2011. – Vol. 80, N 3. – P. 675–680.

24. Sumi, H. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image / H. Sumi, A. Itoh, H. Kawashima [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2014. – Vol. 83, N 8. – P. 1324–1331.
25. Юкина, М.Ю. Первый опыт применения ультразвукового исследования с технологией мультимодальной визуализации для диагностики инсулиномы поджелудочной железы. Клинический случай / М.Ю. Юкина, Т.В. Солдатова, Е.А. Трошина [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19 (8.2. Гастроэнтерология). – С. 33–36.
26. Wild, D. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas / D. Wild, E. Christ, M.E. Caplin [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52, N 7. – P. 1073–1078.
27. Kos-Kudła, B. Pancreatic neuroendocrine neoplasms – management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) / B. Kos-Kudła, A. Hubalewska-Dydejczyk, K. Kuśnierz [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2014. – Vol. 64, N 6. – P. 459–479.
28. Румянцев, П.О. Радиотераностика нейроэндокринных неоплазий: quo vadis / П.О. Румянцев // *Альманах клинической медицины*. – 2021. – Т. 49, № 4. – С. 297–303.
29. Garai, I. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy / I. Garai, S. Barna, G. Nagy, A. Forgacs // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 93–98.
30. Opalińska, M. NEN — the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting / M. Opalińska, A. Hubalewska-Dydejczyk, A. Sowa-Staszczak, A. Stefańska // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 118–125.
31. Юкина, М.Ю. ОФЭКТ/КТ с 99mTc-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.
32. 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.
33. Peschke, E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation / E. Peschke, E. Mühlbauer // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 829–841.
34. Díaz Pérez, J.Á. Cromogranina A y tumores neuroendocrinos / J.Á. Díaz Pérez, M. Currás Freixes // *Endocrinol. Nutr.* – 2013. – Vol. 60, N 7. – P. 386–395.
35. Qiao, X.W. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas / X.W. Qiao, L. Qiu, Y.J. Chen [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2014. – Vol. 14. – 64.

36. Ramachandran, R. Comparison of the utility of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), chromogranin A, and chromogranin B in neuroendocrine tumor diagnosis and assessment of disease progression / R. Ramachandran, P. Bech, K.G. Murphy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 100, N 4. – P. 1520–1528.
37. Alkatout, I. Novel prognostic markers revealed by a proteomic approach separating benign from malignant insulinomas / I. Alkatout, J. Friemel, B. Sitek [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 69–79.
38. Raffel, A. Increased EpCAM expression in malignant insulinoma: potential clinical implications / A. Raffel, C.F. Eisenberger, K. Cupisti [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, N 2. – P. 391–398.
39. Krug, S. CUX1: a modulator of tumour aggressiveness in pancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Krug, B. Kühnemuth, H. Griesmann [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2014. – Vol. 21, N 6. – P. 879–890.
40. Юкина, М.Ю. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета / М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина [и др.] // *Медицинский совет.* – 2018. – № 4. – С. 66–73.
41. Gullo, D. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking α -lipoic acid / D. Gullo, J.L. Evans, G. Sortino [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2014. – Vol. 81, N 2. – P. 204–209.
42. Lu, J.R. A Chinese Adult Patient with Fructose 1,6-bisphosphatase Deficiency / J.R. Lu, C. Wang, L.P. Shao // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2017. – Vol. 130, N 16. – P. 2009–2010.
43. Matern, D. Medium-Chain AcylCoenzyme A Dehydrogenase Deficiency / D. Matern, P. Rinaldo // *GeneReviews* [Electronic resource] / R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan [et al.], editors. – Seattle: University of Washington, 1993–2017. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>.
44. Douillard, C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults / C. Douillard, K. Mention, D. Dobbelaere [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2012. – Vol. 7, N 1. – 26.
45. Pérez-Dueñas, B. Long-term evolution of eight Spanish patients with CDG type Ia: typical and atypical manifestations / B. Pérez-Dueñas, A. García-Cazorla, M. Pineda [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 13, N 5. – P. 444–451.
46. Challis, B.G. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: Implications for pharmacological glucokinase activation / B.G. Challis, J. Harris, A. Sleight [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2014. – Vol. 81, N 6. – P. 855–861.

47. Kuroda, Y. Hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome associated with mutations in the human insulin receptor gene: report of two cases / Y. Kuroda, H. Iwahashi, I. Mineo [et al.] // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62, N 4. – P. 353–362.
48. Otonkoski, T. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells / T. Otonkoski, H. Jiao, N. Kaminen-Ahola [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, N 3. – P. 467–474.
49. Kapoor, R.R. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations / R.R. Kapoor, S.E. Flanagan, C.T. James [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54, N 10. – P. 2575–2583.
50. Gutgold, A. Diagnosis of ABCC8 Congenital Hyperinsulinism of Infancy in a 20-Year-Old Man Evaluated for Factitious Hypoglycemia / A. Gutgold, D.J. Gross, B. Glaser, A. Szalat // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102, N 2. – P. 345–349.
51. Neal, J.M. Insulin Immunoassays in the Detection of Insulin Analogues in Factitious Hypoglycemia / J.M. Neal, W. Han // *Endocr. Pract.* – 2008. – Vol. 14, N 8. – P. 1006–1010.
52. Ameh, V. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient / V. Ameh, N. Speak // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 59–60.
53. 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.
54. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Недиабетические гипогликемии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_ndm_hyp_2023.pdf.
55. Boyle, P.J. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man / P.J. Boyle // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. S69–S74.
56. Duning, T. Is hypoglycaemia dangerous? / T. Duning, B. Ellger // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 473–485.
57. Desimone, M.E. Non-Diabetic Hypoglycemia [Updated 2017 Sept 23] / M.E. Desimone, R.S. Weinstock // *Endotext* [Electronic resource] / L.J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan [et al.], editors. – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000–2017.
58. Whipple, A.O. The surgical therapy of hyperinsulinism / A.O. Whipple // *J. Int. Chirurgie.* – 1938. – Vol. 3. – P. 237–276.
59. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 11-й вып. – М., 2023.

60. Yukina, M. Nondiabetic hypoglycemia: the role of psycho-neurological care in primary diagnosis / M. Yukina, N. Nuralieva, E. Troshina // *Endocrine Abstracts*. – 2023. – Vol. 90. – EP1116.
61. Yukina, M. Factitious hypoglycemia: psychosocial characteristics of patients / M. Yukina, N. Nuralieva, T. Zelenkova-Zakharchuk [et al.] // *Endocrine Abstracts*. – 2023. – Vol. 90. – EP1119.
62. Gu, W. Characteristics of glucose metabolism indexes and continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with insulinoma / W. Gu, Y. Liu, H. Liu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 9. – 17.
63. Anaye, A. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI / A. Anaye, A. Mathieu, J. Closset [et al.] // *JOP*. – 2009. – Vol. 10, N 5. – P. 528–531.
64. Nikfarjam, M. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital / M. Nikfarjam, A.L. Warshaw, L. Axelrod [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, N 1. – P. 165–172.
65. Câmara-de-Souza, AB. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors / A.B. Câmara-de-Souza, M.T.K. Toyoshima, M.L. Giannella [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – Vol. 18, N 3. – P. 298–303.
66. Zhang, X. Ectopic insulinoma diagnosed by 68Ga-Exendin-4PET/CT: A case report and review of literature / X. Zhang, H. Jia, F. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol. 100, N 13. – e25076.
67. Niederle, B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement / B. Niederle, A. Selberherr, D.K. Bartsch [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2021. – Vol. 111, N 7. – P. 609–630.
68. Davì, M.V. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome / M.V. Davì, L. Boninsegna, L. Dalle Carbonare [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 94, N 1. – P. 58–65.
69. Marini, F. Multiple endocrine neoplasia type 1 / F. Marini, A. Falchetti, F. Del Monte [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2006. – Vol. 1, N 1. – 38.
70. Libé, R. Endocrine tumours of the pancreas (EPTs) in multiple endocrine neoplasia (MEN1): update on prognostic factors, diagnostic procedures and treatment / R. Libé, P. Chanson // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2007. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 1–8.
71. Юкина, М.Ю. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике инсулиномы поджелудочной железы: клинический случай / М.Ю. Юкина,

- Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. Т. 46, № 3. – С. 289–295.
72. Witteles, R.M. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma / R.M. Witteles, F.H. Straus II, S.L. Sugg [et al.] // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136, N 6. – P. 656–663.
 73. Kloppel, G. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? / G. Kloppel, M. Anlauf, A. Raffel [et al.] // Hum. Pathol. – 2008. – Vol. 39. – P. 3–8.
 74. Kaczirek, K. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism / K. Kaczirek, A. Soleiman, M. Schindl [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33. – P. 488–492.
 75. Anlauf, M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes / M. Anlauf, D. Wieben, A. Perren [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29, N 4. – P. 524–533.
 76. Roth, D.A. Hyperinsulinism-Hypoglycemia In The Postgastrectomy Patient / D.A. Roth, R.C. Meade // Diabetes. – 1965. – Vol. 14. – P. 526–528.
 77. Fournet, J.C. Genetics of congenital hyperinsulinism / J.C. Fournet, C. Junien // Endocr. Pathol. – 2004. – Vol. 15, N 3. – P. 233–240.
 78. Khan, M. Postprandial Hypoglycemia / M. Khan, U.M.Kabadi // Diabetes – Damages and Treatments. / E. Rigobelo, editor. – InTech, 2011. – Chap. 6. – P. 117–126.
 79. Ceppa, E.P. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature / E.P. Ceppa, D.P. Ceppa, P.A. Omotosho [et al.] // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2012. – Vol. 8, N 5. – P. 641–647.
 80. Campos, G.M. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass: technique and utility for treatment of endocrine complications / G.M. Campos, M. Ziemelis, R. Paparodis [et al.] // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 36–43.
 81. Svane, M.S. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass / M.S. Svane, M.B. Toft-Nielsen, V.B. Kristiansen [et al.] // Diabet. Med. – 2017. – Vol. 34, N 12. – P. 1783–1787.
 82. Davis, D.B. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology / D.B. Davis, J. Khoraki, M. Ziemelis [et al.] // Mol. Metab. – 2018. – Vol. 9. – P. 15–27.
 83. Qvigstad, E. A novel technique of Roux-en-Y gastric bypass reversal for postprandial hyperinsulinemic hypoglycaemia: A case report / E. Qvigstad, H.L. Gulseth, H. Risstad [et al.] // Int. J. Surg. Case Rep. – 2016. – Vol. 21. – P. 91–94.

84. Bodnar, T.W. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review / T.W. Bodnar, M.J. Acevedo, M. Pietropaolo // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – P. 713–722.
85. Dynkevich, Y. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive / Y. Dynkevich, K.I. Rother, I. Whitford [et al.] // Endocr. Rev. – 2013. – Vol. 34. – P. 798–826.
86. Kalebi, A.Y. Surgically cured hypoglycemia secondary to pleural solitary fibrous tumour: case report and update review on the Doege-Potter syndrome / A.Y. Kalebi, M.J. Hale, M.L. Wong [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 4. – 45.
87. Iglesias, P. Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia / P. Iglesias, J.J. Díez // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 170, N 4. – R147–R157.
88. Modica, R. Pancreatic neuroendocrine tumor with hypoglycemia and elevated insulin-like growth factor II: a case report / R. Modica, A. Di Sarno, A. Colao, A. Faggiano [et al.] // J. Cancer Metasta. Treat. – 2016. – Vol. 2. – P. 345–347.
89. Nauck, M.A. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung / M.A. Nauck, M. Reinecke, A. Perren [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, N 5. – P. 1600–1605.
90. Falconi, M. ENETS Consensus Guidelines Update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors / M. Falconi, B. Eriksson, G. Kaltsas [et al.] // Neuroendocrinology. – 2016. – Vol. 103, N 2. – P. 153–171.
91. Dinesh, U.S. FNAC diagnosis of pancreatic somatostatinoma / U.S. Dinesh, S.K. Pervatkar, R. Rao [et al.] // J. Cytol. – 2009. – Vol. 26, N 4. – P. 153–155.
92. Zhang, W. Case Report Hypoglycemia as the onset manifestation of Somatostatinoma: a case report and review of the literature / W. Zhang, G. Yang, H. Li [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2017. – Vol. 10, N 11. – P. 15666–15671.
93. Sugiyama, T. Severely Fluctuating Blood Glucose Levels Associated with a Somatostatin-Producing Ovarian Neuroendocrine Tumor / T. Sugiyama, M. Nakanishi, K. Hoshimoto [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 3845–3850.
94. Jacob, N. Do glucagonomas always produce glucagon? / N. Jacob, W. Albrechtsen, B.G. Challis [et al.] // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 1–7.
95. Economopoulos, P. Glucagonoma / P. Economopoulos, C.P. Christopoulos // Annals of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 99–108.
96. Hirata, Y. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia / Y. Hirata, H. Ishizu, H. Ouchi [et al.] // Jpn Diabetes Soc. – 1970. – Vol. 13. – P. 312–20.

97. Flier, J.S. Insulin receptors and insulin resistance / J.S. Flier // *Annual Reviews*. – 1983. – Vol. 34. – P. 145–160.
98. Censi, S. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management / S. Censi, C. Mian, C. Betterle // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, N 17. – 335.
99. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Insulin-resistance syndrome type B. – Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2298.
100. Martins, L.M. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review / L.M. Martins, V.O. Fernandes, D.M.M. de Carvalho [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 64, N 4. – P. 337–348.
101. Arioglu, E. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective / E. Arioglu, A. Andewelt, C. Diabo [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2002. Vol. 81. – P. 87–100.
102. Viswanathan, L. Immunosuppressive Therapy in Treatment of Refractory Hypoglycemia in Type B Insulin Resistance: A Case Report / L. Viswanathan, I. Sirisena // *J. Endocr. Soc.* – 2017. – Vol. 1, N 12. – P. 1435–1439.
103. Shanker, K. Intractable Hypoglycemia in the Setting of Autoimmune Overlap Syndrome / K. Shanker, T. Daley, R. Semple [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, N 6. – e20160866.
104. Chon, S. Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies / S. Chon, M.C. Choi, Y.J. Lee [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2011. – Vol. 35, N 1. – P. 80–85.
105. Lupsa, B.C. Autoimmune Forms of Hypoglycemia / B.C. Lupsa, A.Y. Chong, E.K. Cochran [et al.] // *Medicine*. – 2009. – Vol. 88, N 3. – P. 141–153.
106. Malek, R. Treatment of Type B Insulin Resistance: A Novel Approach to Reduce Insulin Receptor Autoantibodies / R. Malek, A.Y. Chong, B.C. Lupsa [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N 8. – P. 3641–3647.
107. Юкина, М.Ю. Клинический случай искусственной гипогликемии / М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, В.А. Иоутси // *Медицинский совет*. – 2020. – № 7. – С. 130–136.
108. Sako, A. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus: A retrospective study using a national inpatient database in Japan, 2008–2012 / A. Sako, H. Yasunaga, H. Matsui [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, N 25. – e7271.
109. Mannucci, E. Incidence and prognostic significance of hypoglycemia in hospitalized non-diabetic elderly patients / E. Mannucci, M. Monami, M. Mannucci [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 18. – P. 446–451.

110. Kok, V.C. Management of Hypoglycemia in Nondiabetic Palliative Care Patients: A Prognosis-Based Approach / V.C. Kok, P.H. Lee // *Palliat. Care.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1–5.
111. Yamada, Y. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017–2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease) / Y. Yamada, K. Kitayama, M. Oyachi [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2020. – Vol. 11, N 3. – P. 554–563.
112. Peltola, E. Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland / E. Peltola, P. Hannula, H. Huhtala [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – 2059481.
113. Service, F.J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study / F.J. Service, M.M. McMahon, P.C. O'Brien, D.J. Ballard [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 1991. – Vol. 66, N 7. – P. 711–719.
114. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Insulinoma. – Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=97279.
115. Kimura, W. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases / W. Kimura, A. Kuroda, Y. Morioka // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36, N 7. – P. 933–942.
116. Sada, A. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor / A. Sada, A.E. Glasgow, A. Vella [et al.] // *World J. Surg.* – 2020. – Vol. 44, N 7. – P. 2288–2294.
117. Glickman, M.H. Insulinoma in Seattle: 39 cases in 30 years / M.H. Glickman, M.J. Hart, T.T. White // *Am. J. Surg.* – 1980. – Vol. 140, N 1. – P. 119–125.
118. Iglesias, P. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983–2014) / P. Iglesias, C. Lafuente, M.Á. Martín Almendra [et al.] // *Endocrinol. Nutr.* – 2015. – Vol. 62, N 7. – P. 306–313.
119. Placzkowski, K.A. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007 / K.A. Placzkowski, A. Vella, G.B. Thompson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 4. – P. 1069–1073.
120. Jyotsna, V.P. Evolving management of insulinoma: Experience at a tertiary care centre / V.P. Jyotsna, S. Pal, D. Kandasamy [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2016. – Vol. 144, N 5. – 771.
121. Kurakawa, K.I. Clinical Characteristics and Incidences of Benign and Malignant Insulinoma Using a National Inpatient Database in Japan / K.I. Kurakawa, A. Okada, K. Manaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, N 12. – P. 3477–3486.
122. Mehrabi, A. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma / A. Mehrabi, L. Fischer, M. Hafezi [et al.] // *Pancreas.* – 2014. – Vol. 43, N 5. – P. 675–686.

123. Vriens, M.R.; International MEN1 Insulinoma Study Group. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related insulinoma: long-term outcomes in a large international cohort / M.R. Vriens [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2020. – Vol. 107, N 11. – P. 1489–1499.
124. Zhao, Y. Analysis of 55 patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated insulinoma from a single center in China / Y. Zhao, J. Yu, Y. Liu [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2022. – Vol. 17, N 1. – 219.
125. Hasanov, R. Surgical management of insulinomas at the Azerbaijan Medical University: a retrospective study of 21 cases over a 10-year period / R. Hasanov, E. Samadov, N. Bayramov [et al.] // *Turk. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 50, N 5. – P. 1262–1269.
126. Borson-Chazot, F. Insulinoma of genetic aetiology / F. Borson-Chazot, C. Cardot-Bauters, É. Mirallie [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 200–202.
127. De Carbonnières, A. Surgical management of insulinoma over three decades / A. de Carbonnières, A. Challine, A.S. Cottureau [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2021. – Vol. 23, N 12. – P. 1799–1806.
128. Svensson, E. The incidence of insulinoma in Western Sweden between 2002 and 2019 / E. Svensson, A. Muth, P. Hedenström, O. Ragnarsson // *Ann. Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 35, N 4. – P. 434–440.
129. Chihaoui, M. Epidemiology of insulinoma in Tunisia / M. Chihaoui, R. Hmaissi, M. Abid [et al.] // *Endocrine*. – 2011. – Vol. 40, N 2. – P. 320–321.
130. МОЛНЭО [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.molneo.com/about/>.
131. Горбунова, В.А. Нейроэндокринные опухоли: актуальные изменения в классификации, диагностике и терапии, представленные в проекте клинических рекомендаций МЗ РФ 2019 года / В.А. Горбунова // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 12. – С. 66–73.
132. Starke, A. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome / A. Starke, C. Saddig, B. Kirch [et al.] // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 670–679.
133. Thompson, G.B. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients / G.B. Thompson, F.J. Service, J.C. Andrews [et al.] // *Surgery*. – 2000. – Vol. 128. – P. 937–944.
134. Won, J.G. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS) / J.G. Won, H.S. Tseng, A.H. Yang [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2006. – Vol. 65, N 5. – P. 566–578.
135. Mihai, B.M. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia – report of three cases / B.M. Mihai, C.M. Lăcătușu, L.I. Arhire [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 251–256.

136. Brown, W.A. The IFSO Global Registry [Electronic resource]. 6th IFSO Global Registry Report. 2021. / W.A. Brown, L. Kow, S. Shikora [et al.] – Available from: <https://www.ifso.com/pdf/ifso-6th-registry-report-2021.pdf>.
137. Юкина, М.Ю. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2). / М.Ю. Юкина, М.О. Чернова, Е.А. Трошина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 5. – С. 305–314.
138. Pigeyre, M. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance / M. Pigeyre, C. Vauris, V. Raverdy [et al.] // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 573–577.
139. Lee, C.J. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy / C.J. Lee, J.M. Clark, M. Schweitzer [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2015. – Vol. 23, N 5. – P. 1079–1084.
140. Kefurt, R. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test / R. Kefurt, F.B. Langer, K. Schindler [et al.] // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 564–569.
141. Kim, S.H. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia / S.H. Kim, T.C. Liu, F. Abbasi [et al.] // Obes. Surg. – 2009. – Vol. 19, N 11. – P. 1550–1556.
142. Jacobsen, S.H. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals / S.H. Jacobsen, K.N. Bojsen-Møller, C. Dirksen [et al.] // Diabetologia. – 2013. – Vol. 56, N 10. – P. 2250–2254.
143. Halperin, F. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass / F. Halperin, M.E. Patti, M. Skow [et al.] // J. Obes. – 2011. – Vol. 2011. – 869536.
144. Cappellani, D. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description / D. Cappellani, E. Macchia, A. Falorni, P. Marchetti [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2020. – Vol. 13. – P. 963–978.
145. Veltroni, A. Autoimmune hypoglycaemia caused by alpha-lipoic acid: a rare condition in Caucasian patients / A. Veltroni, G. Zambon, S. Cingarlini, M.V. Davì [et al.] // Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. – 2018. – Vol. 2018. – 18-0011.
146. Uchigata, Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan / Y. Uchigata, Y. Eguchi, S. Takayama-Hasumi, Y. Omori // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1994. – Vol. 22, N 2–3. – P. 89–94.
147. Wang, Y.L. Insulin autoimmune syndrome: 73 cases of clinical analysis / Y.L. Wang, P.W. Yao, X.T. Zhang [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2015. – Vol. 128, N 17. – P. 2408–2409.

148. Ismail, A.A. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis / A.A. Ismail // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 54, N 11. – P. 1715–1724.
149. Соловьев, М.В. Гипогликемический синдром у пациентов с моноклональными гаммапатиями / М.В. Соловьев, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина // *Проблемы эндокринологии.* – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 474–480.
150. Kogler, W. Multiple myeloma with extensive AL amyloidosis presenting as chronic diarrhoea / W. Kogler, C. Canha, R. Makary [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13, N 1. – e232934.
151. Kiely, N.P. Doege-Potter syndrome: a systematic review of the literature and case presentation of a rare pelvic malignant solitary fibrous tumour / N.P. Kiely, R. Sinha, K. Tang [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14, 8. – e242447.
152. De Groot, J.W. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases / J.W. de Groot, B. Rikhs, J. van Doorn [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, N 4. – P. 979–993.
153. Kew, M.C. Paraneoplastic phenomena in patients with hepatocellular carcinoma / M.C. Kew // *J. Liver Res. Disord. Ther.* – 2016. – Vol. 2, N 1. – P. 9–12.
154. Yates, G.P. Factitious disorder: a systematic review of 455 cases in the professional literature / G.P. Yates, M.D. Feldman. // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 41. – P. 20–28.
155. Awad, D.H. Factitious Hypoglycemia. 2023 Sep 4 / D.H. Awad, S.B. Gokarakonda, M. Ilahi // *StatPearls [Electronic resource].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
156. Teale, J.D. The prevalence of factitious hypoglycemia due to sulphonylurea abuse in the UK: a preliminary report / J.D. Teale, B.J. Starkey, V. Marks [et al.] // *Practical Diabetes.* – 1989. – Vol. 6, N 4. – P. 177–178.
157. Trenque, T. Prevalence of factitious hypoglycaemia associated with sulphonylurea drugs in France in the year 2000 / T. Trenque, C. Frances, H. Millart [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54, N 5. – 548.
158. World Health Organization [Electronic resource]. Indicator Metadata Registry List. – Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380#:~:text=The%20expected%20values%20for%20normal, and%20monitoring%20glycemia%20are%20recommended.>
159. Merimee, T.J. Homeostasis during fasting. II. Hormone substrate differences between men and women / T.J. Merimee, S.E. Fineberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. – Vol. 37, N 5. – P. 698–702.
160. O'Brien, T. Insulin surrogates in insulinoma / T. O'Brien, P.C. O'Brien, F.J. Service // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77, N 2. – P. 448–51.

161. Wiesli, P. A plasma glucose concentration below 2.5 mmol L⁻¹ is not an appropriate criterion to end the 72-h fast / P. Wiesli, M. Brändle, B. Schwegler [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 252, N 6. – P. 504–509.
162. Dai, Z. Effects of 10-Day Complete Fasting on Physiological Homeostasis, Nutrition and Health Markers in Male Adults / Z. Dai, H. Zhang, F. Wu [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, N 18. – 3860.
163. Cryer, P.E. The prevention and correction of hypoglycemia / P.E. Cryer. // *Handbook of physiology; Section 7, the endocrine system. Vol. II. The endocrine pancreas and regulation of metabolism* / L. Jefferson, A. Cherrington, H. Goodman, editors. – New York: Oxford University Press, 2001. – P. 1057–1092.
164. Adler, G.K. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control / G.K. Adler, I. Bonyhay, H. Failing [et al.] // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58, N 2. – P. 360–366.
165. Mendoza, A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes / A. Mendoza, Y.N. Kim, A. Chernoff // *Endocr. Pract.* – 2005. – Vol. 11, N 2. – P. 91–96.
166. Bonds, D.E. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study / D.E. Bonds, M.E. Miller, R.M. Bergenstal [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – b4909.
167. Tsujimoto, T. Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes by severe hypoglycemia: blood glucose level as a novel marker of severity of underlying disease / T. Tsujimoto, R. Yamamoto-Honda, H. Kajio [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2015. – Vol. 52, N 2. – P. 307–314.
168. Service, F.J. Increasing serum betahydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia / F.J. Service, P.C. O'Brien // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 8. – P. 4555–4558.
169. Oueslati, I. Prevalence and characteristics of factitious hypoglycaemia in non-diabetic patients in a department of endocrinology / I. Oueslati, A. Terzi, M. Yazidi [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2022. – Vol. 5, N 6. – e375.
170. Ziamanesh, F. Hypoglycemia in non-diabetic in-patients at a teaching referral hospital in Iran / F. Ziamanesh, H. Rashidian, S. Mohseni [et al.] // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2023. – Vol. 23, N 1. – 759–763.
171. Mongraw-Chaffin, M. Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women / M. Mongraw-Chaffin, D.P. Beavers, D.A. McClain // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 18. – 100202.

172. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, N 1. – P. 155–157.
173. Hazlehurst, J. Society for Endocrinology guidelines for the diagnosis and management of post-bariatric hypoglycaemia / J. Hazlehurst, B. Khoo, C.B. Lobato [et al.] // *Endocr. Connect.* – 2024. – Vol. 13, N 5. – e230285.
174. Güemes, M. What is a normal blood glucose? / M. Güemes, S.A. Rahman, K. Hussain // *Arch. Dis. Child.* – 2016. – Vol. 101, N 6. – P. 569–574.
175. Ohneda, A. Plasma insulin response to various secretagogues in insulinoma / A. Ohneda, T. Kobayashi, J. Nihei // *Tohoku J Exp Med.* – 1982. – Vol. 136, N 4. – P. 447–457.
176. Трошина, Е.А. Злокачественная инсулинома / Е.А. Трошина, Юкина М.Ю., А.В. Егоров [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 10–14.
177. Волкова, А.Р. Клиническое наблюдение редкой нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с проинсулин-секретирующей активностью / А.Р. Волкова, С.В. Дора, Е.Н. Остроухова [и др.] // *Эндокринная хирургия*. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 16–20.
178. Kotwal, N. Variability of capillary blood glucose monitoring measured on home glucose monitoring devices / N. Kotwal, A. Pandit // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16, Suppl. 2. – S248–S251.
179. ГОСТ Р ИСО 15197-2015: Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200120137>.
180. CLSI. Effects of Different Sample Types on Glucose Measurements. 1st edition. CLSI report POCT06. – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
181. White, H. A Systematic Review of Intravenous β -Hydroxybutyrate Use in Humans – A Promising Future Therapy? / H. White, A.J. Heffernan, S. Worrall [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – 740374.
182. Julio-Amilpas, A. Protection of hypoglycemia-induced neuronal death by β -hydroxybutyrate involves the preservation of energy levels and decreased production of reactive oxygen species / A. Julio-Amilpas, T. Montiel, E. Soto-Tinoco [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 851–860.
183. 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.
184. Nedoboy, P.E. Slow but Steady-The Responsiveness of Sympathoadrenal System to a Hypoglycemic Challenge in Ketogenic Diet-Fed Rats / P.E. Nedoboy, M. Cohen, M.M Farnham // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 8. – 2627.
 185. Newman, J.C. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite / J.C. Newman, E. Verdin // *Annu. Rev. Nutr.* – 2017. – Vol. 37. – P. 51–76.
 186. Kumar, V. Qualitative Analysis of Ketone Bodies in Urine / V. Kumar, K.D. Gill // *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide* [Electronic resource]. – Springer, Singapore, 2018. – Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6_30.
 187. Dhillon, K.K. Biochemistry, Ketogenesis. 2023 Feb 6 / K.K. Dhillon, S. Gupta // *StatPearls* [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
 188. Capozzi, M.E. The Limited Role of Glucagon for Ketogenesis During Fasting or in Response to SGLT2 Inhibition / M.E. Capozzi, R.W. Coch, J. Koech [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69, N 5. – P. 882–892.
 189. Chammas, N. Insulinoma: how reliable is the biochemical evidence? / N. Chammas, J. Teale, J. Quin // *Ann. Clin. Biochem. Int. J. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 40, N 6. – P. 689–693.
 190. Ueda, K. Diagnostic Performance of 48-Hour Fasting Test and Insulin Surrogates in Patients With Suspected Insulinoma / K. Ueda, K. Kawabe, L. Lee [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46, N 4. – P. 476–481.
 191. Buffet, A. Increased plasma β -hydroxybutyrate levels during the fasting test in patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia / A. Buffet, D. Vezzosi, J.C. Maiza [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169, N 1. – P. 91–97.
 192. Marks, V. Tumours producing hypoglycaemia / V. Marks, J.D. // *Teale Diabetes Metab. Rev.* – 1991. – Vol. 7, N 2. – P. 79–91.
 193. Garla, V. Nonislet Cell Hypoglycemia: Case Series and Review of the Literature / V. Garla, H. Sonani, V. Palabindala [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – 316.
 194. Coelho, C. Diagnosis of insulinoma in a patient with hypoglycemia without obvious hyperinsulinemia / C. Coelho, M.R. Druce, A.B. Grossman // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 5, N 11. – P. 628–631.
 195. Service, F.J. Hypoglycemic disorders / F.J. Service // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332, N 17. – P. 1144–1152.
 196. Fukao, T. Ketone body metabolism and its defects / T. Fukao, G. Mitchell, J.O. Sass [et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2014. – Vol. 37, N 4. – P. 541–551.

197. Drachmann, D. Towards enhanced understanding of idiopathic ketotic hypoglycemia: a literature review and introduction of the patient organization, Ketotic Hypoglycemia International / D. Drachmann, E. Hoffmann, A. Carrigg [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2021. – Vol. 16, N 1. – P. 173.
198. Service, F.J. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders / F.J. Service // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 28, N 3. – P. 519–532.
199. Clinical Evaluation of a Faster, Smaller Sample Volume Blood β -Ketone Test Strip, sponsored by Abbott Diabetes Care, 2006.
200. Norgren, J. Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β -hydroxybutyrate / J. Norgren, S. Sindi, A. Sandebring-Matton [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 318, N 2. – E184-E188.
201. Armer, J. Limitations to using point of care blood ketone testing to monitor DKA treatment / J. Armer, N. Hunt, K. Kaushal [et al.] // *Pract. Diabetes.* – 2013. – Vol. 30, N 9. – P. 380–383.
202. Kinns, H. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis / H. Kinns, D. Housley, D.B. Freedman // *Ann. Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 50. – P. 194–203.
203. Bauman, V. Factitious Hypoglycemia in Children and Adolescents with Diabetes / V. Bauman, A.C. Sturkey, R. Sherafat-Kazemzadeh [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2019. – Vol. 19, N 4. – P. 823–831.
204. Guedes, B.V. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes / B.V. Guedes, C.S. Acosta, F. Cabrera [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 456–458.
205. Wazaify, M. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? / M. Wazaify, L. Abushams, M.C. van Hout // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2019. – Vol. 41, N 1. – P. 3–5.
206. Elmas, Ö.N. Importance of Insulin Immunoassays in the Diagnosis of Factitious Hypoglycemia / Ö.N. Elmas, K. Demir, N. Soylu [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 258–261.
207. Patel, A. Hypoglycemia secondary to factitious hyperinsulinism in a foster care adolescent – a case report of munchausen syndrome in a community hospital emergency department setting / A. Patel, G. Daniels // *BMC Emergency Medicine.* – 2018. – Vol. 18. – 53.
208. Akbari, M. Factitious Hypoglycemia Caused by a Unique Pattern of Drug Use: A Case Report / M. Akbari, A. Soltani, M.R. Mohajeri-Tehrani [et al.] // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 16, N 1. – P. 4–7.

209. Joshi, T. Case Report A difficult case of recurrent hypoglycaemia: role of insulin assays in establishing the diagnosis / T. Joshi, A. Caswell, S. Acharya // *Diabet. Med.* – 2016. – Vol. 33, N 12. – P. :e36–e39.
210. Giurgea, I. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy / I. Giurgea, T. Ulinski, G. Touati [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116, N 1. – P. e145–e148.
211. Шестакова, М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ» / М.В. Шестакова // *Сахарный диабет.* – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 75–80.
212. White, J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications / J.R. White // *Diabetes Spectrum.* – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 82–86.
213. Глинкина, И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе / И.В. Глинкина // *Фарматека.* – 2009. – № 12. – С. 35–40.
214. Yates, C. Factitious hypoglycaemia / C. Yates, S. Neoh, A. Konpa [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2009. – Vol. 39, N 12. – P. e15–e16.
215. Hoizey, G. Identification and quantification of 8 sulfonylureas with clinical toxicology interest by liquid chromatography-ion-trap tandem mass spectrometry and library searching / G. Hoizey, D. Lamiabie, T. Trenque [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, N 9. – P. 1666–1672.
216. Liang, X.R. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bioequivalence study / X.R. Liang, X.J. Dai, Y.F. Zhang [et al.] // *Yao Xue Xue Bao.* – 2013. Vol. 48, N 4. – P. 547–553.
217. Chunduri, H.R.B. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study / H.R.B. Chunduri, G.S. Dannana // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 5, N 2. – P. 651–667.
218. Jensen, R.T. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes / R.T. Jensen, G. Cadiot, M.L. Brandi [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 95, N 2. – P. 98–119.
219. Bem-Chetrit, E. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient / E. Bem-Chetrit, R.N. Melmed // *Intern. Med. J.* – 1998. – Vol. 244, N 2. – P. 175–178.

220. Лукьянова, И.Ю. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай) / И.Ю. Лукьянова, А.Н. Шишкин, Д.З. Баранов [и др.] // *Juvenis scientia* – 2017. – № 1. – С. 11–15.
221. Mane, K. Review of Insulin and its Analogues in Diabetes Mellitus / K. Mane, K.C. Chaluvvaraju, M.S. Niranjan [et al.] // *J. Basic Clin. Pharm.* – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 283–293.
222. Simó-Servat, A. Relevance of insulin immunoassay characteristics in factitious hypoglycemia / A. Simó-Servat, E. Montanya // *Endocrinol. Diabetes Nutr.* – 2018. – Vol. 65, N 5. – P. 306–309.
223. Chemmanam, J. Interpreting insulin immunoassays during investigation of apparent spontaneous hypoglycaemia and insulin overdose / J. Chemmanam, M. Isaacs, G.R. Jones [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2017. – Vol. 47. – P. 1448–1451.
224. Brett, F. Suspected factitious hypoglycemia / F. Brett, A. Beausang, W. Tormey, M. Curtis // *Clin. Neuropathol.* – 2016. – Vol. 35, N 6. – P. 393–395.
225. Kalathil, S. Variable characteristics with insulin assays / S. Kalathil, C. Napier, S.J. Pattman [et al.] // *Practical Diabetes.* – 2013. – Vol. 30, N 3. – P. 118–120.
226. Parfitt, C. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues / C. Parfitt, D. Church, A. Armston [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 48, N 18. – P. 1354–1357.
227. Moriyama, M. Performance Evaluation and Cross-Reactivity from Insulin Analogs with the ARCHITECT Insulin Assay / M. Moriyama, N. Hayashi, C. Ohyabu [et al.] // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52, 7. – P. 1423–1426.
228. Glenn, C. Cross-reactivity of 12 recombinant insulin preparations in the Beckman Unicel DxI 800 insulin assay / C. Glenn, A. Armston // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 264–266.
229. Rajpal, A. Clopidogrel-Induced Insulin Autoimmune Syndrome: A Newly Recognized Cause of Hypoglycemia in a Patient Without Diabetes / A. Rajpal, L.S. Kassem, M. Moscoso-Cordero [et al.] // *J. Endocr. Soc.* – 2017. – Vol. 1, N 9. – P. 1217–1223.
230. Мельниченко, Г.А. Аутоиммунный инсулиновый синдром как причина гипогликемических состояний / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев // *Проблемы эндокринологии.* – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 48–51.
231. Tinmanee, R. Rare Cause of Recurrent Hypoglycemia: Insulin Autoimmune Syndrome / R. Tinmanee, R. Buranagan, S. Ploybutr [et al.] // *Case Rep Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 6423852.

232. Bortolotti, D. Spontaneous hypoglycaemia in the presence of both anti-insulin antibody and anti-insulin receptor antibody / D. Bortolotti, I. Mothe-Satney, P. Ferrari [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2006. – Vol. 32, N 6. – P. 598–603.
233. Shim, M.S. A case of autoimmune hypoglycemia complicated with diabetic ketoacidosis / M.S. Shim, M.Y. Kim, M.J. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2004. – Vol. 45, N 1. P. 140–144.
234. Oest, L. Comparison of patient characteristics between East Asian and non-East Asian patients with insulin autoimmune syndrome / L. Oest, M. Roden, K. Müssig // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2022. – Vol. 96, N 3. – P. 328–338.
235. Sun, L. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole / L. Sun, W. Fang, D. Yi [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2021. – Vol. 46, N 2. – P. 470–475.
236. Church, D.S. Diagnosis and treatment of anti-insulin antibody-mediated labile glycaemia in insulin-treated diabetes / D.S. Church, P. Barker, K.A. Burling [et al.] // *Diabet. Med.* – 2023. – Vol. 40, N 11. – e15194.
237. Battaglia, M. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes / M. Battaglia, S. Ahmed, M.S. Anderson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43, N 1. – P. 5–12.
238. Woo, C.Y. Clinical features and causes of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Korea / C.Y. Woo, J.Y. Jeong, J.E. Jang [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2015. – Vol. 39, N 2. – P. 126–131.
239. Li, J.K. Auto-insulin antibodies due to methimazole in a patient with Myasthenia Gravis and Graves disease / J.K. Li, W.K. Lee, C.H. Chan [et al.] // *Ann. Gerontol. Geriatric Res.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1021–1022.
240. Rouabhia, S. Syndrome insulinique auto-immun révélateur d'un lupus érythémateux systémique / S. Rouabhia, J. Ramanoelina, P. Godmer [et al.] // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2003. – Vol. 154, N 1. – P. 59–60.
241. Wong, S.L. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome / S.L. Wong, A. Priestman, D.T. Holmes // *J. Gen. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 250–254.
242. Fushimi, H. A case of insulin autoimmune syndrome associated with small insulinomas and rheumatoid arthritis / H. Fushimi, S. Tsukuda, T. Hanafusa [et al.] // *Endocrinol. Jpn.* – 1980. – Vol. 27, N 6. – P. 679–687.
243. Nakajima, R. Insulinoma presenting with anti-insulin antibodies / R. Nakajima, D. Sato, I. Togashi [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* – 2024. – Vol. 2024, N 3. – 24-0062.

244. Mahapatra, M. Acquired von Willebrand's disease associated with gastrointestinal angiodysplasia and monoclonal gammopathy / M. Mahapatra, P. Mishra, G. Makharia [et al.] // J. Assoc. Physicians India. – 2006. – Vol. 54. – 963.
245. Taher, A. Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance / A. Taher, R. Abiad, I. Uthman // Lupus. – 2003. – Vol. 12, N 11. – P. 854–856.
246. Zhang, Y. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report / Y. Zhang, T. Zhao // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 8, N 5. – P. 1581–1584.
247. Wammer, A.C.P. Insulin autoimmune syndrome: not just one but two different diseases with therapeutic implications / A.C.P. Wammer, I. Nermoen, P. Medbøe Thorsby [et al.] // Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. – 2023. – Vol. 2023, N 4. – 23-0032.
248. Lichtman, M.A. Unusual Manifestations of Essential Monoclonal Gammopathy. II. Simulation of the Insulin Autoimmune Syndrome / M.A. Lichtman, S.R. Balderman // Rambam Maimonides Med. J. – 2015. – Vol. 6, N 3. – e0027.
249. Bird, J.M. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011 / J.M. Bird, R.G. Owen, S. D'Sa [et al.] // Br. J. Haematol. – 2011. – Vol. 154, N 1. – P. 32–75.
250. Bird, J. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) / J. Bird, J. Behrens, J. Westin [et al.] // Br. J. Haematol. – 2009. – Vol. 147, N 1. – P. 22–42.
251. Arzamendi, A.E. Pseudoinsulinoma in a white man with autoimmune hypoglycemia due to anti-insulin antibodies: value of the free C-Peptide assay / A.E. Arzamendi, U. Rajamani, I. Jialal // Am. J. Clin. Pathol. – 2014. – Vol. 142, N 5. – P. 689–693.
252. Yuan, T. Insulin Autoimmune Syndrome Diagnosis and Therapy in a Single Chinese Center / T. Yuan, J. Li, M. Li [et al.] // Clin. Ther. – 2019. – Vol. 41, N 5. – P. 920–928.
253. Patel, M. Management of Insulin Autoimmune Hypoglycaemia: Single-centre experience from Western India with systematic review of world literature / M. Patel, R. Shah, S. Ramteke-Jadhav [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2020. – Vol. 92, N 5. – P. 409–420.
254. Zeng, Y. Polyethylene Glycol Precipitation to Avoid Misdiagnosis of Insulin Autoimmune Syndrome: A Case Report and Testing Pathway in Medical Laboratories / Y. Zeng, G. Li, H. Song // Ann. Lab. Med. – 2022. – Vol. 42, N 5. – P. 609–611.
255. Iqbal, A. Insulinoma With Concomitant Insulin Antibodies / A. Iqbal, D.T. Broome, V. Makin // AACE Clin. Case Rep. – 2021. – Vol. 7, N 4. – P. 247–248.

256. Masjhur, J.S. Insulin autoimmune syndrome (hirata's disease): severe hypoglycemic episodes in graves' hyperthyroidism patient treated with methimazole / J.S. Masjhur // *Acta Med. Indones.* – 2005. – Vol. 37, N 4. – P. 214–217.
257. Melmed, S. Williams textbook of endocrinology / S. Melmed, R.H. Williams. – 12th ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. – 1897 p.
258. Scarpellini, E. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome / E. Scarpellini, J. Arts, G. Karamanolis [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, N 8. – P. 448–466.
259. Kellogg, T.A. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet / T.A. Kellogg, J.P. Bantle, D.B. Leslie [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2008. – Vol. 4, N 4. – P. 492–499.
260. Botros, N. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass / N. Botros, I. Rijnaarts, H. Brandts [et al.] // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol. 24, N 11. – P. 1850–1855.
261. Sherf Dagan, S. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice / S. Sherf Dagan, A. Goldenshluger, I. Globus [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 382–394.
262. Sahni, P. Insulin Autoimmune Syndrome: a rare cause of postprandial hypoglycemia / P. Sahni, N. Trivedi, A. Omer // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports.* – 2016. – Vol. 2016. – pii:16-0064.
263. Pant, V. The Detection of Postprandial Hypoglycemia with 5-Hour Oral Glucose Tolerance Test / V. Pant, S. Mathema, S. Jha [et al.] // *EJIFCC.* – 2021. – Vol. 32, N 4. – P. 451–457.
264. Tharakan, G. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass / G. Tharakan, P. Behary, N.J. Wewer Albrechtsen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 177, N 6. – 455–464.
265. Ohrstrom, C.C. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update / C.C. Ohrstrom, D. Worm, D.L. // *Hansen Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2017. – Vol. 13, N 2. – P. 345–351.
266. Hall, M. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia / M. Hall, M. Walicka, M. Panczyk, I. Traczyk // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol. 11, N 4. – 276.
267. Raverdy, V. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study / V. Raverdy, G. Baud, M. Pigeyre [et al.] // *Ann. Surg.* – 2016. – Vol. 264, N 5. – P. 878–885.

268. Khalifa, F.K. Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) [Electronic resource] / F.K. Khalifa – Available from:
https://www.researchgate.net/publication/344099623_Oral_Glucose_Tolerance_Test_OGTT.
269. Wang, S. Concurrent insulinoma with mosaic Turner syndrome: A case report // S. Wang, L. Yang, J. Li, Y. Mu // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 801–804.
270. Sorodoc, L. Prolonged oral glucose tolerance test in nondiabetic patients with ethanol poisoning / L. Sorodoc, C. Lionte, V. Sorodoc [et al.] // *Acta Endo. (Buc.)*. – 2009. – Vol. 5, N 1. – P. 61–73.
271. Stuart, K. Postprandial reactive hypoglycaemia: varying presentation patterns on extended glucose tolerance tests and possible therapeutic approaches / K. Stuart, A. Field, J. Raju, S. Ramachandran // *Case Rep. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – 273957.
272. Lv, X. Identification of Reactive Hypoglycemia with Different Basic BMI and Its Causes by Prolonged Oral Glucose Tolerance Test / X. Lv, K. Fang, W. Hao [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2020. – Vol. 13. – P. 4717–4726.
273. Vilarrasa, N. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry / N. Vilarrasa, A. Goday, M.A. Rubio [et al.] // *Obes. Facts.* – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 41–51.
274. Charles, M.A. Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia: absence of hypoglycemia after meals / M.A. Charles, F. Hofeldt, A. Shackelford [et al.] // *Diabetes.* – 1981. – Vol. 30, N 6. – P. 465–470.
275. Guarino, D. Postprandial hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass in individuals with type 2 diabetes / D. Guarino, D. Moriconi, A. Mari [et al.] // *Diabetologia.* – 2019. – Vol. 62, N 1. – P. 178–186.
276. Salehi, M. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia / M. Salehi, A. Gastaldelli, D.A. D'Alessio // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, N 6. – P. 2008–2017.
277. Hart, S. Hypoglycaemia following a mixed meal in eating disorder patients / S. Hart, S. Abraham, R.C. Franklin [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2011. – Vol. 87, N 1028. – P. 405–409.
278. Church, D. Assessment and Management of Anti-Insulin Autoantibodies in Varying Presentations of Insulin Autoimmune Syndrome / D. Church, L. Cardoso, R.G. Kay [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, N 10. – P. 3845–3855.
279. Tharakan, G. Which test should the bariatric physician use to test for postprandial hypoglycaemia – prolonged oral glucose tolerance test versus mixed meal test? / G. Tharakan, P. Behary, W. Al-Najim [et al.] // *Endocrine Abstracts.* – 2017. – 48 OC1.

280. Uchigata, Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): clinical features and epidemiology in Japan / Y. Uchigata, Y. Eguchi, S. Takayama-Hasumi, Y. Omori // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1994. – Vol. 22, N 2–3. – P. 89–94.
281. Uchigata, Y. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease) / Y. Uchigata, Y. Hirata // *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects* / G.S. Eisenbarth, editor. – Humana Press, 2011. – Chap. 21. – P. 343–367.
282. Choo, S.Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications / S.Y. Choo // *Yonsei Med. J.* – 2007. – Vol. 48, N 1. – P. 11–23.
283. Жаров, Е.В. Аллогенная трансплантация стволовых клеток и роль главного комплекса гистосовместимости (система HLA-типирования: как устроена и работает) / Е.В. Жаров, Е.А. Котелевская, И.И. Масленикова [и др.] // *АГ-Инфо (журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов)*. – 2009. – № 3. – С. 3–8.
284. Navarro, J.M. Antiviral Immunity / J.M. Navarro, M. Perez-Ruiz // *Current Immunology Reviews*. – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 19–24.
285. Gough, S.C. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action / S.C. Gough, M.J. Simmonds // *Curr Genomics*. – 2007. – Vol. 8, N 7. – P. 453–465.
286. Anaya, J.M. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Electronic resource] / J.M. Anaya, Y. Shoenfeld, A. Rojas-Villarraga [et al.], editors. – Bogota (Colombia): El Rosario University Press, 2013 Jul 18.
287. Янкевич, Т.Э. Разработка системы типирования генов HLA I и II классов на уровне высокого разрешения методом высокопроизводительного секвенирования (NGS): дис. ... канд. мед. наук: 03.03.03 / Янкевич Татьяна Эдуардовна. – М., 2019. – 148 с.
288. Andersson, G. Evolution of the human HLA-DR region / G. Andersson // *Front. Biosci.* – 1998. – Vol. 3. – P. d739–d745.
289. Mahdi, B.M. Introductory Chapter: Concept of Human Leukocyte Antigen (HLA) [Electronic resource] / B.M. Mahdi // *Human Leukocyte Antigen (HLA)* / B.M. Mahdi, editor. – IntechOpen, 2019. – Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.83727>.
290. HLA Nomenclature [Electronic resource]. – Available from: https://www.ufrgs.br/immunovet/molecular_immunology/hla.html.
291. Sheng, X. A combination of plasma exchange and steroids in the treatment of a-lipoic acid-induced insulin autoimmune syndrome / X. Sheng, X. Ye, X. Shi [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2021. – Vol. 72, N 1. – P. 81–82.
292. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome // *EFSA J.* – 2021. – Vol. 19, N 6. – e06577.

293. Huynh, T. Clinical and Laboratory Aspects of Insulin Autoantibody-Mediated Glycaemic Dysregulation and Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Insulin Autoimmune Syndrome and Exogenous Insulin Antibody Syndrome / T. Huynh // Clin. Biochem. Rev. – 2020. – Vol. 41, N 3. – P. 93–102.
294. 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.
295. Gut, P. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls / P. Gut, A. Czarnywojtek, J. Fischbach [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2016. – Vol. 12, N 1. – P. 1–9.
296. Tsai, H.J. The prognostic and predictive role of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors – A single-center experience / H.J. Tsai, C.F. Hsiao, J.S. Chang [et al.] // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 11. – 741096.
297. Nakano, A. A case of insulinoma in which serum chromogranin A increased after its surgical resection / A. Nakano, A. Takeda, E. Takata // Journal of the Japan Diabetes Society. – 2017. – Vol. 61, N 1. – P. 15–21.
298. Nobels, F.R. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones / F.R. Nobels, D.J. Kwekkeboom, W. Coopmans [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82, N 8. – P. 2622–2628.
299. Hong, L. Chromogranin A: A valuable serum diagnostic marker for non-insulinoma neuroendocrine tumors of the pancreas in a Chinese population / L. Hong, Y. Wang, T. Zhang [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2020. – Vol. 26. – e926635.
300. Advances in cancer biomarkers. From biochemistry to clinic for a critical revision / R. Scatena, editor. – Springer, 2015. – 372 p.
301. Bajetta, E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors / E. Bajetta, L. Ferrari, A. Martinetti [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 86, N 5. – P. 858–865.
302. Bégu-Le Corroller, A. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: A retrospective 35-year study of 12 patients / A. Bégu-Le Corroller, R. Valéro, V. Moutardier [et al.] // Diabetes Metab. – 2008. – Vol. 34, N 4. – Pt. 1. – P. 343–348.
303. Tomita, T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors / T. Tomita. – Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2020. – Vol. 20, N 3. – P. 336–346.

304. Pulvirenti, A. Limited role of chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors / A. Pulvirenti, D. Rao, C.A. McIntyre [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2019. – Vol. 21, N 5. P. 612–618.
305. Bech, P.R. The biochemical utility of chromogranin A, chromogranin B and cocaine- and amphetamine-regulated transcript for neuroendocrine neoplasia / P.R. Bech, N.M. Martin, R. Ramachandran, S.R. Bloom // *Ann. Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 51. – Pt. 1. – P. 8–21.
306. Giovanella, L.C. Chromogranin A. A circulating neuroendocrine marker biology, pathology, assay technology and clinical applications / L.C. Giovanella. – France: CIS bio international, 2005.
307. Robbins, H.L. Effects of intake of breakfast or caffeine-containing beverages on measurement of circulating chromogranin A in plasma / H.L. Robbins, M. Symington, B. Mosterman [et al.] // *GastroHep.* – 2018. – Vol. 1, N 1. – P. 11–21.
308. Pedersen, L. Preanalytical factors of importance for measurement of chromogranin A / L. Pedersen, M. Nybo // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 436. – P. 41–44.
309. Егоров, А.В. Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы / А.В. Егоров, И.А. Васильев, С.А. Кондрашин [и др.] // *ТМБВ.* – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 69–74.
310. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. An online catalog of human genes and genetic disorders. – Available from: <https://www.omim.org/>.
311. Jensen, R.T. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies / R.T. Jensen, M.J. Berna, D.B. Bingham, J.A. Norton // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, N 7. – P. 1807–1843.
312. Binderup, M.L.M. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel–Lindau disease (vHL) in Denmark / M.L.M. Binderup, M. Galanakis, E. Budtz-Jørgensen [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 25, N 3. – P. 301–307.
313. The National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. VHL von Hippel-Lindau tumor suppressor [(human)]. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7428#general-protein-info>.
314. Binkovitz, L.A. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias / L.A. Binkovitz, C.D. Johnson, D.H. Stephens // *Am. J. Roentgenol.* – 1990. – Vol. 155, N 3. – P. 501–505.
315. Mikhail, M.I. Von Hippel-Lindau Syndrome / M.I. Mikhail, A.K. Singh // *StatPearls* [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/>.

316. Vezzosi, D. Diagnosis and Treatment of Insulinomas in the Adults / D. Vezzosi, A. Bennet, J.C. Maiza [et al.] // Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date. – 2011. – N 155. – P. 501–505.
317. Kim, Y.H. A case of Von Hippel-Lindau disease presented with multiple pancreatic cysts and medullary hemangioblastoma / Y.H. Kim, H.L. Jung, A. Yang [et al.] // Clin. Pediatr. Hematol. – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 67–71.
318. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Tuberous sclerosis complex. – Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=805.
319. Rout, P. Tuberous Sclerosis / P. Rout, A. Thomas // StatPearls [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538492/>.
320. Kingswood, C. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) / C. Kingswood, P. Bolton, P. Crawford [et al.] // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2016. – Vol. 20, N. 2. – P. 296–308.
321. Grilli, G. Neuroimaging features of tuberous sclerosis complex and Chiari type I malformation: A rare association / G. Grilli, A. Moffa, F. Perfetto [et al.] // J. Pediatr. Neurosci. – 2018. – Vol. 13, N 2. – 224.
322. Eledrisi, M.S. Insulinoma in a patient with tuberous sclerosis: is there an association? / M.S. Eledrisi, C.A. Stuart, M. Alshanti // Endocr. Pract. – 2002. – Vol. 8, N 2. – P. 109–112.
323. Boubaddi, N.E. Secreting insulinoma and Bourneville's tuberous sclerosis / N.E. Boubaddi, Y. Imbert, B. Tissot [et al.] // Case Reports Gastroenterol. Clin. Biol. – 1997. – Vol. 21, N 4. – 343.
324. Comninos, A.N. Frequent falls and confusion: recurrent hypoglycemia in a patient with tuberous sclerosis complex / A.N. Comninos, L. Yang, A. Abbara [et al.] // Clin. Case Rep. – 2018. – Vol. 6, N 5. – P. 904–909.
325. Gutman, A. Tuberous Sclerosis Associated with Spontaneous Hypoglycaemia / A. Gutman, M. Leffkowitz // Br. Med. J. – 1959. – Vol. 2, N 5159. – P. 1065–1068.
326. Kang, M.Y. Insulinoma and tuberous sclerosis: A possible mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway abnormality? / M.Y. Kang, J. Yeoh, A. Pondicherry [et al.] // J. Endocr. Soc. – 2017. – Vol. 1, N 9. – P. 1120–1123.
327. Kim, H. The association between tuberous sclerosis and insulinoma / H. Kim, A. Kerr, H. Morehouse // AJNR. – 1995. – Vol. 16, N 7. – P. 1543–1544.
328. Davoren, P.M. Insulinoma complicating tuberous sclerosis / P.M. Davoren, M.T. Epstein // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol. 55, N 12. – 1209.

329. Al-Saleem, T. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex / T. Al-Saleem, L.L. Wessner, B.W. Scheithauer [et al.] // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83, N 10. – P. 2208–2216.
330. Yapici, Z. Neurological aspects of tuberous sclerosis in relation to MRI/MR spectroscopy findings in children with epilepsy / Z. Yapici, N. Dörtcan, B.B. Baykan [et al.] // *Neurol. Res.* – 2007. – Vol. 29, N 5. – P. 449–454.
331. Saredo, A.T. Association of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Insulinoma in a Pediatric Patient / A.T. Saredo, A. Flores, S. Giaccaglia [et al.] // *ESPE Abstracts*. – 2019. – Vol. 92. – P1-240.
332. Regazzo, D. Silent gonadotroph pituitary neuroendocrine tumor in a patient with tuberous sclerosis complex: evaluation of a possible molecular link / D. Regazzo, M.P. Gardiman, M. Theodoropoulou [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 18-0086.
333. Hofland, J. Approach to the Patient: Insulinoma / J. Hofland, J.C. Refardt, R.A. Feelders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2024. – Vol. 109, N 4. – P. 1109–1118.
334. Ratnayake, C.B.B. Patient characteristics and clinical outcomes following initial surgical intervention for MEN1 associated pancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review and exploratory meta-analysis of the literature / C.B.B. Ratnayake, B.P. Loveday, J.A. Windsor [et al.] // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19, N 3. – P. 462–471.
335. Abboud, B. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy / B. Abboud, J. Boujaoude // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 657–665.
336. Tucker, O.N. The management of insulinoma / O.N. Tucker, P.L. Crotty, K.C. Conlon // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93, N 3. – P. 264–275.
337. Brandi, M.L. Multiple endocrine neoplasia type 1: Latest insights / M.L. Brandi, S.K. Agarwal, N.D. Perrier [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2021. – Vol. 42, N 2. – P. 133–170.
338. Юкина, М.Ю. Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы / М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина // *Альманах клинической медицины*. – 2019. – Т. 47, № 2. – С. 149–155.
339. U.S. National Library of Medicine [Electronic resource]. Multiple endocrine neoplasia. – Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/multiple-endocrine-neoplasia/#frequency>.
340. Kamilaris, C.D.C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis / C.D.C. Kamilaris, C.A. Stratakis // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 339.

341. Jyotsna, V.P. Novel MEN 1 gene findings in rare sporadic insulinoma – a case control study / V.P. Jyotsna, E. Malik, S. Birla, A. Sharma // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – Vol. 15, N 1. – 44.
342. Sakurai, A. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN consortium of Japan / A. Sakurai, M. Yamazaki, S. Suzuki [et al.] // *Endocr. J.* – 2012. – Vol. 59, N 10. – P. 859–866.
343. Kwon, E.B. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as hypoglycemia due to insulinoma / E.B. Kwon, H.R. Jeong, Y.S. Shim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2016. – Vol. 31, N 6. – P. 1003–1006.
344. Akhtar, Y. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting with concurrent insulinoma and prolactinoma in early-adolescence / Y. Akhtar, A. Verardo, J.L. Crane // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018, N 1. – 7.
345. Fabbri, H.C. Long-term follow-up of an 8-year-old boy with insulinoma as the first manifestation of a familial form of multiple endocrine neoplasia type 1 / H.C. Fabbri, M.P. Mello, F.C. [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2010. – Vol. 54, N 8. – P. 754–760.
346. Goudet, P. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines / P. Goudet, A. Dalac, M. Le Bras [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, N 4. – P. 1568–1577.
347. Vezzosi, D. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study / D. Vezzosi, C. Cardot-Bauters, N. Bouscaren [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N 3. – P. 309–319.
348. Librandi, K. Insulinoma in pediatric tuberous sclerosis complex: a case report / K. Librandi, S. Grimaldi, S. Catalano [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2023. – N 11. – 1216201.
349. Al Qahtani, M.S. Insulinoma in tuberous sclerosis: An entity not to be missed / M.S. Al Qahtani, S.A. Bojal, A.A. Alqarzaie, A.A. Alqahtani // *Saudi Med. J.* – 2021. – Vol. 42, N 3. – P. 332–337.
350. Le Berre, J.P. Seizure and Bourneville tuberous sclerosis: think about insulinoma / J.P. Le Berre, M. Bey Boeglin, V. Duverger [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 179–180.
351. Piskinpasa, H. Is there a relationship between tuberous sclerosis complex and insulinoma? / H. Piskinpasa, S.C. Dogansen, D. Metin [et al.] // *Acta Endocrinol. (Buchar).* – 2022. – Vol. 18, N 3. – P. 350–354.
352. Davidson, S.I. A Case of tuberous sclerosis with hypoglycemia attacks / S.I. Davidson // *Dapim Refuim.* – 1960. – N 19. – P. 70–73.
353. Simon, J. Hypoglycémie chez une patiente atteinte de sclérose tubéreuse de Bourneville / J. Simon, J. Pitre, Y. Chapuis [et al.] // *Revue de Méd. Interne.* – 1995. – N 17. – 172.

354. Pavelic, K. Molecular genetics of malignant insulinoma / K. Pavelic, R. Hrascan, S. Kapitanovic [et al.] // *Anticancer Res.* – 1996 – Vol. 16, N 4A. – P. 1707–1717.
355. Hrascan, R. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas / R. Hrascan, N. Pecina-Slaus, T.N. Martić [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20, N 8. – P. 1015–1022.
356. Gremer, L. Germline KRAS mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders / L. Gremer, T. Merbitz-Zahradnik, R. Dvorsky [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 33–43.
357. Duerr, E.M. Molecular genetics of neuroendocrine tumors / E.M. Duerr, D.C. Chung // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 1–14.
358. The National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. KRAS proto-oncogene, GTPase [Homo sapiens (human)]. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3845#general-protein-info>.
359. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Noonan syndrome. – Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/648>.
360. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Costello syndrome. – Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3071.
361. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Cardiofaciocutaneous syndrome. – Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1340.
362. Wang, H. Insights into beta cell regeneration for diabetes via integration of molecular landscapes in human insulinomas / H. Wang, A. Bender, P. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8, N 1. – 767.
363. Irshad, K. T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients / K. Irshad, V.P. Jyotsna, S. Agarwal [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2017. – Vol. 49, N 6. – P. 452–456.
364. Cao, Y. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1 / Y. Cao, Z. Gao, L. Li [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4, N 1. – 2810.
365. Cromer, M.K. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas / M.K. Cromer, M. Choi, C. Nelson-Williams [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2015. – Vol. 112, N 13. – P. 4062–4067.
366. Liu, J. Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target / J. Liu, J.X. Shen, H.T. Wu [et al.] // *Discov. Med.* – 2018. – Vol. 25, N 139. – P. 211–223.
367. Stegh, A. CSIG-21. IDH3 promotes glioblastoma growth through regulation of one carbon metabolism / A. Stegh // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19, S6. – vi54.

368. Liu, C.H. Inhibition of uncoupling protein 2 enhances the radiosensitivity of cervical cancer cells by promoting the production of reactive oxygen species / C.H. Liu, Z.H. Huang, X.Y. Dong [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2020. – Vol. 2020, S6. – P. 1–13.
369. González-Barroso, M.M. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion / M.M. González-Barroso, I. Giurgea, F. Bouillaud [et al.] // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3, N 12. – e3850.
370. Santos-Cortez, R.L.P. Adenylate cyclase 1 (ADCY1) mutations cause recessive hearing impairment in humans and defects in hair cell function and hearing in zebrafish / R.L.P. Santos-Cortez, K. Lee, A.P. Giese [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23, N 12. – P. 3289–3298.
371. Pippucci, T. A novel null homozygous mutation confirms CACNA2D2 as a gene mutated in epileptic encephalopathy / T. Pippucci, A. Parmeggiani, F. Palombo [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 12. – e82154.
372. Bartsch, D.K. Low frequency of p16(INK4a) alterations in insulinomas / D.K. Bartsch, M. Kersting, A. Wild [et al.] // *Digestion.* – 2000. – Vol. 62, N 2–3. – P. 171–177.
373. Lubomierski, N. Tumor suppressor genes in the 9p21 gene cluster are selective targets of inactivation in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors / N. Lubomierski, M. Kersting, T. Bert [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, N 15. – P. 5905–5910.
374. Jouenne, F. Germline CDKN2A/P16INK4A mutations contribute to genetic determinism of sarcoma / F. Jouenne, I.C. de Beauchene, E. Bollaert [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2017. – Vol. 54, N 9. – P. 607–612.
375. Jiao, Y. Regulation of tumor suppressor gene CDKN2A and encoded p16-INK4a protein by covalent modifications / Y. Jiao, Y. Feng, X. Wang [et al.] // *Biochemistry.* – 2018. – Vol. 83, N 11. – P. 1289–1298.
376. Borg, A. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families / A. Borg, T. Sandberg, K. Nilsson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, N 15. – P. 1260–1266.
377. Bartsch, D.K. CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer / D.K. Bartsch, M. Sina-Frey, S. Lang [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236, N 6. – P. 730–737.
378. Chan, S.H. Germline hemizygous deletion of CDKN2A–CDKN2B locus in a patient presenting with Li–Fraumeni syndrome / S.H. Chan, W.K. Lim, S.T. Michalski [et al.] // *NPJ Genom Med.* – 2016. – Vol. 1. – 16015.
379. Mei, M. Clinical implications of microsatellite instability and MLH1 gene inactivation in sporadic insulinomas / M. Mei, D. Deng, T.H. Liu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 9. – P. 3448–3457.

380. Momma, T. MLH1 germline mutation associated with Lynch syndrome in a family followed for more than 45 years / T. Momma, K. Gonda, Y. Akama [et al.] // BMC Med. Genet. – 2019. – Vol. 20, N 1. – 67.
381. Harkness, E.F. Lynch syndrome caused by MLH1 mutations is associated with an increased risk of breast cancer: a cohort study / E.F. Harkness, E. Barrow, K. Newton [et al.] // J. Med. Genet. – 2015. – Vol. 52, N 8. – P. 553–556.
382. Меликян, М.А. Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей. Клинические рекомендации / М.А. Меликян, Д.Н. Губаева, А.В. Болмасова [и др.]. – М., 2021.
383. McGlacken-Byrne, S.M. Clinical and genetic heterogeneity of HNF4A/HNF1A mutations in a multicentre paediatric cohort with hyperinsulinaemic hypoglycaemia / S.M. McGlacken-Byrne, J.K. Mohammad, N. Conlon [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2022. – Vol. 186, N 4. – P. 417–427.
384. Casertano, A. An Overview of Hypoglycemia in Children Including a Comprehensive Practical Diagnostic Flowchart for Clinical Use / A. Casertano, A. Rossi, S. Fecarotta [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 2. – 684011.
385. Pinney, S.E. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations / S.E. Pinney, C. MacMullen, S. Becker [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118, N 8. – P. 2877–2886.
386. Babiker, O. Protein-induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a homozygous HADH mutation in three siblings of a Saudi family / O. Babiker, S.E. Flanagan, S. Ellard [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 28, N 9–10. – P. 1073–1077.
387. Ferrara, C.T. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2 / C.T. Ferrara, K.E. Boodhansingh, E. Paradies [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, N 3. – P. 942–949.
388. Otonkoski, T. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release / T. Otonkoski, N. Kaminen, J. Ustinov [et al.] // Diabetes. – 2003. – Vol. 52, N 1. – P. 199–204.
389. Schoser, B. Clinicopathological analysis of the homozygous p.W1327X AGL mutation in glycogen storage disease type 3 / B. Schoser, D. Gläser, J. Müller-Höcker // Am. J. Med. Genet. Part A. – 2008. – Vol. 146, N 22. – P. 2911–2915.
390. Feillet, F. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias / F. Feillet, G. Steinmann, C. Vianey-Saban [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 1594–1597.

391. Grünert, S.C. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency / S.C. Grünert // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2014. – Vol. 9. – 117.
392. Bischof, F. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy / F. Bischof, T. Nägele, R.J.A. Wanders [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 56, N 5. – P. 727–730.
393. Morales-Alvarez, M.C. Fructosuria and recurrent hypoglycemia in a patient with a novel c . 1693T > A variant in the 3 ' untranslated region of the aldolase B gene / M.C. Morales-Alvarez, M.L. Ricardo-Silgado, H.N. Lemus [et al.] // *SAGE Open Medical Case Reports.* – 2019. – Vol. 7. – 2050313X18823098.
394. Yasawy, M.I. Adult hereditary fructose intolerance / M.I. Yasawy, U.R. Folsch, W.E. Schmidt // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 19. – P. 2412–2413.
395. Deutsch, M. Severe rhabdomyolysis with hypoglycemia in an adult patient with carnitine palmitoyltransferase II deficiency / M. Deutsch, D. Vassilopoulos, N. Sevastos, A. Papadimitriou // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 289–291.
396. Sparks, S.E. PMM2-CDG (CDG1a) / S.E. Sparks, D.M. Krasnewich // *GeneReviews* [Electronic resource] / R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan [et al.], editors. – Seattle: University of Washington, 1993–2017. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1110/>.
397. De la Morena-Barrio, M.E. MPI-CDG with transient hypoglycosylation and antithrombin deficiency / M.E. de la Morena-Barrio, E. Wypasek, D. Owczarek [et al.] // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104, N 2. – P. e79–e82.
398. Tegtmeier, L.C. Multiple Phenotypes in Phosphoglucomutase 1 Deficiency / L.C. Tegtmeier, S. Rust, M. van Scherpenzeel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, N 6. – P. 533–542.
399. Voermans, N.C. PGM1 deficiency: Substrate use during exercise and effect of treatment with galactose / N.C. Voermans, N. Preisler, K.L. Madsen [et al.] // *Neuromuscul. Disord.* – 2017. – Vol. 27, N 4. – P. 370–376.
400. Douillard, C. Rare causes of hypoglycemia in adults / C. Douillard, A. Jannin, M.C. Vantyghem // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2020. – Vol. 81, N 2–3. – P. 110–117.
401. Yau, D. Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF1A / D. Yau, K. Colclough, A. Natarajan [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2020. – Vol. 63, N 6. – 103928.
402. Tran, C. Hyperinsulinemic hypoglycemia: think of hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome caused by mutations in the GLUD1 gene / C. Tran, V. Konstantopoulou, M. Mecjia [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 28, N 7–8. – P. 873–876.
403. Kapoor, R.R. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations / R.R. Kapoor, J. Locke, K. Colclough [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 1659–1663.

404. Stanescu, D.E. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A / D.E. Stanescu, N. Hughes, B. Kaplan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, N 10. – P. E2026–E2030.
405. Ryder, B. A Novel Truncating FLAD1 Variant, Causing Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD) in an 8-Year-Old Boy / B. Ryder, M. Tolomeo, Z. Nochi [et al.] // JIMD Rep. – 2019. – Vol. 45. – P. 37–44.
406. Al Shamsi, B. Hypoketotic hypoglycemia without neuromuscular complications in patients with SLC25A32 deficiency / B. Al Shamsi, F. Al Murshedi, A. Al Habsi, K. Al-Thihli [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2022. – Vol. 30, N 8. – P. 976–979.
407. Ho, G. Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B / G. Ho, A. Yonezawa, S. Masuda [et al.] // Hum. Mutat. – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. E1976–E1984.
408. GeneCards: The human gene database [Electronic resource]. SLC52A1 Gene – Solute Carrier Family 52 Member 1. – Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC52A1>
409. ClinVar Miner [Electronic resource]. Variants in gene SLC52A2. – Available from: <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-mondocondition/20678/gene/SLC52A2>.
410. Yoshimatsu, H. Disruption of Slc52a3 gene causes neonatal lethality with riboflavin deficiency in mice / H. Yoshimatsu, A. Yonezawa, K. Yamanishi [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 27557.
411. Collins, S.A. Neonatal hypoglycemia and the CPT1A P479L variant in term newborns: A retrospective cohort study of Inuit newborns from Kivalliq Nunavut / S.A. Collins, G.E. Hildes-Ripstein, J.R. Thompson [et al.] // Paediatr. Child Health. – 2020. – Vol. 26, N 4. – P. 218–227.
412. Sun, L. Congenital disorder of glycosylation id presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia / L. Sun, E.A. Eklund, W.K. Chung [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 7. – P. 4371–4375.
413. Alfarsi, A. The phenotypic spectrum of dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency in Saudi Arabia / A. Alfarsi, M. Alfadhel, S. Alameer [et al.] // Mol. Genet. Metab. Rep. – 2021. – Vol. 29. – P. 100817.
414. Zamanfar, D. A case of 3-hydroxy-3-methyl glutaric CoA lyase deficiency in north of Iran descent / D. Zamanfar, S. Abbas, H. Morteza // International journal of medical investigation. – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 140–142.

415. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Hereditary fructose intolerance. – Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=469.
416. Sozaeva, L.S. Mild Congenital Hyperinsulinism Caused by Mutation in Human Glucokinase Gene / L.S. Sozaeva, S.K. Ismailova, I.Y. Chernyak [et al.] // JCEM Case Rep. – 2024. – Vol. 2, N 12. – pae226.
417. MedlinePlus Genetics [Electronic resource]. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency. – Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-i-deficiency>.
418. Wajner, M. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies / M. Wajner, A.U. Amaral // Biosci. Rep. – 2016. – Vol. 36. – e00281.
419. Donato, S.D. Disorders of Lipid Metabolism / S.D. Donato, F. Taroni // Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease / R.N. Rosenberg, J.M. Pascual, editors. – 5th edition. – Academic Press, 2015. – P. 559–576.
420. Deschauer, M. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency [Electronic resource] / M. Deschauer // S.L. Lewis, MedLink Neurology. – San Diego: MedLink, LLC, 2017. – Available from: https://www.medlink.com/article/carnitine_palmitoyltransferase_ii_deficiency.
421. Mayorandan, S. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy / S. Mayorandan, U. Meyer, H. Hartmann, A.M. Das [et al.] // Orphanet J. Rare Dis . – 2014. – Vol. 9. – 196.
422. Zimmermann, A. A Novel Nonsense Mutation of the AGL Gene in a Romanian Patient with Glycogen Storage Disease Type IIIa / A. Zimmermann, H. Rossmann, S. Bucerzan, P. Grigorescu-Sido // Case Reports in Genetics. – 2016. – Vol. 2016. – 8154910.
423. Angelini, C. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / C. Angelini // Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach. – Springer, 2014. – P. 279–284.
424. Chongyang, C. Hereditary Severe Insulin-resistance Syndrome and Acanthosis Nigricans Caused by Novel Mutations in the INSR Gene / C. Chongyang, Z. Yangting, L. Kai [et al.] // Preprint / J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2024.
425. Puisac, B. HMG–CoA Lyase Deficiency [Electronic resource] / B. Puisac, M. Arnedo, M. Concepcion [et al.] // Advances in the Study of Genetic Disorders / K. Ikehara, editor. – InTech, 2011. – Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-the-study-of-genetic-disorders/hmg-coa-lyase-deficiency>.
426. Yalçinkaya, C. MRI and MRS in HMG-CoA lyase deficiency / C. Yalçinkaya, A. Dinçer, E. Gündüz [et al.] // Pediatr. Neurol. – 1999. – Vol. 20, N 5. – P. 375–380.

427. Hegde, V.S. Hereditary Fructose Intolerance / V.S. Hegde, T. Sharman // StatPearls [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559102/#article-22816.s1>
428. Testai, F.D. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders / F.D. Testai, P.B. Gorelick // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67, N 2. – P. 148–153.
429. Dernoncourt, A. Myogenic Disease and Metabolic Acidosis: Consider Multiple Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency / A. Dernoncourt, J. Bouchereau, C. Acquaviva-Bourdain [et al.] // Case Rep. Crit. Care. – 2019. – Vol. 2019. – 1598213.
430. Naher, N. Carnitine Palmitoyl Transferase Type 1 Deficiency in Fatty acid oxidation disorder: A Case report / N. Naher, N. Ln, S. Sultana [et al.] // J. Shaheed Suhrawardy Med. Coll. – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 38–40.
431. Fontaine, M. Metabolic studies in a patient with severe carnitine palmitoyltransferase type II deficiency / M. Fontaine, G. Briand, C. Largilliere [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 1998. – Vol. 273. – P. 161–170.
432. Bennett, M.J. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency / M.J. Bennett, A.B. Santani // GeneReviews® [Electronic resource] / M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon [et al.], editors. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2020.
433. Sakakibara, A. Diagnosis of congenital hyperinsulinism: Biochemical profiles during hypoglycemia / A. Sakakibara, Y. Hashimoto, R. Kawakita [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2018. – Vol. 19, N 2. – P. 259–264.
434. MedlinePlus [Electronic resource]. Congenital hyperinsulinism. – Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/congenital-hyperinsulinism/#frequency>.
435. MedlinePlus [Electronic resource]. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency. – Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/carnitine-palmitoyltransferase-ii-deficiency/#inheritance>.
436. Kishnani, P.S. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines / P.S. Kishnani, S.L. Austin, P. Arn [et al.] // Genet. Med. – 2010. – Vol. 12, N 7. – P. 446–463.
437. Orphanet: The portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. – Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=26791.
438. Udhayabanu, T. Riboflavin Responsive Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases / T. Udhayabanu, A. Manole, M. Rajeshwari [et al.] // J. Clin. Med. – 2017. – Vol. 6, N 5. – 52.

439. Schiff, M. SLC25A32 Mutations and Riboflavin-Responsive Exercise Intolerance / M. Schiff, A. Veauville-Merllié, C.H. Su [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374, N 8. – P. 795–797.
440. Izumi, R. A Case of Late Onset Riboflavin-responsive Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Manifesting as Recurrent Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure / R. Izumi, N. Suzuki, M. Nagata [et al.] // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50, N 21. – P. 2663–2668.
441. Hacıhamdioğlu, B. Glycogen storage disease type 0 due to a novel frameshift mutation in glycogen synthase 2 (GYS2) gene in a child presenting with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia / B. Hacıhamdioğlu, G. Özgürhan, B. Çaran [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 60, N 5. – P. 581–583.
442. Aydemir, Y. Evaluation of central nervous system in patients with glycogen storage disease type 1a / Y. Aydemir, F. Gürakan, İ.N.S. Temizel [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 58, N 1. – P. 12–18.
443. Gupta, Basuray R. Neonatal Hypoglycemia / R. Gupta Basuray, A. Painter, S.B. Thakrar [et al.] // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2025. – Vol. 72, N 4. – P. 597–604.
444. Morris, A.A.M. Disorders of Ketogenesis and Ketolysis / A.A.M. Morris // *Inborn Metabolic Diseases.* – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. – P. 217–222.
445. Kishnani, P.S. Defects in Metabolism of Carbohydrates / P.S. Kishnani, Y.T. Chen // Kliegman, R. Nelson Textbook of Pediatrics / R. Kliegman, B. Stanton, St.J. Geme, N. Schor – 20th edition. – Elsevier, 2015. – P. 715–737.
446. Baker, P. Hereditary Fructose Intolerance / P. Baker, L. Ayres, S. Gaughan [et al.] // *GeneReviews [Electronic resource]* / R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan [et al.], eds. – Seattle: University of Washington, 1993–2017.
447. Меликян, М.А. Врожденный гиперинсулинизм: Пособие для врачей / М.А. Меликян, М.А. Карева. – М.: Практика, 2015. – 24 с.
448. Меликян, М.А. Врожденный гиперинсулинизм / М.А. Меликян // *Проблемы эндокринологии.* – 2010. – Т. 56, № 6. – С. 41–47.
449. Gilis-Januszevska, A. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia in adults – a spotlight on its genetics / A. Gilis-Januszevska, J. Piątkowski, A. Skalniak [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2015. – Vol. 66, N 4. – P. 344–354.
450. Banerjee, I. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia / I. Banerjee, M. Salomon-Estebanez, P. Shah [et al.] // *Diabet. Med.* – 2019. – Vol. 36, N 1. – P. 9–21.
451. Petraitienė, I. Congenital hyperinsulinism / I. Petraitienė, G. Barauskas, A. Gulbinas [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2014. – Vol. 50, N 3. – P. 190–195.

452. Тихонович, Ю.В. Дефицит фруктозо-1,6-бифосфатазы: описание первого генетически подтвержденного случая в России / Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петряйкина, И.Г. Рыбкина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 96–99.
453. Altassan, R. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): Diagnosis, follow-up, and management / R. Altassan, S. Radenkovic, A.C. Edmondson [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2021. – Vol. 44, N 1. – P. 148–163.
454. Loewenthal, N. Phosphoglucomutase-1 deficiency: Intrafamilial clinical variability and common secondary adrenal insufficiency / N. Loewenthal, A. Haim, R. Parvari, E. HersHKovitz // Am. J. Med. Genet A. – 2015. – Vol. 167A, N 12. – P. 3139–3143.
455. Quinonez, S.C. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency / S.C. Quinonez, J.G. Thoene // GeneReviews [Electronic resource] / M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon [et al.], editors. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2022.
456. Orphanet: the portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. Pyruvate dehydrogenase E3 deficiency. – Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=5520&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=5520&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DIHYDROLIPOAMIDE-DEHYDROGENASE-DEFICIENCY&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pyruvate-dehydrogenase-E3-deficiency&title=Pyruvate%20dehydrogenase%20E3%20deficiency&search=Disease_Search_Simple).
457. Adam, M.P. Dihydrolipoamide Dehydrogenase Deficiency / M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa [et al.] // GeneReviews [Electronic resource]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2024.
458. Dasari, A. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3, N 10. – P. 1335–1342.
459. Franchina, M. Biochemical Markers for Neuroendocrine Tumors: Traditional Circulating Markers and Recent Development-A Comprehensive Review / M. Franchina, F. Cavalcoli, O. Falco [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, N 12. – 1289.
460. Юкина, М.Ю. Перспективные иммуногистохимические и циркулирующие маркеры инсулиномы / М.Ю. Юкина, Л.С. Селиванова, Н.Ф. Нуралиева [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 14–21.
461. Oberg, K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours / K. Oberg // Endocr. Relat. Cancer. – 2011. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. S17–S25.

462. Tseng, X.M. Low accuracy of chromogranin A for diagnosing early-stage pancreatic neuroendocrine tumors / X.M. Tseng, T.Y. Cheng, T.B. Chen [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15, N 6. – P. 8951–8958.
463. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/610_1.
464. Ardill, J.E.S. Circulaing biomarkers in neuroendocrine tumors of the enteropancreatic tract: application to diagnosis, monitoring disease, and as prognostic indicators / J.E.S. Ardill, T.M. O'Dorisio // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* – 2010. – Vol. 39, N 4. – P. 777–790.
465. Bech, P. Elevated cocaine- and amphetamine-regulated transcript immunoreactivity in the circulation of patients with neuroendocrine malignancy / P. Bech, V. Winstanley, K.G. Murphy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1246–1253.
466. Tümer, N. An overview of neuroendocrine tumour markers / N. Tümer, B. Genel, B. Bakış [et al.] // *Turkish journal of endocrinology and metabolism.* – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 132–136.
467. Isgrò, M.A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects / M.A. Isgrò, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P. 125–143.
468. DeLellis, R.A. Chapter 10 – Immunohistology of endocrine tumors / R.A. DeLellis, S.J. Shin, O.D. Treaba // *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* / D.J. Dabbs, editor. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. – P. 291–339.
469. Jensen, P.B. The hypothalamic satiety peptide CART is expressed in anorectic and non-anorectic pancreatic islet tumors and in the normal islet of Langerhans / P.B. Jensen, P. Kristensen, J.T. Clausen [et al.] // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 447, N 2–3. – P. 139–143.
470. Sathanoori, R. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) protects beta cells against glucotoxicity and increases cell / R. Sathanoori, D. Erlinge, N. Wierup // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol 288, N 5. – P. 3208–3218.
471. Wierup, N. CART is a novel islet regulatory peptide / N. Wierup, F. Sundler // *Peptides.* – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 2031–2036.
472. Юкина, М.Ю. Поиск новых иммуногистохимических и циркулирующих маркеров инсулиномы / М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Л.С. Урусова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2024. Т. 70, № 6. – С. 15–26.
473. Bargsten, G. Cytological and immunocytochemical characterization of the insulin secreting insulinoma cell line RINm5F / G. Bargsten // *Arch. Histol. Cytol.* – 2004. – Vol. 67, N 1. – P. 79–94.
474. Stridsberg, M. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with

- carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours / M. Stridsberg, K. Oberg, Q. Li [et al.] // *J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 144, N 1. – P. 49–59.
475. Jakobsen, A.M. NESP55, a novel chromogranin-like peptide, is expressed in endocrine tumours of the pancreas and adrenal medulla but not in ileal carcinoids / A.M. Jakobsen, H. Ahlman, L. Ko // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 88, N 11. – P. 1746–1754.
476. Юкина, М.Ю. Гипогликемический синдром (инсулинома): топическая, патоморфологическая и генетическая диагностика, лечение. Обзор литературы (часть 2) / М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 346–355.
477. Korner, M. Specific biology of neuroendocrine tumors: peptide receptors as molecular targets / M. Korner // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 30, N 1. – P. 19–31.
478. Waser, B. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas / B. Waser, A. Blank, E Karamitopoulou [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28, N 3. – P. 391–402.
479. Peschke, E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon / E. Peschke, I. Bähr, E. Mühlbauer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, N 4. – P. 6981–7015.
480. Mühlbauer, E. Melatonin influences insulin secretion primarily via MT(1) receptors in rat insulinoma cells (INS-1) and mouse pancreatic islets / E. Mühlbauer, E. Albrecht, I. Bazwinsky-Wutschke, E. Peschke // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 446–459.
481. Li, Y. Melatonin exerts an inhibitory effect on insulin gene transcription via MTNR1B and the downstream Raf-1/ERK signaling pathway / Y. Li, H. Wu, N. Liu [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 41, N 2. – P. 955–961.
482. Johnston, J.D. Rhythmic melatonin secretion does not correlate with the expression of arylalkylamine N-acetyltransferase, inducible cyclic amp early repressor, period1 or cryptochrome1 mRNA in the sheep pineal / J.D. Johnston, R. Bashforth, A. Diack [et al.] // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 124, N 4. – P. 789–795.
483. Taieb, D. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging / D. Taieb, P. Legmann, F. Prat [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 185–190.
484. Ветшева, Н.Н. Инструментальная диагностика солидных опухолей поджелудочной железы : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.13 / Ветшева Наталья Николаевна. – М., 2017. – 198 с.

485. Sofuni, A. Real-time virtual sonography visualization and its clinical application in biliopancreatic disease / A. Sofuni, T. Itoi, F. Itokawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, N 42. – P. 7419–7425.
486. McAuley, G. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas / G. McAuley, H. Delaney, J. Colville [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60, N 10. – P. 1039–1050.
487. D'Onofrio, M. Ultrasound-guided percutaneous procedures in pancreatic diseases: new techniques and applications / M. D'Onofrio, A. Beleù, R. de Robertis [et al.] // *Eur. Radiol. Exp.* – 2019. – Vol. 3, N 1. – 2.
488. Егоров, А.В. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы / А.В. Егоров, Г.Х. Мусаев, Е.В. Фоминых [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 21–27.
489. European Society of Radiology (ESR). Abdominal applications of ultrasound fusion imaging technique: liver, kidney, and pancreas // *Insights Imaging.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – 6.
490. Кармазановский, Г.Г. Лучевая диагностика инсулином и незидиобластома при синдроме органического гиперинсулинизма / Г.Г. Кармазановский, Н.Н. Ветшева, Н.А. Карельская [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2016. – № 3. – С. 53–60.
491. Zimmer, T. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas / T. Zimmer, U. Stölzel, M. Bäder [et al.] // *Gut.* – 1996. – Vol. 39, N 4. – P. 562–568.
492. Дедов, И.И. Современные методы топической диагностики инсулином / И.И. Дедов, А.А. Кривко, О.В. Ремизов [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 4–8.
493. Хацимова, Л.С. Инсулинома: диагностические подходы и врачебная тактика / Л.С. Хацимова, Т.Л. Каронова, У.А. Цой [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 212–218.
494. Hermessi, H. Multimodal Medical Image Fusion Review: Theoretical Background and Recent Advances / H. Hermessi, O. Mourali, E. Zagrouba // *Signal Processing.* – 2021. – Vol. 183. – 108036.
495. Ewertsen, C. Real-Time Image Fusion Involving Diagnostic Ultrasound / C. Ewertsen, A. Săftoiu, L.G. Gruionu [et al.] // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200, N 3. – P. W249–W255.
496. Stoll, J. Ultrasound fusion imaging / J. Stoll // *Perspectives in Medicine.* – 2012. – Vol. 1. – P. 80–81.

497. Obstein, K.L. Image Registered Gastroscopic Ultrasound (IRGUS) in human subjects: a pilot study to assess feasibility / K.L. Obstein, R.S.J. Estépar, J. Jayender [et al.] // Endoscopy. – 2011. – Vol. 43, N 5. – P. 394–399.
498. Tirupal, T. Multimodal Medical Image Fusion Techniques – A Review / T. Tirupal, C.B. Mohan, S.S. Kumar // Current Signal Transduction Therapy. – 2021. – Vol. 16, N 2. – P. 142–163.
499. Тухбатуллин, М.Г. Fusion технологии в многопрофильной клинике / М.Г. Тухбатуллин // Практическая медицина. – 2018. – № 1. – С. 65–68.
500. Капустин, В.В. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (Fusion) в диагностике рака предстательной железы / В.В. Капустин, В.И. Широкард, А.И. Громов [и др.] // Онкоурология. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 32–36.
501. Кельн, А.А. Fusion-биопсия предстательной железы у пациентов с ранее отрицательной биопсией в анамнезе / А.А. Кельн, А.В. Зырянов, А.С. Суриков [и др.] // Вестник урологии. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 39–46.
502. Kloth, C. Ultrasound 2020 – Diagnostics & Therapy: On the Way to Multimodal Ultrasound: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), Microvascular Doppler Techniques, Fusion Imaging, Sonoelastography, Interventional Sonography / C. Kloth, W. Kratzer, J. Schmidberger [et al.] // Rofo. – 2021. – Vol. 193, N 1. – P. 23–32.
503. Gruionu, L.G. A novel fusion imaging system for endoscopic ultrasound / L.G. Gruionu, A. Saftoiu, G. Gruionu // Endosc. Ultrasound. – 2016. – Vol. 5, N 1. – P. 35–42.
504. Samsung Medison [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.medison.ru/tn/s-fusion.htm#:~:text=%D0%A1%D1%83%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%BC%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B8%D0%BC%D1%83%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D0%BC%20%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8%20S%2DFusion%20\(%D0%B2,%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F%20%D0%B2%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%B0%20%D0%BF%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0](https://www.medison.ru/tn/s-fusion.htm#:~:text=%D0%A1%D1%83%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%BC%20%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%B8%D0%BC%D1%83%D1%89%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%D0%BC%20%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8%20S%2DFusion%20(%D0%B2,%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BC%D1%8F%20%D0%B2%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%B2%D1%8B%D0%B4%D0%BE%D1%85%D0%B0%20%D0%BF%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0)
505. Гажонова, В.Е. Технологии Fusion при исследовании мышечно-скелетной системы / В.Е. Гажонова, В.П. Абельцев, М.В. Емельяненко, М.П. Онищенко // Медицинская визуализация. – 2016. – № 4. – С. 109–118.
506. Ветшева, Н.Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты / Н.Н. Ветшева, Е.П. Фисенко, Ю.А. Степанова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2016. – № 4. – С. 132–140.

507. D'Onofrio, M. Contrast-enhanced ultrasonographic detection of small pancreatic insulinoma / M. D'Onofrio, G. Mansueto, S. Vasori [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2003. – Vol. 22, N 4. – P. 413–417.
508. Kasono, K. Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography Improves the Preoperative Localization of Insulinomas / K. Kasono, T. Hyodo, Y. Suminaga [et al.] // Endocr. J. – 2002. – Vol. 49, N 4. – P. 517–522.
509. Qin, S. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound: A better choice to guide EUS-FNI for insulinoma / S. Qin, Y. Liu, J. Chen, H. Jiang // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 42, N 5. – P. e92–e94.
510. Braden, B. B-mode and contrast-enhancement characteristics of small nonincidental neuroendocrine pancreatic tumors / B. Braden, C. Jenssen, M. D'Onofrio [et al.] // Endosc. Ultrasound. – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 49–54.
511. Choi, D.H. Insulinoma Localized by Contrast Enhanced Endoscopic Ultrasound Which Was Not Detected by Multiple Phase Abdominal Computed Tomography / D.H. Choi, H.J. Choi, H.K. Kim [et al.] // Clin. Ultrasound. – 2016. – Vol. 1, N 2. – P. 115–119.
512. Tong, T. Deep learning radiomics based on contrast-enhanced ultrasound images for assisted diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis / T. Tong, J. Gu, D. Xu [et al.] // BMC Med. – 2022. – Vol. 20, N 1. – P. 74.
513. Inan, N. Unusual magnetic resonance image of an insulinoma with extensive desmoplastic reaction / N. Inan, A. Arslan, G. Akansel [et al.] // JOP. – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 61–66.
514. Druce, M.R. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization / M.R. Druce, V.M. Muthuppalaniappan, B. O'Leary [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162, N 5. – P. 971–978.
515. 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.
516. Zhu, L. Insulinoma Detection With MDCT: Is There a Role for Whole-Pancreas Perfusion? / L. Zhu, H. Xue, H. Sun [et al.] // AJR. Am. J. Roentgenol. – 2017. – Vol. 208, N 2. – P. 306–314.
517. Lin, X.Z. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma – Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT / X.Z. Lin, Z.Y. Wu, R. Tao [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2012. – Vol. 81, N 10. – P. 2487–2494.

518. Fu, J. Comparison of angio-CT versus multidetector CT in the detection and location for insulinomas / J. Fu, J. Zhang, Y. Wang [et al.] // Clin. Radiol. – 2020. – Vol. 75, N 10. – 796.e11-796.e16.
519. Fu, J. The Value of Hybrid Angio-CT in Preoperative Detection and Localization of Insulinomas: A Single-Center Retrospective Study / J. Fu, F. Liu, K. Yuan [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2018. – Vol. 41, N 4. – P. 633–638.
520. Song, P. Value of multi-detector computed tomography during intra-arterial infusion of contrast medium for locating insulinomas / P. Song, J.Y. Yan, Y. Wang, X. Li [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2020. – Vol. 48, N 3. – 300060519889432.
521. Yang, Y. Diagnostic performance of noninvasive imaging modalities for localization of insulinoma: A meta-analysis / Y. Yang, J. Shi, J. Zhu // Eur. J. Radiol. – 2021. – Vol. 145. – 110016.
522. Guettier, J.M. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience / J.M. Guettier, A. Kam, R. Chang [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, N 4. – P. 1074–1080.
523. Daneshvar, K. Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma / K. Daneshvar, L. Grenacher, A. Mehrabi [et al.] // Pancreatology. – 2011. – Vol. 11, N 5. – P. 487–494.
524. Krieger, A.G. Organic hyperinsulinism: radiological diagnostics and surgical treatment / A.G. Krieger, A.V. Smirnov, S.V. Berelavichus [et al.] // Khirurgiia. – 2106., N 6. – P. 14–29.
525. Antwi, K. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study / K. Antwi, M. Fani, T. Heye [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2018. – Vol. 45, N 13. – P. 2318–2327.
526. Zhu, L. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection / L. Zhu, H. Xue, Z. Sun [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 2017. – Vol. 46, N 6. – P. 1648–1655.
527. He, M. Prospective Comparison of Reduced Field-of-View (rFOV) and Full FOV (fFOV) Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Assessment of Insulinoma: Image Quality and Lesion Detection / M. He, J. Xu, Z. Sun [et al.] // Acad. Radiol. – 2020. – Vol. 27, N 11. – P. 1572–1579.
528. Chen, L.J. Diagnosis value preoperative localization of insulinoma by diffusion-weighted imaging: A pilot study / L.J. Chen, Y.D. Han, M. Zhang // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, N 49. – e23048.

529. Owen, N.J. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours / N.J. Owen, S.A.A. Sohaib, P.D. Peppercorn [et al.] // Br. J. Radiol. – 2001. – Vol. 74, N 886. – P. 968–973.
530. Thoeni, R.F. Detection of Small, Functional Islet Cell Tumors in the Pancreas: Selection of MR Imaging Sequences for Optimal Sensitivity / R.F. Thoeni, U.G. Mueller-Lisse, R. Chan [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol. 214, N 2. – P. 483–490.
531. Padhani, A.R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations / A.R. Padhani, G. Liu, D.M. Koh [et al.] // Neoplasia. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 102–125.
532. Китаев, С.В. Принципы визуализации диффузионного тензора и его применение в неврологии / С.В. Китаев, Т.А. Попова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 48–54.
533. Zong, R.L. Diagnostic Performance of Apparent Diffusion Coefficient for Prediction of Grading of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis / R.L. Zong, L. Geng, X. Wang, D. Xie // Pancreas. – 2019. – Vol. 48, N 2. – P. 151–160.
534. Shi, Z. Homogenously isoattenuating insulinoma on biphasic contrast-enhanced computed tomography: Little benefits of diffusion-weighted imaging for lesion detection / Z. Shi, X. Li, R. You [et al.] // Oncol. Lett. – 2018. – Vol. 16, N 3. – P. 3117–3125.
535. Matondanga, S. Atypical CT and MR imaging of insulinoma: A case report / S. Matondanga, B.M. Suwitaa, T. Budiantoa, E. Krisnuhonib // J. Clin. Transl. Endocrinol. Case Reports. – 2021. – Vol. 19, N 6. – 100075.
536. Andreassen, M. Surgical Management, Preoperative Tumor Localization, and Histopathology of 80 Patients Operated on for Insulinoma / M. Andreassen, E. Ilett, D. Wiese [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 104, N 12. – P. 6129–6138.
537. Angeli, E. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: a comparison with dynamic CT and angiography / E. Angeli, A. Vanzulli, M. Castrucci [et al.] // Abdom. Imaging. – 1997. – Vol. 22, N 3. – P. 295–303.
538. Rogoza, O. Role of Somatostatin Signalling in Neuroendocrine Tumours / O. Rogoza, K. Megnis, M. Kudrjavceva [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, N 3. – 1447.
539. Siddiqui, M. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia / M. Siddiqui, A. Vora, S. Ali [et al.] // J. Endocr. Soc. – 2020. Vol. 5, N 1. – bvaa171.
540. Van Schaik, E. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy / E. van Schaik, E.I. van Vliet, R.A. Feelders [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 11. – P. 3381–3389.

541. Vezzosi, D. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies / D. Vezzosi, A. Bennet, P. Rochaix [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152, N 5. – P. 757–67.
542. Hu, Y. Role of Somatostatin Receptor in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Development, Diagnosis, and Therapy / Y. Hu, Z. Ye, F. Wang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – 679000.
543. Virgolini, I. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours / I. Virgolini, T. Traub-Weidinger, C. Decristoforo // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 213–227.
544. Слащук, К.Ю. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом / К.Ю. Слащук, П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 44–49.
545. Wong, K.K. Endocrine scintigraphy with hybrid SPECT/CT / K.K. Wong, L.M. Fig, E. Youssef [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2014. – Vol. 35, N 5. – P. 717–746.
546. Sadowski, S.M. Prospective Study of ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites / S.M. Sadowski, V. Neychev, C. Millo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 6. – P. 588–596.
547. Bombardieri, E. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging / E. Bombardieri, V. Ambrosini, C. Aktolun [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37, N 7. – P. 1441–1448.
548. Portela-Gomes, G.M. Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas - predominance of receptor subtype 4 / G.M. Portela-Gomes, M. Stridsberg, L. Grimelius [et al.] // *Endocr. Pathol.* – 2007. – Vol. 18, N 2. – P. 79–85.
549. Kulaksiz, H. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies / H. Kulaksiz, R. Eissele, D. Rössler [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, N 1. – P. 52–60.
550. Vezzosi, D. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism / D. Vezzosi, A. Bennet, F. Courbon, P. Caron // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2008. – Vol. 68, N 6. – P. 904–911.
551. Medina-García, V. A freeze-dried kit formulation for the preparation of Lys(27)(^{99m}Tc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39)/^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide to detect benign and

- malignant insulinomas / V. Medina-García, B.E. Ocampo-García, G. Ferro-Flores [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2015. – Vol. 42, N 12. – P. 911–916.
552. Maiza, J.C. Treatment with somatostatin analogs and chemoembolization of liver metastases for severe hypoglycemia in malignant insulinomas / J.C. Maiza, D. Vezzosi, S. Grunenwald [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2011. – Vol. 34, N 9. – e253-8.
 553. Bertherat, J. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study / J. Bertherat, F. Tenenbaum, K. Perlemoine [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, N 11. – P. 5353–5360.
 554. Gabriel, M. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors / M. Gabriel, C. Decristoforo, E. Donnemiller [et al.] // J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 44, N 5. – P. 708–716.
 555. Sepúlveda-Méndez, J. Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors / J. Sepúlveda-Méndez, C.A. de Murphy, M. Pedraza-López [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2012. – Vol. 33, N 1. – P. 69–79.
 556. Artiko, V. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC / V. Artiko, A. Afgan, J. Petrović [et al.] // Nucl. Med. Rev. – 2016. – Vol. 19, N 2. – P. 99–103.
 557. Hubalewska-Dydejczyk, A. How good is a new somatostatin analogue – ^{99m}Tc marked octreotate (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-octreotate) in creating an optimal pre- and intraoperative diagnostic model of pancreatic neuroendocrine tumours and in improving therapy / A. Hubalewska-Dydejczyk, P. Szybiński, R. Mikołajczak // 2nd Polish national conference: Neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract. – 2006.
 558. Pusuwan, P. Somatostatin receptor scintigraphy in localization of pancreatic neuroendocrine tumors: A preliminary study / P. Pusuwan, C. Tocharoenchai, S. Sriussadaporn [et al.] // Siriraj Med. J. – 2010. – Vol. 62, N 2. – P. 53–56.
 559. Fettich, J. ^{99m}Tc EDDA/HYNIC-TOC is a suitable radiopharmaceutical for radioguided surgery of neuroendocrine tumours / J. Fettich, S. Repse, M. Snoj [et al.] // Book of extended synopses of International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals-2005. – Vienna (Austria), 2005. – P. 26–27.
 560. Chrapko, B.E. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC somatostatin receptor scintigraphy in daily clinical practice / B.E. Chrapko, A. Nocuń, R. Gołbiewska [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. MT35–MT44.
 561. Proye, C. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy / C. Proye, P. Malvaux, F. Pattou [et al.] // Surgery. – 1998. – Vol. 124, N 6. – P. 1134–1143.

562. Krenning, E.P. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology / E.P. Krenning, D.J. Kwekkeboom, J.C. Reubi [et al.] // *Metabolism*. – 1992. – Vol. 41, N 9 (Suppl. 2). – P. 83–86.
563. Bomanji, J. Imaging somatostatin receptor-positive neoplasms (SRPN) and their metastases with radiolabelled somatostatin analogues ¹²³I Tyr-3-octreotide (TOCT) and ¹¹¹In [DTPA-D-Phe1]-octreotide (DOCT) / J. Bomanji, S. Mather, E. Ur [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 1992. – Vol. 13, N 4. – 219.
564. Krenning, E.P. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients / E.P. Krenning, D.J. Kwekkeboom, W.H. Bakker [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1993. – Vol. 20, N 8. – P. 716–731.
565. Shi, W. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging / W. Shi, C.F. Johnston, K.D. Buchanan [et al.] // *QJM*. – 1998. – Vol. 91, N 4. – P. 295–301.
566. Signore, A. SPECT imaging with ¹¹¹In-octreotide for the localization of pancreatic insulinoma / A. Signore, E. Procaccini, M. Chianelli [et al.] // *Q. J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 39, N 4S1. – P. 111–112.
567. Briganti, V. Octreoscan SPET evaluation in the diagnosis of pancreas neuroendocrine tumors / V. Briganti, M. Matteini, P. Ferri [et al.] // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2001. – Vol. 16, N 6. – P. 515–524.
568. Schillaci, O. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging / O. Schillaci, R. Massa, F. Scopinaro // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 41, N 3. – P. 459–462.
569. Дедов, И.И. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейроэндокринной системы / И.И. Дедов, В.В. Вакс // *Проблемы эндокринологии*. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 42–48.
570. Matej, A. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens)* / A. Matej, H. Bujwid, J. Wroński – 2016. – Vol. 15, N 4. – P. 489–499.
571. Maggio, I. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas / I. Maggio, V. Mollica, N. Brighi [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 139–148.
572. Tabarin, A. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia / A. Tabarin, B. Goichot, French Endocrine Society // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 196–199.
573. Warren, A.M. Successful medical management of insulinoma with diazoxide for 27 years / A.M. Warren, D.J. Topliss, P.S. Hamblin // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* – 2020. – Vol. 2020. – 20-0132.

574. Wauters, L. Efficacy and safety of lanreotide in postoperative dumping syndrome: A Phase II randomised and placebo-controlled study / L. Wauters, J. Arts, P. Caenepeel [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2019. – Vol. 7, N 8. – P. 1064–1072.
575. Nakamura, A. Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas / A. Nakamura, T. Mitsuhashi, Y. Takano [et al.] // *Endocr. J.* – 2016. – Vol. 63, N 2. – P. 135–142.
576. Gabrielsen, J. Long-Acting Somatostatin Analogue Safety Monitoring Protocol for Outpatients With Neuroendocrine Tumors / J. Gabrielsen, G. Girone, B. Bennett, A. Jung // *J. Adv. Pract. Oncol.* – 2019. – Vol. 10, N 7. – P. 646–659.
577. Pavel, M. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents / M. Pavel, J.W. Valle, B. Eriksson [et al.] // *Neuroendocrinology.* – Vol. 2017. – Vol. 105, N 3. – P. 266–280.
578. Feun, L.G. Phase II trial of SOM230 (pasireotide LAR) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma / L.G. Feun, M. Wangpaichitr, Y.Y. Li [et al.] // *J. Hepatocell. Carcinoma.* – 2018. – Vol. 5. – P. 9–15.
579. Oziel-Taieb, S. Pasireotide for Refractory Hypoglycemia in Malignant Insulinoma – Case Report and Review of the Literature / S. Oziel-Taieb, J. Maniry-Quellier, B. Chanez [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – 860614.
580. Tirosh, A. Pasireotide for malignant insulinoma / A. Tirosh, S.M. Stemmer, E. Solomonov [et al.] // *Hormones (Athens).* – 2016. – Vol. 15, N 2. – P. 271–276.
581. Spiro, A.J. Successful Long-Term Medical Management of Unresectable Insulinomas / A.J. Spiro, M.K.M. Shakir, T.D. Hoang // *Case Rep. Oncol.* – 2020. – Vol. 13, N 2. – P. 948–954.
582. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Пасиреотид. Регистрационное удостоверение. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53948bd7-6607-40a4-abd8-afd2cab1641e.
583. Nabbout, L.A.K. Medical treatment of insulinomas: The role of diphenylhydantoin / L.A.K. Nabbout, I.S. Salti, M.T. Merheb // *Int. J. Diabetes Mellit.* – 2009. – Vol. 1, N 1. – P. 35–37.
584. Mordes, J.P. Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series / J.P. Mordes, L.C. Alonso // *Endocr. Pract.* – 2015. – Vol. 21, N 3. – P. 237–246.
585. Bourcier, M.E. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases / M.E. Bourcier,

- A. Sherrod, M. DiGuardo, A.I. Vinik // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 9. – P. 3157–3162.
586. Fiebrich, H.B. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues / H.B. Fiebrich, E.J. Siemerink, A.H. Brouwers [et al.] // *Oncologist.* – 2011. – Vol. 16, N 6. – P. 783–787.
587. Ferrer-Garcia, J.C. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma / J.C. Ferrer-Garcia, M. Tolosa-Torrens, C. Hernando-Melia [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. e17–e20.
588. Kulke, M.H. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus / M.H. Kulke, E.K. Bergsland, J.C. Yao // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 2. – P. 195–197.
589. Ong, G.S. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma / G.S. Ong, D.E. Henley, D. Hurley [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, N 5. – P. 1001–1008.
590. Yao, J.C. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial / J.C. Yao, C. Lombard-Bohas, E. Baudin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 69–76.
591. Cryer, P.E. Glucose Homeostasis and hypoglycemia / P.E. Cryer // *Williams textbook of endocrinology* / H. Kronenberg, S. Melmed, K. Polonsky [et al.], editors. – 11th edition. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. – P. 1503–1533.
592. Guerci, B. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? / B. Guerci, J.M. Kuhn, E. Larger [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2013. – Vol. 74, N 3. – P. 168–173.
593. Ahmed, F.W. Non-diabetic Hypoglycemia / F.W. Ahmed, M.S. Majeed, O. Kirresh // *StatPearls [Electronic resource]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
594. Paluchamy, T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines [Electronic resource] / T. Paluchamy // *Blood Glucose Levels* / L. Szablewski, editor. – IntechOpen, 2020. – Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69258>.
595. Molitch, M.E. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.E. Molitch, D.R. Clemmons, S. Malozowski [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 6. – P. 1587–1609.
596. Nieman, L.K. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults / L.K. Nieman, H. Raff, A. DeSantis // *UpToDate [Electronic resource]*. – Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>

597. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/715_1.
598. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2.
599. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1
600. Glyburide Tablets: Package Insert / Prescribing Information [Electronic resource]. – Available from: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-tablets.html>.
601. Luna, B. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus / B. Luna, M.N. Feinglos // Am. Fam. Physician. – 2001. – Vol. 63, N 9. – P. 1747–1756.
602. Guide to Prescribing and Titrating Gliclazide Therapy [Electronic resource]. – Available from: <https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/avc/Link%2012a%20Guideline%20for%20Prescribing%20and%20Titrating%20Gliclazide%20Therapy.pdf>
603. Correa, R. Glipizide / R. Correa, B.S. Quintanilla Rodriguez, T.M. Nappe // StatPearls [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
604. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Electronic resource]. Amaryl. – Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf.
605. AJCC Cancer Staging Handbook / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton [et al.], editors. – 7th edition. – New York, NY: Springer, 2010. 718 p.
606. Cavalcanti, M.S. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications / M.S. Cavalcanti, M. Gönen, D.S. Klimstra // Int. J. Endocr. Oncol. – 2016. – Vol. 3, N 3. P. 203–219.
607. D'Onofrio, M. SIUMB recommendations for focal pancreatic lesions / M. D'Onofrio, I. de Sio, P. Mirk [et al.] // J. Ultrasound. – 2020. – Vol. 23, N 4. – P. 599–606.
608. Патент № 2732687 С1 Российская Федерация, А61В 5/00 (2006.01), G01N 33/66 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01), G01N 33/74 (2006.01), А61К 31/549 (2006.01), А61К 31/573 (2006.01), А61К 38/31 (2006.01), А61Р 3/08 (2006.01). 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. ; заявитель Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»

Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России).

609. Medtronic MiniMed, Inc. [Электронный ресурс]. Paradigm Veo. Руководство пользователя. – Режим доступа: <https://resources.cloud.medtronic-diabetes.com/sites/prd/files/documents/2022-03/rukovodstvo-polzovatela-k-insulinovoj-pompe-medtronic-minimed-paradigm-veo-mmt-754.pdf>.
610. Bailey, T.S. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor / T.S. Bailey, A. Ahmann, R. Brazg [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2014. – Vol. 16, N 5. – P. 277–283.
611. Elleri, D. Absorption patterns of meals containing complex carbohydrates in type 1 diabetes / D. Elleri, J.M. Allen, J. Harris [et al.] // *Diabetologia.* – 2013. – Vol. 56, N 5. – P. 1108–1117.
612. 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.
613. Landis, J.R. The measurement of observer agreement for categorical data / J.R. Landis, GG. Koch // *Biometrics.* – 1977. – Vol. 33, N 1. – P. 159–174.
614. Yukina, M. Clinical Case of Surreptitious Hypoglycemia Due to Deliberate Insulin Analog Administration / M. Yukina, N. Nuralieva, E. Troshina [et al.] // *Clin. Med. Insights Case Rep.* – 2021. – Vol. 14. – 11795476211009234.
615. Yukina, M. Munchausen syndrome with factitious hypoglycemia due to deliberate insulin analog administration and factitious hyperglycemia in a patient with hypothyroidism / M. Yukina, I. Katsobashvili, N. Platonova [et al.] // *Clin. Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol. 8, N 1. – 8.
616. Иванова, Д.С. Клинический случай искусственной гипогликемии у пациентки с сахарным диабетом 1 типа / Д.С. Иванова, А.В. Дзагахова, М.С. Михина [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2024. – Т. 27, № 5. – С. 516–520.
617. Yukina, M. HPLC-MS/MS in the diagnosis of factitious hypoglycemia: A case report / M. Yukina, E. Avsievich, A. Sakkaeva [et al.] // *Endocrine Abstracts.* – 2023. – Vol. 90. – EP284.
618. National Library of Medicine. Gene [Electronic resource]. KIF1B kinesin family member 1B [*Homo sapiens (human)*]. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23095>.
619. Федорова, В.С. Болезнь Шарко–Мари–Тутса: описание двух клинических случаев заболевания у членов одной семьи (отца и дочери) / В.С. Федорова, А.Г. Смочилин, А.И. Куляхтин [и др.] // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 63–71.

620. Evenepoel, L. KIF1B and NF1 are the most frequently mutated genes in paraganglioma and pheochromocytoma tumors / L. Evenepoel, R. Helaers, L. Vroonen [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2017. – Vol. 24, N 8. – P. L57–L61.
621. Munirajan, A.K. KIF1B β functions as a haploinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death / A.K. Munirajan, K. Ando, A. Mukai [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 36. – P. 24426–24434.
622. National Library of Medicine. Gene [Electronic resource]. APC regulator of WNT signaling pathway. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/324>.
623. OMIM [Electronic resource]. FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS 1; FAP1. – Available from: <https://omim.org/entry/175100>.
624. Fodde, R. The APC gene in colorectal cancer / R. Fodde // *Eur. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 38, N 7. – P. 867–871.
625. Arnold, C.N. Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastroentero-pancreatic system / C.N. Arnold, A. Sosnowski, A. Schmitt-Gräff [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 120, N 10. – P. 2157–2164.
626. Cullen, R.M. Insulinoma in Auckland 1970–1985 / R.M. Cullen, C.E. Ong // *N. Z. Med. J.* – 1987. – Vol. 100, N 831. – P. 560–562.
627. Watson, R.G. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population – Northern Ireland 1970–1985 / R.G. Watson, C.F. Johnston, M.M. O'Hare [et al.] // *Q. J. Med.* – 1989 – Vol. 72, N 267. – P. 647–657.
628. MacroTrends [Electronic resource]. Auckland, New Zealand Metro Area Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/cities/21957/auckland/population>.
629. Multpl [Electronic resource]. US Population by Year. – Available from: <https://www.multpl.com/united-states-population/table/by-year>.
630. World Population Review [Electronic resource]. Olmsted County, Minnesota Population, 2023. – Available from: <https://worldpopulationreview.com/us-counties/mn/olmstedcounty-population>.
631. MacroTrends [Electronic resource]. Tunisia Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/TUN/tunisia/population>.
632. MacroTrends [Electronic resource]. Spain Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/ESP/spain/population>.
633. MacroTrends [Electronic resource]. Finland Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/FIN/finland/population>.
634. MacroTrends [Electronic resource]. Japan Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/JPN/japan/population>.

635. MacroTrends [Electronic resource]. Russia Population (1950–2023). – Available from: <https://www.macrotrends.net/countries/RUS/russia/population>.
636. Одишелашвили, Г.Д. Результаты хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы / Г.Д. Одишелашвили, Р.Д. Мустафин, Д.В. Пахнов [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: материалы IV Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств. – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2019. С. 343–344.
637. Костырной, А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы / А.В. Костырной, Н.В. Воронов, А.Н. Воронов // Таврический медикобиологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 134–139.
638. Восканян, С.Э. Лапароскопические технологии в хирургии новообразований печени и поджелудочной железы / С.Э. Восканян, А.И. Артемьев, Е.В. Найденов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 30–37.
639. Соколова, Л.В. Особенности проведения многофазной мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике инсулинсекретирующих опухолей поджелудочной железы / Л.В. Соколова // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – Т. 34, № 4. – С. 79–80.
640. Кригер, А.Г. Органический гиперинсулинизм: лучевая диагностика и хирургическое лечение / А.Г. Кригер, А.В. Смирнов, С.В. Берелавичус [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 6. – С. 14–29.
641. Шевченко, Ю.Л. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы / Ю.Л. Шевченко, О.Э. Карпов, Ю.М. Стойко [и др.] // Вестник Национального медикохирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 6–9.
642. Поканевич, В.Д. Анализ результатов лечения больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы / В.Д. Поканевич, М.В. Лысанюк // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S1–3. – С. 259–263.
643. Майстренко, Н.А. Диагностика и лечение инсулиномы / Н.А. Майстренко, А.А. Курыгин, В.В. Хижа // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 11–18.
644. Черноусов, А.Ф. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко / А.Ф. Черноусов, А.В. Егоров, Г.Х. Мусаев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 7. – С. 13–19.
645. Nosakova, L. Phenomenon of hypoglycemia unawareness in patients with insulinoma – single center experience / L. Nosakova, P. Banovcin, M. Duricek [et al.] // Neuro Endocrinol. Lett. – 2021. – Vol. 42, N 8. – P. 522–527.

646. Волкова, И.А. Роль β -кетона крови при мониторинге сахарного диабета и некоторых других видов патологии / И.А. Волкова, В.А. Беспалова, М.И. Савина // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 26. – С. 38–41.
647. Schneider, D.A. Biochemical and Clinical Features of Insulinoma in a Patient with Turner Syndrome / D.A. Schneider, M. Zare, F. Behnia [et al.] // Case Rep. Endocrinol. – 2019. – Vol. 2019. – 6809479.
648. Wiesli, P. Glucoseinduced hypoglycaemia / P. Wiesli, G. Spinas, T. Pfammatter [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9344. – 1476.
649. Vice, E. Ketone body metabolism in lean and obese women / E. Vice, J.D. Privette, R.C. Hickner, H.A. Barakat // Metabolism. – 2005. – Vol. 54, N 11. – P. 1542–1545.
650. Hermansen, K. Stimulatory effect of beta-hydroxybutyrate on the release of somatostatin from the isolated pancreas of normal and streptozotocin-diabetic dogs / K. Hermansen // Diabetes. – 1982. – Vol. 31, N 3. – P. 270–274.
651. Zhang, Z. The Metabolite β -Hydroxybutyrate of Lactobacillus Plantarum YZX21 Improves Type 2 Diabetes By Promoting Intestinal Secretion of GLP-1 / Z. Zhang, X. Liang, L. Tong [et al.] // Preprint / Research Square Preprints [Electronic resource]. – 2021. – Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-850464/v1>.
652. Yukina, M. Clinical Case Report of Non-Diabetic Hypoglycemia Due to a Combination of Germline Mutations in the MEN1 and ABCC8 Genes / M. Yukina, E. Solodovnikova, S. Popov [et al.] // Genes. – 2023. – Vol. 14, N 10. – 1952.
653. Zhong, G.P. Simultaneous determination of metformin and gliclazide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study of two formulations in healthy volunteers / G.P. Zhong, H.C. Bi, S. Zhou [et al.] // J. Mass. Spectrom. – 2005. – Vol. 40, N 11. – P. 1462–1471.
654. Hess, C. Simultaneous identification and validated quantification of 11 oral hypoglycaemic drugs in plasma by electrospray ionisation liquid chromatography-mass spectrometry / C. Hess, F. Musshoff, B. Madea // Anal. Bioanal. Chem. – 2011. – Vol. 400, N 1. – P. 33–41.
655. Yang, H.S. Development and validation of an LC-MS/MS sulfonylurea assay for hypoglycemia cases in the emergency department / H.S. Yang, A.H.B. Wu, K.L. Johnson-Davis [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016. – Vol. 454. – P. 130–134.
656. Oh, J. Clinical Utility and Cross-Reactivity of Insulin and C-Peptide Assays by the Lumipulse G1200 System / J. Oh, J.H. Kim, H.D. Park [et al.] // Ann. Lab. Med. – 2018. – Vol. 38, N 6. – P. 530–537.
657. Owen, W.E. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays / W.E. Owen, W.L. Roberts // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50, N 1. – P. 257–259.

658. Arnolds, S. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes / S. Arnolds, B. Kuglin, C. Kapitza, T. Heise [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 64, N 10. – P. 1415–1424.
659. European Medicine Agency [Electronic resource]. Apidra. – Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_en.pdf.
660. National Library of Medicine [Electronic resource]. A Study of LY900014 in Japanese Participants With Type 1 Diabetes Mellitus. – Available from: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/18/NCT03407118/Prot_000.pdf.
661. Therapeutic Goods Administration (TGA) [Electronic resource]. Australian Public Assessment Report for Insulin aspart. – 2021. – Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-insulin-aspart-200301-pi.pdf>.
662. Thomas, A. Simplified quantification of insulin, its synthetic analogs and C-peptide in human plasma by means of LC-HRMS / A. Thomas, R. Yang, S. Petring [et al.] // Drug Test Anal. – 2020. – Vol. 12, N 3. – P. 382–390.
663. Левитан, А.И. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 44–49.
664. Almutairi, K.B. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population-based Studies / K.B. Almutairi, J.C. Nossent, D.B. Preen [et al.] // J. Rheumatol. – 2021. – Vol. 48, N 5. – P. 669–676.
665. Li, Y. Insulin autoimmune syndrome caused by esomeprazole in a Chinese patient / Y. Li, Y. Liu, X. Sun [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2022. – Vol. 73, N 6. – P. 994–995.
666. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации. Множественная миелома. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/144_2
667. Ludwig, H. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment / H. Ludwig, S. Novis Durie, A. Meckl [et al.] // Oncologist. – 2020. – Vol. 25, N 9. – P. e1406–e1413.
668. Beksac, M. HLA Specificities and Predisposition to the Development of Multiple Myeloma (MM) / M. Beksac, M. Maiers, L. Gragert [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 112, N 11. – P. 1688.
669. Трошина, Е.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция) / Е.А. Трошина, А.А. Ларина, М.А. Терехова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 91–96.

670. Maclaren, N.K. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome / N.K. Maclaren, W.J. Riley // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – Vol. 62, N 3. – P. 455–459.
671. Chiorean, A.D. HLA Class II Allele Groups Involved in Autoimmune Thyroid Diseases: Hashimoto's Thyroiditis and Basedow–Graves Disease / A.D. Chiorean, G.Z. Nicula, Ș. Bălici [et al.] // *Life (Basel)*. – 2024 – Vol. 14, N 4. – 441.
672. Boro, H. Insulin Autoimmune Syndrome – A Case Series / H. Boro, U. Gupta, C. Singh [et al.] // *Eur. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 16, N 2. – P. 168–171.
673. Майстренко, Н.А. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, М.В. Лысанюк // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 13–20.
674. Кузавлева, Е.И. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (хирургическое лечение и клинико-морфологические факторы прогноза): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Кузавлева Елена Игоревна. – М., 2015. – 117 с.
675. Wollam, J. Chromogranin A regulates vesicle storage and mitochondrial dynamics to influence insulin secretion / J. Wollam, S. Mahata, M. Riopel [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2017. – Vol. 368, N 3. – P. 487–501.
676. Tamamura, H. Isolation and characterization of a tumor-derived human protein related to chromogranin A and its in vitro conversion to human pancreastatin-48 / H. Tamamura, M. Ohta, K. Yoshizawa [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 1990. – Vol. 191, N 1. – P. 33–39.
677. Veltroni, A. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study / A. Veltroni, E. Cosaro, F. Spada [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 182, N 4. – P. 439–446.
678. Melikyan, M. Insulinoma in childhood: a retrospective review of 22 patients from one referral centre / M. Melikyan, D. Gubaeva, A. Shadrina [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – 1127173.
679. Marini, F. Genetic disorders and insulinoma/glucagonoma / F. Marini, F. Giusti, M.L. Brandi // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2024. – Vol. 31, N 5. – e230245.
680. Li, J. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting multiple lipomas and hypoglycemia onset / J. Li, L. Zeng, Y. Yang [et al.] // *Am. J. Case Rep.* – 2012. – N 13. – P. 224–229.
681. Lee, M. Multiple endocrine neoplasia type 4 / M. Lee, N.S. Pellegata // *Front. Horm. Res.* – 2013. – N 41. – P. 63–78.

682. Şimşir, I.Y. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4) syndrome / I.Y. Şimşir, Y. Ertan, M. Sözbilen [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2015. – Vol. 7, N S2. – P. 77–92.
683. Thakker, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) / R.V. Thakker // Mol. Cell Endocrinol. – 2014. – Vol. 386, N 1–2. – P. 2–15.
684. Nance, M.E. Imaging and diagnostic challenges in a patient with refractory hypoglycemia caused by insulinomas related to multiple endocrine neoplasia type 1 / M.E. Nance, R. Verma, C. DeClue [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, N 5. – e8208.
685. Uraki, S. Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation / S. Uraki, H. Ariyasu, A. Doi [et al.] // Endocr. J. – 2017. – Vol. 64, N 9. – P. 895–906.
686. Ponzi, E. Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism / E. Ponzi, A. Maiorana, F.R. Lepri [et al.] // J. Pediatr. – 2018. – Vol. 202. – P. 272–278.
687. Yan, F.F. Congenital hyperinsulinism associated ABCC8 mutations that cause defective trafficking of ATP-sensitive K⁺ channels: identification and rescue / F.F. Yan, Y.W. Lin, C. MacMullen [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, N 9. – P. 2339–2348.
688. Овсянникова, А.К. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена ABCC8 (MODY 12): особенности клинического течения и терапии / А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар, Е.В. Шахтштейнер [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 88–94.
689. Li, M. Clinical and Genetic Characteristics of ABCC8 Nonneonatal Diabetes Mellitus: A Systematic Review / M. Li, X. Han, L. Ji // J. Diabetes Res. – 2021. – Vol. 2021. – 9479268.
690. Меликян, М.А. Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение / М.А. Меликян, Е.Е. Петрайкина, В.Л. Фомина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 59–65.
691. Goh, L.L. Patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report / L.L. Goh, Y. Lee, E.S. Tan [et al.] // BMC Medical Genomics. – 2018. – Vol. 11, N 1. – 37.
692. Bergendahl, L.T. The role of protein complexes in human genetic disease / L.T. Bergendahl, L. Gerasimavicius, J. Miles [et al.] // Protein Sci. – 2019. – Vol. 28, N 8. – P. 1400–1411.
693. Zschocke, J. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency / J. Zschocke, A. Schulze, M. Lindner [et al.] // Hum. Genet. – 2001. – Vol. 108, N 5. – P. 404–408.
694. Merritt II, J.L. Inborn Errors of Carbohydrate, Ammonia, Amino Acid, and Organic Acid Metabolism / J.L. Merritt II, R.C. Gallagher // Avery's Diseases of the Newborn / C.A. Gleason, S.E. Juul, editors. – 10th edition. – Elsevier, 2018. – P. 230–252.

695. Zhu, M. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients / M. Zhu, X. Zhu, X. Qi [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 59, N 5. – P. 256–261.
696. Béhin, A. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of late-onset treatable metabolic disease / A. Béhin, C. Acquaviva-Bourdain, S. Souvannanorath [et al.] // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2016. – Vol. 172, N 3. – P. 231–241.
697. Carreau, C. A juvenile ALS-like phenotype dramatically improved after high-dose riboflavin treatment / C. Carreau, T. Lenglet, I. Mosnier [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2020. – Vol. 7, N 2. – P. 250–253.
698. Andresen, B.S. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency / B.S. Andresen, S.F. Dobrowolski, L. O'Reilly [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 68, N 6. – P. 1408–1418.
699. Santer, R. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe / R. Santer, J. Rischewski, M. von Weihe [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2005. Vol. 25, N 6. – 594.
700. Новиков, П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной адренолейкодистрофии / П.В. Новиков, С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, В.Ю. Воинова – М., 2013. – 19 с.
701. Christesen, H. Extreme Hypercalcaemia: Watch for Glycogen Storage Disease Type 1a with Hyperinsulinism / H. Christesen, R.G. Nielsen, A.M. Lund [et al.] // *ESPE Abstracts.* – 2019. – Vol. 92. – P3–29.
702. National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]. ClinVar; [VCV000196880.32]. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000196880.32>.
703. Shyng, S.L. Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy / S.L. Shyng, T. Ferrigni, J.B. Shepard [et al.] // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47, N 7. – P. 1145–1151.
704. Glaser, B. ABCC8 mutation allele frequency in the Ashkenazi Jewish population and risk of focal hyperinsulinemic hypoglycemia / B. Glaser, I. Blech, Y. Krakinovsky [et al.] // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, N 10. – P. 891–894.
705. Nestorowicz, A. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism / A. Nestorowicz, B. Glaser, B.A. Wilson [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – Vol. 7, N 7. – P. 1119–1128.

706. Dekel, B. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism / B. Dekel, D. Lubin, D. Modan-Moses [et al.] // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. – 2002. – Vol. 41, N 3. – P. 183–186.
707. Cartier, E.A. Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy / E.A. Cartier, L.R. Conti, C.A. Vandenberg, S.L. Shyng [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98, N 5. – P. 2882–2887.
708. Glaser, B. Intragenic single nucleotide polymorphism haplotype analysis of SUR1 mutations in familial hyperinsulinism / B. Glaser, J. Furth, C.A. Stanley [et al.] // *Hum. Mutat.* – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 23–29.
709. Nestorowicz, A. Mutations in the sulonylurea receptor gene are associated with familial hyperinsulinism in Ashkenazi Jews / A. Nestorowicz, B.A. Wilson, K.P. Schoor [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1996. – Vol. 5, N 11. – P. 1813–1822.
710. Jeannot, E. Double heterozygous germline HNF1A mutations in a patient with liver adenomatosis / E. Jeannot, G. Lacape, H. Gin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, N 5. – e35.
711. Tung, J.Y. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations / J.Y. Tung, K. Boodhansingh, C.A. Stanley, D.D. De León // *Pediatr. Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, N 5. – P. 910–916.
712. Vantyghem, M.C. Hypoglycémies et manifestations endocriniennes des maladies héréditaires du métabolisme chez l'adulte / M.C. Vantyghem, C. Mention, D. Dobbelaere, C. Douillard // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2009. – Vol. 70, N 1. – P. 25–42.
713. Crippa, S. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections / S. Crippa, A. Zerbi, L. Boninsegna [et al.] // *Arch. Surg.* – 2012. – Vol. 147, N 3. – P. 261–266.
714. Wu, H. Expression and significance of Ki-67 in insulinoma / H. Wu, D. Zhao, M. Mei, J. Chen // *Chinese Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 13, N 4. – P. 209–212.
715. Abels, M. CART is overexpressed in human type 2 diabetic islets and inhibits glucagon secretion and increases insulin secretion / M. Abels, M. Riva, H. Bennet [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, N 9. – P. 1928–1937.
716. Bearrows, S.C. Chromogranin B regulates early-stage insulin granule trafficking from the Golgi in pancreatic islet β -cells / S.C. Bearrows, C.J. Bauchle, M. Becker [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2019. – Vol. 132, N 13. – jcs231373.

717. Lukinius, A. Cellular expression and specific intragranular localization of chromogranin A, chromogranin B, and synaptophysin during ontogeny of pancreatic islet cells: an ultrastructural study / A. Lukinius, M. Stridsberg, E. Wilander // *Pancreas*. – 2003. – Vol. 27, N 1. – P. 38–46.
718. Sekiya, K. Production of GAWK (chromogranin-B 420-493)-like immunoreactivity by endocrine tumors and its possible diagnostic value / K. Sekiya, M.A. Ghatei, M.J. Salahuddin [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83, N 6. – P. 1834–1842.
719. Kimura, N. Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, prohormone convertases 2 and 3, and amidatingenzyme in carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors / N. Kimura, M. Pilichowska, H. Okamoto [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2000. – Vol. 13, N 2. – P. 140–146.
720. Maffei, A. Identification of tissue-restricted transcripts in human islets / A. Maffei, Z. Liu, P. Witkowski [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, N 10. – P. 4513–4521.
721. Jansen, T.J.P. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics / T.J.P. Jansen, S.A.M. van Lith, M. Boss [et al.] // *J. Labelled Comp. Radiopharm.* – 2019. – Vol. 62, N 10. – P. 656–672.
722. Sidrak, M.M.A. Role of Exendin-4 Functional Imaging in Diagnosis of Insulinoma: A Systematic Review / M.M.A. Sidrak, M.S. De Feo, F. Corica [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – V. 13, N 4. – 989.
723. Parihar, A.S. 68Ga DOTA-Exendin PET/CT for Detection of Insulinoma in a Patient With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia / A.S. Parihar, S.K. Vadi, R. Kumar [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 43, N 8. – e285–e286.
724. Antwi, K. 68Ga-Exendin-4 PET/CT Detects Insulinomas in Patients With Endogenous Hyperinsulinemic Hypoglycemia in MEN-1 / K. Antwi, G. Nicolas, M. Fani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 104, N 12. – P. 5843–5852.
725. Campbell, S.A. Evidence for the existence and potential roles of intra-islet glucagon-like peptide-1 / S.A. Campbell, J. Johnson, P.E. Light // *Islets*. – 2021. – Vol. 13, N 1–2. – P. 32–50.
726. Michalski, K. Detection of Insulinomas Using Dual-Time-Point 68Ga-DOTA-Exendin 4 PET/CT / K. Michalski, K. Laubner, C. Stoykow [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2020. – Vol. 45, N 7. – P. 519–524.
727. Luo, Y. Imaging of Insulinoma by Targeting Glucagonlike Peptide-1 Receptor / Y. Luo, X. Chen // *PET Clin.* – 2021. – Vol. 16, N 2. – P. 205–217.
728. Mulder, H. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene / H. Mulder, C.L.F. Nagorny, V. Lyssenko, L. Groop [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, N 7. – P. 1240–1249.

729. Zhao, D. Application of ultrasound multimodal imaging in the prediction of cervical tuberculous lymphadenitis rupture / D. Zhao, N. Feng, N. He [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2024. – Vol. 152. – e28.
730. Sutarjono, B. Is it time to re-think FAST? A systematic review and meta-analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and conventional ultrasound for initial assessment of abdominal trauma / B. Sutarjono, M. Kessel, D. Alexander, E. Grewal // *BMC Emerg. Med.* – 2023. – Vol. 23, N 1. – 8.
731. Backhaus, M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis / M. Backhaus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1154. – P. 139–151.
732. Zhang, Q. A review of contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® and Sonazoid™ in non-hepatic organs / Q. Zhang, X. Liang, Y. Zhang [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2023. – Vol. 167. – 111060.
733. Appis, A.W. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications / A.W. Appis, M.J. Tracy, S.B. Feinstein // *Echo Res. Pract.* – 2015. – Vol. 2, N 2. – R55–R62.
734. Ntoulia, A. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children / A. Ntoulia, S.A. Anupindi, S.J. Back [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2021. – Vol. 51, N 12. – P. 2161–2180.
735. Mathew, M. Real-Time Ultrasound-Computed Tomography Fusion with Volume Navigation to Assess Pancreatic Cystic Lesions / M. Mathew, M. Virarkar, J. Sun [et al.] // *Current Oncology.* – 2023. – Vol. 30, N 9. – P. 8375–8385.
736. Zhang, H. Ultrasonic/CT image fusion guidance facilitating percutaneous catheter drainage in treatment of acute pancreatitis complicated with infected walled-off necrosis / H. Zhang, G.Y. Chen, L. Xiao [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – Vol. 18, N 6. – P. 635–641.
737. Liang, C. A new application of ultrasound-magnetic resonance multimodal fusion virtual navigation in glioma surgery / C. Liang, M. Li, J. Gong [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, N 23. – 736.
738. Clevert, D.A. Image fusion in the management of thermal tumor ablation of the liver / D.A. Clevert, P.M. Paprottka, A. Helck [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2012. – Vol. 52, N 2–4. – P. 205–216.
739. Wein, W. Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention / W. Wein, S. Brunke, A. Khamene [et al.] // *Med. Image Anal.* – 2008. – Vol. 12, N 5. – P. 577–585.

740. Afonso, P.D. A type of pancreatic islet cell tumor: Insulinoma. A case report / P.D. Afonso, S. Duarte, M.J. Barata, R. Camacho [et al.] // EURORAD [Electronic resource]. – 2007. – Case 6144 2007. – Available from: <https://www.eurorad.org/case/6144>.
741. Sundin, A. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging / A. Sundin, R. Arnold, E. Baudin [et al.] // Neuroendocrinology. – 2017. – Vol. 105, N 3. – P. 212–244.
742. Khanna, L. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification / L. Khanna, S.R. Prasad, A. Sunnapwar [et al.] // Radiographics. – 2020. – Vol. 40, N 5. – P. 1240–1262.
743. AlJadir, S. Insulinoma: literature's review (part 2) / S. AlJadir // Endocrinol. Metab. Int. J. – 2015. – Vol. 2, N 4. – P. 152–164.
744. Sumarac-Dumanovic, M. Pitfalls in diagnosing a small cystic insulinoma: a case report / M. Sumarac-Dumanovic, D. Micic, M. Krstic [et al.] // J. Med. Case Rep. – 2007. – Vol. 1. – P. 181.
745. Tamagno, G. Clinical and diagnostic aspects of cystic insulinoma / G. Tamagno, P. Maffei, C. Pasquali [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, N 12. – P. 1497–1501.
746. Kou, H.W. Successful Localization and Resection of Small Pancreatic Cystic Insulinoma Using Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Case Report and Literature Review / H.W. Kou, M.C. Yu, S.W. Chong [et al.] // Pancreas. – 2020. – Vol. 49, N 10. – P. 1388–1392.
747. Balci, N.C. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms / N.C. Balci, R.C. Semelka // Eur. J. Radiol. – 2001. – Vol. 38, N 2. – P. 113–119.
748. Okabayashi, T. Diagnosis and management of insulinoma / T. Okabayashi, Y. Shima, T. Sumiyoshi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, N 6. – P. 829–837.
749. Kann, P. Endosonography of insulinsecreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: criteria for benignancy and malignancy / P. Kann, F. Bittinger, M. Engelbach [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2001. – Vol. 6, N 9. – P. 385–390.
750. Noone, T.C. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI / T.C. Noone, J. Hosey, Z. Firat [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 195–211.
751. Ciaravino, V. Imaging presentation of pancreatic neuroendocrine neoplasms / V. Ciaravino, R. de Robertis, P. Tinazzi Martini [et al.] // Insights Imaging. – 2018. – Vol. 9, N 6. – P. 943–953.
752. Agrawal, N. Diffusion-weighted MRI in Localization of Insulinoma / N. Agrawal, S.S. Kar, A. Singh // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 24, N 2. – P. 222–224.

753. Soyoye, D.O. Insulinoma Presenting as Seizures: Challenges of Managing a Rare Disease in a Resource-challenged Setting / D.O. Soyoye, S.A. Atolani, T.A. Adetunji, O.I. Alatis / JCEM Case Rep. – 2023. – Vol. 2, N 1. – 162.
754. De Herder, W.W. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques / W.W. de Herder, D.J. Kwekkeboom, R. Valkema [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28, N 11SI. – P. 132–136.
755. Lv, J. The imaging of insulinomas using a radionuclide-labelled molecule of the GLP-1 analogue liraglutide: a new application of liraglutide / J. Lv, Y. Pan, X. Li [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, N 5. – e96833.
756. Reubi, J.C. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting / J.C. Reubi, B. Waser // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2003. – Vol. 30, N 5. – P. 781–793.
757. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. ЛС-002459. Преднизолон. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t=;
758. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. ЛС-006825. Октреотид. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0ecf6fc8-ed6a-4def-9209-4aee2aa536ce&t=;
759. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Безопасность лекарственных препаратов. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=563b14eb583b-49bd-a979-7c7c73a39359&t=;
760. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Безопасность лекарственных препаратов. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dace2721-e173-40c9-adbdfa5cde3c053&t=.
761. Benton, D. Carbohydrate and sleep: An evaluation of putative mechanisms / D. Benton, A. Bloxham, C. Gaylor [et al.] // Front. Nutr. – 2022. – Vol. 9. – 933898.
762. Briançon-Marjollet, A. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms / A. Briançon-Marjollet, M. Weiszenstein, M. Henri [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 7. – 25.
763. Zhuo, F. Insulinoma. 2023 Jun 20. / F. Zhuo, C. Anastasopoulou // StatPearls [Electronic resource]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

- 764. Diaz-Sangines, B.P. Insulinoma management in a pregnant woman: A case report. / B.P. Diaz-Sangines, J. Gonzalez-Cofrades, E.E. Vazquez-Camacho [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, N 1. – e34239.
- 765. Zhan, H.X. Risk factors for the occurrence of insulinoma: a case-control study / H.X. Zhan, L. Cong, Y.P. Zhao [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2013. – Vol. 12, N 3. – P. 324–328.