

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

МЕЛИКЯН МАРИЯ АРМЕНАКОВНА

**Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические
особенности и персонализированное лечение.**

Специальность: 14.01.02, эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

академик РАН Петеркова В.А

Москва, 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Актуальность темы.....	6
Цель и задачи исследования	8
Научная новизна	9
Практическая значимость.....	10
Положения, выносимые на защиту	11
Апробация работы	13
Внедрение результатов исследования в практику	15
Публикации	15
Объем и структура диссертации	16
Личный вклад автора.....	16
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Гипогликемический синдром в детском возрасте, его распространенность и основные причины. Особенности гомеостаза глюкозы во внутриутробном и неонатальном периодах.....	17
1.2. Врожденный гиперинсулинизм. Определение, распространенность, клиническая картина и принципы диагностики.	23
1.3. Метаболизм глюкозы в бета-клетках и глюкозо-чувствительный механизм секреции инсулина.	25
1.4. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в механизмах глюкозо- стимулированной секреции инсулина.	27
1.5. Этиопатогенез врожденного гиперинсулинизма.....	31
1.5.1 Моногенные формы ВГИ	31
1.5.2. Синдромальные варианты ВГИ	46

1.6. Гистологические варианты ВГИ.....	51
1.7. Лечение Врожденного гиперинсулинизма.....	56
1.8. Неврологические осложнения у пациентов с ВГИ	62
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	64
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	64
2.2. Методы обследования	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	74
3.1. Анализ первичной заболеваемости врожденным гиперинсулинизмом в РФ	74
3.2. Клиническая картина ВГИ.....	77
3.2.1. Результаты анализа анамнестических данных.....	77
3.2.2. Результаты биохимического и гормонального обследования.	82
3.2.3. Особенности клинической картины и биохимических показателей у пациентов с ВГИ в разные возрастные периоды.....	85
3.2.4. Диагностика ВГИ	90
3.2.5. Особенности течения ВГИ у детей первых месяцев жизни на инфузионной терапии.....	93
3.3. Результаты молекулярно-генетического исследования.....	102
3.3.1. Анализ корреляций генотип-фенотип	104
3.3.2. ВГИ, ассоциированный с мутациями в генах <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i>	108
3.3.3. Пренатальная диагностика при ВГИ, ассоциированном с мутациями в генах <i>KATP</i>	152
3.3.4. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене <i>GLUD1</i>	153
3.3.5. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене <i>GCK</i>	159
3.3.6. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене <i>HADH</i>	163

3.3.7. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене <i>HNF4A</i>	166
3.3.8. Синдромальные формы Врожденного гиперинсулинизма.....	169
3.3.9. Пациенты с неуточненным генезом ВГИ (n=91).....	174
3.4 Радиоизотопная диагностика фокальных форм ВГИ с применением ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ДОФА.	179
3.5 . Лечение врожденного гиперинсулинизма.	184
3.5.1. Консервативная терапия ВГИ.....	184
3.5.2. Оценка эффективности проводимой терапии.....	198
3.5.3. Факторы, определяющие чувствительность к терапии Диазоксидом.....	200
3.5.4. Хирургическое лечение ВГИ.....	202
3.6. Гистологические и иммуно-гистохимические исследования	204
3.7. Отдаленные наблюдения.....	205
3.7.1. Пациенты с ДЗД чувствительным течением ВГИ	206
3.7.2. Пациенты с ДЗД резистентным течением и без данных о чувствительности к Диазоксиду.	214
3.7.3. Результаты отдаленных наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое лечение по поводу ВГИ.	218
3.8. Неврологические осложнения.....	220
3.8.1. Анализ факторов риска неврологических осложнений у пациентов с ВГИ.....	231
3.9. Дифференциальная диагностика ВГИ.	235
3.9.1. Пациенты с инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы.....	236
3.9.2. Ятрогенные недиабетические гиперинсулинемические гипогликемии.....	243

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	246
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	269
ВЫВОДЫ.....	270
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	273
Рекомендации по диагностике и сопровождению пациентов с неонатальным дебютом врожденного гиперинсулинизма.	273
Алгоритм лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей.	273
Алгоритм динамического наблюдения за пациентами с ВГИ.....	277
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	278
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	279

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является основной причиной персистирующих гипогликемий у детей первых лет жизни. ВГИ — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина, бета-клетками поджелудочной железы. Манифестируя как правило в неонатальном периоде, ВГИ представляет собой большую угрозу как в отношении выживаемости пациентов при поздней диагностике, так и в отношении рисков тяжелых неврологических осложнений при неадекватной терапии гипогликемий.

Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30000 - 1:50000 в общей популяции и 1:2500 в закрытых популяциях с высоким процентом близкородственных браков. В Российской Федерации частота встречаемости данного заболевания не определена.

За последние 15 лет был совершен прорыв в области изучения этиопатогенетических механизмов ВГИ. В настоящий момент в литературе описано 11 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Большинство случаев ВГИ (от 40 до 60%) связано с дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы. Около 15-20% случаев обусловлено активирующими мутациями в генах *GCK* и *GLUD1*, участвующих в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. В 30-40% всех случаев ВГИ не удастся выявить молекулярно-генетические дефекты. В России в рамках научных исследований молекулярно-генетические исследования указанных генов проводились лишь на небольших выборках пациентов с ВГИ.

По данным литературы, консервативная терапия эффективна у 50-60% пациентов с ВГИ. Среди препаратов на первое место выходит диазоксид (ДЗД) (селективный агонист АТФ-зависимых К⁺каналов бета-клеток). В случае резистентности к диазоксиду, используются аналоги соматостатина. При

отсутствии эффекта от консервативной терапии проводится оперативное лечение. Объем оперативного вмешательства зависит от формы заболевания.

Выделяют три основные морфологические формы заболевания:

- Диффузную, когда поражен весь островковый аппарат поджелудочной железы (встречается в ~ 50-60% всех случаев ВГИ).
- Фокальную, при которой поражен отдельный участок ткани размером ~ не более 15 мм в диаметре (встречается в ~ 40-50% случаев). Данная форма развивается при наследовании отцовской мутации в генах *KCNJ11* или *ABCC8* и потери материнской аллели на 11p15.
- Атипичную (<5% случаев), когда отмечается сочетание гистологических признаков диффузной и фокальной форм.

При диффузных формах ВГИ проводится субтотальная панкреатэктомия, тогда как при фокальных формах достаточной оказывается частичная резекция. Субтотальная панкреатэктомия в большом проценте случаев приводит к развитию ИЗСД, тогда как резекция фокуса заканчивается полным выздоровлением пациентов с сохранением нормальной активности инсулинового аппарата поджелудочной железы.

Такие методики, как УЗИ, КТ и МРТ не позволяют визуализировать фокус в поджелудочной железе. Выявить и локализовать фокальную форму возможно только при помощи ПЭТ/КТ с ¹⁸F-флюороЛеводоФА. Это наиболее достоверный и безопасный метод дифференциальной диагностики форм ВГИ, существующий в настоящий момент в мире. Данное исследование проводится на территории РФ лишь с 2017 года и требует анализа полученных данных.

Как и другие орфанные заболевания, ВГИ является сложным для диагностики и подбора терапии специалистам широкого профиля. В то же время, первыми с такими пациентами сталкиваются, как правило, неонатологи и педиатры, что обуславливает необходимость разработки простых и доступных протоколов диагностики и ведения пациентов с ВГИ еще на этапе неспециализированных медицинских учреждений. Подобных клинических рекомендаций на сегодняшний день не существует в нашей стране.

Цель и задачи исследования

Цель: изучить патогенетические механизмы врожденного гиперинсулинизма на основании клинических, генетических, радиологических данных и разработать персонализированные протоколы лечения детей с ВГИ.

Задачи

1. Оценить первичную заболеваемость ВГИ в РФ
2. Изучить основные клинические и биохимические характеристики врожденного гиперинсулинизма в разные возрастные периоды
3. Провести молекулярно-генетические исследования у пациентов с ВГИ и оценить наличие корреляций генотип-фенотип
4. Оценить информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F ДДОФА у пациентов с ВГИ.
5. Оценить эффективность и переносимость различных схем инсулиностатической терапии у пациентов с ВГИ.
6. Проанализировать основные клинические, биохимические и генетические факторы, определяющие чувствительность к консервативной терапии
7. Провести анализ результатов хирургического лечения пациентов с ВГИ
8. Исследовать спектр неврологических нарушений у пациентов с ВГИ и выявить факторы, влияющие на их развитие.
9. Разработать алгоритмы диагностики и лечения пациентов с ВГИ

Научная новизна

В данной работе впервые в России представлены результаты эпидемиологических, клинических, гормональных, молекулярно-генетических и радиологических особенностей различных форм ВГИ в большой группе пациентов. Анализ репрезентативной выборки позволил установить корреляционные взаимосвязи генотип-фенотип у пациентов с ВГИ, разработать и внедрить в практику оптимизированные схемы диагностики и лечения данной группы больных.

Выявлено 33 новых, ранее не описанных в мировой литературе, патогенных варианта в генах калиевых каналов. Проведен анализ клинической значимости и механизмов наследования данных вариантов.

Впервые в РФ был проведен анализ эффективности применения помп для проведения непрерывной подкожной инфузии октреотида у пациентов с ВГИ. Впервые были представлены результаты лечения пациентов с ВГИ аналогами соматостатина пролонгированного действия, проведена оценка эффективности и безопасности терапии. Впервые представлены объемные результаты применения Диазоксиды у пациентов с ВГИ, проведена оценка его ранних и отдаленных побочных эффектов, разработан протокол применения.

Впервые был проведен комплексный анализ неврологических осложнений ВГИ и определены основные факторы риска их развития.

Впервые в РФ представлены результаты проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА у пациентов с ВГИ.

Практическая значимость

На основании полученных результатов проведен анализ выявляемости ВГИ в РФ. Инициировано создание национального регистра пациентов с Врожденным гиперинсулинизмом.

Сформированы алгоритмы диагностики ВГИ с учетом всех особенностей гомеостаза глюкозы у детей в разные возрастные периоды. Проведен анализ принципов дифференциальной диагностики различных вариантов гиперинсулинемических гипогликемий у детей.

Проведен анализ эффективности и переносимости инсулиностатической терапии у пациентов с ВГИ, предложены схемы оптимизации этой терапии.

Разработаны алгоритмы персонализированного лечения пациентов с ВГИ с учетом генетических и радиологических характеристик заболевания.

Предложены коррективы стандартов медицинской помощи при неонатальной гипогликемии.

Показана необходимость проведения молекулярно-генетических и радиоизотопных исследований, результаты которых определяют тактику лечения у пациентов с ВГИ. Сформулированы показания к проведению ПЭТ/КТ при ВГИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявляемость ВГИ в РФ существенно увеличивается в последние годы. По данным за 2015-2017 гг. зарегистрировано 109 новых случаев, что составляет 1:50638 живых новорожденных за указанный временной промежуток. Показатели первичной заболеваемости ВГИ в РФ сопоставимы с данными мировых регистров.
2. Возраст манифестации гипогликемического синдрома при ВГИ в 61,4% случаев приходится на первую неделю жизни. При этом возраст постановки диагноза в среднем составляет 1 мес, а возраст начала специфической терапии 2 мес жизни. Задержка в постановке диагноза обусловлена неспецифичностью симптоматики неонатальной гипогликемии, а также особенностями гормональной регуляции, которые необходимо учитывать при диагностическом обследовании.
3. Неонатальный дебют ВГИ характеризуется наиболее тяжелым течением, потребностью в непрерывной инфузии больших объемов высококонцентрированных растворов глюкозы и является независимым фактором риска развития неврологических осложнений перенесенной гипогликемии. Длительная инфузионная терапия высококонцентрированными растворами глюкозы характеризуется высоким процентом осложнений, что обуславливает необходимость раннего назначения адекватной инсулиностатической терапии.
4. По результатам молекулярно-генетического исследования в 43,7% случаев были выявлены мутации генов *KCNJ11*, *ABCC8*, в 5,6% случаев – мутации в гене *GLUD1*, другие генетические варианты встречались крайне редко (не более 3%). В 42,5% случаев мутаций в известных на сегодняшний день генах, ответственных за развитие ВГИ, выявлено не было.

5. Среди мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* чаще выявлялись гетерозиготные отцовские мутации (46,8%), в подавляющем большинстве случаев приведшие к формированию фокальных форм ВГИ. У 36 из 94 пациентов был предположен аутосомно-доминантный вариант наследования мутаций в генах КАТР.
6. Были выявлены 33 ранее не описанные патогенные мутации в генах калиевых каналов. Проведен анализ их клинической значимости.
7. ВГИ, ассоциированный с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, характеризуется наиболее тяжелым течением, ранним возрастом манифестации и большим процентом диазоксид-резистентных случаев.
8. При сравнении клинических и биохимических показателей у пациентов с диффузными и фокальными формами ВГИ, значимых отличий выявлено не было. ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА является информативным методом топической диагностики фокальных форм ВГИ. Проведение ПЭТ/КТ показано пациентам с Диазоксид-резистентным течением ВГИ и наличием гетерозиготных отцовских или деново мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8*.
9. Диазоксид оказался эффективен в 65,4% случаев, тогда как добиться компенсации на фоне применения октреотида было возможным лишь в 17% случаев. Учитывая высокую частоту диазоксид-чувствительных форм, предпочтительным является инициация терапии с диазоксидом, что позволяет сократить сроки госпитализации, длительность непрерывной инфузионной терапии и сопряженными с ней рисками. Отсутствие эффекта от одного из терапевтических средств, в свою очередь, не исключает возможно эффекта от другого (октреотид или диазоксид).
10. Среди побочных эффектов диазоксидом наиболее частыми являются диспепсия и явления ретенции жидкости, обуславливающие необходимость в диуретической терапии, особенно когда речь идет о детях первых месяцев

жизни. Основным побочным эффектом длительного применения диазоксида является гипертрихоз, который носит дозозависимый характер.

11. При использовании аналогов соматостатина предпочтительным является режим непрерывной подкожной инфузии с помощью инсулиновых помп. При длительном лечении эффективным и безопасным является использование аналогов соматостатина пролонгированного действия.
12. Учитывая особенности детского организма, коррекция доз инсулиностатической терапии должна проводиться не реже 3х раз в год на первом году жизни, 2х раз год в период с 12 до 36 мес. жизни и не реже 1 раза в год у детей старше 36 мес.
13. Хирургическое лечение ВГИ показано при верификации фокальной формы по ПЭТ/КТ, а также при фармакорезистентном течении диффузных форм.
14. Различные неврологические нарушения выявлены у 50,9% с ВГИ при отдаленных наблюдениях. Среди них чаще всего отмечается задержка психоречевого развития, явления оптической нейропатии, эпилепсия и синдром ДЦП. Тяжелый неврологический дефицит, приведший к инвалидизации пациентов отмечен у 16,3% обследованных пациентов. Основными факторами риска развития неврологических осложнений являются неонатальная манифестация заболевания, позднее начало специфической терапии и наличие повторных симптоматических гипогликемий в дебюте заболевания.

Апробация работы

Результаты и основные положения диссертационной работы за период 2012 – 2018 годы были доложены на более чем двадцати различных конгрессах и конференциях, в том числе за последние три года на:

- XII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии», 21-21 мая 2016, Санкт-Петербург
- XVII Областной научно-практической конференции «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии. Лекарства и дети» Москва, 18.11.2016
- 55 Европейском обществе детских эндокринологов ESPE, Париж, Франция, 10-12 сентября 2016
- III московском городском Съезде педиатров с международным участием «Трудный диагноз» в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. От простого к сложному». 4-6 октября 2017 г, Москва.
- Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «ОРФАННЫЕ БОЛЕЗНИ». 1-3 июня 2017 года, г Москва
- III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 1-4 марта 2017 года, г. Москва
- XIII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии», 20-21 мая 2017 г, Санкт Петербург
- 10 Всемирном съезде общества педиатров эндокринологов, 14-17 сентября 2017 г, Вашингтон, США
- 56 Европейском обществе детских эндокринологов ESPE, 27-29 сент. 2018 г, Афины, Греция
- IV московском городском Съезде педиатров с международным участием «Трудный диагноз» в педиатрии. Междисциплинарный подход. Москва 17-19 октября 2018

- XV Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Оптимизация диагностики, лечения и медико-социальной реабилитации в детской эндокринологии», Санкт-Петербург, 27-28 апреля 2019 года.
- VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» 22-25 мая 2019 г, Москва.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования по диагностике и лечению детей с врожденным гиперинсулинизмом внедрены в практику Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Материалы исследования, а также алгоритмы диагностики и наблюдения за пациентами с ВГИ в разные возрастные периоды включены в обучающие курсы для студентов, ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Материалы данного исследования использованы для составления национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению детей с ВГИ, которые были утверждены эндокринологической ассоциацией и опубликованы на сайте Минздрава Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в отечественной литературе 15, в иностранных журналах – 4, в журналах, рецензируемых ВАК РФ - 13, издано пособие для врачей «Врожденный гиперинсулинизм», пособие для пациентов «Врожденный гиперинсулинизм. Рекомендации для родителей».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех основных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение и заключение), выводов и практических рекомендаций. Общий объем работы составляет 311 страниц. Работа иллюстрирована 59 рисунками и 71 таблицей.

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель и задачи диссертационного исследования, разработал дизайн научно-исследовательского проекта. Автор самостоятельно проводил обследование пациентов, осуществлял длительно наблюдение, поддерживал регулярный контакт с больными и их родственниками, участвовал в лабораторных исследованиях, проводил анализ полученных результатов. Диссертантом выполнена статистическая обработка полученных данных, которые изложены в данной рукописи. Автором предложены алгоритмы диагностики и лечения пациентов с ВГИ с применением молекулярно-генетического анализа и радиоизотопных методов обследования. Результаты работы были опубликованы автором в статьях и доложены на многих российских и международных конференциях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гипогликемический синдром в детском возрасте, его распространенность и основные причины. Особенности гомеостаза глюкозы во внутриутробном и неонатальном периодах.

Гипогликемии являются частым метаболическим расстройством в детском возрасте, в особенности в неонатальном периоде. По данным различных исследований снижение гликемии ниже 2,6 ммоль/л выявляются у 12-30% новорожденных в первые сутки жизни, а у новорожденных из группы риска этот показатель достигает 45-50% [1-9]. Высокая частота гипогликемических состояний в неонатальном периоде обусловлена многими факторами, в частности, высокими энергозатратами, недостаточностью субстратов для воспроизведения эндогенной глюкозы и резким переходом от анаболического статуса гомеостаза глюкозы плода к катаболическому статусу у новорожденного [1].

Гомеостаз глюкозы у плода.

Глюкоза пересекает плаценту путем упрощенной диффузии, создавая необходимую концентрацию у плода, которая составляет в среднем 70-80% от таковой в материнской плазме и является основным источником энергии плода во внутриутробном периоде [10,11]. Данный механизм определяет непрерывное поступление необходимого для роста и развития ребенка количества глюкозы, создавая также пул для запаса гликогена, который будет активно использоваться после рождения. Важно отметить, что ферментативные системы, ответственные за гликогенолиз и глюконеогенез уже представлены в фетальной печени, но остаются неактивными, за исключением случаев длительного голодания матери. Печень плода содержит приблизительно в 3 раза больше гликогена, чем печень взрослого человека. Считается, что окисление жиров во внутриутробном периоде играет

существенно меньшее значение, чем окисление аминокислот и глюкозы, что определяет низкое содержание кетоновых тел у плода [10-12].

Инсулин является ключевым гормоном, ответственным за утилизацию глюкозы у плода. Инсулин не может пересекать гемато-плацентарный барьер, таким образом, секреция фетального инсулина происходит независимо от материнского и определяется концентрацией глюкозы и аминокислот. Однако, стоит отметить, что несмотря на тот факт, что мРНК основных компонентов глюкозо-чувствительного аппарата бета-клетки представлены в ткани плода уже на 7-10 неделе гестации, вплоть до 3 триместра беременности фетальные бета-клетки имеют крайне низкую чувствительность к глюкозе и их количество резко возрастает только после 30 недели гестации [11,13].

Анаболический эффект инсулина реализуется в виде запаса жира в последнем триместре беременности, определяя быстрый рост плода и создавая запасы энергетических субстратов, которые будут использованы после рождения ребенка. Отложение гликогена в третьем триместре гестации считается принципиальным, так как «запускает» или «программирует» необратимые изменения в панкреатических островковых клетках, приводящие к их развитию и дифференцировке. Эти изменения во многом отражают глюкозо-зависимый метаболический ответ бета-клеток в будущем и могут быть ответственны за предрасположенность к некоторым заболеваниям, в частности, СД2 [14,15].

Гомеостаз глюкозы у новорожденного.

Непосредственно после рождения происходит резкая смена статуса непрерывного потребления глюкозы и синтеза гликогена (анаболизм) на независимый механизм ее эндогенной продукции и гомеостаза (катаболизм). Поддержание нормогликемии в неонатальном периоде обуславливается такими факторами как: достаточный запас гликогена, зрелость ферментативных систем, участвующих в глюконеогенезе и гликогенолизе и адекватностью гормональных реакций в ответ на метаболические изменения [3,16]. Резкое снижение уровня

инсулина в крови, увеличение уровня глюкагона, а также секреция эпинефринов в первые часы после рождения являются триггерным фактором для мобилизации глюкозы из липидов и инициации ее эндогенной продукции [16,17].

Критерии гипогликемии у новорожденных и детей длительное время пересматривались и до сих пор профессиональные сообщества дискутируют на эту тему [2-4]. Большинство клинических рекомендаций, в том числе и в РФ, характеризует гипогликемию в неонатальном периоде как снижение уровня глюкозы крови менее 2,6 ммоль/л [18-20]. Считается, что именно этот показатель является критичным для развития нейрогликопении, приводящей к энцефалопатии [4,21-23]. Некоторые национальные руководства, в том числе в США, склоняются к более низкому пороговому значению (менее 2,2 ммоль/л), ссылаясь на отсутствие доказательной базы по развитию неврологических осложнений у новорожденных с асимптоматической гипогликемией и борьбой с гипердиагностикой, требующей дополнительного контроля за гликемией у большого количества по факту абсолютно здоровых детей [24]. В то же время, Европейское общество педиатров-эндокринологов утвердило в 2015 году консенсус, по которому снижение глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л, независимо от возраста ребенка, должно рассматриваться как гипогликемия [25]. Авторы данной работы настаивают на том, что это позволит своевременно выявлять случаи врожденных обменных нарушений, в том числе ВГИ и дефектов бета-окисления ЖК, где ведущим и иногда единственным симптомом на ранних этапах является гипогликемия, адекватно подбирать лечение, требующее более высоких целевых значений гликемии и минимизировать риски неврологических осложнений, связанных с неонатальной гипогликемией [25].

Стоит отметить, что большинство авторов сводятся к тому, что никакая однократно измеренная цифра не может расцениваться однозначно, в особенности, если речь идет об асимптоматической гипогликемии. Корнблат и соавт писали, что гипогликемией является недостаточное содержание глюкозы в крови относительно потребности конкретного пациента, которая определяется многочисленными факторами [26].

Гипогликемия может быть первым, а иногда и единственным, симптомом целого спектра заболеваний [1,3,4]. Этиология определяет характерные клинические особенности течения гипогликемического синдрома. Основные причины гипогликемических состояний приведены ниже (Таблица 1).

Симптомы гипогликемии variabelны и мало специфичны. Их условно можно разделить на 2 группы: симптомы, ассоциированные с активацией вегетативной НС (чувство голода, плаксивость, раздражительность, парестезии, тремор, тахикардия, усиленное потоотделение) и симптомы нейрогликопении (сонливость, обмякания, помрачение/спутанность сознания, судороги, развитие комы). В неонатальном периоде характерно развитие дыхательных нарушений (брадипноэ, апноэ). Учитывая неспецифичность первых симптомов гипогликемии, поводом для измерения глюкозы в крови, как правило, служит наличие явной симптоматики (судороги, потеря сознания), что существенно увеличивает риски неврологических осложнений, в особенности, если речь идет о неонатальной гипогликемии [25].

Таблица 1- Основные причины гипогликемии у детей.

1. Органический гиперинсулинизм	➤ Транзиторные ГГ	➤ Диабетическая фетопатия
		➤ На фоне ЗВУР
		➤ Асфиксия в родах
	➤ ВГИ	➤ Моногенные формы (мутации генов <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i> , <i>GLUD</i> и др)
		➤ Синдромальные формы
	➤ Инсулиномы	➤ Спорадические
		➤ В структуре синдрома МЭН1
	➤ Синдром аутоиммунитета к инсулину	
	➤ Постпрандиальные гиперинсулинемические гипогликемии	
2. Дефицит контринсулярных гормонов	➤ Гипопитуитаризм	➤ Врожденный (мутации генов <i>PROPI</i> , <i>PIT1</i> и др)
		➤ Приобретенный (опухоли гипоталамо-гипофизарной области, послеоперационный)
	➤ Надпочечниковая недостаточность	➤ ВДКН
		➤ Аутоиммунная НН
		➤ Наследственные варианты НН

3. Болезни обмена гликогена	➤ Гликогенозы 0, Ia, b, III, VI, IX типов
4. Дефекты глюконеогенеза	➤ Дефицит 1,6 бисфосфатазы
	➤ Дефицит пируваткарбоксилазы
5. Дефекты бета-окисления ЖК и обмена карнитина	➤ Дефицит длиноцепочечной, среднецепочечной, короткоцепочечной ацилКоАдегидрогеназы
6. Аминоацидопатии и ацидурии	➤ Пропионовая ацидурия
	➤ Метилмалоновая ацидурия
7. Метаболические	➤ Галактоземия
	➤ Фруктоземия
8. Ятрогенные	➤ Прием инсулина или сахароснижающих препаратов
	➤ Передозировка бета-блокаторами
	➤ Отравление алкоголем

ГГ – гиперинсулинемические гипогликемии, ЗВУР – задержка внутриутробного развития, ВГИ -врожденный гиперинсулинизм, МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа, ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников, НН – надпочечниковая недостаточность, ЖК – жирные кислоты

1.2. Врожденный гиперинсулинизм. Определение, распространенность, клиническая картина и принципы диагностики.

Данная научная работа посвящена гиперинсулинемическим гипогликемиям у детей, основной причиной которых в детском возрасте является врожденный гиперинсулинизм.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) характеризуется неадекватной секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. Гиперпродукция инсулина приводит к утилизации глюкозы клетками инсулинзависимых тканей и в то же время подавляет продукцию эндогенной глюкозы, свободных жирных кислот и кетоновых тел. Подобный метаболический эффект инсулина формирует биохимическую основу, лишаящую пациентов с ВГИ как глюкозы, так и альтернативных источников энергии для головного мозга, увеличивая риск развития неврологических расстройств [27]. ВГИ — это наследственное заболевание, гетерогенное в отношении как клинических проявлений и гистологических форм, так и молекулярно-генетических дефектов, лежащих в основе данной патологии.

Частота встречаемости ВГИ составляет по данным европейских авторов 1:30000 - 1:50000 в общей популяции и 1:2500 в «закрытых» популяциях с высоким процентом близкородственных браков [28].

ВГИ был впервые описан как «Идиопатическая гипогликемия детского возраста» ученым MacQuarrie в 1954 г [29]. В дальнейшем ВГИ присваивалось много имен, такие как, например, лейцин-чувствительная гипогликемия, синдром дисрегуляции бета-клеток, персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии младенческого возраста. Длительное время для определения ВГИ использовался термин незидиобластоз. Этот термин был введен Г. Лейдло еще в 1938 году. Незидиобластоз — это тотальная трансформация протокового эпителия поджелудочной железы в бета-клетки, продуцирующие инсулин. К настоящему

моменту доказано, что подобная морфологическая картина является нормальной в младенческом возрасте и не служит причиной гиперинсулинизма [30].

Клиническая картина

ВГИ, как правило, манифестирует в неонатальный период, однако возможен и более поздний дебют, вплоть до 3-х летнего возраста [31,32]. Чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее оно протекает [31,33,34]. Гипогликемии при ВГИ обычно носят тяжелый характер и быстро приводят к развитию судорог и потере сознания. Описаны и мягкие формы, протекающие почти бессимптомно, проявляющие себя лишь гиподинамией и сниженным аппетитом [32]. В связи с избыточной продукцией инсулина еще во внутриутробном периоде, зачастую отмечается макросомия при рождении [31]. Характерной отличительной чертой врожденного гиперинсулинизма является крайне высокая скорость утилизации глюкозы. Для поддержания нормогликемии данный показатель может достигать 20 мг/кг/мин [31,33-35]. Поскольку у детей с ВГИ не отмечается ацидемии, введение глюкозы позволяет быстро купировать симптоматику и нормализовать состояние пациентов.

Диагностика

Основными критериями диагноза ВГИ является отсутствие подавления секреции инсулина, т.е. его любые определяемые значения в крови в момент гипогликемии [31,33]. Помимо этого, критериями подтверждающими диагноз ВГИ являются: гипокетотический характер гипогликемий (отсутствие кетоновых тел в моче, низкий уровень 3-гидроксибутирата в крови), отсутствие нарастания уровня СЖК на фоне гипогликемии, выраженный гипергликемический ответ на введение глюкагона (повышение уровня глюкозы крови более чем на 1,7 ммоль/л), высокий или нормальный уровень С-пептида на фоне гипогликемии, потребность во в/в введении высоких доз глюкозы (> 8 мг/кг/мин), низкие показатели аминокислот (валина, лейцина) и нормальные показатели контринсулярных гормонов (СТГ, кортизол, глюкагон) в крови [36].

Стоит отметить, что у многих пациентов с ВГИ отсутствует выраженный подъем кортизола в ответ на гипогликемию [37,38]. Существует несколько теорий, объясняющих данный феномен. В своем исследовании К. Hussain продемонстрировал, что недостаточный адреналовый ответ на гипогликемию у детей с ВГИ обусловлен низкой секрецией АКТГ [38]. Существует предположение, что АКТГ у этих детей не успевает секретироваться в ответ на быстрое развитие гипогликемии (продолжительность пробы с голоданием, как правило, не превышает 30-40 минут) [38]. Другой возможной причиной отсутствия гиперергического адреналого ответа на гипогликемию при ВГИ может быть персистирующее течение гипогликемического синдрома, приводящее к нарушению систем центральной адаптации [39]. Не исключено также, что сам по себе избыточный уровень инсулина может нарушать контррегуляцию гормонального ответа на гипогликемию [38].

1.3. Метаболизм глюкозы в бета-клетках и глюкозо-чувствительный механизм секреции инсулина.

Глюкоза проникает в бета-клетки путем упрощенной диффузии при участии транспортера (GLUT2), где она подвергается первому этапу гликолиза при помощи фермента Глюкокиназа. В результате первой реакции фосфорилирования образуется активный метаболит глюкозы - Глюкозо-6-фосфат (Г6Ф) (Рисунок 1). Последние исследования продемонстрировали, что помимо глюкокиназы, другие ферменты из семейства гексокиназ, в частности, Гексокиназа 1, также экспрессированы в фетальных и неонатальных бета-клетках, однако, их экспрессия значительно снижается после рождения [40,41].

Глюкокиназа является своего рода сенсором глюкозы в бета-клетке, определяющим внутриклеточный метаболизм глюкозы в зависимости от ее экстрацеллюлярной концентрации [42,43]. Повышение содержания глюкозы в

крови приводит к активации глюкокиназы, запускающей механизмы гликолиза, в результате которых высвобождается АТФ. Активность глюкокиназы регулируется предшественником бета-субъединицы пропионилКоА карбоксилазы и активностью фосфофруктокиназы. Последняя, в свою очередь, регулируется изменением соотношения АТФ и АДФ в клетке. Активаторами выступают АДФ и фруктозо 2,6-бисфосфат, а ингибиторами АТФ и цитрат (Рисунок 1)[44].

Стабильное соотношение цитозольного НАД⁺/НАДФ в бета-клетке, необходимое для адекватных процессов гликолиза, поддерживается за счет высокой активности альфа-глицерофосфата, выступающего переносчиком глицеральдегид-3 фосфата в митохондрии (Рисунок 1). Бета-клетки также характеризуются низким содержанием лактатдегидрогеназы, что приводит к поступлению большей части образованного в результате гликолиза пирувата в митохондрии [13].

В условиях низкого содержания глюкозы в клетке, митохондрия восполняет свои энергозатраты путем окисления СЖК [45]. Поступление глюкозы в клетку ингибирует процесс окисления СЖК, что достигается за счет высоких уровней цитрата в клетке, образующегося как результат митохондриального анаплероза. Цитрат конвертируется в малонил-КоА, являющийся ингибитором карнитин пальмитоилтрансферазы-1 – митохондриального мембранного энзима, ответственного за транспорт длинноцепочечных ацилКоА из цитозоля в митохондрию [46]. Оставаясь в цитозоле длинноцепочечные Ацил КоА играют роль сигнальной молекулы, активируя протеинкиназуС, ингибируя КАТР каналы и провоцируя тем самым экзоцитоз инсулина (Рисунок 1) [47].

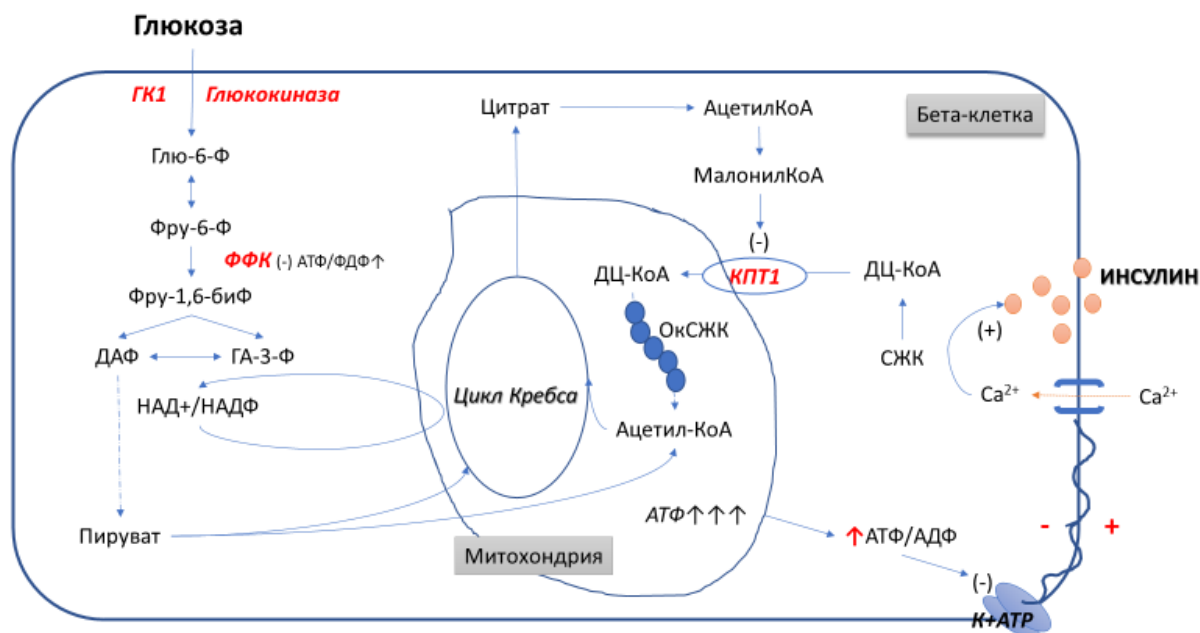


Рисунок 1- Метаболизм глюкозы в бета-клетке поджелудочной железы

ГК – гексокиназа 1, Глю-6-Ф – глюкозо-6-фосфат, Фру-6-Ф – фруктозо-6-фосфат, ФФК – фруктофосфокиназа, Фру-1,6-биФ – Фруктозо-1,6-бифосфат, ДАФ – диоксиацетон-фосфат, ГА-3-Ф – глицеральдегид-3-фосфат, ДЦ – длинноцепочечная, СЖК – свободные жирные кислоты

1.4. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в механизмах глюкозо-стимулированной секреции инсулина.

АТФ зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в реализации глюкозо-стимулированной секреции инсулина, являясь своего рода метаболическими сенсорами бета-клеток [48]. В нестимулированных бета-клетках калиевые каналы пребывают в открытом состоянии и вместе с ионами натрия, калия, и АТФазой устанавливают мембранный потенциал приблизительно в 65 mV [48].

Механизм, ответственный за открытие каналов предполагает наличие низкого внутриклеточного соотношения АТФ к АДФ (Рисунок 2). Увеличение данного соотношения, вызванное повышением содержания глюкозы в крови, ее

метаболизмом и митохондриальной активностью, приводит к закрытию АТФ зависимых калиевых каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие вольтаж зависимых Са каналов. Увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{++} активирует протеинкиназу А и С, а также стимулирует экзоцитоз инсулина и его секрецию в плазму (Рисунок 2) [49,50].

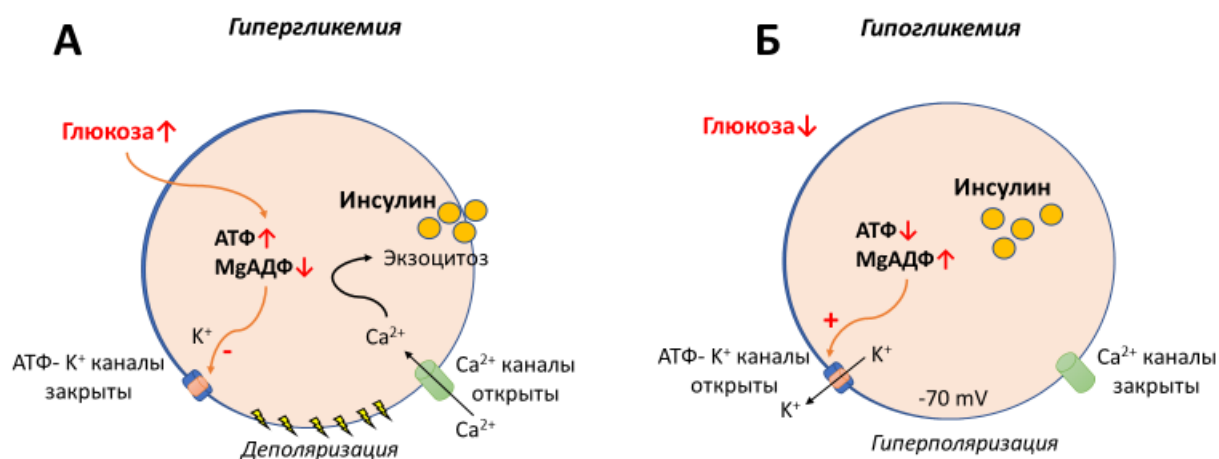


Рисунок 2 - А. Электрофизиологическое состояние бета-клетки в условиях повышения уровня гликемии в крови; Б. Электрофизиологическое состояние бета-клетки в условиях снижения уровня гликемии в крови

АТФ-зависимые К-каналы бета-клеток представляют собой октамерные структуры, внутренние отделы которых представлены 4 субъединицами белка Kir6.2, кодируемого геном *KCNJ11*, а наружные, - 4 субъединицами белка SUR1, кодируемого геном *ABCC8* (Рисунок 3) [51]. Данные каналы способны изменять степень поляризации мембраны клетки. Функциональная активность каналов регулируется уровнем внутриклеточных адениновых нуклеотидов, что достигается наличием на них специфичных рецепторов [51]. Ген *ABCC8* состоит из 39 экзонов, занимая более 100 кб геномной ДНК [51,52]. Кодированный этим геном белок SUR1 состоит из 1582 аминокислот, с общей молекулярной массой в 177 кДа (GenBank NM_000352.2). Ген *KCNJ11* содержит 1 экзон, кодирующий протеин Kir6.2, состоящий из 390 аминокислот (GenBank NM_000525.2) [51]. Оба гена

расположены на коротком плече 11 хромосомы, разделяет их небольшой участок длиной в 4,5 кБ ДНК [51].



Рисунок 3 - Схематичное изображение АТФ-зависимого калиевого канала бета-клетки поджелудочной железы

Kir6.2 субъединица состоит из двух трансмембранных доменов (ТМД1 и ТМД2), соединенных между собой экстрацеллюлярной петлей, и цитозольных -NH₂ и -COOH терминальных регионов. Kir6.2 формируют внутреннюю пору канала и отвечает за его биофизические характеристики, такие как: селективность, ректификация, ингибирование АТФ и стимуляция АцилКоА [52].

SUR1 субъединица обеспечивает чувствительность каналов к стимулирующему воздействию Mg-нуклеотидов и прямых агонистов (Диазоксид, Никорандил) и ингибирующим эффектам сульфонилмочевины, глинидов и эндосульфинов, участвует в гидролизе АТФ и регулирует активность Kir6.2. [50].

SUR1 состоит из 3-х трансмембранных доменов (ТМД0, ТМД1 и ТМД2), каждый из которых содержит по 5, 6 и 6 пересекающих мембрану регионов, соответственно [53]. Помимо этого, в структуре SUR1 присутствуют 2 нуклеотид связывающих домена (НСД1 и НСД2). Расположенные на цитоплазматической стороне, они ответственны за восприятие изменений в уровне внутриклеточной АТФ/АДФ и передачу сигнала (Рисунок 4). НСД2 является основным участком для связывания с АТФ, тогда как НСД1 связывает MgАДФ [53]. Участки между Walker

А и Walker В в НСД ответственны за трансдукцию связывания нуклеотидов в активацию канала (Рисунок 4). Таким образом адекватная реакция каналов на изменения соотношения АТФ/АДФ в клетке возможна только при правильной работе обеих субъединиц. Чувствительность каналов к своим фармакологическим ингибиторам (сульфонилмочевина) и активаторам (Диазоксид) определяется субъединицей SUR1. Исследования продемонстрировали, что участки, расположенные между 13-14 и 16-17 завитками в ТМД2, представляют собой ключевые регионы, ответственные за связывание с селективными агонистами и ингибиторами каналов (Рисунок 4) [54,55].

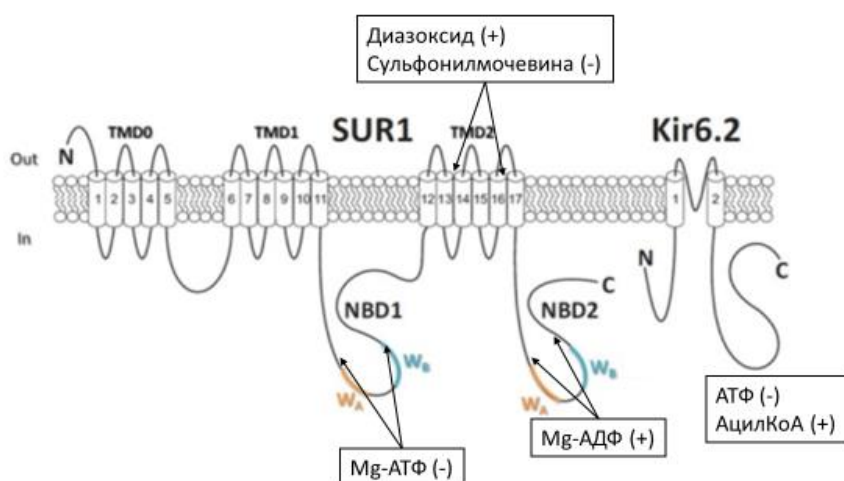


Рисунок 4 - Топология субъединиц SUR1 и Kir6.2 на мембране бета-клетки

K⁺-каналы могут нормально функционировать, только если они правильно сформированы (имеют октамерную структуру) и корректно экспрессированы на поверхности мембраны [53]. Формирование и экспрессия K⁺каналов является сложным взаимосвязанным процессом. RKR мотив, расположенный вблизи НСД 1 субъединицы SUR1 и COOH-терминального региона Kir6.2 представляют собой сигнальные последовательности для эндоплазматического ретикулума (ЭР). При правильном стоихиметрическом формировании канала, RKR последовательности

оказываются заперты внутри, что делает возможным экспорт канала из ЭР на клеточную мембрану [55].

1.5. Этиопатогенез врожденного гиперинсулинизма.

Этиология ВГИ разнообразна. На сегодняшний день описано 11 генов, мутации которых могут приводить к нарушению секреции инсулина, помимо этого есть ряд синдромальных состояний, в структуру которых также входит ВГИ (Таблица 2, Таблица 3). Ключевым в патогенезе всех моногенных форм ВГИ является наличие дисрегуляции секреции инсулина в ответ на изменения уровня гликемии.

1.5.1 Моногенные формы ВГИ

- **Мутации генов АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11*, *ABCC8*).**
(Рисунок 6)

Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, составляющие К⁺каналы бета-клеток [56-59]. Мутации в данных генах выявляются в ~ 50% случаев ВГИ [60].

Исходя из базы данных мутаций человека (HGMD www.hgmd.org), на сегодняшний день, описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11*.

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

Существует несколько механизмов, которые могут приводить к нарушению функции каналов. Исходя из механизма, нарушающего функцию белка, мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* принято разделять на 2 типа. К 1 типу относятся мутации, приводящие к отсутствию экспрессии каналов на мембране клетки, что может быть

ассоциировано с нарушением формирования или транспорта канала на мембрану [60]. Ко 2-му типу относят мутации, в результате которых образуются неактивные калиевые каналы, что связано с их нечувствительностью к MgАДФ [60]. Рecessивные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* являются причиной наиболее тяжелых диффузных форм ВГИ, как правило, резистентных к терапии Диазоксидом и зачастую требующих хирургического лечения [60]. Стоит, однако, отметить, что существуют описания и более мягких форм, протекающих с частичной чувствительностью к диазоксиду [61].

Доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению ВГИ. При аутосомно-доминантном наследовании траффик и структура каналов чаще не нарушены [62]. Интересным наблюдением является наличие предрасположенности у пациентов с аутосомно-доминантными мутациями к развитию сахарного диабета во взрослом возрасте [63,64]. Предположительным механизмом, приводящим к нарушению секреции инсулина и развитию диабета у этих больных, считается неадекватное избыточное поступление Ca^{++} в бета-клетки, что приводит к их постепенному апоптозу [65].

Отличительной чертой большинства доминантных форм ВГИ является их чувствительность к Диазоксиду, что объясняется сохранной экспрессией каналов на мембране клетки [63,64,66,67]. Однако, описаны и диазоксид-резистентные формы [67]. МакМюллен и соавт описали группу пациентов с ДЗД резистентным течением и аутосомно-доминантным характером наследования мутаций в гене *ABCC8*. В 15 из 17 представленных авторами случаев, пациентам потребовалось хирургическое лечение. Функциональные исследования продемонстрировали выраженное снижение чувствительности мутантных каналов в диазоксиду и Mg-АДФ при сохранном их траффике на мембрану клетки [68].

Большая часть описанных аутосомно-доминантных мутаций локализуется в нуклеотид-связывающих доменах SUR1 [68]. Причем мутации, затрагивающие регионы НСД1 чаще приводят к ДЗД-резистентному течению [69].

Аутосомно-доминантные мутации в гене *KCNJ11* встречаются реже. Функциональные исследования одной из таких мутаций (F55L) продемонстрировали снижение способности мутантного канала к открытию без нарушения его траффика и экспрессии на мембране [70].

Фокальные формы ВГИ, характеризующиеся наличием участка аденоматоза и сопровождающиеся, как правило, тяжелым фармакорезистентным течением, имеют определенную генетическую причину [71,72]. Формирование фокусов происходит в случае наследования отцовской гетерозиготной мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, и соматической потери материнской аллели в регионе импринтинга на 11p 15 (унипарентальная изодисомия). При этом происходит изменение экспрессии импринтинговых генов в регионе 11p 15.5: снижается экспрессия генов *H19* и *P57KIP2* с материнской аллели, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста 2 (*IGF2*) с отцовской аллели [73-75]. *IGF2* является мощным фактором клеточной пролиферации [75]. Риск развития подобных нарушений импринтинга составляет приблизительно 1% для плодов-носителей гетерозиготных мутаций [74]. Изменения соотношения экспрессии генов ведет к развитию локальной бета-клеточной гиперплазии - формированию фокуса, в клетках которого наследованная отцовская мутация приобретает гомозиготный характер (Рисунок 5) [72,75,76]. Фокальные формы составляют порядка 30-40% всех случаев ВГИ и в подавляющем большинстве случаев характеризуются диазоксид резистентным течением [74,77-80].

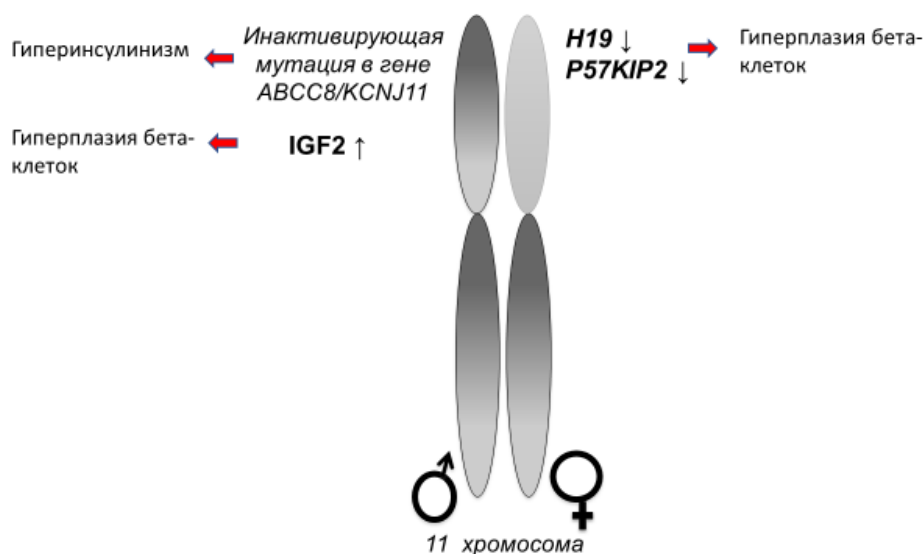


Рисунок 5 - Механизмы формирования фокальной формы ВГИ

Выявление фокальной формы имеет принципиальное значение, так как лимитированные резекция поджелудочной железы в данной ситуации позволяют полностью вылечить пациента [79].

В некоторых случаях при гетерозиготных отцовских мутациях у пациентов выявляется диффузная форма заболевания. Данное обстоятельство может быть обусловлено как доминантно-негативным эффектом мутации, так и наличием постзиготной мутации на другой аллели, обнаружить которую представляется возможным лишь при исследовании ткани поджелудочной железы [81,82].

➤ Мутации гена *KCNQ1* (Рисунок 6)

Ген *KCNQ1* кодирует порообразующий регион альфа-субъединицы вольтажзависимого калиевого канала Kv7.1. Данные каналы экспрессируются в тканях сердца, внутреннего уха, желудка, кишечника и в панкреатических бета-клетках. Они играют принципиальную роль в гомеостазе ионов. Мутации гена *KCNQ1* могут приводить к развитию кардиоаритмий, в частности наследственного синдрома удлиненного интервала QT, глухоте, дефектам гастроинтестинального

тракта [83]. Недавно в литературе появились описания ассоциации наследственного синдрома удлиненного интервала QT с гиперинсулинемическими гипогликемиями [84]. У данных пациентов описана постпрандиальная гипогликемия, являющаяся следствием гиперпродукции инсулина на фоне ОГТТ. Предположительно дисрегуляция секреции инсулина при мутациях Kv7.1 является следствием нарушения реполяризации мембраны.

➤ **Мутации гена *CACNA1D*** (Рисунок 6)

Ген *CACNA1D* кодирует L тип вольтажзависимых Ca⁺⁺ каналов, непосредственно участвующих в регуляции секреции инсулина бета-клетками [85-87]. Активирующие мутации *CACNA1D* ранее были описаны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, нейромышечными нарушениями и транзиторным диазоксид-чувствительным ВГИ [87]. В недавних печатных работах появились описания идентичной мутации у пациента с ВГИ, врожденным пороком сердца и выраженной мышечной гипотонией [88].

➤ **Мутации гена *SLC16A1*** (Рисунок 6)

Ген *SLC16A1* кодирует белок монокарбоксилатный транспортер 1 типа (MCT1), который регулирует транспорт лактата и пирувата сквозь мембрану бета-клетки, которые, в свою очередь, являются продуктами гликолиза и участвуют в цикле Кребса [89]. Функциональные исследования островковых клеток мышей и крыс показали, что лактат и пируват не могут имитировать функции глюкозы и в обход активного метаболизма запускать механизм глюкозозависимой секреции инсулина [90]. Подобное свойство связывают с низкой экспрессией MCT-транспортеров в бета-клетке. При этом, при гиперэкспрессии лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и MCT1 пируват стимулирует секрецию инсулина [90]. Таким образом, активирующие мутации *SLC16A1*, увеличивающие экспрессию и активность MCT1 в бета-клетке в сочетании с повышенным уровнем ЛДГ, могут приводить к

развитию ГГ [91]. Для пациентов с этой формой ВГИ, характерно развитие гипогликемий через 30 минут после анаэробной физической нагрузки, которая является причиной повышения ЛДГ [91].

➤ **Мутации гена *GLUD1*. (Рисунок 6)**

Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1* являются второй наиболее распространённой причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10-15% [92,93]. Данная форма ВГИ, в силу своей клинической картины, также носит название Гипераммониемийной лейцинчувствительной гипогликемии и синдрома гиперинсулинизма/гипераммониемии.

Ген *GLUD1* расположен на длинном плече 10 хромосомы и содержит 13 экзонов, кодирующих фермент глутаматдегидрогеназа (ГДД), состоящий из 505 аминокислот [94]. ГДД – это митохондриальный фермент, который в высоких концентрациях экспрессируется в печени, головном мозге, почках, поджелудочной железе, сердце и легких [94]. Этот фермент катализирует реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглутарат и аммоний. В бета-клетках, α -кетоглутарат, участвуя в цикле Кребса, приводит к повышению концентрации внутриклеточной АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ влечет за собой закрытие АТФ-зависимых K^+ каналов, деполяризацию мембраны и открытие вольтажзависимых Ca^{++} каналов, что в свою очередь приводит к проникновению Ca^{++} в клетку, стимулируя экзоцитоз инсулина [93]. ГДД играет ключевую роль в глутаминолизисе и регулировании аминокислотно-индуцированной секреции инсулина [93]. Активность фермента ГДД регулируется сложным взаимодействием ее аллостерических активаторов и ингибиторов. Активирующим воздействием на ГДД обладают лейцин и АДФ, тогда как гуанозин-5-трифосфат (ГТФ) является ее потенциальным ингибитором [95]. Аллостерическая активация глутаминолизиса является одним из механизмов стимуляции лейцином секреции инсулина [94].

Активирующие мутации в гене *GLUD1* снижают чувствительность ГДД к ее ингибитору ГТФ и, в редких случаях, приводят к повышению активности самой

ГДД [96-98]. Отсутствие ингибирующего влияния ГТФ, в присутствии активирующего влияния лейцина, влечет за собой гиперсекрецию инсулина. Патологический механизм объясняет клиническую картину ВГИ, ассоциированного с мутациями *GLUD1*, - гипогликемии развиваются преимущественно после еды, содержащей протеины.

Функциональные исследования одной из частых мутаций гена *GLUD1* (H454Y) продемонстрировали, что при подобном генетическом дефекте отмечается не только снижение ингибирующего воздействия ГТФ на ГДД, но и отмечается снижение секреции глюкагона, усугубляющее течение гипогликемии [99].

Течение гипогликемического синдрома, как правило, мягкое и хорошо поддается терапии Диазоксидом в комбинации с низкопротеиновой диетой [93,95]. Для данной формой гликемии характерна также гипераммониемия, протекающая без каких-либо клинических проявлений интоксикации (летаргия, головные боли, рвоты). Несмотря на это, для данной формы ВГИ характерна генерализованная эпилепсия и тяжелые неврологические расстройства, механизм развития которых до конца не ясен [100]. Предположительно патогенез генерализованной эпилепсии у пациентов с синдромом Гиперинсулинизма-гипераммониемии (ГИ/ГА) включает в себя как гипогликемическую энцефалопатию и хроническую гипераммониемию, так и нарушения метаболизма глутамата, проявляющиеся в сниженном уровне гамма-аминомасляной кислоты в клетках головного мозга [100].

В настоящий момент в литературе описано 36 различных мутаций в гене *GLUD1*, большинство из которых расположены в 11 и 12 экзонах, кодирующих ГТФ связывающий домен фермента [98,101]. Также существуют описания мутаций каталитического домена (экзоны 6 и 7) [97]. Все они приводят к снижению чувствительности фермента к его ингибирующим аллостерическим факторам (ГТФ). Недавно появились описания мутаций, затрагивающих 3-ий домен (10 экзон) [97]. Функциональные исследования этих мутаций показали, что они в большей степени повышают активность самого фермента, нежели снижают его чувствительность к ингибирующему воздействию ГТФ [97].

➤ **Мутации в гене *HADH*** (Рисунок 6)

Митохондриальное бета-окисление жирных кислот является физиологическим адаптивным механизмом восполнения энергетических затрат в период голодания, гипертермии и при физической нагрузке. Конечным продуктом окислительных реакций является ацетил-КоА. Ген *HADH* кодирует фермент 3-гидроксиАцилКоА-дегидрогеназу. Данный фермент катализирует предпоследнюю реакцию в процессе бета-окисления короткоцепочечных жирных кислот, в результате которой происходит преобразование 3-гидрокси-АцилКоА в 3-кето-АцилКоА. Инактивирующие аутосомно-рецессивные мутации *HADH* снижают ингибирующее влияние на ГДД, что приводит к развитию гиперсекреции инсулина в ответ на стимуляцию лейцином [102-105]. В отличие от синдрома ГИ/ГА, при мутациях в *HADH*, гиперактивация ГДД происходит лишь в бета-клетках, не вызывая гипераммониемии [106].

Имеющиеся в литературе клинические описания данной формы ВГИ демонстрируют значительную вариабельность течения гипогликемического синдрома (от эпизодических, легких, поздно манифестирующих гипогликемий до тяжелых случаев с неонатальным дебютом) [107,108]. В большинстве описанных случаях у пациентов выявлялось повышенное содержание 3-гидроксиглутарата в моче и гидроксибутирилкарнитина в крови без сопутствующего поражения печени и сердечной мышцы [108].

➤ **Мутации гена *GCK*** (Рисунок 6)

Фермент глюкокиназа кодируется одноименным геном (*GCK*). Ген *GCK* локализуется на коротком плече 7 хромосомы, состоит из 12 экзонов и экспрессируется в различных тканях (печени, головного мозга и поджелудочной железы) [109].

Глюкокиназа (другое название - гексокиназа IV или D) относится к семейству гексокиназ. Катализируя реакцию фосфорилирования глюкозы в свой активный метаболит глюкозо-6-фосфат (Глю-6-Ф), она является ключевым регуляторным ферментом бета-клеточного гликолиза. В силу своих кинетических характеристик, глюкокиназу также называют «панкреатическим бета-клеточным сенсором». К таким кинетическим особенностям относятся: низкое сродство фермента с глюкозой (концентрация глюкозы в крови для достижения половины от максимальной активности фермента ($S_{0,5}$) составляет 8-10 ммоль/л), кооперативность с глюкозой (коэффициент Хилла ~ 1.7), а также недостаток ингибирования фермента продуктом его катализа (Глю-6-Ф) [109]. Активность глюкокиназы напрямую связана с работой АТФ-зависимых K^+ каналов и Ca^{++} каналов на мембране бета-клетки. Подобное взаимодействие в норме обеспечивает секрецию инсулина при пороговом уровне гликемии около 5 ммоль/л [110]. Активирующие мутации в *GCK* приводят к увеличению сродства глюкозы с глюкокиназой и снижению этого порогового значения, таким образом формируя основу для развития гиперинсулинемических гипогликемий [41,109,110]. Инактивирующие мутации *GCK* приводят к обратной ситуации, повышая порог гликемии, при котором происходит активация глюкозозависимого экзоцитоза инсулина, в результате чего развивается диабет типа MODY (при гетерозиготных мутациях) и перманентный неонатальный сахарный диабет (при гомозиготных мутациях) [110].

В настоящий момент, в литературе имеются описания 15 различных мутаций *GCK*, приводящих к развитию ВГИ [111-119]. Частота встречаемости этой формы составляет около 7% от всех случаев ВГИ [111]. В большинстве случаев мутации затрагивают аллостерический активаторный домен, ответственный за переход глюкокиназы из ее активного в неактивное состояние [110,118]. Большинство пациентов с активирующими мутациями *GCK* имеют мягкое фармакочувствительное, часто бессимптомное течение гипогликемического синдрома и поздний дебют заболевания хотя есть и описания тяжелых

фармакорезистентных случаев с неонатальной манифестацией [111-114,120].

➤ **Соматическая гиперэкспрессия Гексокиназы 1 (рис 6)**

Гексокиназы представляют собой группу ферментов, катализирующих первый этап гликолиза (фосфорилирование гексоз). Глю-6 фосфат основной субстрат для гликолиза, синтеза гликогена и пентозного цикла. Существует 4 типа гексокиназ, кодируемые различными генами с преимущественной экспрессией в различных тканях [121]. Гексокиназа 4 (глюкокиназа) характеризуется низкой аффинностью к глюкозе и экспрессируется только в случае повышения глюкозы в крови. Аффинность Гексокиназы 1 к глюкозе в 50 раз выше и при низком содержании глюкозы в крови, данный фермент является основным катализатором фосфорилирования глюкозы. В отличие от глюкокиназы, глю-6 фосфат обладает мощным ингибирующим действием на ГК1, что обеспечивает адекватное снижение секреции инсулина в условиях гипогликемии [122]. Фермент ГК1 кодируется геном *HK1*, расположенном на 10q22.1.

В литературе есть описание большой семьи с аутосомно-доминантным характером наследования diaзоксид-чувствительного ВГИ. Молекулярно-генетические исследования пациентов продемонстрировали наличие у них дефектов *HK1*, вероятно ответственных за гиперэкспрессию этого гена в бета-клетках [123]. Инвитро исследования подтвердили механизм дисрегуляции секреция инсулина при подобных генетических нарушениях [124].

➤ **Инактивирующие мутации гена *UCP2*. (Рисунок 6)**

Ген *UCP2* кодирует несвязанный протеин 2 типа, являющийся внутриклеточным транспортером и активно экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы [125]. Считается, что *UCP2* обладает способностью снижать продукцию АТФ в клетке, тем самым ингибируя секрецию

инсулина [126]. Исследования последних лет продемонстрировали, что инактивирующие мутации *UCP2* могут приводить к избыточному фосфорилированию глюкозы и гиперпродукции внутриклеточной АТФ, что в свою очередь, приводит к неадекватной гиперпродукции инсулина [127]. Имеющиеся в литературе клинические описания данной формы ВГИ характеризуются мягким фармакочувствительным течением, а также наличием у детей спонтанной ремиссии [127].

➤ **Мутации гена *PMM2* (Рисунок 6)**

Ген *PMM2*, расположенный на 16p13.2, кодирует фермент фосфоманномутазу 2. Данный фермент катализирует реакцию превращения маннозо-6-фосфата в маннозо-1-фосфат, отражающую один из первых шагов N-гликозилирования протеинов. Гомозиготные аутосомно-рецессивные мутации гена *PMM2* приводят к развитию дефекта гликозилирования типа Ia (ВДГІа), проявляющегося поражением различных органов и систем [128,129]. Степень тяжести заболевания напрямую коррелирует с уровнем активности фермента, что отражает существенную вариабельность проявлений – от несовместимых с жизнью пороков до минимальных клинических проявлений, дебютирующих с возрастом [130,131].

Гиперинсулинемические гипогликемии описаны как одна из составляющих симптомокомплекса ВДГІа [132]. Недавно в литературе появились описания 17 пациентов с 11 различных семей с явлениями diazoxid-чувствительного ВГИ и врожденным поликистозом почек. Во всех случаях у пациентов была выявлена рецессивная мутация с.-167G>T в гене *PMM2*, затрагивающая промоторный регион [133]. Функциональные исследования данной мутации продемонстрировали ее влияние на секрецию инсулина. Отсутствие изменений в других органах при данной мутации объясняется ее воздействием на формирование

тканеспецифической хроматиновой петли, необходимой для экспрессии гена лишь в отдельных органах [133].

➤ **Мутации в гене *HNF4A*.** (Рисунок 6)

Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа является транскрипторным фактором, экспрессируется в почках, печени, кишечнике и поджелудочной железе [134]. Вместе с другими нуклеарными факторами гепатоцитов, он регулирует различные этапы развития и функционирования печени и поджелудочной железы [135]. Классически, гетерозиготные мутации в гене *HNF4A* приводят к развитию диабета MODY1, ассоциированного со сниженной способностью бета-клеток секретировать инсулин [136]. Однако, в последние годы, было выявлено, что мутации в этом гене могут также приводить к развитию макросомии при рождении и вызывать как транзиторный, так и перманентный гиперинсулинизм [137-139]. Помимо этого, у части пациентов с ВГИ и мутациями в *HNF4A* также отмечались симптомы, характерные для болезни накопления гликогена, - в виде гепатомегалии, анемии, цитолиза [140,141]. Механизм развития ГГ при дефектах *HNF4A* остается неясным. Исследования на взрослых крысах продемонстрировали сочетание у нокаутированных крыс неадекватной гиперсекреции инсулина в момент голодания и непосредственно после еды и нарушения толерантности к углеводам со сниженным уровнем инсулина при стимуляции глюкозой [142]. Исследования этих крыс выявили у них снижение экспрессии *Kir6.2* на 60%, что давало объяснение развития у них гиперинсулинизма [142]. Однако, последующие научные работы не подтвердили нарушения функции *KCNJ11* при дефектах *HNF4A*, оставляя неясным механизм развития гипогликемий у новорожденных с MODY1 [137,143].

➤ **Мутации гена *FOXA2*** (Рисунок 6)

Ген *FOXA2*, кодирующий нуклеарный фактор гепатоцитов 3бета,

Таблица 2 - Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Белок/фермент	Тип наследования	Фенотип
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Kir6.2	АР	Как правило ранний дебют, ФР течение
<i>ABCC8</i>		SUR1	АД Импринтинг	Варибельное течение, чаще ФЧ Фокальные формы. Чаще ранний дебют и ФР течение
<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	АД	Клиника варибельна. Может встречаться изолированная постпрандиальная гипогликемия. В некоторых случаях тяжелое ФР течение
<i>HK1</i>	10q22.1	Гексокиназа 1	АД	ФЧ течение. Постпрандиальные гипогликемии.
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутамат-дегидрогеназа	АД	Мягкое ФЧ течение. Гипогликемии после протеиновой нагрузки. Повышен уровень аммиака крови. При некоторых мутациях характерна генерализованная эпилепсия.
<i>HADH</i>	4q25	3-гидрокси-АцилКоА-дегидрогеназа	АР	Мягкое ФЧ течение. Протеинзависимый характер гипогликемий. Выявляются отклонения в спектре органических кислот.

Ген	Хромосомная локализация	Белок/фермент	Тип наследования	Фенотип
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа	АД	Макросомия при рождении. Мягкое, ФЧ течение. Гипогликемии чаще транзиторные, манифестируют в неонатальный период. У взрослых пациентов отмечается развитие НТГ и СД типа MODY.
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат транспортер 1 типа	АД	Гипогликемии после физической анаэробной нагрузки.
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	АД	Мягкое, ФЧ течение. Чаще транзиторные гипогликемии.
<i>PMM2</i>	16p13.2	Фосфоманномутаза 2	АР	Сочетается с поликистозом почек. ФЧ течение. Выявляются изменения изофокусирования трансферринов.
<i>FOXA2</i>	20p11.21	Нуклеарный фактор гепатоцитов 3β	АР	ФЧ течение. Сочетание ВГИ с гипопитуитаризмом, стигмами дисэмбриогенеза.

АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ФЧ – фармакочувствительное, ФР- фармакорезистентное, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, ИР – инсулинорезистентность, ВГИ – врожденный гиперинсулинизм

1.5.2. Синдромальные варианты ВГИ

Гиперинсулинемические гипогликемии могут входить в структуру многих наследственных синдромов [150]. В подавляющем большинстве случаев патогенетическая причина синдромальных ГГ остается неясной.

Наиболее известным синдромом, протекающим с явлениями ВГИ, является **синдром Бэквита-Видемана (БВС)**. БВС встречается с частотой 1:13700 живых новорожденных и представляет собой синдром избыточного пренатального роста. Основными составляющими БВС являются гемигиперплазия, макроглоссия, макросомия, омфалоцеле и неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия. Пациенты с БВС также склонны к развитию эмбриональных опухолей (гепатобластома, опухоль вильмса, рабдомиосаркома, нейробластома). Развитие БВС ассоциировано с генетическими и эпигенетическими нарушениями, затрагивающими регион импринтинга в области 11p15.5. ВГИ встречается у 50% пациентов с БВС и в подавляющем большинстве случаев носит ДЗД-чувствительный транзиторный характер. Однако, есть описания случаев БВС с фармакорезистентным течением ВГИ, потребовавших проведения субтотальной панкреатэктомии [151].

На сегодняшний день нет полного понимания причины развития ГГ при БВС. Наиболее тяжелые варианты течения гипогликемии описаны у пациентов с отцовской унипарентальной изодисомией по 11 хромосоме [152]. Электрофизиологические исследования бета-клеток в удаленной ткани поджелудочной железы этих больных продемонстрировали наличие в них дефектов работы АТФ зависимых калиевых каналов [153].

Синдром Кабуки — это редкое заболевание, характеризующееся задержкой психического развития, характерной дисморфией лица (напоминает маску Кабуки), дерматологическими нарушениями, множественными скелетными аномалиями, а также склонностью к развитию пороков сердца. В большинстве случаев синдрома

Кабуки у пациентов выявляются мутации в генах *MLL2* или *KDM6A*. ВГИ описан у нескольких пациентов с данным синдромом и патогенез его на сегодняшний день остается неуточненным [154,155].

Синдром Сотоса - еще один синдром избыточного роста, в большинстве случаев связанный с мутациями *NSD1*. ГГ являются частым составляющим синдрома Сотоса, имеют ДЗД чувствительное транзиторное течение [156]. На данный момент нет данных о том, что ген *NSD1* может напрямую влиять на механизмы секреции инсулина. Развитие ГГ при синдроме Сотоса предположительно может быть ассоциировано с гиперпродукцией ИФР1 и гиперплазией бета-клеток поджелудочной железы [157].

Синдром Шерешевского Тернера, ассоциированный с моносомией X хромосомы и проявляющийся задержкой роста, пороками сердца и характерными стигмами дисэмбриогенеза, также в редких случаях может сопровождаться развитием ВГИ [158-160]. У всех описанных пациенток с СШТ и ВГИ выявлялся мозаицизм и кольцевая X хромосома. В исследовании, проведенном Гибсоном и соавт, было выявлено, что недостаточность гена *KDM6A*, расположенного на X-хромосоме, может приводить к увеличению содержания цитозольного Са и неадекватной гиперсекреции инсулина в ответ на введение аминокислот, что может объяснить наличие ГГ у пациенток с СШТ [161].

Помимо перечисленных выше синдромальных заболеваний, ВГИ также может входить в симптомокомплекс синдрома Тимоти [162], синдрома Костелло [163], синдрома Ундины [164] и др. Основные клинические характеристики синдромов, ассоциированных с ВГИ, представлены в таблице (**Таблица 3**).

Таблица 3 Синдромы, протекающие с ГГ

	Ген	хромосома	Тип наследования	Особенности фенотипа	ссылка
Синдромы избыточного пренатального роста					
Синдром Видемана-Бэквита	<i>IGF2/H19/CDKN1C/KCNQ1OT1</i>	1p15.5-15.4	АД Сп Отцовская унипарентальная изодисомия	Макросомия, макроглоссия, гепатоспленомегалия, гемигиперплазия, омфалоцеле, эмбриональные опухоли	[153]
Синдром Сотоса	<i>NSD1</i> <i>NFIX</i>	5q35.2-35.3 19p13.3	АД Сп	Макросомия, макроцефалия, задержка развития, опухоль Вильмса	[157]
Синдром Симпсона-Голаби-Бехмеля	<i>GPC3</i>	Xq26	X-сцепленное	Макросомия, макроцефалия, макроглоссия, гепатоспленомегалия, ВПС, поликистоз почек, эмбриональные опухоли	[150]
Синдром Перлмана	<i>DIS3L2</i>	2q37	АР	Макросомия, гамартомы почек, опухоль Вильмса, задержка развития	[150]
Хромосомные аномалии					
СПГ (мозаичный вариант)	<i>KDM6A</i>	Xp11.2	сп	Дисморфизм, задержка роста, ВПС, гипогонадизм	[158]

	Ген	хромосома	Тип наследования	Особенности фенотипа	ссылка
Трисомия 13 хр	<i>CDX2, IPF1</i>	13	сп	Множественные пороки сердца, мочеполовой системы, лицевого черепа, головного мозга	[150]
Синдромы, сопровождающиеся дефицитом роста					
Синдром Кабуки	<i>KMT2D</i> <i>KDM6A</i>	12q13.12 Xp11.3	АР сп	Дисморфизм, задержка развития, ВПС, гипотиреоз, иммунодефицит, задержка роста	[155]
Синдром Костелло	<i>HRAS</i>	11p15.5	АД, сп	Дисморфизм, задержка роста, дефицит веса, гиперпигментации, ВПС, энтеропатия, неоплазии	[163]
Крупные делеции, затрагивающие ген <i>ABCC8</i>					
Синдром Ашера	<i>USH1C</i>	11p15.1	АР	Нейросенсорная тугоухость, нарушения зрения, задержка развития	[150]
Синдромы, сопровождающиеся нарушениями гомеостаза Са					
Синдром Тимоти	<i>CACNA1C</i>	3p21.1	АД, сп	Аритмии, ВПС, мышечная гипотония, иммунодефицит, синдактилия, задержка развития, аутизм	[162]
Мутации гена рецептора инсулина					
Синдром Донохью	<i>INSR</i>	19p13.2	АР	Дисморфизм, пренатальная задержка роста, постпрандиальная гипергликемия, цирроз	[150]

	Ген	хромосома	Тип наследования	Особенности фенотипа	ссылка
Врожденные дефекты гликозилирования					
Тип Ia	<i>PMM2</i>	16p13.2-13.3	АР	Мультисистемное поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, почек, гастроинтестинальной системы. Задержка роста и развития, энтеропатия, эпилепсия, инсультоподобные состояния. Неправильное распределение ПЖК.	[133]
Тип Ib	<i>PMI</i>	15q22-24	АР		[165]
Тип Id	<i>hALG3</i>	3q27	АР		[165]
Другие					
Синдром центральной гиповентиляции	<i>RHOX2B</i>	4p12	АД, сп	Альвеолярная гиповентиляция, болезнь Гиршпрунга, неоплазии, задержка развития, нарушения терморегуляции	[164]
Тирозинемия тип I	<i>FAH</i>	15q25.1	АР	Задержка роста, ХПН, рахит, цирроз, гепатомегалия, коагулопатии	[150]
Синдром Поланда	<i>UCMA</i>	10p13-14	сп	Одностороннее отсутствие малой грудной мышцы, декстракардия	[150]
CHARGE синдром	<i>CHD7</i>	8q12	АД	Атрезия хоан, ВПС, задержка развития, аномалии строения НПО, колобома, нейросенсорная тугоухость	[32]

Сп – спорадическое, АР – аутосомно-рецессивное, АД – аутосомно-доминантное, ВПС – врожденный порок сердца, ЦНС – центральная нервная система, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка, ХПН – хроническая почечная недостаточность, НПО – наружные половые органы

1.6. Гистологические варианты ВГИ.

ВГИ длительное время ассоциировали с органической перестройкой инсулярного аппарата поджелудочной железы. Заболеванию присваивалось название незидиобластоз, что, по мнению ученых середины XX столетия, отражало патофизиологические механизмы развития гиперинсулинизма и гипогликемии [166]. В отечественной литературе этот термин до сих пор нередко встречается при формулировке диагноза ВГИ. В 80-ые гг. XX века учеными было отмечено, что морфологическая картина незидиобластоза выявляется у новорожденных детей с нормальной функцией инсулярного аппарата и не страдающих гипогликемиями. Морфологическая картина незидиобластоза, подразумевающая трансформацию протокового эпителия поджелудочной железы в островковые клетки, увеличение количества и размера островков, преобладания эндокринных клеток в головке поджелудочной железы, отражает незрелость ткани поджелудочной железы, характерную для детей младенческого возраста и не является причиной или результатом ВГИ. Наличие признаков незидиобластоза у пациентов с ВГИ ассоциировано в первую очередь с их возрастом, так как в подавляющем большинстве случаев, оперативное лечение ВГИ проводится в первые месяцы жизни [30].

Характерным морфологическим изменением при ВГИ является наличие крупных ядер островковых клеток поджелудочной железы [167].

В 90-ые годы исследователи обратили внимание на то, что проведение частичных резекций у детей с ВГИ в некоторых случаях приводит к полному купированию гипогликемического синдрома, а в некоторых является абсолютно неэффективным. Сравнительный анализ ткани этих пациентов выявил определенные закономерности, позволившие дифференцировать фокальные формы от диффузных и сформулировать классификацию гистологических вариантов ВГИ [168,169].

В настоящее время выделяют три основные гистологические формы ВГИ:

1. **Диффузная**, при которой поражены все бета-клетки поджелудочной железы. Макроскопически она ничем не отличается от здоровой панкреатической ткани. Гистологическое исследование островкового аппарата позволяет обнаружить увеличенные в размере бета-клетки с крупными ядрами (в 4 раза больше такового в ацинарной клетке) и измененной цитоплазмой. Ядра могут иметь неправильную овоидную форму, описана инвагинация цитоплазмы в ядро. Степень пролиферации бета-клеток, измеренная по уровню экспрессии Ki67 позитивных клеток, по данным одного исследования [170], не отличалась от таковой в контрольной группе, по данным других авторов, была достоверно выше [171]. Кассим и соавт в своем исследовании продемонстрировали существенное преобладание апоптоза бета-клеток при ВГИ по сравнению с группой контроля [171]. При проведении иммуногистохимических исследований с оценкой экспрессии АТ к проинсулину, выявляется резко увеличенный в размере аппарат Гольджи, свидетельствующий о значительной гиперпродукции проинсулина. В отличие от АТ к проинсулину, экспрессия АТ к инсулину снижена, что связано с его активным экзоцитозом из клетки [167]. Диффузные формы выявляются приблизительно в 50-60% случаев фармакорезистентного ВГИ. Чаще всего это случаи гомозиготных или компаундных гетерозиготных мутаций в генах KATP. В зависимости от генетической причины, лежащей в основе заболевания, диффузные формы ВГИ имеют свои морфологические особенности, так, при дефектах *GLUD1* ядра бета-клеток остаются относительно мелкими, а цитоплазма неизменной [167], тогда как при мутациях в *GCK*, выявляются резко увеличенные в размерах бета-клетки с гигантскими ядрами, а соотношение экспрессии АТ к инсулину и проинсулину сохраняется нормальным [112,114].

2. **Фокальная** форма, ассоциированная с унаследованной отцовской гетерозиготной мутацией в генах *KATP* и соматической утратой материнской аллели в регионе импринтинга на 11p 15. Фокальная форма микроскопически представляет собой очаг аденоматоза размером до 10-15 мм. В отличие от истинной бета-клеточной аденомы (инсулиномы), при фокальном аденоматозе структура и архитектоника островков остается сохранной [71,167], макроскопически в подавляющем большинстве случаев участок аденоматоза определить не представляется возможным. Внутри фокуса выявляются скопления крупных гиперактивных бета-клеток с крупными ядрами, окруженные по периферии ободком из α - и δ -клеток. Вне фокуса, β -клетки мелкие, с нормальными размерами ядер, их цитоплазма истончена, а экспрессия АТ к инсулину в них высокая [71]. При проведении ИГХ исследований внутри фокуса отсутствует экспрессия *P57KIP2*, что отражает соматическую унипарентальную изодисомию [74]. Фокальные формы выявляются приблизительно в 40%-50% случаев ВГИ, требующих оперативного лечения [71,172].

3. **Атипичная** форма ВГИ, подразумевающая неоднозначные морфологические изменения поджелудочной железы (например, локальное увеличение ядер бета-клеток, сочетания признаков диффузной формы и фокального аденоматоза и др) приходится на 1-4% случаев ВГИ [173]. При ИГХ исследованиях атипичных форм, некоторые островковые клетки демонстрируют гиперактивность, другие же сохраняют нормальный уровень секреции проинсулина и инсулина [73]. Генетические механизмы развития атипичных форм в настоящий момент остаются неизвестными.

Предоперационная дифференциальная диагностика гистологических вариантов ВГИ очень важна, так как во многом определяет тактику лечения пациентов. При фармакорезистентном течении диффузного ВГИ рекомендована субтотальная панкреатэктомия, но это сопряжено с высоким риском развития инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД). В случае фокальных форм проводится селективная резекция фокуса, которая приводит к полному выздоровлению пациента с сохранением функции поджелудочной железы [174]. Как уже было сказано выше, макроскопически фокус не определяется. Стандартные методы визуализации, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитнорезонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) не позволяют локализовать патологический очаг [175]. Это обусловлено его маленькими размерами (менее 10 мм), а также отсутствием истинной бета-клеточной гиперплазии.

До недавнего времени единственным достоверным методом топической диагностики фокальных форм была Ca^{2+} стимулированная селективная ангиография (Ca^{2+} ССА) с исследованием уровня инсулина [176]. Методика Ca^{2+} ССА была разработана Доппманом и Брауном [177,178]. Под контролем рентген-ангиографии, через правую наружную яремную вену катетеризируется правая печеночная вена. Через правую бедренную артерию производится селективная катетеризация правой печеночной артерии, верхней брыжеечной артерии и селезеночной артерии, кровоснабжающих различные отделы поджелудочной железы (головку, тело и хвост соотв.). С перерывом не менее 10 мин в указанные места артериальной катетеризации болюсно вводится раствор Ca^{2+} из расчета дозы 0,025 мЭкв/кг массы тела. Забор крови на инсулин производится из правой печеночной вены непосредственно перед и через 30-60-90-120 секунд после введения Ca^{2+} . Критерием, подтверждающим локализацию фокуса, является повышение уровня инсулина \geq в 2 раза от исходного в течение 60 сек [176-178]. Ca^{2+} ССА с высокой степенью достоверности позволяет установить локализацию фокуса, но в то же время это крайне инвазивный метод, сопряженный с высоким

риском осложнений и требующий высокой квалификации и опыта от медицинской бригады.

В последние годы, с развитием молекулярных методов визуализации, для топической диагностики фокальных форм ВГИ стали использовать технологию совмещенной позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОФА). Впервые о применении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА с целью дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм гиперинсулинизма сообщили Riberio и соавт. в 2005 году [179]. На сегодняшний день данная методика является золотым стандартом дифференциальной диагностики фокальных и диффузных форм ВГИ.

^{18}F -L-фтордигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина, меченный позитронизлучающим изотопом ^{18}F . В основе фармакодинамики этого радиофармацевтического препарата (РФП) лежит способность островковых клеток поджелудочной железы захватывать L-дигидроксифенилаланин с последующим его метаболическим превращением в допамин с помощью L-аминокислотной декарбоксилазы [180,181]. Данные ПЭТ с ^{18}F -ДОФА дают представление о функциональной активности β -клеток поджелудочной железы, что позволяет дифференцировать фокальную и диффузные формы ВГИ. В случае фокальной формы гиперинсулинизма аккумуляция ^{18}F -ДОФА β -клетками гораздо интенсивнее в области очага поражения по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [180,182,183]. При диффузной форме ВГИ захват РФП повышен во всей ткани поджелудочной железы с небольшим преобладанием активности в области головки [182,184,185]

По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при ВГИ находится в пределах 89% (95% ДИ:81-95%), специфичность – 98% (95% ДИ: 89-100%) [186].

1.7. Лечение Врожденного гиперинсулинизма.

Основной целью лечения ВГИ является поддержание стойкой нормогликемии (3,5-6,0 ммоль/л). Даже единичные эпизоды гипогликемических состояний в первые месяцы жизни могут быть чреваты тяжелыми неврологическими осложнениями. В связи с высокой потребностью в глюкозе, пациентам с ВГИ рекомендована постановка центрального катетера, дающая возможность введения больших объемов концентрированного раствора глюкозы. Рекомендовано дробное кормление обогащенными углеводами продуктами. Некоторым пациентам требуется постановка желудочного зонда для адекватного питания [27,35]. Блок кетогенеза, вызванный гиперсекрецией инсулина, лишает детей с ВГИ альтернативных ресурсов энергии для головного мозга, что крайне быстро приводит к развитию судорог и при отсутствии адекватного лечения формированию автономной эпилепсии. По последним международным рекомендациям, пациентам с ВГИ показано поддерживать уровень гликемии не ниже 3,8-4,0 ммоль/л [27].

Среди медикаментозных препаратов, применяемых для лечения гиперинсулинемических гипогликемий, препаратом первой линии является диазоксид [35]. Диазоксид — это агонист АТФ-зависимых К-каналов бета-клеток поджелудочной железы. Механизм его действия заключается в активации работы (открытии) самих каналов. Эффективность терапии варьирует в зависимости от молекулярно-генетических дефектов и отмечается приблизительно у 40-50% пациентов [33,35]. Эффективность и безопасность использования Диазоксида при ВГИ доказана многими исследованиями, в том числе, это было продемонстрировано и в отечественных научных работах [187,188]. Тем не менее, большинство пациентов с рецессивно наследуемыми мутациями генов *KCNJ11* и *ABCC8*, а также некоторыми мутациями гена *GCK*, резистентны к данному лечению [28,31,35,112]. Данный препарат обладает кумулятивным свойством, потому эффект от его применения достигается не сразу, а через несколько дней.

Среди основных побочных эффектов диазоксиды отмечают ретенцию жидкости в организме, что обуславливает необходимость его сочетания с диуретическими препаратами, различные диспепсические явления (снижение аппетита, тошнота, рвота), гиперурикемию, тромбоцитопению, нейтропению, а также развитие гипертрихоза и изменение черт лица при длительном применении [189]. В последние годы, в литературе стали появляться упоминания о развитии острой легочной гипертензии на фоне применения диазоксиды у детей первых недель жизни [189].

В случае отсутствия эффекта от терапии Диазоксидом или при наличии противопоказаний к его применению, рекомендовано использование синтетических аналогов соматостатина (октреотид). Октреотид, являясь аналогом соматостатина, действует на соматостатиновые рецепторы типа 2, расположенные в ткани поджелудочной железы, что приводит к активации АТФ-зависимых K^+ каналов и снижению секреции инсулина. Помимо этого, октреотид ингибирует действие аденилат циклазы, приводя к снижению продукции цАМФ, что в свою очередь, подавляет экзоцитоз инсулина из бета-клетки [190].

Октреотид является короткодействующим аналогом, период полужизни составляет порядка 100 мин. Учитывая незначительную продолжительность действия, рекомендовано его использование в виде дробных инъекций (каждые 4-6 часов) или в виде непрерывной инфузии. В большинстве рекомендаций по лечению ВГИ дозы октреотида составляют от 3 до 30 мкг/кг/сут. Стоит отметить, что для данного препарата характерна тахифилаксия, требующая повышения дозы [35].

Среди побочных эффектов октреотида частыми являются различные диспепсические явления. Есть описания развития синдрома цитолиза, желчекаменной болезни и снижения темпов роста у детей на фоне длительного применения [191-193]. Также в литературе представлены клинические случаи развития острого некротического энтероколита у детей, ассоциированного с

нарушением мезентериального кровообращения на фоне применения октреотида [194,195].

В последние годы появляется все больше описаний применения аналогов соматостатина пролонгированного действия при лечении диазоксид-резистентных форм ВГИ [196]. Большинство авторов пишет о преимуществах данного препарата по сравнению с октреотидом, как с точки зрения гликемического контроля, так и с позиции улучшения качества жизни пациентов за счет минимизации количества инъекций [197-200]. Описанные побочные эффекты на фоне применения пролонгированных аналогов не отличаются от таковых на фоне использования октреотида [196]. В большинстве работ описано применение ланреотида (Соматулин-аутожель), реже у детей использовался октреотид пролонгированного действия (сандостатин-ЛАР). В обоих случаях была показана и эффективность и безопасность применения данных препаратов при ВГИ, однако, на сегодняшний день, эти лекарственные препараты по-прежнему не зарегистрированы для применения у детей [197-199].

Нифедипин, являясь блокатором Са-каналов, имеет супрессорный эффект на секрецию инсулина. Его эффективность в лечении ВГИ крайне низкая, существуют лишь единичные описания его успешной монотерапии [35]. Многие авторы предлагают использование нифедипина в комбинации с аналогами соматостатина, что может улучшить терапевтический эффект [201].

Глюкагон, как основной контринсулярный гормон, обладает высокой эффективностью, однако, является крайне короткодействующим и преимущественно применяется в острых ситуациях для купирования гипогликемии. Его длительное использование возможно лишь в виде постоянной в/в инфузии. Существуют описания и непрерывной подкожной инфузии глюкагона, что, однако, является затруднительным, так как растворы глюкагона обладают высокой вязкостью и быстро приводят к закупорке подкожных катетеров [35,202,203].

Относительно недавно группой исследователей из Лондона были опубликованы данные об успешном применении препаратов ингибиторов mTOR у детей с диффузными формами diaзоксид-резистентного ВГИ [204]. Исследования ткани поджелудочной железы пациентов, прооперированных по поводу ВГИ, продемонстрировало наличие признаков гиперактивации пути mTOR [205]. На основании данных исследований был предположен и в дальнейшем клинически доказан терапевтический инсулиностатический эффект ингибиторов mTOR у детей с ВГИ [204,206,207]. Позже появилось все больше публикаций, свидетельствующих о лимитированном эффекте данной терапии, а также большом проценте побочных эффектов (преимущественно инфекционных), требующих прекращения лечения [208,209].

В таблице приведены основные медикаментозные препараты для лечения ВГИ (Таблица 4).

Таблица 4 - Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ

Препарат	Способ приема. Кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты
Диазоксид	Перорально. 2-4 раза в сутки	5-20 мг/кг/сут	Агонист АТФ-зависимых K ⁺ -каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости, диспепсия Редко: гиперурикемия, лейкопения, легочная гипертензия, нейтропения, тромбоцитопения
Нифидепин	Перорально. 3 раза в сутки	0,25-2,5 мг/кг/сут	Блокатор Ca ²⁺ -каналов	Гипотония (редко)
Глюкагон	Непрерывная п/к или в/в инфузия	1-5 мкг/кг/час	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Тошнота, рвота, ребаунд-гипогликемии
Аналоги соматостатина	П/к 3-4 раза в сутки; Непрерывная п/к или в/в инфузия; П/к 1 раз в 3-6 недель (для пролонгированных форм)	3-30 мкг/кг/сут (для Октреотида) 30-120 мг/мес (для ланреотида)	Изменяет поляризацию б-кл, активирует калиевые каналы, ингибирует поступление Ca ²⁺ в клетку, снижает активность ацетилхолинов	Диспепсия, диарея, цитолиз, холелитиаз, подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона, задержка роста, тахифилаксия
Ингибиторы mTOR (Сиролимус)	Перорально 1-2 раза в день	0,5-1,5 мг/м2/сут	Блок mTOR пути, снижение чувствительности рецептора инсулина, снижение пролиферации бета-клеток.	Нейтропения, рецидивирующие инфекции, цитолиз, гиперлипидемия, диарея, гипергликемия

п/к – подкожно, в/в – внутривенно, СТГ – соматотропный гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, АКТГ – адренокортикотропный гормон

Хирургическое лечение ВГИ

Показаниями к хирургическому лечению ВГИ являются:

1. Наличие фокальной формы, позволяющей провести органосохраняющую операцию,
2. Доказанное фармакорезистентное течение при диффузной форме ВГИ
3. Непереносимость фармакотерапии

Целью оперативного лечения фокальных форм стоит полное излечение пациента от гиперинсулинизма при сохранении функциональной активности поджелудочной железы. Объем и метод хирургического вмешательства определяется размером и локализацией фокуса. При небольших размерах очага предпочтительна его энуклеация [210]. В случаях расположения очага в хвосте поджелудочной железы возможно проведение секторальной резекции [173]. Наибольшую сложность представляют собой фокальные формы головки поджелудочной железы, требующие резекции головки и части двенадцатиперстной кишки с последующим формированием панкреатоеюноанастомоза [210]. Поскольку макроскопически фокус, как правило, не визуализируется, большинство авторов рекомендуют проведение интраоперационной экспресс биопсии, позволяющей проводить радикальную резекцию образования с иссечением минимального объема ткани [211,212].

Хирургическое лечение диффузных форм подразумевает субтотальную или тотальную панкреатэктомию. В большинстве клиник, специализирующихся на лечении ВГИ, в случае фармакорезистентной диффузной формы специалисты рекомендуют проведение субтотальной панкреатэктомии с резекцией 95-98% ткани поджелудочной железы [210]. Подобные вмешательства неизбежно влекут за собой развитие как экзокринной недостаточности поджелудочной железы, требующей пожизненной ферментотерапии, так и сахарного диабета. Стоит однако

отметить, что по данным различных авторов, в 49-60% случаев после субтотальной панкреатэктомии у детей сохраняются гипогликемические состояния, требующие инсулиностатической терапии, 7-31% пациентов достигают эугликемии [202,211,213]. Однако, при отдаленных наблюдениях, в течение 10 лет после проведения субтотальной панкреатэктомии, в 50-96%, по данным различных авторов, случаев отмечается развитие сахарного диабета с потребностью в постоянной инсулинотерапии [213-215]. Некоторые авторы предлагают ограничивать субтотальные панкреатэктомии 70-80% резекциями с последующей попыткой компенсации пациентов на фоне применения диазоксиды или октреотида в расчете на уменьшение интенсивности заболевания с возрастом [210].

Инвалидизация пациентов после проведения субтотальных панкреатэктомий обуславливает необходимость поиска новых подходов к терапии. В настоящий момент проводятся исследования по оценке инсулиностатического действия моноклональных антител к инсулину [216], а также антагонистов рецептора ГПП1 (Эксендин) [217].

1.8. Неврологические осложнения у пациентов с ВГИ

Эпизоды гипокетотической гипогликемии в детском возрасте, в особенности в неонатальный период, ответственны за необратимое повреждение клеток головного мозга с развитием целого ряда неврологических осложнений. У пациентов при отдаленных наблюдениях описаны задержка психомоторного развития различной степени тяжести, эпилепсия, нарушения зрения, формирование синдрома ДЦП, когнитивные нарушения.

Неонатальный период является критическим в отношении губительного воздействия гипогликемии, что объясняется высокой энергозатратностью нервных клеток и их быстрым ростом в первые дни жизни [218].

При проведении МРТ у большинства детей с неонатальным дебютом ВГИ и наличием гипогликемических судорог в анамнезе, отмечаются дистрофические и атрофические изменения преимущественно в затылочных отделах коры больших полушарий. У пациентов с манифестацией гипогликемии в возрасте от 1 до 6 мес и наличием повторяющихся судорог при проведении МРТ выявляются очаги демиелинизации в области базальных ганглиев. Обследование детей с более поздним дебютом гипогликемии демонстрирует наличие у них изменений в височных и теменных отделах коры головного мозга [219]. Подобная закономерность в регионах «мишенях» гипогликемии в разном возрасте отражает не что иное, как периоды матурации отделов головного мозга.

Несмотря на существенный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ВГИ, улучшения диагностики и терапевтических возможностей, процент неврологических осложнений у детей с ВГИ остается высоким и составляет от 26 до 48% в разных выборках [214,220-225]. Несмотря на возможность полного излечения детей с фокальными формами, частота задержки развития у этих пациентов схожа с таковой у пациентов с диффузной формой ВГИ [214,223]. Более того, наличие различных отклонений в развитии отмечается как у детей с транзиторными формами ГГ, так и при перманентных вариантах ВГИ [222]. Данные наблюдения могут говорить о том, что не степень тяжести болезни, а ее поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии являются основными факторами риска развития гипогликемической энцефалопатии, что обуславливает необходимость усовершенствования протоколов лечения детей с ВГИ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

2.1. Материалы и дизайн исследования.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 0 до 18 лет с наличием лабораторно зафиксированных гипогликемий.

Период набора пациентов 2008-2018 гг.

Всего в исследование было включено 425 пациентов. 385 из них проходили обследование на базе Института Детской Эндокринологии ФГБУ НМИЦ Эндокринологии, 40 детей находились на обследовании на других клинических базах и были консультированы сотрудниками НМИЦ Эндокринологии 2 и более раз. 20 пациентов из группы были включены в исследование уже после верификации диагноза и проведения лечения.

Всем пациентам проводился комплекс диагностических процедур, включавших в себя:

- ✓ Анализ анамнестических данных (возраст манифестации заболевания, спектр первых симптомов, антропометрия при рождении, наследственный анамнез)

Манифестация заболевания до 7 суток жизни классифицировалась как ранняя неонатальная, от 7 суток жизни и до 6 мес – как младенческая и старше 6 мес – как поздняя.

- ✓ Клинический осмотр по стандартной методике
- ✓ Биохимический анализ крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, триглицериды, холестерин, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевая кислота, лактат, калий, натрий, хлор, кальций общ, фосфор)
- ✓ УЗИ брюшной полости и почек

- ✓ ЭХО-КГ
- ✓ Мониторинг гликемии (системами суточного мониторирования и/или портативными глюкометрами)
- ✓ Проба с голоданием с оценкой уровня кетонов крови, инсулина, С-пептида и кортизола в плазме крови в момент гипогликемии
- ✓ Гормональный анализ крови: инсулин, С-пептид, кортизол, АКТГ, ИФР1, ТТГ, свободный Т4

По результатам первичного обследования было сформировано две группы (Таблица 5)

Таблица 5 - Группы пациентов с гипогликемическим синдромом (n=425)

	Гиперинсулинемические гипогликемии	Иные формы гипогликемии
n	239	186

Пациенты с иными формами гипогликемий были исключены из исследования.

Пациенты с гиперинсулинемическими гипогликемиями по результатам обследования были разделены на 3 группы (Таблица 6)

Таблица 6 - Пациенты с гиперинсулинемическими гипогликемиями (n=239)

	ВГИ	Инсулиномы	Иные формы ГГ
n	215	18	6

Впервые обратившимся пациентам с ВГИ проводился поэтапный подбор консервативной терапии с оценкой ее эффективности и переносимости:

- ✓ Диазоксид (Прогликем) в стартовой дозе 5 мг/кг/сут с постепенным повышением до максимально разрешенной дозы 20 мг/кг/сут. Диазоксид назначался перорально, в режиме 3-4 раза в сутки каждые 6-8 часов.

- ✓ Аналоги соматостатина (октреотид) в стартовой дозе 3 мкг/кг/сут с повышением до 30 мкг/кг/сут. Аналоги соматостатина вводились п/к 4 раза в сутки каждые 6 часов. В некоторых случаях введение препарата производилось с помощью инсулиновых помп.
- ✓ 6 пациентов в ходе наблюдения были переведены на аналоги соматостатина пролонгированного действия (Соматулин-аутожель)

Основным критерием эффективности являлось достижение стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Фармакорезистентное течение ВГИ констатировалась в случае сохраняющейся потребности во в/в инфузии раствора глюкозы после 3-х дней применения максимально разрешенных доз диазоксиды или октреотида.

Пациентам, резистентным к терапии, выполнялось хирургическое лечение (субтотальная панкреатэктомия/ частичная резекция поджелудочной железы) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием удаленной ткани.

Хирургическое лечение проводилось на базах отделения хирургии ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» (n=18), зав отделением, д.м.н. Баиров В.Г.; отделения абдоминальной хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (n=16), зав отделением, д.м.н. Степанов А.Э.; отделений хирургии ДГКБ им З.А. Башляевой и Морозовской ДГКБ (n=10), оперирующий хирург, д.м.н. Соколов Ю.Ю.; отделения детской хирургии Университетского Госпиталя в г Оденс (n=14).

Предоперационное проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА проводилось пациентам в случае диазоксид-резистентного течения ВГИ.

Оценка отдаленных наблюдений включала в себя анализ эффективности терапии, ее переносимость и наличие побочных эффектов, наличие неврологических осложнений, наличие послеоперационных осложнений.

Неврологическое обследование проводилось на базе КДЦ Морозовской ДГКБ доктором неврологом, к.м.н. Щедеркиной И.О.

214 пациентам с ВГИ проводились молекулярно-генетическое исследования. По мере развития технологий методики молекулярно-генетического обследования менялись: до 2015 года применялась методика прямого секвенирования отдельных генов, начиная с 2015 года – массового параллельного секвенирования панели генов.

- Прямое секвенирование генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *GCK* – 45 пациентам
- Параллельное секвенирование генов *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR* - 148 пациентам
- Параллельное секвенирование генов *ABCC8*, *ACAD9*, *ACADM*, *ACADS*, *ACADSB*, *ACADVL*, *ACAT1*, *AGL*, *AKT2*, *ALDOB*, *CPS1*, *CPT1A*, *CPT1B*, *CPT2*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *ETHE1*, *FBP1*, *G6PC*, *GBE1*, *GCK*, *GLUD1*, *GYS2*, *HADH*, *HADHA*, *HADHB*, *HMGCL*, *HMGCS2*, *HNF1A*, *HNF4A*, *INSR*, *KCNJ11*, *MPI*, *MUT*, *NAGS*, *OTC*, *OXCT1*, *PCCA*, *PCCB*, *PCK1*, *PCK2*, *PDX1*, *PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*, *PPARG*, *PYGL*, *SLC16A1*, *SLC22A5*, *SLC25A20*, *SLC37A4*, *TANGO2*, *UCP2* – 32 пациентам.
- Молекулярно-генетический анализ на синдром Бэквита Видемана (нарушения метилирования 11 хромосомы, унипарентальная изодисомия) – 25 пациентам
- Кариотипирование – 9 пациентам

Ряду пациентов на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (зав лаборатории, д.м.н.

Захарова Е.Ю.) проводились дополнительные исследования для исключения иных причин гипогликемического синдрома:

Анализ спектра аминокислот и ацилкарнитинов крови методом tandemной масспектрометрии - 188 пациентам

Анализ спектра органических кислот в моче методом tandemной хроматографии – 13 пациентам

Анализ изофокусирования сывороточных трансферринов - 10 пациентам.

Пациентам с инсулиномами проводилось молекулярно-генетическое исследование гена MEN1

2.2. Методы обследования

Методика проведения пробы с голоданием

Перед началом пробы детям выполнялась постановка периферического венозного катетера, в случае имеющегося центрального венозного доступа, для забора крови использовался он. Контроль капиллярной гликемии проводился каждый час при гликемии выше 4,5 ммоль/л, каждые 30 мин при гликемии от 3,5 до 4,5 ммоль/л, каждые 15 мин при гликемии от 3,0 до 3,5 ммоль/л. Капиллярная кетонемия исследовалась при гликемии ниже 3,5 ммоль/л и в конце пробы. Проба останавливалась при достижении гипогликемии менее 3,0 ммоль/л. На этом фоне детям производился забор крови на глюкозу, кетоновые тела, инсулин, С-пептид и кортизол.

Общеклиническое обследование по стандартной методике проводилось по месту госпитализации ребенка.

Мониторинг гликемии проводился в отделении по месту госпитализации пациента с использованием аппаратов суточного мониторирования гликемии (CGMS Medtronic MiniMed, США) и портативных глюкометров

Оценка кетонемии проводилась портативными глюкометрами Фристайл Оптиум (Abbott) с использованием стандартных тест-полосок FreeStyle Optium Ketones.

Биохимические исследования проводились на базе биохимической лаборатории ФГБУ НМИЦ Эндокринологии (зав. Отд., к.м.н. Никанкина Л.В.) на биохимическом анализаторе Hitachi 912 (Япония) стандартными наборами La Roche.

Гормональные исследования выполнены в лаборатории ФГБУ НМИЦ Эндокринологии (зав. Отд., к.м.н. Никанкина Л.В.). Анализ уровня инсулина, С-пептида, кортизола и АКТГ проведен методом усиленной электрохемилюминесценции на анализаторе Cobras 6000 (La Roche). Уровень ИФР1 исследовался методом электро-хемилюминесценции на анализаторе Liason (DiaSorin). Уровень пролактина исследовался методом электрохемилюминесценции на анализаторе Vitros 3600 (Johnson & Johnson).

Молекулярно-генетические исследования:

Прямое секвенирование – проводилось в генетической лаборатории Университетского Госпиталя в г. Оденс (Дания) (зав. отд., Klaus Brusgaard, MD, PhD). Геномная ДНК выделялась из цельной крови по стандартной методике с использованием набора AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, США). Методом ПЦР и прямого секвенирования исследовались все экзоны и прилегающие участки интронов генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *GLUD1* (у пациентов с ВГИ) и гена *MEN1* (у пациентов с инсулиномами) с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Carlsbad, Calif) на анализаторе ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems). Анализ полученных результатов секвенирования выполнен с помощью SeqMan v. 7.2 из программного

пакета DNASTAR (DNASTAR, Inc., WI, USA). Анализ на крупные делеции и инсерции генов ABCC8 и MEN1 проводился методом мультиплексной амплификации (SALSA MLPA, MRC Holland).

Высокопроизводительное параллельное секвенирование проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной медицины ФГБУ НМИЦ Эндокринологии (зав, д.м.н. Тюльпаков А.Н.), а также на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (зав лаборатории, д.м.н. Захарова Е.Ю.)

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием набора Pure Link® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) по методике, рекомендованной производителем.

Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM™ (Personal Genome Machine) Ion Torrent (Life Technologies, США). Процесс высокопроизводительного секвенирования (Next-generation sequencing) включал следующие этапы:

1. Приготовление ДНК - библиотек: - амплификация исследуемых участков генома, присоединение к ним адаптеров со штрих-кодами и очистка библиотек; - амплификация библиотек на микрочастицах и обогащение микрочастиц, содержащих ДНК-матрицы.

2. Расшифровка последовательности ДНК (секвенирование).

Биоинформатическая обработка результатов секвенирования осуществлялась с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2015-2016 гг.) (<http://annovar.openbioinformatics.org>)

Биоинформатический анализ клинической значимости выявленных изменений нуклеотидной последовательности проводился с помощью онлайн-предикторов MutationTaster, SIFT, Poly-Phen 2, NetGene2, Human Splicing Finder

3.1. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки агрегатора Genome Aggregation Database (gnomAD (v.2.1.1)).

Морфологические и иммуногистохимические исследования проводились на базах патоморфологических лабораторий по месту операции пациентов и включали в себя стандартную окраску гематоксилином и эозином, а также в ряде случаев с применением панели моно- и поликлональных антител к Хромогранину А, Синаптофизину, Инсулину, Глюкагону, Соматостатину. Для демаскировки антигенных детерминант проводилась предварительная обработка срезов в микроволновом режиме (MW-processing). На следующем этапе использовали универсальную систему EnVision (anti-mouse/anti-rabbit) фирмы “ДАКО”. В качестве проявляющей системы использовали раствор диаминобензидина – ДАВ+ фирмы “ДАКО”. Оценка результатов иммуногистохимической реакции проводилась с учетом экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров (нейроэндокринные маркеры, цитокератины, ЭМА и другие) полуколичественным методом.

Ультразвуковое исследование проводилось в отделении функциональной диагностики ФГБУ НМИЦ Эндокринология (зав отд, д.м.н. Солдатова Т.В.) с использованием УЗ-аппарата Toshiba Aplio 790.

Мультиспиральная Компьютерная Томография пациентов с инсулиномами проводилась на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ НМИЦ Эндокринологии (зав отд, д.м.н., проф Воронцов А.В.) на аппарате МСКТ “Aquilion One”, 2009 г.в., Toshiba (Япония). Использовалось контрастирующее вещество Оптирей-350 по 90 мл (США).

ПЭТ/КТ с 18ФДОФА проводилась пациентам с ВГИ на следующих клинических базах:

- Отделение радиоизотопной диагностики и позитронной томографии ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» (зав отделением, д.м.н. Рыжкова Д.В.) n=28

- Отделение радионуклидной диагностики АО "Европейский Медицинский Центр" (зав отделением Пузакин Е.В.) n=3
- ПЭТ центр Университетского Госпиталя в г. Оденс (Дания) n=21

Исследование проводилось по стандартной методике и выполнялось в условиях общей анестезии, для которой использовался препарат «Пропофол». В ходе выполнения ПЭТ пациенты находились в положении лежа на спине и были иммобилизованы. Исследование проводилось на совмещенной системе ПЭТ/КТ «Discovery 710» (General Electric)/ Philips Gemini TF 64. Радиофармацевтический препарат [18F]-фторДОФА синтезирован в отделениях производства радиофармацевтических лекарственных препаратов по месту проведения ПЭТ исследования. Инъекцию [18F]-фторДОФА выполняли внутривенно струйно из расчета 4 МБк на 1 килограмм массы тела пациента. Компьютерную томографию выполняли в низкодозовом режиме (40 мА, 80 кВ) для коррекции поглощения фотонной энергии. Сбор ПЭТ данных осуществляли в статическом режиме: 10-минутные сканы регистрировались также через 10, 30, 40, 50 и 60 минут после инъекции. Оценку ПЭТ изображений осуществляли в трех плоскостях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной, а также в режиме 3D-реконструкции. При наличии фокуса гиперфиксации [18F]-фторДОФА в поджелудочной железе осуществляли подсчет панкреатического индекса. Панкреатический индекс рассчитывали на 10-минутном скане, выполненном на 50-60 минуте от момента введения РФП, как отношение максимального значения стандартизированного показателя накопления РФП (SUV_{max}) в фокусе гиперфиксации [18F]-фторДОФА к следующему меньшему по значению SUV_{max} в условно интактной паренхиме поджелудочной железы. При равномерном распределении РФП в паренхиме поджелудочной железы SUV_{max} оценивали в головке, теле и хвосте поджелудочной железы. По результатам ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА заключение о морфологической форме ВГИ формировалось на основании визуальных данных и показателя ПИ.

Неврологическое обследование проводилось по стандартной методике с оценкой неврологического статуса и степени моторного развития. Дополнительно 44 пациентам проводилось оценка психо-речевого развития по шкалам Бэйли3 или DP3. Интерпретация результатов обследования выполнялась в соответствии со стандартами используемых шкал.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., USA, version 10.0). Для показателей с нормальным распределением указывалось среднее значение \pm SD. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде Me [X_{1/4}; X_{3/4}]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью t-теста для данных с приближенно-нормальным распределением и непараметрическими критериями при ненормальном распределении признака. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерий χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения более двух независимых выборок – ранговый анализ вариаций по методу Краскела-Уоллеса с последующим сравнением групп. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Анализ первичной заболеваемости врожденным гиперинсулинизмом в РФ

В период с 2008 по 2018 гг. на базе отделения опухолей эндокринной системы (зав отделением Карева М.А.) Института Детской Эндокринологии ФГБУ НМИЦ Эндокринологии (директор академик РАН Петеркова В.А.) было проведено обследование 425 детям с различными формами гипогликемического синдрома. По результатам обследования пациенты были разделены на 2 основные группы: гиперинсулинемические гипогликемии (n=239) и гипоинсулинемические гипогликемии (n=186) (Таблица 7, Рисунок 7 - Структура

Таблица 7 - Структура нозологических форм гипогликемического синдрома у пациентов НМИЦ Эндокринологии.

Гиперинсулинемические гипогликемии n=239		Гипоинсулинемические гипогликемии n=186	
ВГИ	215	Идиопатические кетотические гипогликемии	106
Инсулиномы	18	Врожденный гипопитуитаризм	28
Синдром аутоиммуннитета к инсулину	1	Гликогенозы	20
Вторичный органический гиперинсулинизм на фоне оперативного лечения желудка	1	Дефекты бета-окисления жирных кислот	4
Ятрогенные недиабетические гипогликемии (синдром Мюнхгаузена)	4	Другие врожденные нарушения обмена углеводов	13
		Гипогликемии неясного генеза	15



Рисунок 7 - Структура нозологических форм гипогликемического синдрома у пациентов НМИЦ Эндокринологии (n=425)

Наиболее частой причиной гипогликемического синдрома в группе обследованных больных явился врожденный гиперинсулинизм (51% пациентов). Основные характеристики пациентов приведены ниже в таблице (Таблица 8 - **Основные характеристики пациентов с ВГИ.**

Таблица 8 - Основные характеристики пациентов с ВГИ.

Общее количество	215
М: Ж	107:108
Средний возраст первичного обследования в НМИЦ Эндокринологии (мес)	n=175 6 мес [2-18] (0,3-120)
Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	

Продолжение таблицы 8

Продолжительность наблюдений (мес)	n=153
Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	15 мес [9-36], (1-186)
Возраст на момент последнего обследования (г)	n=153
Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	2,85 лет [1,25-5], (0,125-16)

С целью оценить частоту встречаемости ВГИ в РФ, нами была проведена оценка количества выявленных зарегистрированных случаев заболевания за последние 10 лет. Информация по пациентам основывалась на результатах базы данных НМИЦ Эндокринологии, предоставленных баз данных региональных областных больниц, а также московских городских больниц. Всего за указанный временной период было зарегистрировано 245 случаев.

При распределении новых случаев ВГИ по годам рождения, очевиден рост числа больных в последние годы (

). В среднем последние годы регистрируется около 30 новых случаев.



Рисунок 8 – Новые зарегистрированные случаи ВГИ по годам рождения

На сегодняшний день регистр ВГИ в РФ не ведется. Основываясь на имеющихся данных был произведен расчет относительной частоты встречаемости ВГИ в РФ по данным за период с 2015 по 2017 гг. Выбор именно этого временного промежутка обусловлен существенным ростом выявляемости в последние годы, а также с учетом того, что количество детей с ВГИ, рожденных в 2018 году, могут быть выявлены позже.

Первичная заболеваемость ВГИ (расчет по РФ исходя из данных за 2015-2017 гг.)

- Всего живых новорожденных - 5519615
- Пациентов с ВГИ 109
- Первичная заболеваемость составляет 1:50638 живых новорожденных

Полученные данные сходны с данными о заболеваемости ВГИ в странах Европы и США.

3.2. Клиническая картина ВГИ

3.2.1. Результаты анализа анамнестических данных

Данные анамнеза пациентов с ВГИ получены из медицинской документации (выписки из амбулаторных карт пациентов, выписки из стационарных медицинских карт) и со слов законных представителей пациентов.

При анализе основных возрастных параметров было отмечено, что манифестация ВГИ более чем в половине случаев приходилась на неонатальный период. В среднем разница между возрастом манифестации и возрастом постановки диагноза ВГИ составила 0,97 мес (Таблица 9)

Таблица 9. Основные возрастные параметры пациентов с ВГИ (n=215).

Возраст манифестации гипогликемии Me [Q1-Q3] Мин-Мах	3 сутки (1 сут – 4 мес) 1 сутки – 28 мес
Ранняя неонатальная манифестация (первая неделя жизни) n; %	132/215; 61,4%
Возраст постановки диагноза ВГИ Me [Q1-Q3] Мин-Мах	1 мес (2 нед-10 мес) 1 сут – 120 мес
Возраст начала специфической терапии Me [Q1-Q3] Мин-Мах	2 мес (0,75 мес-12 мес) 1 сут – 120 мес

При анализе симптоматики было отмечено, что наиболее часто в манифестации заболевания отмечался судорожный синдром (Таблица 10,

)

Таблица 10. Симптомы гипогликемии в манифестации заболевания (n=215).

	n	%
Беспокойство, нарушения сна	50	23,2
Тремор, замирания	37	17,2
Мышечная гипотония, гипорефлексия	67	31,2
Вялость, слабость, обмякания	97	45
Судороги	147	68,4
Угнетение сознания	90	41,8
Апноэ	70	32,5
Потребность в ИВЛ	41	19
Кома	18	8,4

**Рисунок 9. Симптомы гипогликемии в манифестации заболевания (n=215).**

Учитывая неспецифические проявления гипогликемии, были проанализированы данные медицинских выписок с целью определить клинические

проявления, послужившие показанием для измерения уровня глюкозы крови в дебюте заболевания (Таблица 11).

Таблица 11. Причина измерения гликемии в дебюте заболевания (n=215).

	Наличие симптома (n)	Гликемия исследована (n)
Скрининг (бессимптомное выявление) гликемии у детей, рожденных с крупным или малым весом по отношению к гестационному возрасту, а также рожденных от матерей с сахарным диабетом	-	12
Минимальная клиническая симптоматика (беспокойство, тремор, угнетение сознания, брадикардия и др)	203	33
Судороги и/или апноэ	170	129
Гипогликемическая кома или повторяющиеся судороги	41	41

Было отмечено, что у всех пациентов с судорогами и апноэ выявлялись предшествующие им неспецифические симптомы (вялость, беспокойство, угнетение сознания, тремор и т.д.), однако лишь в 33 из 170 (19,4%) случаев данная клиническая картина послужила поводом для исследования уровня глюкозы. У 12 детей гипогликемия была выявлена до манифестации клинических проявлений при рутинном измерении.

По данным медицинской документации у 50 пациентов (24%) с судорожным синдромом исходно был установлен диагноз Эпилепсия и назначена противосудорожная терапия. 24 ребенка на протяжении в среднем 2х недель от момента манифестации наблюдались с диагнозом надпочечниковой

недостаточности. В 5 случаях клиника угнетения сознания и судороги были исходно расценены как явления внутриутробной инфекции.

При анализе основных **антропометрических показателей** пациентов при рождении были получены следующие результаты:

- Средняя масса тела при рождении (n=213) 3595 г ± 814
- Средняя длина тела при рождении (n=210) 51,8 см ± 4,4
- Окружность головы (n=200) 33 см±3,2

Учитывая тот факт, что ВГИ еще внутриутробно может приводить к развитию макросомии, был проведен анализ показателей массы тела при рождении по отношению к гестационному возрасту и пациенты были разделены на 3 группы: дети с крупным весом (>2SD от нормы), дети с нормальным весом (от -2 до +2 SD) и дети с малым весом (<2SD от нормы) по отношению к гестационному возрасту (Таблица 12,

Рисунок 10)

Таблица 12. Показатели веса по отношению к гестационному возрасту (n=213).

	n	%
Крупный вес	78	37
Нормальный вес	115	54
Малый вес	20	9

Несмотря на расхожее мнение о превалировании среди пациентов с ВГИ детей с крупной массой тела при рождении, по данным нашей выборки, крупный вес по отношению к гестационному возрасту отмечался лишь у 37% пациентов.



Рисунок 10. Показатели веса по отношению к гестационному возрасту (n=213)

3.2.2. Результаты биохимического и гормонального обследования.

Лабораторными критериями органического гиперинсулинизма является отсутствие подавление инсулина (т.е. инсулин более 2 мкЕд/мл) на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л для детей старше 1 нед и менее 2,6 ммоль/л для детей в неонатальном периоде). Дополнительными критериями служат отсутствие нарастания кетоновых тел на фоне гипогликемии, нормальный или повышенный уровень С-пептида, а также нормальный уровень контринсулярных гормонов (кортизол, СТГ).

Анализ основных биохимических и гормональных показателей пациентов с ВГИ на момент постановки диагноза представлен в таблице (Таблица 13).

Таблица 13. Биохимические характеристики при первичном обследовании пациентов.

Показатель	n	Результат	Референсные значения
Минимальная гликемия (ммоль/л)	215	1,2 ± 0,51	

Ср±SD			
3-ОНбутират (ммоль/л) на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) Ме [Q1-Q3]	88	0,2 [0,1-0,3]	>1,0
Инсулин (мкЕд/мл) на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) Ме [Q1-Q3]	215	9,1 [4,7-21,9]	<2,0
С-пептид (нг/мл) на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) Ме [Q1-Q3]	109	2,29 [1,16-3,8]	<1,0
Кортизол (нмоль/л) на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л) Ме [Q1-Q3]	154	236 [141-400]	>100
Инсулин плазмы без учета уровня гликемии (мкЕд/мл) Ме [Q1-Q3]	169	11,3 [6,17-20,8]	2,5-24,5

Показатели инсулина, С-пептида и кетоновых тел в момент гипогликемии были диагностически значимыми, в то время как показатели «случайно» взятого (уровень гликемии в момент забора крови не исследован) инсулина в 75% случаев не выходили за референсные значения (2,5-24,5 мкЕд/мл) (Рисунок 11)

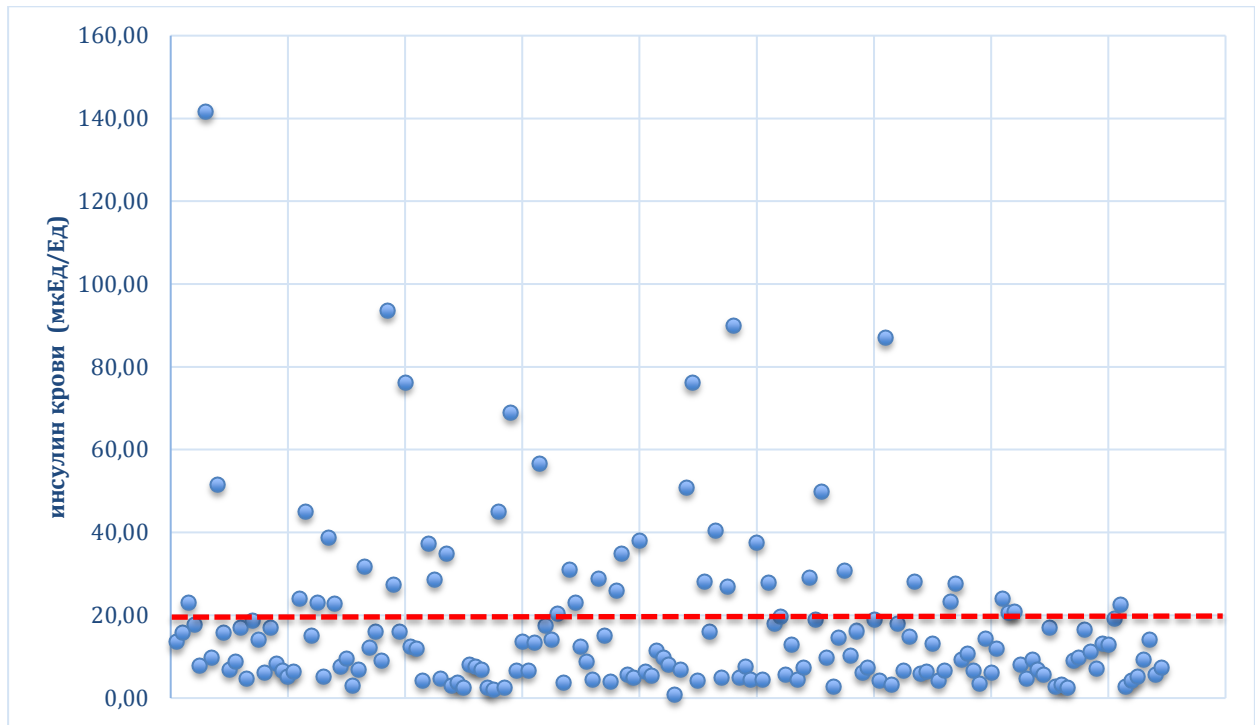


Рисунок 11. Инсулин плазмы, взятый вне гипогликемии (n=169).

11% пациентам исходно был выставлен диагноз надпочечниковой недостаточности (НН), который в последующем не подтвердился. Диагноз НН выставлялся на основании показателей кортизола крови. Уровень кортизола выше 500 нмоль/л, однозначно исключающий наличие НН был выявлен лишь у 13% детей и составил в среднем 628 нмоль/л, показатель же ниже 100 нмоль/л был зафиксирован у 15 % детей и составил в среднем 56,5 нмоль/л (

Рисунок 12).

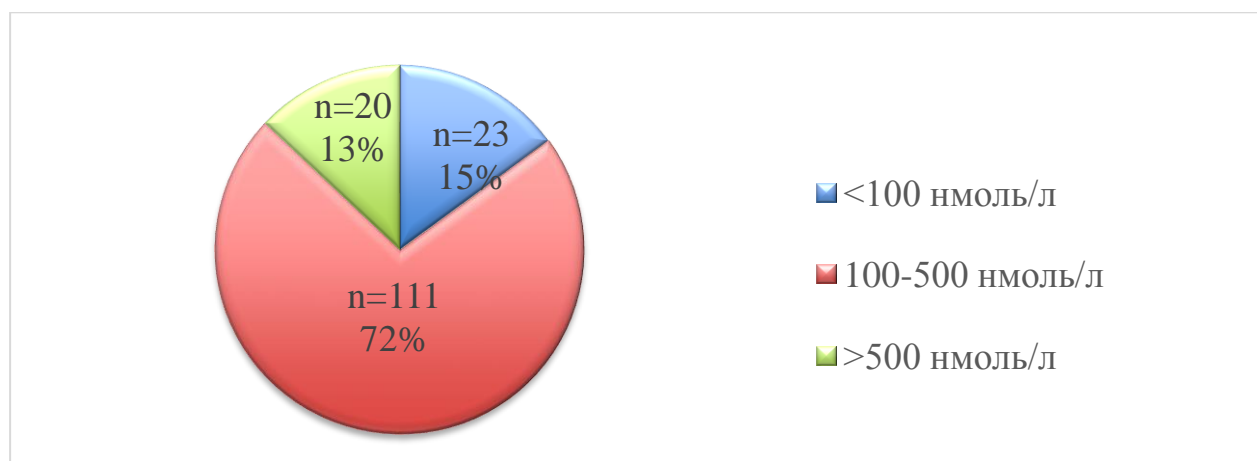


Рисунок 12. Кортизол на фоне гипогликемии у пациентов с ВГИ (n=154)

Непрерывная инфузионная терапия при выявлении гипогликемического синдрома проводилась 154 пациентам (72,6%). В среднем скорость утилизации глюкозы без учета энтеральной нагрузки при достижении эугликемии составила $10 \pm 4,5$ мг/кг/мин. Концентрация вводимого раствора глюкозы в среднем составила 20%.

3.2.3. Особенности клинической картины и биохимических показателей у пациентов с ВГИ в разные возрастные периоды

С целью оценить характерные особенности течения ВГИ в разные возрастные периоды, пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста манифестации гипогликемического синдрома: группа 1 - пациенты с ранней неонатальной манифестацией заболевания (до 7 суток жизни); группа 2 - пациенты с младенческой манифестацией (от 1 недели до 6 мес); группа 3 - пациенты с поздней манифестацией ВГИ (старше 6 мес). Данные представлены ниже в таблице (Таблица 14).

Таблица 14. Основные клинические характеристики детей с дебютом ВГИ в разные возрастные периоды.

	Группа 1 (n=132)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=40)	p1: p2	p1: p3	p2: p3
n	132 (61,4%)	43 (20%)	40 (18,6%)			
ГВ <35 нед	11	0	0			
ГВ 35-37 нед	30	0	0			
Апгар менее 7/7	24	0	0			
Крупный вес по отношению к ГВ n (%)	61/131 (46,2%)	9/43 (20,9%)	8/39 (20,5%)	0,003	0,004	0,9
Нормальный вес по отношению к ГВ n (%)	54/131 (40,9%)	32/43 (74,4%)	29/39 (74,4%)	0,00	0,00	1
Малый вес по отношению к ГВ n (%)	16/131 (12,1%)	2/43 (4,6%)	2/39 (5,1%)	0,15	0,21	1
Перинатальный стресс n (%)	36/132	6/43	6/40			
Синдромальные патология n (%)	6/132	1/43	2/40			
Судороги n (%)	79 (60,3%)	38 (88,4%)	31 (77,5%)			
Апноэ n (%)	59 (45%)	7 (16,3%)	2 (5%)			
Кома n (%)	16 (12,2%)	2 (4,6%)	-			
Бессимптомное выявление гипогликемии n (%)	11 (8,3%)	-	1 (2,5%)			
Исходный диагноз эпилепсии n (%)	14 (10,6%)	22 (51,2%)	16 (40%)			

	Группа 1 (n=132)	Группа 2 (n=43)	Группа 3 (n=40)	p1: p2	p1: p3	p2: p3
Непрерывная инфузионная терапия n (%)	126 (95,5%)	18 (41,8%)	10 (25%)			
Скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин) Ср±SD	10,6±4,4	6,77±3,7	8,7±6,7	0,01	0,8	1
Минимальная зафиксированная гликемия (ммоль/л) Ср±SD	1,08±0,5	1,26±0,43	1,51±0,35	0,1	0,00	0,07
Инсулин плазмы в момент гипогликемии, мкЕд/мл Ме [Q1-Q3]	13,1 [5,8-28]	7,7 [4,5-19,1]	5,01 [3,3-9,4]	0,1	0,00	0,11
Кортизол крови (нмоль/л) Ме [Q1-Q3]	181 [99,3-330,6]	317 [202-435]	271 [203-449]			

При сравнительной оценке основных биохимических параметров пациентов с различным возрастом дебюта ВГИ была выявлена значимая разница между группами детей с ранним неонатальным дебютом и детей с манифестацией гипогликемии после первой недели жизни (

Рисунок 13,

Рисунок 14,

Рисунок 15).

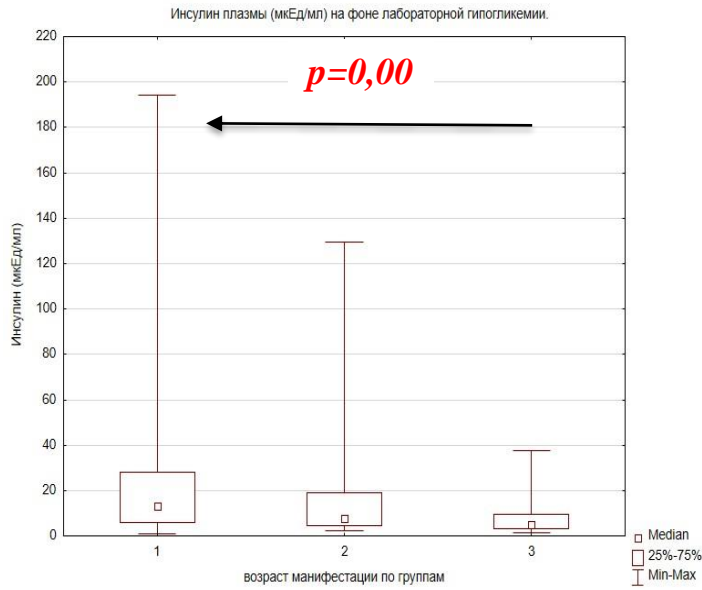


Рисунок 13. Показатели инсулина плазмы на фоне гипогликемии у пациентов с различным возрастом дебюта ВГИ.

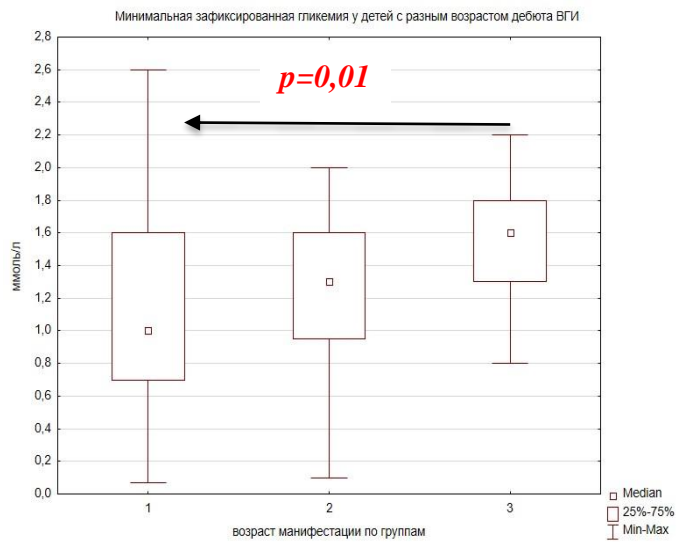


Рисунок 14. Показатели минимального зафиксированного уровня гликемии (ммоль/л) у пациентов с различным возрастом дебюта ВГИ.

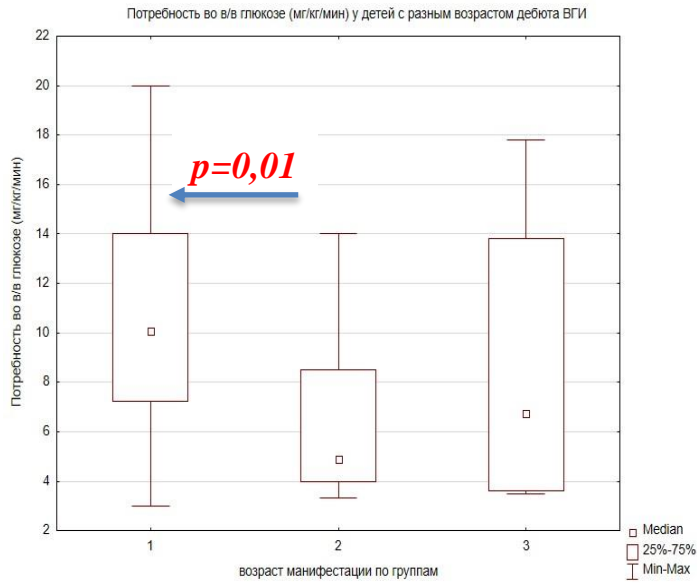


Рисунок 15. Показатели скорости утилизации в/в вводимой глюкозы у пациентов с различным возрастом дебюта ВГИ.

При анализе основных симптомов было отмечено, что судорожный синдром в дебюте заболевания преобладает во всех возрастных группах и не имеет статистической разницы, тогда как явления апноэ чаще отмечался у детей с неонатальной и младенческой манифестацией гипогликемии (

Рисунок 16).

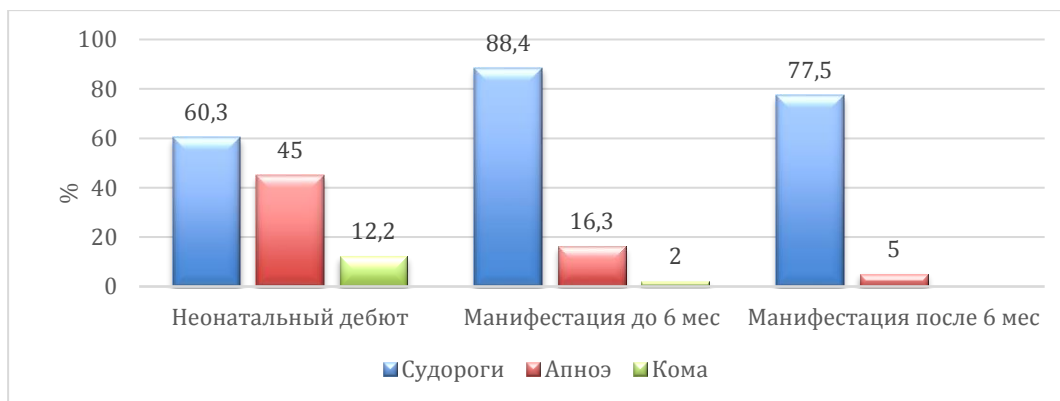


Рисунок 16. Клинические проявления гипогликемии в дебюте заболевания, n=215.

3.2.4. Диагностика ВГИ

Критериями лабораторной диагностики органического гиперинсулинизма является отсутствие подавления секреции инсулина на фоне гипокетотической гипогликемии. Золотым стандартом для диагностики ВГИ является проведение пробы с голоданием с оценкой основных биохимических параметров. Проведение данного теста представляет определенные сложности в педиатрической практике по следующим причинам:

1. Риски нежелательных явлений на фоне гипогликемии (судороги, потеря сознания и др)
2. Сложности забора венозной крови на фоне гипогликемии
3. Отсутствие стандартов по времени проведения пробы в разные возрастные периоды
4. Отсутствие строгих рекомендаций по частоте измерения глюкозы в капиллярной крови во время проведения пробы

Ниже приведены основные результаты диагностической пробы с голоданием, кому данное обследование первично проводилось на базе НМИЦ Эндокринологии.

Учитывая особенности течения ВГИ в разные возрастные периоды, мы также разделили пациентов на 3 группы исходя из возраста на момент проводимого обследования. Часть детей на момент госпитализации находились на инфузионной терапии растворами глюкозы и/или препаратами соматостатина. При проведении пробы с голоданием октреотид отменялся в день проведения исследования, а скорость инфузии плавно снижалась (на 1-5 мл/час (в зависимости от исходной скорости) каждые 30 мин). У 20% детей гипогликемия была достигнута еще до момента полной отмены инфузионной терапии.

При проведении теста мы использовали единый внутриаппаратный протокол: перед началом пробы детям выполнялась постановка периферического

венозного катетера, в случае имеющегося центрального венозного доступа, для забора крови использовался он. Контроль капиллярной гликемии проводился каждый час при гликемии выше 4,5 ммоль/л, каждые 30 мин при гликемии от 3,5 до 4,5 ммоль/л, каждые 15 мин при гликемии от 3,0 до 3,5 ммоль/л. Капиллярная кетонемия исследовалась при гликемии ниже 3,5 ммоль/л и в конце пробы. Проба останавливалась при достижении гипогликемии менее 3,0 ммоль/л.

Основные результаты пробы с голоданием приведены ниже (Таблица 15).

Таблица 15. Результаты пробы с голоданием у пациентов с ВГИ в разные возрастные периоды (n=70).

	Возраст младше 6 мес	Возраст от 6 до 12 мес	Возраст старше 12 мес
n	34	13	23
Возраст (мес)	2 [1-2]	7,5 [6-9]	23 [16-47]
Me [Q1-Q3]			
Базовая терапия на момент перевода в НМИЦ Эндокринологии			
Без лечения, n	6/34	5/13	20/23
Инфузионная терапия раствором глюкозы, n	8/34	3/13	2/23
Октреотид, n	11/34	4/13	1/23
Октреотид + инфузия глюкозы, n	9/34	1/13	-
Данные по результатам проведения пробы			
Продолжительность голодного промежутка до	2,5 [2-4]	4 [2,5-5,5]	4 [2-6,5]

	Возраст младше 6 мес	Возраст от 6 до 12 мес	Возраст старше 12 мес
наступления гипогликемии (час) Me [Q1-Q3]			
Гликемия в конце пробы (ммоль/л) Ср±SD	2,25±0,57	2,4±0,5	2,4±0,56
Кетонемия в конце пробы (ммоль/л) Ср±SD	0,26 [0,2-0,3]	0,2 [0,1-0,2]	0,25[0,2-0,3]
Инсулин в конце пробы (мкЕд/мл) Me [Q1-Q3]	7,08 [3,75-18,43]	6,4 [2,7-12]	5,6 [3,78-9,8]
Нежелательные явления в ходе проведения пробы (n)	0	0	1

Продолжительность голодного промежутка до наступления гипогликемии у детей младше 6 мес была ниже и в среднем составили 2,5 часа, тогда как у детей старше 6 мес гипогликемия развивалась в среднем через 4 часа голодного промежутка. Несмотря на то, что среди детей младше 6 мес в большем проценте случаев на момент проведения пробы дети получали октреотид, показатели инсулина на фоне гипогликемии имели обратную зависимость с возрастом (чем младше, тем выше). Нежелательные явления в виде судорожного синдрома были зафиксированы однократно у ребенка 20 мес на фоне гипогликемии 2,0 ммоль/л.

3.2.5. Особенности течения ВГИ у детей первых месяцев жизни на инфузионной терапии.

Пациенты с ВГИ первых месяцев жизни, находящиеся на непрерывной инфузионной терапии растворами глюкозы, на период диагностики и подбора терапии, зачастую имеют сопутствующие соматические расстройства. Непрерывная инфузия высококонцентрированных растворов глюкозы обуславливает необходимость использования центрального венозного доступа, что определяет риски катетер-ассоциированных инфекций. Также характерным осложнением является анемия и гипопропротеинемия.

Был проведен анализ клинических особенностей пациентов первых месяцев жизни, находящихся на непрерывной инфузионной терапии. В данную группу включены 30 пациентов, кому инфузионная терапия длительно проводилась на базе НМИЦ Эндокринологии (Таблица 16).

Таблица 16. Особенности пациентов первых месяцев на инфузионной терапии (n=30)

Параметр	Результат
Возраст на момент обследования в НМИЦ Эндокринологии, мес, Ср±SD	3,1±1,9
Продолжительность инфузионной терапии растворами глюкозы (дни), Ме[Q1-Q3]	59 [30-85]
Количество заборов крови из вены для анализов в неделю, Ме [Q1-Q3]	2 [1,5-2,5]
В/в дотация глюкозы, мг/кг/мин, Ср±SD	6,23±3,63
Объем инфузии (мл/кг/сут), Ср±SD	51,68±16,3

Параметр	Результат
Прибавка веса на фоне непрерывной инфузионной терапии (г/мес), Me[Q1-Q3]	700 [600-900]
Использование октреотида (n, %)	25/30 (83,3%)
Доза октреотида, мкг/кг/сут, Ср±SD	14,04±7,5
Анемия (гемоглобин менее 110 г/л), n, %	28/30 (93,3%)
Анемия легкой степени (Hb 90-110), n, %	7/28 (25%)
Анемия ср степени тяжести (Hb 70-90), n, %	16/28 (57%)
Анемия тяжелой степени (Hb <70), потребность в гемотрансфузии, n, %	5/28 (18%)
Наличие гипопроотеинемии, n, %	17 (56,6%).
Необходимость парэнтеральной дотации белка n, %	5/17 (29,4%)
Присоединение инфекции n, %	15/30 (50%)
Потребность в смене ЦВК n, %	20/30 (66,6%)
Явления диспепсии (Рвоты, срыгивания, анорексия) n, %	16/30 (53,3%)

Отмечена высокая частота развития анемии у детей - снижение гемоглобина ниже 110 г/л отмечалось практически у всех пациентов (в 93,3% случаев), снижение гемоглобина ниже 90 г/л - более чем в половине случаев (53,3%).

Были проанализированы факторы, влияющие на развитие анемии:

1. частый забор крови для исследований (анемия в следствие кровопотери) – в среднем забор капиллярной крови для исследования уровня сахара производился 8-10 раз в сутки, забор венозной крови в среднем 2 раза в

неделю. Объем забора крови значимо не отличался у детей с анемией и без развития анемии (Таблица 17).

2. Вес на момент обследования (относительная кровопотеря) – зависимости между степенью снижения гемоглобина и массой тела на момент обследования выявлено не было
3. Возраст на момент обследования (физиологическое снижение уровня гемоглобина к 2м мес жизни, усугубляющее ситуацию) - зависимости между степенью снижения гемоглобина и возрастом пациентов выявлено не было (R-0,15; p 0,42)
4. Объем инфузионной терапии (ложное снижение уровня гемоглобина за счет большого объема вводимой в/в жидкости) - разницы в объеме инфузии не выявлено.
5. Быстрый набор веса на фоне введения концентрированных растворов глюкозы - не было выявлено зависимости между уровнем гемоглобина крови и прибавкой веса (R -0,17; p = 0,4)
6. Высокая углеводная нагрузка –не было выявлено зависимости между скоростью утилизации глюкозы и показателями гемоглобина (R-0,11; p 0,5)
7. Продолжительность инфузионной терапии отрицательно коррелировала с уровнем гемоглобина (R-0,64; p < 0,05), что однако не говорит о прямой причинно-следственной связи (Таблица 17,
8. Рисунок 17).
9. Наличие сопутствующих факторов риска (сепсис, недоношенность) –чаще регистрировались у детей с тяжелой степенью анемии (Таблица 17).

Таблица 17. Сравнительный анализ основных клинических и биохимических параметров у детей с различной степенью тяжести анемии (n=28).

	Анемия легкой степени n=7	Анемия средней степени тяжести n=16	Тяжелая анемия n=5	p1: p2	p1: p3	p2: p3
Минимальный уровень гемоглобина (г/л) Ср±SD	99±4,76	82±5,7	61±6,9			
Возраст на момент обследования (мес) Me [Q1-Q3]	2 [1,5-8]	3 [2,25-4]	3 [3-4]	0,5	0,4	0,7
Продолжительность инфузионной терапии (дни) Ср±SD	22,8±14,6	54±26,9	88,2±19	0,18	0,05	0,02
Частота заборов венозной крови (п/нед), Me [Q1-Q3]	2 [1-3]	2 [1,4-2]	2 [2-2,5]	1,0	1,0	1,0
В/в дотация глюкозы (мг/кг/мин), Ср±SD	7,3±4,9	5,05±2,47	6,96±2,9	0,58	1,0	1,0
Доза октреотида (мкг/кг/сут) Me [Q1-Q3]	n=4 11,6 [10-15,7]	n=14 11,5 [6,7-20]	n=5 15 [10,4-18]	1,0	1,0	1,0

	Анемия легкой степени n=7	Анемия средней степени тяжести n=16	Тяжелая анемия n=5	p1: p2	p1: p3	p2: p3
Снижение объема кормлений (рвоты/анорексия), n (%)	3/7 (42,85%)	7/16 (43,75%)	4/5 (80%)	0,9	0,19	0,15
Инфекции, n (%)	3/7 (42,85%)	8/16 (50%)	4/5 (80%)	0,75	0,19	0,23
Сепсис, n (%)	0/7	0/16	2/5 (40%)	1,0	0,06	0,007

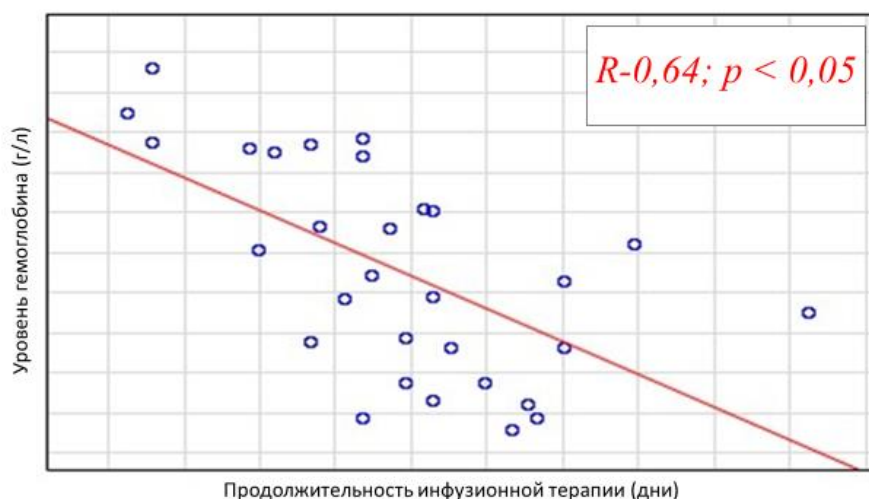


Рисунок 17. Зависимость между уровнем гемоглобина и продолжительностью инфузионной терапии.

Гипопротеинемия (снижение уровня альбумина ниже 30 г/л и снижение уровня мочевины ниже 1 ммоль/л) была выявлена у 56,6% детей, находящихся на длительной непрерывной инфузии. Был проведен сравнительный анализ основных клинических параметров у пациентов с развитием гипопротеинемии и без таковой (n=30), результаты приведены ниже в таблице (Таблица 18).

Таблица 18. Сравнительный анализ основных клинических параметров у пациентов с развитием гипопроотеинемии и без таковой (n=30)

	Дети с гипопроотеинемией n=17	Дети без гипопроотеинемии n=13	p
Возраст на момент обследования (мес) Me [Q1-Q3]	3 [1,5-3]	3 [2-4]	0,42
Продолжительность инфузионной терапии (дни) Me [Q1-Q3]	51 [30-85]	49 [15-69]	0,63
Скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин) Ср±SD	7,28±3,6	4,2±1,9	0,008
Объем инфузии (мл/кг/сут) Ср±SD	54±15	48,5±18	0,46
Доза октреотида (мкг/кг/сут) Ср±SD	n=15 15,8±8,6	n=10 11,4±5	0,23
Прибавка веса (г/мес) Ср±SD	764±388	732±312	0,87
Снижение объема кормления (рвоты, анорексия) n (%)	8/17 (47%)	7/13 (53,8%)	0,7

По результатам анализа было отмечено, что высокая скорость утилизации глюкозы негативно влияет на развитие гипопроотеинемии (Рисунок 18).

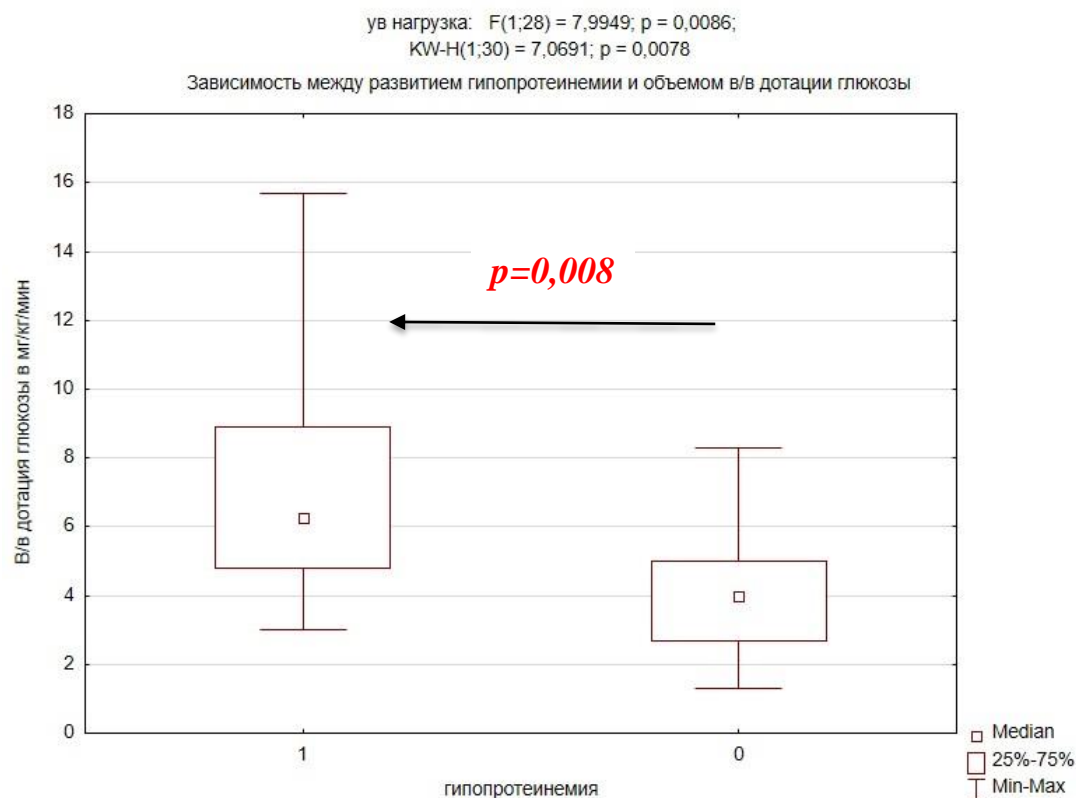


Рисунок 18. Объем в/в дотации глюкозы у пациентов с развитием гипопроотеинемии (1) и без таковой (0).

Различные бактериальные и вирусные инфекции за период нахождения в стационаре отмечались у половины пациентов. Чаще регистрировались инфекции бактериальной этиологии. Течение острой вирусной инфекции было отмечено лишь у 2х детей. Ниже приведены данные сравнительного анализа основных клинических параметров у пациентов с присоединившейся инфекцией и без таковой (n=30) (Таблица 19).

Таблица 19. Основные клинические параметры у пациентов с присоединившейся инфекцией и без таковой (n=30)

	Дети с инфекцией n=15	Дети без инфекции n=15	p
Возраст на момент обследования (мес) Me [Q1-Q3]	3 [2-4]	2,5 [1,5-4]	0,36

	Дети с инфекцией n=15	Дети без инфекции n=15	p
Продолжительность инфузионной терапии (дни) Me [Q1-Q3]	64 [30-87]	44 [20-68]	0,31
Скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин) Cp±SD	6,1±3,6	6,3±3,7	1,0

При анализе данных значимой разницы в возрасте пациентов, продолжительности инфузионной терапии, а также дотации глюкозы у пациентов с инфекцией и без таковой выявлено не было.

Распространенной особенностью пациентов с ВГИ являются сложности в кормлении, связанные со снижением аппетита, иногда вплоть до полного отказа от еды, частыми срыгиванием и рвотами. Данные состояния принято расценивать как следствие непрерывного введения высококонцентрированной глюкозы, пероральный прием глюкозы, насильственное частое кормление (у детей не развивается чувство голода), применение лекарственных препаратов (прогликем, октреотид). Среди обследованной нами когорты пациентов значимое снижение аппетита и рецидивирующие рвоты отмечались у 16 пациентов (более половины), в части случаев (10/16) дети временно или постоянно кормились через назогастральный зонд. Стоит отметить, что у детей с частыми срыгиваниями и рвотами в большинстве случаев проводились дополнительные обследования (рентген желудка с барием, УЗИ) для исключения органических причин, таких как пилоростеноз и др. Были проанализированы основные факторы, которые могли спровоцировать снижение аппетита и развитие синдрома привычных рвот (Таблица 20). Не включен в список факторов Прогликем, так как он пробовался у всех пациентов из группы в равных дозах и может быть независимым фактором, усугубляющим ситуацию.

Таблица 20. Сравнительный анализ основных клинических и биохимических параметров у пациентов с анорексией и без таковой (n=30)

	Дети анорексией (n=16)	Дети без анорексии (n=14)	p
n	16	14	
Возраст на момент обследования (мес) Me [Q1-Q3]	3 [2-4]	2,5 [1,5-3]	0,28
Скорость утилизации глюкозы, мг/кг/мин Ср±SD	6,4±3,6	6,02±3,7	0,56
Объем инфузии, мл/кг/сут Ср±SD	49,3±14,4	54,4±18,5	0,39
Продолжительность инфузионной терапии глюкозой, дни Ср±SD	60,5±32	42,8±25,6	0,13
Инсулин плазмы крови на фоне гипогликемии, мкЕд/мл Me [Q1-Q3]	13,7 [4,57-19,7]	5,82 [3,7-10,5]	0,07
Доза октреотида, мкг/кг/сут Ср±SD	15,2±8,5	11,85±5,4	0,39

Таким образом, зависимости между развитием анорексии и основными биохимическими показателями, характеристиками инфузионной терапии, а также дозой октреотида выявлено не было.

3.3. Результаты молекулярно-генетического исследования

Молекулярно-генетические исследования были проведены 214 пациентам и включали в себя:

- Прямое секвенирование генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *GCK* (n=45)
- Параллельное секвенирование генов *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR* (n=148)
- Параллельное секвенирование генов *ABCC8*, *ACAD9*, *ACADM*, *ACADS*, *ACADSB*, *ACADVL*, *ACAT1*, *AGL*, *AKT2*, *ALDOB*, *CPS1*, *CPT1A*, *CPT1B*, *CPT2*, *ETFA*, *ETFB*, *ETFDH*, *ETHE1*, *FBP1*, *G6PC*, *GBE1*, *GCK*, *GLUD1*, *GYS2*, *HADH*, *HADHA*, *HADHB*, *HMGCL*, *HMGCS2*, *HNF1A*, *HNF4A*, *INSR*, *KCNJ11*, *MPI*, *MUT*, *NAGS*, *OTC*, *OXCT1*, *PCCA*, *PCCB*, *PCK1*, *PCK2*, *PDX1*, *PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*, *PPARG*, *PYGL*, *SLC16A1*, *SLC22A5*, *SLC25A20*, *SLC37A4*, *TANGO2*, *UCP2*. (n=32)
- Молекулярно-генетический анализ на синдром Бэkvита Видемана (нарушения метилирования 11 хромосомы, унипарентальная изодисомия) (n=25)
- Кариотипирование (n=9)

Части пациентов было выполнено более одного исследования.

В 98 семьях пробандов родителям также было выполнено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование участков генов, содержащих мутации).

По результатам комплексного генетического обследования генетическая причина ВГИ была верифицирована у 123 человек (57,5%). Чаще всего нами были выявлены мутации генов калиевых каналов *KCNJ11*, *ABCC8*. Второй по частоте встречаемости причиной ВГИ стали дефекты гена *GLUD1*. Мутации в гене *GCK* выявлены у 2,3% пациентов. Из синдромальных вариантов ВГИ в нашей группе пациентов чаще встречался синдром Бэквита Видемана. Более чем в 40% случаев генетический генез заболевания установить не удалось (Таблица 21. Рисунок 19).

Таблица 21. Основные результаты генетического обследования пациентов с ВГИ (n=214):

	n	%
Моногенные формы ВГИ		
• <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i>	94	43,7
• <i>GLUD1</i>	12	5,6
• <i>GCK</i>	5	2,3
• <i>HADH</i>	3	1,4
• <i>HNF4A</i>	2	0,93
Синдромальные формы ВГИ		
Синдром Бэквита-Видемана	5	2,3
Синдром Шерешевского Тернера	2	0,93
Не выявлено генетической причины		
Отсутствие изменений в исследованных генах	91	42,5

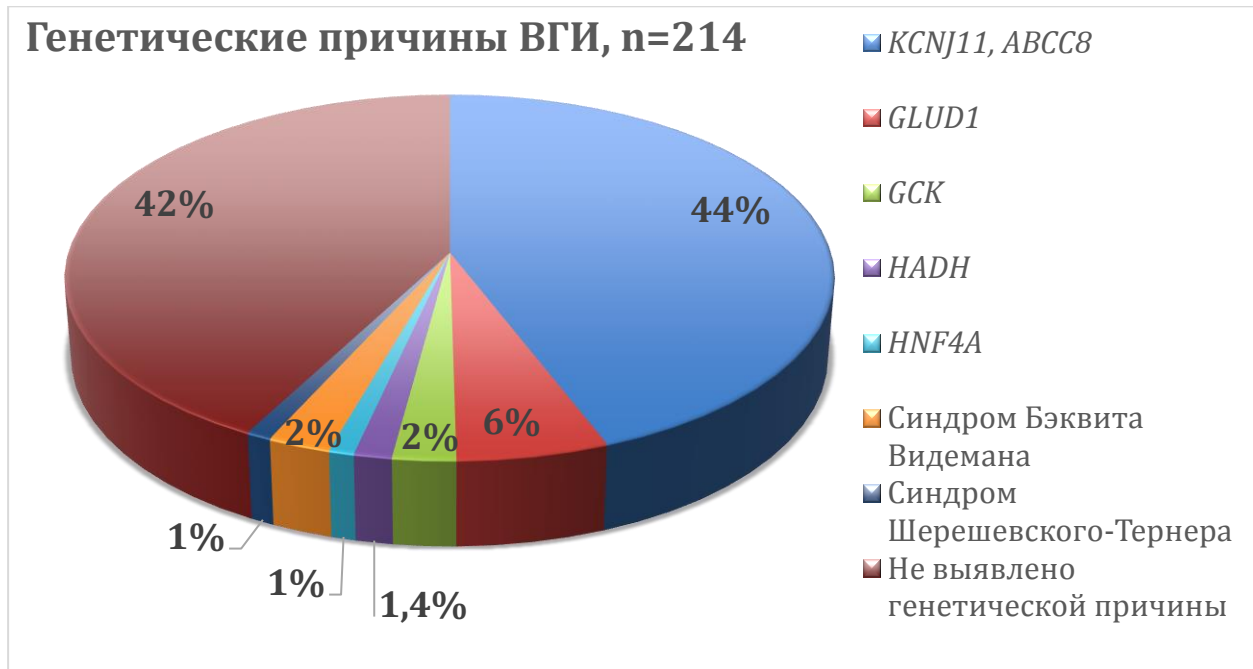


Рисунок 19. Основные результаты генетического обследования пациентов с ВГИ (n=214):

3.3.1. Анализ корреляций генотип-фенотип

Для выявления характерных особенностей, был проведен анализ клинической картины и биохимических показателей у пациентов с различными генетическими вариантами ВГИ. Ниже приведены основные характеристики пациентов по группам в зависимости от генетического диагноза (Таблица 22).

Таблица 22. Основные клинические и биохимические характеристики пациентов с различными генетическими вариантами ВГИ (n=124)

	<i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i>	<i>GLUD1</i>	<i>GCK</i>	<i>HADH</i>	<i>HNF4A</i>	СБВ	СШТ	Мутаций не выявлено
n	94	12	5	3	2	5	2	90
Возраст манифестации	1 д	6 м	2 д	4 м	1 д	1 д	4 м	2,25 м
Me [Q1-Q3]	[1-3д]	[3 н-10 м]	[1 д-13 м]	[4д-6 м]	[1-2 д]	[1-1д]	[5 д-8 м]	[2 д-5 м]
Неонатальная манифестация, (n, %)	80/94 (85,1%)	2/12 (16,6%)	3/5 (60%)	1/3 (33,3%)	2/2 (100%)	4/5 (80%)	0	37/90 (41,1%)
Судороги в манифестации заболевания (n, %)	66/94 70,2%	9/12 75%	1/5	3/3	1/1	1/5 20%	½	62/90 68,8%
Вес при рождении, г, Ср±SD	3884±792	3515±600	3714±604	3390±453	3800±350	3372±1092	2815±968	3332±784
Крупный вес при рождении по отношению к ГВ n (%)	49/94 52,1%	2/12 16,6%	2/5 40%	0	1/2	3/5 60%	0	21/90 23,3%
Минимальный зафиксированный уровень гликемии, ммоль/л, Ср±SD	1,09±0,48	1,65±0,47						1,2±0,5

	<i>KCNJ11, ABCC8</i>	<i>GLUD1</i>	<i>GCK</i>	<i>HADH</i>	<i>HNF4A</i>	СБВ	СШТ	Мутаций не выявлено
Инсулин плазмы в момент гипогликемии, мкЕд/мл Me [Q1-Q3]	13,6 [6,4-28,2]	18,2 [6,5-23]	15,87 [2,8-52,6]	6,7 [2,6-13,2]	3,7	3,45 [2,8-4,32]	2,71 [2,6-2,8]	6,8 [4,5-15,4]
Потребность в непрерывной инфузионной терапии растворами глюкозы, n; %	80/94 85,1%	7/12 58,3%	3/5	2/3	1/2	4/5	0/2	52/90 57,7%
Скорость утилизации в/в вводимой глюкозы, мг/кг/мин Ср±SD	11,2±4,4	7,5±4,7	12,16±5,5	13,15±0,2	НД	10,5±1,4	-	8±4,3
Чувствительность к Диазоксиду, n (%)	26/87 29,8%	11/11 100%	2/5 40%	3/3	2/2	5/5	1/1	79/82 96,3%
Эффективная доза Диазоксиды, мг/кг/сут, Ср±SD	8,3±3,2	7,4±2,6	15±7,07	7,43±2,37	6,8±1,2	7,18±3,2	9	6,78±2,9

ГВ – геста ионный возраст, *СБВ* – синдром Бэжвита-Видемана, *СШТ* – синдром Шерешевского-Тернера, *НД* – нет данных

Для выявления характерных фенотипических особенностей пациентов с мутациями в генах КАТР, был проведен сравнительный анализ их основных клинических и биохимических характеристик с таковыми у пациентов без выявленной генетической причины (Таблица 23). Также все пациенты в зависимости от генетической этиологии были распределены на группы и охарактеризованы по отдельности.

Таблица 23. Основные клинические и биохимические характеристики пациентов с мутациями в генах КАТР (группа А) и пациентов с неустановленной генетической причиной ВГИ (группа В), n=184

	Группа А	Группа В	р
n	94	90	
Возраст манифестации Ме [Q1-Q3]	1 сут [1-3 сут]	2,25 мес [2 сут-5 мес]	0,000
Неонатальная манифестация, n (%)	80 (85,1%)	37 (41,1%)	0,000
Судороги в дебюте заболевания (n, %)	66/94 70,2%	62/90 68,8%	0,7
Вес при рождении, г, Ср±SD	n=94 3884±792	n=90 3332±784	0,000
Крупный вес по отношению к ГВ, n (%)	49/94 (52,1%)	21/90 (23,3%)	0,0001

	Группа А	Группа В	р
Минимальный зафиксированный уровень гликемии, ммоль/л, Ср±SD	1,09±0,48	1,2±0,5	0,067
Инсулин плазмы крови в момент гипогликемии, мкЕд/мл, Me [Q1-Q3]	N=94 13,6 [6,4-28,2]	N=89 6,8[4,45-15,4]	0,001
Потребность в непрерывной инфузионной терапии глюкозой, n; %	80/94 85,1%	52/90 57,7%	0,000
Скорость утилизации в/в вводимой глюкозы, мг/кг/мин, Ср±SD	11,2±4,4	8±4,3	0,002
Чувствительность к Диазоксиду	26/87 29,8%	79/82 96,3%	0,000
Доза Диазоксид, мг/кг/сут, Ср±SD	8,3±3,2	6,78±2,9	0,024

По результатам анализа была выявлена статистически значимая разница в возрасте манифестации, показателе веса при рождении, скорости утилизации в/в вводимой глюкозы, эффективной дозе прогликема, а также показателях инсулина на момент диагностики ВГИ. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* определяют тяжелое течение ВГИ, характеризуются ранним дебютом и низкой чувствительностью к Диазоксиду.

3.3.2. ВГИ, ассоциированный с мутациями в генах *KCNJ11*, *ABCC8*

ВГИ, ассоциированный с мутациями в генах *KATP*, представляет собой достаточно гетерогенную группу. Существуют 3 основных механизма

наследования мутаций – аутосомно рецессивный, приводящий, как правило, к тяжелому фармако-резистентному течению, аутосомно-доминантный, характеризующийся в большей степени относительно легким диазокси-чувствительным течением, а также наследование отцовской гетерозиготной мутации в условиях унипарентальной изодисомии. Последний вариант приводит к развитию фокальной формы ВГИ. Ниже приведены данные о зиготности выявленных нами мутаций в генах КАТР, а также механизмах их наследования (Таблица 24).

Таблица 24. Характер наследования мутаций в генах КАТР (n=94)

	n (%)	Чувствительные к Диазоксиду	ПЭТ фок/всего	Операция	Гистологическое заключение
Гомозиготные	12 (12,7%)	1/11	1/6	6/12	Дифф 5/6 Атипичная 1/6
Компаундные гетерозиготные	13 (13,8%)	5/12	1/8	7/13	Дифф 7/7
Гетерозиготные отцовские	44 (46,8%)	8/42	23/30	29/44	Дифф 2/29 Фок 27/29
Гетерозиготные материнские	11 (11,7%)	5/10	0/2	1/11	Дифф 1/1
Гетерозиготные <i>denovo</i>	4 (4,2%)	3/4	0/1	0	
Гетерозиготные (родители не обследованы)	10 (10,6%)	3/8	1/2	3/10	Фок – 3/3

Гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации были выявлены лишь в 13 и 14% случаев соответственно. Чаще всего (в 46,8%) нами выявлялись отцовские гетерозиготные мутации. Они чаще отмечались у пациентов с

фокальными формами ВГИ, реже приводили к диффузному поражению поджелудочной железы.

Наличие диффузной формы ВГИ у пациентов с моноаллельными мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* может быть проявлением доминантного негативного эффекта мутации, однако, не исключен вариант, что вторая мутация обнаружена не была (по техническим причинам или по причине экспрессии только в ткани поджелудочной железы).

Учитывая полиморфизм клинических проявлений ВГИ у пациентов с мутациями в генах *KATP*, ниже приведена детальная информация по пациентам с указанием мутации, данных о ее наследовании, возрасте манифестации заболевания, чувствительности к диазоксиду, лечению, результатах ПЭТ/КТ и гистологического исследования, а также данных о потребности в лечении на момент последнего очередного обследования (Таблица 25).

Таблица 25. Сводные данные по пациентам с мутациями в генах *KATP* (n=94)

№	<i>KCNJ11</i>	<i>ABCC8</i>	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
1	c.G80A:p.R27H		м	гет, отц	2 сут	Ч	ДЗД	д			4 г 11 м	ДЗД
2	c.C185T:p.T62M		ж	гет	7 мес	Ч	ДЗД				4 г	Диета
3	c.286G>A, p.A96T		м	гомо	1 сут	Р	октр				9 лет	Сомату лин
4	c.G272A:p.W91X		ж	гомо	1 сут	Н Д					2 мес Смерть от присоедин ившейся инфекции	
5	c.G272A:p.W91X		ж	гомо	1 сут	Р	опер		панкреатэк томия	д	4 мес Смерть в п/о периоде - аспирацио нная	

№	KCNJ11	ABCC8	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
											пневмони я	
6	c.400insG, p.R136AFsX5		м	гет, отц	2 сут	Р	опер		панкреатэк томия	ф	1,5 года	инсули н
7	c.405dupG:p.R136Af sX5		м	гет	3 сут	Р	октр				3 г	октреот ид
8	c.405dupG:p.R136Af sX5		ж	гомо	1 сут	Р	опер	д	панкреатэк томия	д	4 мес	Инсули н
9	c.A419G:p.E140G		м	гет, отц	3 сут	р	опер	ф	дист резекция	ф	1 г 1 м	Без терапи и
1 0	c.560C>T:p.A187V		м	Гет, отц	1 сут	р	октр	ф	Резекция фокуса	ф	НД	
1 1	c.616C>T:p.R206C		м	Гетеро, мат	1 сут	ч	ДЗД				НД	
1 2	c.617G>A:p.R206H		м	гетеро, мат	1 сут	р	октр	д			НД	

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
13	c.C761T:p.P254L		М	гетеро, отц	3 мес	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	3 г 4 м	Без терапии
14	c.C761T: p.P254L c.G868A: p.V290M		Ж	гетеро, отц	1 сут	р	октр	д			1 г 3 м	соматулин
15	c.G844A:p.E282K		м	гетеро, отц	1 сут	1	ДЗД				2 г 7 м	диета
16	c.C1037T:p.A346V		Ж	гомо	1 сут	р	опер	ф	панкреатэктомия	ф	НД	
17		c.122T>G:p.A41C	Ж	гетеро, отц	1 сут	р	октр	д			1 г 1 м	Соматулин
18		c.G221A:p.R74Q	ж	гомо	1 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	2 г 11 м	соматулин
19		c.G221T:p.R74L	м	гетеро, отц	1 сут	ч	ДЗД				7 лет	ДЗД
20		c.T259C:p.C87R	ж	гомо	1 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	10 мес	Инсулин

№	<i>KCNJ11</i>	<i>ABCC8</i>	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
2 1		c.536_539delATGG p.Y179X c.2921 -9G>A	м	комп гетеро	1 сут	ч	пр	д			4 мес	ДЗД
2 2		c.G695A:p.W232X	ж	гомо	1 сут	р	октр	д			НД	
2 3	c.1096G>A, p.G366R	c.1038C>G, p.Y344X	Ж	гетеро	1 сут	р	опер		панкреатэк томия	ф	1 г 6 м	Без терапи и
2 4	c.1096G>A, p.G366R	c.1038C>G, p.Y344X	Ж	гетеро	1 сут	Н Д					2 мес – смерть от инфекции (мезотром боз)	
2 5	c.1096G>A, p.G366R	c.1038C>G, p.Y344X	Ж	гетеро	1 сут	Н Д	октр				НД	
2 6	c.1096G>A, p.G366R	c.1038C>G, p.Y344X	Ж	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	1 г	Без терапи и

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
27	c.1096G>A, p.G366R	c.1038C>G, p.Y344X c.4055-9G>A,	м	комп гетеро	1 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	НД	
28		c.1096C>T;p.L366F	ж	гетеро	2 сут	ч	пр				6 мес	ДЗД
29		c.T1252C:p.C418R	ж	гетеро, мат	1 сут	НД	октр				1 г 2 м	диета
30		c.G1332T;p.Q444H	ж	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	1 г 6 м	Без терапии
31		c.G1332T;p.Q444H	ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	3 г 4 м	Без терапии
32		c.1332G>T, p.Q444H	м	Гетеро, отц	1 сут		опер		панкреатэктомия	ф	5 л 10 м	инсулин
33		c.1332G>T, p.Q444H	ж	гетеро, отц	3 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	1 г 7 мес	Без терапии

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
34		c.1332G>T, p.Q444H c.3748C>T:p.R1250X	Ж	комп гетеро	0,03	р	опер	д	панкреатэктомия	д	3 г 3 м	инсулин
35		<u>c.1332+1delG</u>	м	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	1 г 9 м	Без терапии
36		c.1468-2A>G	ж	гетеро, отц	1 нед	р	октр				2 г 1 м	диета
37		c.1532T>A p.L511Q.	Ж	гетеро. Отц	28 мес	р	диета	д			9 лет	диета
38		c.1540T>C p.W514R. c.2393A>G p.Y798C.	ж	комп гетеро	1 сут	ч	ДЗД				15 м	ДЗД
39		c.G1705C:p.A569P	м	гетеро отц	1 нед	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	1 г 3 м	Без терапии
40		c.C1773G, p.F591L	м	Гетеро, мат	12 мес	ч	ДЗД				6 лет	ДЗД

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
41		c.1880A>G;p.H627R.	м	гетеро, отц	6 мес	ч	ДЗД				1 г 3 мес	ДЗД
42		c.1923+2T>A	ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	резекция	ф	1 г 5 м	Без терапии
43		c.C2113T:p.R705X	Ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер	д	резекция	ф	1 г 9 м	Без терапии
44		c.G2143A:p.V715M	ж	гетеро, деново	3 мес	р	октр				6 лет	диета
45		c.2348+20T>A	Ж	Гетеро, отц	18 мес	ч	ДЗД				2 г	ДЗД
46		c.2391-5G>A	ж	Гетеро, мат	11 мес	ч	ДЗД				2 г 7 м	ДЗД
47		c.G2470A:p.E824K	ж	гетеро, мат	1 сут	р	диета				4 г 7 м	диета

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
48		c.G2470A:p.E824K	м	гетеромат	1 сут	р	диета				5 л	диета
49		c.2521C>T p.R841X	ж	гетеро, отц	3 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	1 г 3 м	Без терапии
50		c.2522G>C; p.R841P	М	Гетеро, отц	2 сут	НД	опер		панкреатэктомия	ф	1 г 4 м	инсулин
51		c.C2691G:p.D897E	ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	9 мес	Без терапии
52		c.2998C>T, p.R998X	Ж	гетеро	1 сут	р	опер		панкреатэктомия	д	8 мес	Инсулин
53		c.3324dupC:p.M1109fs	ж	гетеро отц	1 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	1 г 2 м	Без терапии
54		c.3330-13G>A	м	гетеро	1 сут	р	опер	ф	дистальная резекция	ф	НД	

№	KCNJ11	ABCC8	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
5 5		c.3557+1G>A	М	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	2 г 2 м	Без терапи и
5 6		c.T3629C:p.L1210P	м	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	НД	
5 7		c.C3640T:p.R1214W	м	Гетеро, отц	3 сут	р	опер		панкреатэк томия	ф	НД	
5 8		c.3748C>T:p.R1250X	ж	гетеро	1 мес	р	октр	д			НД	
5 9		c.3748C>T:p.R1250X	м	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	панкреатэк томия	д	НД	
6 0		c.3754-2A>G	Ж	гомо	2 сут	р	октр				2 г 1 м	Октр
6 1		c.3754-2A>G	ж	гомо	1 сут	р	диет а				3 г 9 м	Диета
6 2		c.C3858A:p.Y1286X	ж	комп гетеро	2 сут	р	опер	д	панкреатэк томия	д	НД	

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
		c.2356_2358del:p.786_786del										
63		c.C3885A:p.N1295K	Ж	гетеро, мат	2 сут	ч	ДЗД				НД	
64		c.G3915C:p.E1305D	м	гетеро, отц	1 сут	ч	ДЗД				НД	
65		3989-9G>A	ж	гомо	6 мес	ч	ДЗД				2 г 7 м	ДЗД
66		c.3992-9G>A	М	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	3 г	Без терапии
67		c.G4014A:p.W1338X c.674_675insCACGAAGTAGCA:p.L225delinsLTKX	ж	комп гетеро	3 сут	р	опер	ф	резекция 80%	д	2 г 1 м	сомату лин
68		c.G4078A:p.V1360Mc.T1022G:p.L341R	М	комп гетеро	2 мес	ч	ДЗД				3 г 11 м	ДЗД

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
69		c.C4059A:p.Y1353X	Ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	3 г 9 м	Без терапии
70		c.G4132A:p.G1378S	Ж	Гетеро, отц	1 сут	р	октр				10 м	диета
71		c.4160_4162delTCT, p.delF1387	М	Гетеротц	2 сут	р	опер		панкреатэктомия	ф	1 г 1 м	инсулин
72		c.C4154G:p.S1385C	М	гетеро, мат	1 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	1 г 8 м	октреотид
73		c.4153_4155delTCC, p.S1385Del	м	гетеро, мат	2 сут	р	октр				6 лет	диета
74		c.G4178T:p.R1393L c.T2087C:p.L696P	м	комп гетеро	1 сут	НД					1 мес – смерть от ТЭЛА на фоне КАИК	

№	KCNJ11	ABCC8	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
7 5		c.C4238T;p.P1413L	ж	гетеро, отц	3 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	2 г 5 м	Без терапи и
7 6		c.G4253T;p.R1418L	ж	гемизиг от	1 сут	р	опер	д	панкреаткэ томия	д	5 л 3 м	Без терапи и
7 7		c.C4306G;p.R1436G	ж	гетеро, отц	2 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	1 г 7 м	Без терапи и
7 8		c.C4306G;p.R1436G	м	Гетеро, отц	17 мес	р	октр	д			3 г 1 м	октр
7 9		c.G4411A;p.D1471N	Ж	гетеро, отц	3 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	5 лет	Без терапи и
8 0		c.C4477T;p.R1493W	ж	гетеро отц	1 сут	р	опер	ф	Резекция фокуса	ф	2 г 2 м	Без терапи и

№	KCNJ11	ABCC8	П о л	Наслед ование	возраст манифестац ии	Д З Д	Леч ение	П Э Т	Операция	ги ст о	Возраст на момент последнег о обследова ния	Лечени е на момент послед него обслед ования
8 1		c.G4516A:p.E1506K	Ж	гетеро, мат	2 нед	ч	ДЗД				3 г 3 м	ДЗД
8 2		c.G4516A:p.E1506K	Ж	гетеро, отц	3 сут	ч	ДЗД	д			2 г 11 м	ДЗД
8 3		c.G4516A:p.E1506K	ж	гетеро	1 сут	ч	ДЗД				НД	
8 4		c.T4532C:p.I1511T	Ж	гетеро, деново	1 сут	ч	ДЗД	д			НД	
8 5		T4532C:p.I1511T	м	Гетеро, деново	1 сут	ч	ДЗД				7 лет	ДЗД
8 6		c.4532T>C p.I1511T	м	гетеро, отц	18 мес	ч	ДЗД				6 лет	ДЗД
8 7		c.T4538C:p.M1513T	Ж	гетеро, деново	1 сут	ч	ДЗД				10 л	ДЗД
8 8		c.4575+1G>C	Ж	гетеро, отц	3 сут	р	опер	ф	резекция фокуса	ф	5 лет	Без терапи и

№	KCNJ11	ABCC8	Пол	Наследование	возраст манифестации	ДЗД	Лечение	ПЭТ	Операция	гистоло	Возраст на момент последнего обследования	Лечение на момент последнего обследования
89		c.C4612T:p.R1538X	Ж	гетеро, отц	1 сут	р	опер		панкреатэктомия	д	НД	
90		c.C4612T:p.R1538X c.T2042G:p.I681S	м	комп гетеро	1 сут	р	опер		панкреатэктомия	д	НД	
91		c.4159_4161del:p.1387_1387del c.A3398G:p.Q1133R	м	комп гетеро	2 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	4 г 2 м	октр
92		c.G4055A:p.R1352H c.G1069A:p.V357I	м	комп гетеро	1 сут	ч	ДЗД				10 лет	ДЗД
93		c.4306C>T: p.R1436X, c.2921 -9G>A,	ж	комп гетеро	1 нед	р	октр	д			3 мес	октр
94		c.2671C>T:p.Q891X,	ж	гомо	1 сут	р	опер	д	панкреатэктомия	д	НД	

М-мужской пол, Ж-женский пол, гет – гетрозиготная мутация, гомо – гомозиготная мутация, отц – унаследованная от отца, мат – унаследованная от матери, комп – компаундная, р – диазоксид-резистентное течение, ч – диазоксид-чувствительное течение, ДЗД – диазоксид, опер – операция, октр – октреотид, ф – фокальная форма, д- диффузная форма, НД – нет данных

На сегодняшний день в литературе описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11*. «Горячих точек» в указанных генах нет. Клинический полиморфизм обусловлен как механизмом наследования, так и самой мутацией. Исходя из механизма, нарушающего функцию белка, мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* принято разделять на 2 типа. К 1 типу относятся мутации, приводящие к отсутствию экспрессии каналов на мембране клетки, что может быть ассоциировано с нарушением формирования или транспорта канала на мембрану. Ко 2-му типу относят мутации, в результате которых образуются неактивные калиевые каналы, что связано с их нечувствительностью к MgАДФ. Принято считать, что мутации 2 типа чаще затрагивают нуклеотидсвязывающие домены гена, они же чаще характеризуются доминантным негативным эффектом и могут приводить к Диазоксид чувствительному течению ВГИ. Стоит, однако, отметить, что в последние годы появляется все больше описаний нетипичных клинических случаев.

Ниже приведены основные характеристики выявленных нами мутаций в генах КАТР, ссылки на их описание, в случае если таковое имеется, данные о клинической значимости впервые выявленных вариантов в соответствие с классификацией патогенности, предположительный механизм наследования, а также данные о чувствительности пациентов к Диазоксиду (Таблица 26, Таблица 27). Также представлено схематическое расположение выявленных у пациентов мутаций в гене *ABCC8* по экзонам и доменам гена с указанием основных фенотипических характеристик (Таблица 28, Рисунок 20).

Таблица 26. Характеристики мутаций в гене *KCNJ11* (n=17)

№	эк зо н	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мута ции	Тип наследо вания	Чув-ть к ДЗД	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
1	1	c.80G>A	p.R27H	1	p	-	+	CM1311516 [226]		
2	1	c.185C>T	p.T62M	1	m	д	+	CM109653 [227]		
3	1	c.286G>A	p.A96T	1	m	p	-	H/O	PM2, PP3, PM3, PP5, PP4	Вероятно патогенный
4	1	c.272G>A	p.W91X	2*	n	p	-	CM1111100 [228]		
6	1	c.405dupG	p.R136fs	3	fs	P	-	CI016054 [229]		
9	1	c.419A>G	p.E140G	1	m	p	-	H/O	PM2, PP5, PP4	Неопределенного клинического значения
10	1	c.560C>T	p.A187V	1	m	P	-	CM016041 [229]		
11	1	c.616C>T	p.R206C	1	m	д	+	CM152364 [230]		

№	эк зо н	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мута ции	Тип наследо вания	Чув-ть к ДЗД	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
12	1	c.617G>A	p.R206H	1	m	д	-	H/O	PM2, PS1, PP3, PM3, PP5, PP4	Патогенный
13	1	c.761C>T	p.P254L	2	m	p	-	CM043296 [231]		
14	1	c. 868G>A	p.V290M	1	m	P	-	CM110577 [232]		
15	1	c. 844G>A	p.E282K	1	m	P	+	CM071810 [233]		
16	1	c. 1037C>T	p.A346V	1	m	p	-	H/O	PM2, PP3, PM3, PP4	Вероятно патогенный
17	1	c.1096G>A	p.G366R	5	m	p	-	H/O	PM2, PP3, PP5, PP4	Неопределенного клинического значения

p- описанный ранее полиморфизм, *m-* миссенс мутация, *n* – нонсенс мутация, *fs-* мутация со сдвигом рамки считывания, *p* – аутосомно-рецессивная, *д* – доминантная, *H/O* – не описана

Таблица 27. Характеристики мутаций в гене *ABCC8* (n=70)

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
1	1	c.122T>G	F41C	1	m	д	-	H/O	PM2, PP3, PP4	Неопределенного клинического значения
2	2	c. 221G>A	R74Q	1	m	Р	-	CM981873 [234]		
3	2	c. 221G>T.	R74L	1	m	-	+	H/O	PM2, PM5, PP3, PP5, PP4	Вероятно патогенный
4	2	c. 259T>C	C87R	1	m	р	-	H/O	PM2, PP3, PP5, PP4	Неопределенного клинического значения
5		c.536_539delATGG	Y179X	1	del	р	+	[59]		
6	5	c.674_675insCACGAA GTAGCA	L225delinsLTK X	1	del	р	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
7	5	c. 695 G>A	W232X	1	n	р	-	CM131652 [78]		

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
8	7	c. 1022 T>G	L341R	1	m	p	+	H/O	PM2	Неопределенного клинического значения
9	7	c.1038C >G	Y344X	5	n	P	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
10	7	c. 1069 G>A	V357I	1	m	p	+	H/O	PM2, PP4	Неопределенного клинического значения
11	7	c.1096C>T	L366F	1	m	Д?	+	H/O	PM2, PP4	Неопределенного клинического значения
12	8	c. 1252 T>C	C418R	1	m	д	НД	CM994414 [50]		
13	8	c. 1332G>T	Q444H	5	m	P	-	CM078139 [235]		
14	8	<u>c.1332+1delG</u>		<u>1</u>	spl	p	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
15	10	c.1468-2A>G		1	spl	p	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
16	10	c.1531T>A	L511Q	1	m	д	-	[236] описана в том же кодоне	PM2, PM5, PP4	Неопределенного клинического значения
17		c.1540T>C	W514R	1	m	P	+	N/O	PM2, PM5, PP4	Неопределенного клинического значения
18	12	c. 1705 G>C	A569P	1	m	p	-	N/O	PM2, PP4	Неопределенного клинического значения
19	12	c. 1773 C>G	F591L	1	m	Д?	+	CM981877 [234]	PM2, PM5, PP4	Неопределенного клинического значения
20		c.1880A>G	H627R	1	m	д?	+	N/O	PM2	Неопределенного клинического значения
21	13	c 1923+2T>A		1	spl	P	-	N/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
22	15	с. 2087 T>C	L696P	1	m	p	-	CM131656 [78]		
23	15	с. 2042 T>G	I681S	1	m	p	-	H/O	PM2, PP4	Неопределенного клинического значения
24	15	с. 2113 C>T	R705X	1	n	P	-	H/O	PVS1,PM2	Патогенный
25	16	с. 2143 G>A	V715M	1	m	Д	-	[68] описана в том же кодоне	PM2, PM5, PP4	Неопределенного клинического значения
26		с.2348+20T>A		1		Д?	+	H/O	PM2	Неопределенного клинического значения
27	19	с.2356_2358del	786_786del	1	del	p	-	H/O	PM2, PM4, PP4	Неопределенного клинического значения
28		с.2391-5G>A		1		Д?	+	H/O	PM2	Неопределенного

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
										клинического значения
29		c.2393A>G	Y798C	1	m	p	+	H/O	PM2, PP3, PP4	Неопределенного клинического значения
30	20	c. 2470 G>A	E824K	2*	m	Д	-	CM131660 [236]		
31	21	c.2521C>T	R841X	1	n	P	-	CM086758 [237]		
32	21	c.2522G>C	R841P	1	m	P	-	CM1211850 [237]		
33		c.2671C>T	Q891X	1	n	P	-	H/O	PM2,PP3	Неопределенного клинического значения
34		c. 2691 C>G	D897E	1	m	P	-	H/O	PM2,PP3	Неопределенного клинического значения

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
35		c.2921 -9G>A		2	spl	p	-/+	CS063240		
36	25	c.2998C>T	R998X	1	n	p	-	CM050970 [238]		
37	26	c.3324dupC	M1109fs	1	fs	P	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
38		c.3330-13G>A		1		P	-	H/O	PM2	Неопределенного клинического значения
39	27	c.3398 A>G	Q1133R	1	m	p		[228] в том же кодоне	PM2,PP3	Неопределенного клинического значения
40	28	c.3557+1G>A		1	spl	P	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный вариант
41	29	c.3629 T>C	L1210P	1	m	P	-	H/O	PM2, PP4	
42	29	c.3640 C>T	R1214W	1	m	P	-	CM050971 [176]		
43	30	c.3748C>T	R1250X	3	n	Д?	-	CM060775 [239]		

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
44	31	c.3754-2A>G		2*	spl	P	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
45	31	c. 3858 C>A	Y1286X	1	n	P	-	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
46	32	c. 3885 C>A	N1295K	1	m	д	+	CM060769 [239]		
47	32	c. 3915 G>C	E1305D	1	m	Д?	+	H/O	PM2, PP4	Неопределенного клинического значения
48		c.3989-9G>A		1		p	+	H/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный
49		c.3992-9G>A		1		p	-	CS951534 [240]		
50	33	c. 4014 G>A	W1338X	1	n	p	-	CM131781 [50]		
51	33	c. 4055 G>A	R1352H	1	m	д	+	CM981882 [241]		
52	33	c. 4059C>A	Y1353X	1	n	p	-	CM050528 [242]		

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
53	33	с. 4078 G>A	V1360M	1	m	Д?	+	CM994418 [50]		
54		с.4055-9G>A		1		p	-	[56]		
55	34	с. 4132G>A	G1378S	1	m	д	-	CM981883 [243]		
56	34	с.4160_4162delTCT	delF1387	2	del	p?	-	CD962164 [244]		
57	34	с. 4154 C>G	S1385C	1	m	д	-	[245] тот же кодон	PM2, PM5, PP1, PP4	Вероятно патогенный вариант
58	34	с.4153_4155delTCC	S1385Del	1	del	д	-	CD032445 [63]		
59	34	с. 4178 G>T	R1393L	1	m	p	НД	CM981885 [234]		
60	35	с. 4238 C>T	P1413L	1	m	p	-	CM068331 [246]		
61	35	с. 4253 G>T	R1418L	1	m	p	-	CM043738		

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
								[235]		
62	35	c. 4306 C>G	R1436G	2	m	p/d	-	CM112832 [236]		
63	35	c.4306C>T	R1436X	1	n	p	-	CM112832 [247]		
64	36	c. 4411 G>A	D1471N	1	m	p	-	CM050972 [248]		
65	37	c. 4477 C>T	R1493W	1	m	P	-	CM981887 [72]		
66	37	c. 4516G>A	E1506K	3	m	Д	+	CM011262 [64]		
67	37	c. 4532T>C	I1511T	3	m	д	+	CM083469 [62]		
68	37	c. 4538T>C	M1513T	1	m	д	+	CM112798 [67]		
69	37	c.4575+1G>C		1	spl	p	-	N/O	PM2, PVS1, PP4	Патогенный

N	Экзон	Нуклеотид	Аминокислота	n	Тип мутации	Тип наследования	ДЗД-ч	№ в HGMD ссылка	Критерии патогенности	Клиническая значимость
70	39	c. 4612 C>T	R1538X	2	n	д	-	[62] в том же кодоне	PM2, PM5, PP4	Неопределенного клинического значения

m- миссенс мутация, *n* – нонсенс мутация, *sp1* – мутация сплайсинга, *del* – делеция, *fs*- мутация со сдвигом рамки считывания, *p* – аутосомно-рецессивная, *д* – доминантная, *НД* – нет данных, *ДЗД-ч* – чувствительные к лечению Диазоксидом.

Таким образом всего в гене *KCNJ11* было выявлено 17 различных вариантов у 16 пациентов из 23 семей. 5 из 17 мутаций ранее описаны не были. Мутация G366R была выявлена у 5 неродственных пациентов и во всех пяти случаях была сопряжена с наличием нонсенс мутации в гене *ABCC8*. Мутации с предположительно доминантным негативным эффектом были выявлены в 3х случаях, 2 из них приводили к замене Аргинина в 206 положении. Интересно, что в одном случае мутация привела к диазоксид-резистентному, а в другом случае к диазоксид-чувствительному течению ВГИ.

Всего в гене *ABCC8* было выявлено 70 различных вариантов у 78 пациентов из 76 семей: 39 миссенс мутаций, 12 нонсенс мутаций, 5 микроделеций, 11 сплайсинг мутаций, 2 интронные замены. 25 мутаций затрагивали нуклеотидсвязывающие домены гена. 28 из 70 мутаций были выявлены нами впервые. Мутация Q444H была выявлена у 5 независимых пациентов. С такой же частотой встречалась мутация Y344X, сопряженная с патогенным вариантом G366R. Мутация R1250X была выявлена у 3х пациентов, также, как и мутации E1506K и I1511T. Мутации R1436G, R1538X, delF1387 и 2921 -9G> A были выявлены дважды. В остальных случаях мутации не повторялись.

Предположительно доминантный негативный эффект был заподозрен у 24х мутаций (наличие диффузной формы заболевания при выявлении моноаллельной мутации, ранее проведенные функциональные исследования). 10 из них затрагивали нуклеотидсвязывающие домены, 4 и 6 в НСД1 и НСД2 соответственно. Диазоксид-чувствительное течение было констатировано у 17 пациентов с 13 различными моноаллельными мутациями (ТМД -8, НСД1 -2, НСД2 -3)

Таблица 28. Локализация мутаций в АВСС8 по доменам

Локализация	Доминантные/всего
ТМД	13/45 (28,8%)
НСД1	4/12 (33,3%)
НСД2	6/13 (46,2%)

ТМД – трансмембранный домен, НСД – нуклеотидсвязывающий домен.

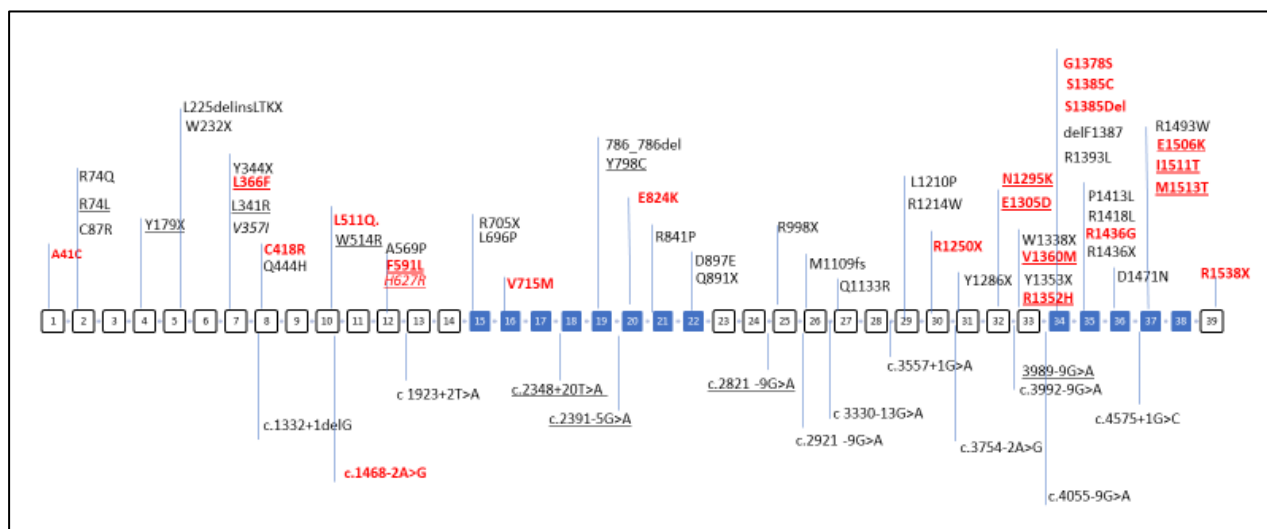


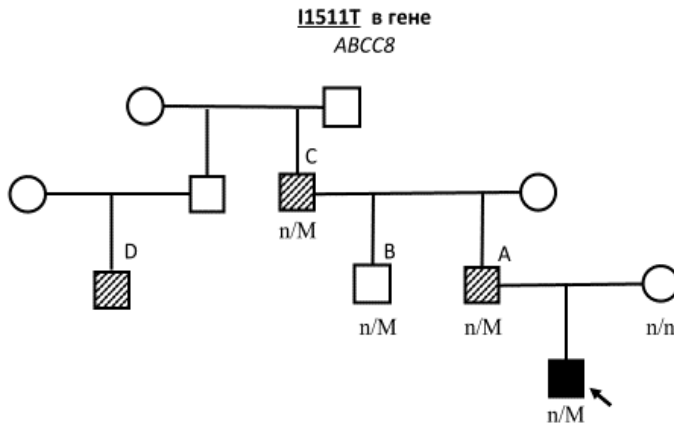
Рисунок 20. Схематическое расположение выявленных мутаций в гене АВСС8 по экзонам

Номерами обозначены экзоны гена, синим выделены нуклеотидсвязывающие домены. Мутации черного цвета имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, мутации красного цвета предположительно имеют доминантный негативный эффект, подчеркнутые мутации отражают случаи с diaзоксид-чувствительным течением.

По результатам исследования у 36 из 94 пациентов был предположен аутосомно-доминантный вариант наследования мутаций в генах КАТР. Ниже приведена детальная информация по 8 семьям с аутосомно-доминантным типом наследования, где у нас была возможность провести клинико-лабораторное обследование членам семьи – носителям мутации.

Диазоксид-чувствительные формы (Рисунок 21, Рисунок 22, Рисунок 23, Рисунок 24, Рисунок 25) .

Семья 1



*n/M – гетерозиготное носительство,
n/n – мутация не выявлена, черным
выделены пациенты с ВГИ,
заштрихованным – пациентами с
иными нарушениями углеводного
обмена.*

Рисунок 21 - Родословная 1 (мутация 11511T в гене ABCC8)

Пробанд родился на 40й неделе с весом 4775 г, ростом 60 см. При рождении отмечалась дыхательная недостаточность. Находился на стационарном лечении до 1,5 мес. Указаний на гипогликемию в неонатальном периоде нет. Судорог в неонатальном периоде не отмечалось. Впервые судороги в возрасте 1 г 6 мес, при обследовании выявлена гипогликемия. В 2 г 9 мес диагностирован врожденный гиперинсулинизм (по результатам гормонального обследования на фоне гипогликемии 2,9 ммоль/л, инсулин 3 мкЕд/мл), начата терапия прогликемом в дозе 6 мг/кг/сут с хорошим эффектом. В настоящий момент ребенку 6 лет, сохраняется потребность в прогликеме, доза 7 мг/кг/сут. В психомоторном развитии не отстает.

Отец (А) - родился с весом 4500 г, неонатальный период, со слов, без особенностей. С 20 лет наблюдается неврологом по поводу эссенциального тремора. Судорог никогда не отмечалось. В 20 лет появились жалобы на потерю веса, слабость. Был обследован по месту жительства. Диагностирован Сахарный диабет. Антитела не исследовались. В течение года находился на медикаментозной терапии (Диабетон), на фоне чего отмечалась декомпенсация. В 27 лет переведен на инсулинотерапию, которую получает нерегулярно (перерывы в инъекциях до

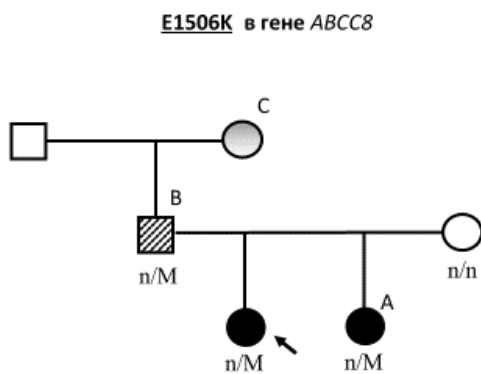
нескольких дней). На момент молекулярно-генетического обследования возраст 32 г, стаж диабета 12 лет. Проведено комплексное обследование – на фоне нерегулярной инсулинотерапии гликированный гемоглобин 11,9%, базальный уровень С-пептида 1,53-1,6 нг/мл, на пробе с манинилом (7 мг) С-пептид без значимого повышения (максимально 2,4 нг/мл). АТ к GAD, бета-клеткам, тирозинфосфатазе отрицательные. Пациенту был проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест – М-индекс 5,4 мг/кг/мин. При скрининге осложнений выявлена дистальная полинейропатия, ретинопатия, данных за нефропатию не получено.

Дядя по отцовской линии (В) – родился с весом 5100 г. Со слов, неонатальный период без особенностей. На данный момент 26 лет. Жалоб не предъявляет. Гликированный гемоглобин 5,2%. Гликемия натощак в пределах нормы.

Дедушка по отцовской линии (С) – родился крупным (точных данных нет). В возрасте до года отмечались судороги, наблюдался неврологом, специфической терапии не получал. С 45 лет сахарный диабет, получает препараты сульфонилмочевины. На данный момент 58 лет.

Двоюродный дядя по отцовской линии (D) - болен сахарным диабетом, получает терапию Метформином, детально не обследован.

Семья 2



n/M – гетерозиготное носительство, *n/n* – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

Рисунок 22 - Родословная 2 (мутация E1506K в гене *ABCC8*).

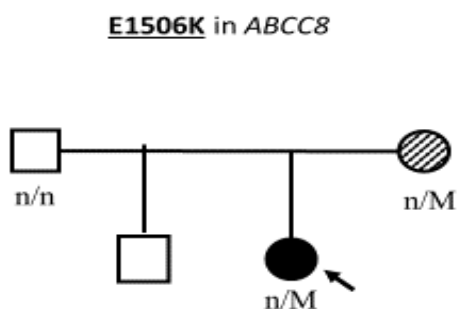
Пробанд - родилась на 38 неделе с весом 4600 г. Гипогликемические судороги со 2х суток жизни, длительно находилась на инфузионной терапии раствором глюкозы. Врожденный гиперинсулинизм диагностирован в возрасте 2х мес. С 4х месяцев получает терапию Прогликемом в дозе 5,6 мг/кг/сут с хорошим эффектом. В возрасте 1 года проведена ПЭТ/КТ с 18ФЛДОФА – констатирована диффузная форма. В 1 г 4 мес пробная отмена Прогликема – через 2 недели после отмены рецидив гипогликемии, терапия была возобновлена. В настоящий момент ребенку 3,5 года. Доза прогликема составляет 3,8 мг/кг/сут. Отмечается задержка темпов психомоторного развития, явления оптической нейропатии, атаксический синдром.

Сестра (А) – родилась на 38 недели с весом 4600 г. В неонатальном периоде контролировалась гликемия – отклонений не выявлено. В возрасте 3х недель впервые выявлена гипогликемия, сопровождавшаяся слабостью. При обследовании гормонально верифицирован органический гиперинсулинизм, начата терапия Прогликемом в дозе 5 мг/кг/сут с хорошим эффектом. На данный момент ребенку 6 мес. Терапию Прогликемом получает в прежней дозе, компенсирована.

Отец (В) – данных о судорогах, гипогликемии в неонатальный период и в детстве нет. Обследован в возрасте 37 лет после проведения молекулярно-генетического исследования. По результатам ОГТТ выявлено нарушение толерантности к углеводам (глюкоза натощак 5,9 ммоль/л, инсулин натощак 7,8 мкМЕ/мл, через 2 часа на гликемию 9,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин 4,8%). Избыточного веса не отмечается.

Бабушка по отцовской линии (С) – со слов, с юного возраста частые эпизоды гипогликемии, зафиксированы по глюкометру. Специфической терапии не получает. Обследования не проводилось.

Семья 3



n/M – гетерозиготное носительство, *n/n* – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

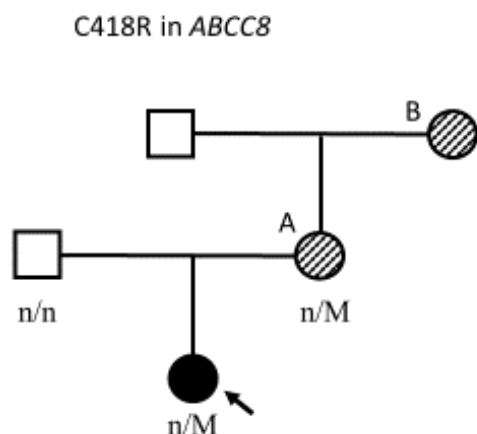
Рисунок 23 - Родословная 3 (мутация E1506K в гене ABCC8).

Пробанд –

родилась в срок с весом 4730 г. Неонатальный период протекал спокойно. Выписана на 4ые сутки жизни. В 10 дней впервые гипогликемии, сопровождавшиеся судорогами. При обследовании в возрасте 2х недель диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 1,1 ммоль/л инсулин 4,06 мкЕд/мл), начата терапия Прогликемом в дозе 5 мг/кг/сут с хорошим эффектом. В настоящий момент девочке 3,5 года – получает Прогликем 5,8 мг/кг/сут, компенсирована. У девочки имеется грубая задержка развития, эпилепсия.

Мама пробанда – во время беременности наблюдалась по поводу гестационного сахарного диабета, находилась на диетотерапии. Обследована в возрасте 32 лет после проведения молекулярно-генетического исследования. При контроле гликемии выявлена гипергликемия натощак (до 7,5 ммоль/л). По результатам ОГТТ выявлено нарушение толерантности к углеводам (натощак глюкоза крови 6,05 ммоль/л, инсулин 8,9 мкЕд/мл, через 2 часа после нагрузки глюкоза крови 8,8 ммоль/л, инсулин 31,9 мкЕд/мл). Гликированный гемоглобин 5,8%. Соблюдает диету. Специфической терапии не получает.

Семья 4



n/M – гетерозиготное носительство, *n/n* – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

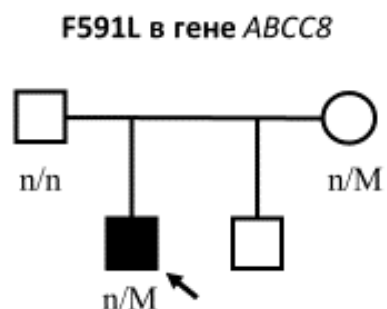
Рисунок 24 - Родословная 4 (мутация C418R в гене ABCC8).

Пробанд – родилась на 40-й неделе с весом 4400г. Впервые гипогликемия (0,9 ммоль/л) зафиксирована в первые сутки жизни, сопровождалась вялостью, гипотонией, судорожной готовностью. На первой неделе жизни диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии инсулин крови 6,65 мкЕД/мл). Начата терапия Октреотидом с хорошим эффектом. Октреотид получала в течение 2х мес, после чего в связи с тенденцией к гипергликемии он постепенно был отменен. На фоне отмены эугликемия. Обследована в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 1 года, где по результатам пробы с голоданием констатирована персистенция органического гиперинсулинизма. От специфической терапии родители отказались в виду стойкой эугликемии на фоне дробного режима кормления. Психомоторное развитие соответствует возрасту.

Мама пациентки (А) – была обследована в 28 лет, выявлена гипергликемия натощак (6,8 ммоль/л), нарушение толерантности к углеводам.

Бабушка по материнской линии (В) – с 40 лет наблюдается с диагнозом сахарный диабет 2 типа.

Семья 5



n/M – гетерозиготное носительство, n/n – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

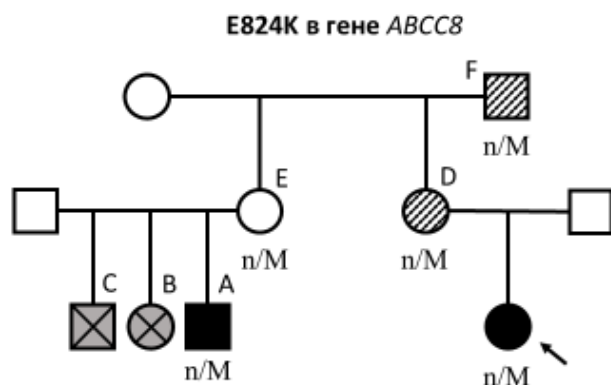
Рисунок 25- Родословная 5 (мутация F591L в гене ABCC8).

Пробанд родился в срок с весом 3500 г, низкими показателями Апгар. В течение месяца находился на стационарном лечении в связи с диагнозом перинатальное поражение ЦНС, внутриутробная инфекция. Данных о гликемии за этот период нет. До года развивался нормально. В возрасте года впервые судороги. Был обследован в неврологическом отделении, диагностирована эпилепсия, назначена противосудорожная терапия, на фоне которой судороги сохранялись. В возрасте 3х лет впервые на фоне судорог выявлена гипогликемия. При обследовании зафиксированы персистирующие гипогликемии, по результатам гормонального анализа констатирован органический гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 1,1 ммоль/л, инсулин 9,3 мкЕд/мл). До 5,5 лет находился на диетотерапии. В 5,5 лет впервые обследован в НМИЦ Эндокринологии, где начата терапия Прогликемом с хорошим эффектом. На данный момент пациенту 7 лет, получает Прогликем в дозе 5 мг/кг/сут, на фоне чего отмечается субкомпенсация. Ребенок развит по возрасту. Сохраняется эпилепсия, получает противосудорожную терапию.

Мама пробанда, 34 года, гетерозиготный носитель мутации, клинически здорова. При контроле гликемии в течение дня – отклонений не выявлено. Гликированный гемоглобин 5,1%.

Диазоксид-резистентные формы

Семья 6 (Рисунок 26).



n/M – гетерозиготное носительство, n/n – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

Рисунок 26. Родословная 6 (мутация E824K в гене ABCC8).

Пробанд – родилась в срок с весом 5330 г. С первых суток жизни отмечались гипогликемии, минимально до 0,9 ммоль/л. Находилась на непрерывной инфузионной терапии. В течение недели дополнительно получала Преднизолон. В возрасте 1 мес отмечалась нормализация гликемии, была выписана на дробном режиме кормления. При контроле гликемии отмечались эпизоды субклинической гипогликемии минимально до 2,5 ммоль/л. В 5 мес на фоне ОРВИ и снижения аппетита отмечалась гипогликемия, сопровождавшаяся помутнением сознания, судорогами. При обследовании диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гликемии 2,9 ммоль/л инсулин 27,8 мкМЕ/мл, С-пептид 1,7 нг/мл). Было рекомендовано дробное кормление. На фоне диетотерапии сохранялись эпизоды гипогликемии, сопровождавшиеся минимальной симптоматикой. В 1 год 1 мес лихорадка без катаральных явлений, на 2 сут лихорадки резкое снижение аппетита, помрачение сознания, выраженная слабость, гипогликемия 1,7 ммоль/л, развились судороги, позже кома¹. Ребенок госпитализирован по месту жительства, где установлен диагноз Острого вирусного энцефалита. Проводилась пульс терапия. На фоне приема глюкокортикоидов гликемия стойко в пределах нормы с тенденцией к гипергликемии. Впервые обследована в НМИЦ Эндокринологии в 2 года 8 мес. В отделении по результатам мониторинга гипо/гипергликемий не

зафиксировано. По результатам пробы с голоданием субклиническая гипогликемия 2,5 ммоль/л, кетонемия 0,7 ммоль/л, инсулин 1,07 мкЕд/мл. Было рекомендовано наблюдение в динамике. Повторно при обследовании через 6 мес на пробе с голоданием гипогликемия 2,9 ммоль/л, инсулин 3,6 мкЕд/мл. Проводилась попытка терапии Прогликемом в дозе 6 мг/кг/сут, на фоне чего эффекта достигнуто не было. Также проводилась попытка терапии Октреотидом в дозе 10 мкг/кг/сут без существенного эффекта. В настоящий момент пациентке 6 лет. Специфической инсулиностатической терапии не получает. Эпизоды гипогликемии регистрируются 1-2 раза в год. У девочки грубая задержка развития, фармакорезистентная эпилепсия, явления оптической нейропатии.

Двоюродный брат (А) – родился с весом 5160 г. На 1-ые сутки жизни гипогликемия, дыхательные нарушения. В возрасте 1 недели по результатам скрининга был установлен диагноз галактоземии, который в последующем подтвержден молекулярно-генетически – выявлена компаундная гетерозиготная мутация Q188R/K285N в гене GALT, в связи с чем был переведен на безлактозную диету. В дальнейшем при контроле гликемии эпизодически отмечались гипогликемии минимально до 2,5-3,5 ммоль/л, купировались приемом глюкозы. В 2,5 года на фоне острой респираторной инфекции снижен аппетит, отмечалось помутнение сознания, гликемия 1,8 ммоль/л. Обследован в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 5 лет после проведения молекулярно-генетического анализа и выявления мутации E824K в гене ABCC8. По результатам обследования гормонально верифицирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 2,3 ммоль/л инсулин 4,5 мкЕд/мл). Проводилась попытка терапии Прогликемом в дозе 5 мг/кг/сут, на фоне чего существенного эффекта выявлено не было. От дальнейшего повышения дозы родители отказались. В настоящий момент ребенку 7 лет, специфической инсулиностатической терапии не получает. Гипогликемии регистрируются при снижении аппетита и удлинении голодного промежутка, купируются сладким питьем. У ребенка имеется задержка развития, эпилепсия.

Двоюродные брат и сестра (В и С) - родились с крупным весом (4900 г и 4700 г), у обоих детей в неонатальном периоде отмечалась желтуха, гипогликемии, судороги. Оба ребенка погибли в возрасте до 1 мес. По результатам вскрытия в обоих случаях был выявлен цирроз печени.

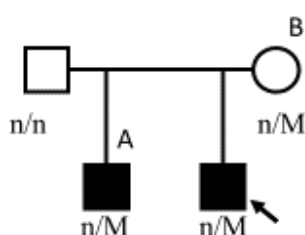
Мать пробанда (D) - родилась с весом более 4 кг, неонатальный период, со слов, протекал спокойно. С подросткового возраста отмечает эпизодические приступы слабости, тремора натошак. При измерении гликемии на фоне слабости неоднократно фиксировались гипогликемии минимально до 2,6 ммоль/л. Обследована в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 30 лет. Проведена проба с голоданием. Голодный промежуток составил 24 часов. По окончании пробы гликемия капиллярная 5,0 ммоль/л, инсулин 4,2 мкЕд/мл. По результатам ОГТТ – на 120 мин гликемия 8,5 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 5,8 %. Установлен диагноз нарушения толерантности к углеводам. Находится на диетотерапии.

Тетя пробанда (E) – родилась с весом 5000 г, неонатальный период, со слов, протекал спокойно. Жалоб не предъявляет. Обследована в возрасте 32 лет - гликированный гемоглобин 5,3%, по результатам ОГТТ – нормогликемия, на 24-часовой пробе с голоданием гипогликемии не зафиксировано.

Дедушка пробанда (F) – родился с крупным весом (точных данных нет). С 40 лет наблюдается эндокринологом с диагнозом Сахарный диабет 2 типа, получает терапию препаратами сульфонилмочевины.

Семья 7 (Рисунок 27)

S1385Del в гене ABCC8



n/M – гетерозиготное носительство, n/n – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

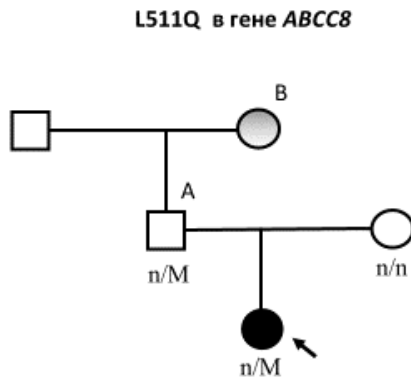
Рисунок 27. Родословная 7 (мутация S1385Del в гене ABCC8)

Пробанд – родился на 32 неделе с весом 3600 г. При рождении отмечались явления дыхательной недостаточности, находился в отделении реанимации. На вторые сутки жизни судорожный приступ, выявлена гипогликемии 0,5 ммоль/л. До 1 мес находился на стационарном лечении. Выписан с диагнозом неонатальной гипогликемии с рекомендациями по дробному режиму кормления. С 1 года жизни регистрировались судороги, контроль гликемии не проводился, наблюдался с диагнозом эпилепсии. Впервые обследован в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 4-х лет. В отделении регистрировались рецидивирующие гипогликемии до 2,4-2,9 ммоль/л. Неоднократно на фоне гипогликемии показатели кетонов крови менее 0,3 ммоль/л. По результатам обследования диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 2,1 ммоль/л, инсулин 5,9 мкЕд/мл). Проводилась попытка терапии Прогликемом в дозе 10-15 мг/кг/сут, на фоне чего эффекта достигнуто не было. Был переведен на терапию Октреотидом в дозе 5-7,5 мкг/кг/сут, на фоне чего достигнута компенсация углеводного обмена. Октреотид в дальнейшем был самостоятельно отменен в связи с плохой его переносимостью. В настоящий момент ребенку 8 лет, специфической инсулиностатической терапии не получает, со слов, гипогликемии регистрируются не чаще 1 раза в месяц, купируются приемом пищи. У ребенка грубая задержка развития, эпилепсия.

Брат пробанда (А) – родился в срок с весом 4100 г. С первых суток жизни отмечались гипогликемии, минимально до 0,4 ммоль/л. Находился на дробном кормлении. С 4 мес отмечались гипогликемические судороги. В возрасте 3х лет был установлен диагноз дефицита 1-6 бисфосфатазы (молекулярно-генетически не подтвержден), рекомендована диетотерапия. Со слов родителей, гипогликемии с возрастом становились менее интенсивными и после 14 лет не отмечались. Обследован в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 17 лет после проведения молекулярно-генетического анализа. По результатам 24-часовой пробы с голоданием гипогликемии не зафиксировано. Показатели гликемии в течение дня в пределах нормы. По ОГТТ – нормогликемия. Отмечается задержка развития, посещает коррекционную школу.

Мама пробанда (В) – родилась с крупным весом (точных данных нет), со слов, в детстве наблюдалась неврологом по поводу частых головных болей, эпизодов судорог, специфической терапии не получала. Гликемия контролировалась во время беременностей – отклонений не зафиксировано. В настоящий момент 43 года, жалоб не предъявляет. Гликемия натощак в норме. Гликированный гемоглобин 5,3%.

Семья 8 (Рисунок 28).



n/M – гетерозиготное носительство, n/n – мутация не выявлена, черным выделены пациенты с ВГИ, заштрихованным – пациенты с иными нарушениями углеводного обмена.

Рисунок 28. Семья 8 (мутация L511Q в гене ABCC8).

Пробанд - родилась в срок с весом 3500 г. Неонатальный период, со слов, протекал спокойно. С 2,5 лет с частотой 1-2 раза в год, чаще на фоне ОРВИ, отмечались приступы слабости, спутанности сознания, сопровождающиеся нарушением зрения, гиперсаливацией. Купировались приемом сладкого питья. В 5 лет впервые приступ судорог, гликемия не измерялась. В 8 лет очередной приступ, после чего обследована неврологом и установлен диагноз эпилепсии, получала противосудорожную терапию. Впервые консультирована неврологом в 8 лет, был рекомендован контроль гликемии. По данным мониторинга в течение дня неоднократно зафиксированы гипогликемии 2,6-2,8 ммоль/л как натощак, так и после еды без специфической симптоматики. Обследована в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 8,5 лет. По результатам обследования диагностирован органический гиперинсулинизм – на фоне гипогликемии 2,5 ммоль/л, инсулин 4,8 мкЕд/мл. Инсулинома была исключена по результатам МРТ брюшной полости.

Проводилась попытка терапии Прогликемом в дозе 4,5-8 мг/кг/сут без эффекта. В 9 лет пациентке была проведена ПЭТ/КТ с 18ФДОФА, по результатам которой верифицирована диффузная форма. При повторном обследовании в 9 лет сохраняются эпизодические субклинические гипогликемии в течение дня минимально до 2,7 ммоль/л. В настоящий момент 9,5 лет, специфической инсулиностатической терапии не получает. Психомоторное развитие по возрасту. Учится в массовой школе, трудностей в обучении не испытывает.

Отец пробанда (А) – со слов, в неонатальном периоде и в детстве отклонений не отмечалось, с подросткового возраста появились жалобы на выраженную слабость при удлинении голодного промежутка, гликемию не измерял. Обследован в возрасте 38 лет после проведения молекулярно-генетического анализа. По результатам 24-часовой пробы с голоданием – нормогликемия. Выявлена гипергликемия 7,6 ммоль/л натощак. По данным ОГТТ – через 2 часа нормогликемия. Гликированный гемоглобин 5,4%.

Бабушка по отцовской линии (В) – со слов, лабораторно зафиксированные эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся слабостью, помрачением сознания. Эндокринологом не обследована.

Исходя из анализа клинических данных пациентов с аутосомно-доминантным наследованием мутаций в *ABCC8* и их родственников можно говорить о существенной вариабельности течения заболевания даже в одной семье, что свидетельствует в пользу теории о «двойном ударе» и наличии второго механизма реализации заболевания. Что именно обуславливает степень тяжести у пациентов с АД мутациями неясно, равно как остается непонятным механизм конверсии гипогликемии в сахарный диабет.

3.3.3. Пренатальная диагностика при ВГИ, ассоциированном с мутациями в генах *KATP*.

Пренатальная диагностика рекомендована в семьях с гомозиготными и компаундными гетерозиготными мутациями, приводящими к однозначно тяжелым диазоксид-резистентным формам врожденного гиперинсулинизма.

Среди семей обследованных нами пациентов пренатальная диагностика в последующих беременностях проводилась в 2х семьях.

- В семье, где у 2х детей была выявлена гомозиготная мутация с.G272A: р.W91X в гене *KCNJ11*. Оба ребенка с тяжелым течением ВГИ, неонатальной манифестацией. Старшей девочке в возрасте 4 мес было проведено оперативное лечение – субтотальная панкреатэктомия. В послеоперационном периоде отмечалась аспирационная пневмония. Ребенок погиб в 4,5 мес. Второй ребенок умер в возрасте 3х недель на фоне дыхательной недостаточности, присоединившейся инфекции. Пренатальная диагностика была проведена при следующих трех беременностях – в одном случае у плода выявлена гомозиготная мутация и беременность была прервана, в следующую беременность у плода выявлена гетерозиготная мутация, беременность закончилась самостоятельными родами (родился мальчик, 3900 г, в настоящий момент 2 года, здоров), при пятой беременности у плода мутаций выявлено не было, беременность закончилась самостоятельными родами (родилась девочка, на данный момент ей 6 мес, здорова).
- В семье, где у ребенка была диагностирована гомозиготная мутация с.286G>A, р.A96T. У пробанда диазоксид-резистентная форма ВГИ, находится на терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия. В ходе второй беременности проведена пренатальная диагностика – у плода выявлена гетерозиготное носительство, беременность сохранена, на данный момент срок 20 недель.

3.3.4. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене *GLUD1*

По результатам молекулярно-генетических исследований второй по частоте генетической причиной в группе обследованных нами больных стали гетерозиготные мутации в гене *GLUD1*, приводящие к развитию синдрома гиперинсулинемии – гипераммониемии. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с синдромом гиперинсулинизма-гипераммониемии (ГИ-ГА) приведены ниже в таблице (Таблица 29).

В большинстве случаев у пациентов с мутациями в гене *GLUD1* манифестация гипогликемии отмечалась после месяца жизни, в половине случаев после 6 мес.

У 4х пациентов доказана спорадическая мутация, 2 пациентки из группы – сестры, у их матери также был верифицирован врожденный гиперинсулинизм (см описание клинического случая ниже). В остальных случаях обследование родителей не проводилось или проводилось частично, однако, клинических данных за наличие у них гипогликемий не получено.

Исследование уровня аммония крови проводилось 7 пациентам, во всех случаях выявлено значимое повышение. У 5 из 12 пациентов гипогликемии регистрировались только после приема белковой пищи, а при проведении пробы с голоданием гипогликемических состояний зафиксировано не было.

Таблица 29. Основные характеристики пациентов с мутациями в гене **GLUD1** (n=12)

N	Экзон	Мутация	Обследование родственников	Возраст маниф	Аммоний крови (мкмоль/л)	Протеинзависимый характер гипогликемии	Гипонатощак	Терапия	Наличие эпилепсии	№ в базе данных HGMD Ссылка
1	6	R274C	Не мат	10 mo	НД	да	нет	ДЗД	нет	SM010313 [249]
2	6	R274C	деново	13 мес	115	да	нет	ДЗД	нет	SM010313 [249]
3	7	R322H	Не мат	4 мес	87	да	да	ДЗД	нет	SM010314 [249]
4*	7	R322H	мат	18 мес	НД	да	Нет	ДЗД	нет	SM010314 [249]
5*	7	R322H	мат	12 мес	НД	да	да	ДЗД	нет	SM010314 [249]
6	11	N463D	НД	1 мес	125	да	да	ДЗД	да	SM096633 [101]
7	12	I497M	деново	10 мес	101	да	нет	ДЗД	нет	SM119637 [250]
8	12	S498L	НД	2 сут	НД	да	да	ДЗД	да	SM980942 [92]

N	Экзон	Мутация	Обследование родственников	Возраст маниф	Аммоний крови (мкмоль/л)	Протеинзависимый характер гипогликемии	Гипонатощак	Терапия	Наличие эпилепсии	№ в базе данных HGMD Ссылка
9	12	S498L	НД	2 мес	НД	да	да	Панкреатэктомия	да	СМ980942 [92]
10	12	S498L	деново	9 мес	80	да	нет	ДЗД	да	СМ980942 [92]
11	12	G499R	деново	1 нед	65	да	да	ДЗД	да	СМ001180 [96]
12	12	G499V	НД	2 нед	70	да	да	ДЗД	нет	СМ001181 [96]

НД – нет данных, мат – материнская, мес – месяцев, нед – неделя, сут – сутки, ДЗД – диазоксид

Все выявленные нами мутации ранее описаны в литературе.

11 из 12 пациентов находятся на терапии Диазоксидом с хорошим эффектом. В одном случае ребенку не проводилась попытка терапии Диазоксидом и была выполнена субтотальная панкреатэктомия, в результате которой развился сахарный диабет.

У 5 детей с мутациями в гене *GLUD1* была диагностирована эпилепсия. У всех них мутации выявлены в 11 и 12 экзонах гена. Кроме того, у детей с развитием эпилепсии дебют ВГИ бал статистически значимо раньше, чем у пациентов без явлений эпилепсии (в 4 и 40 недель соответственно) (

Рисунок 29).

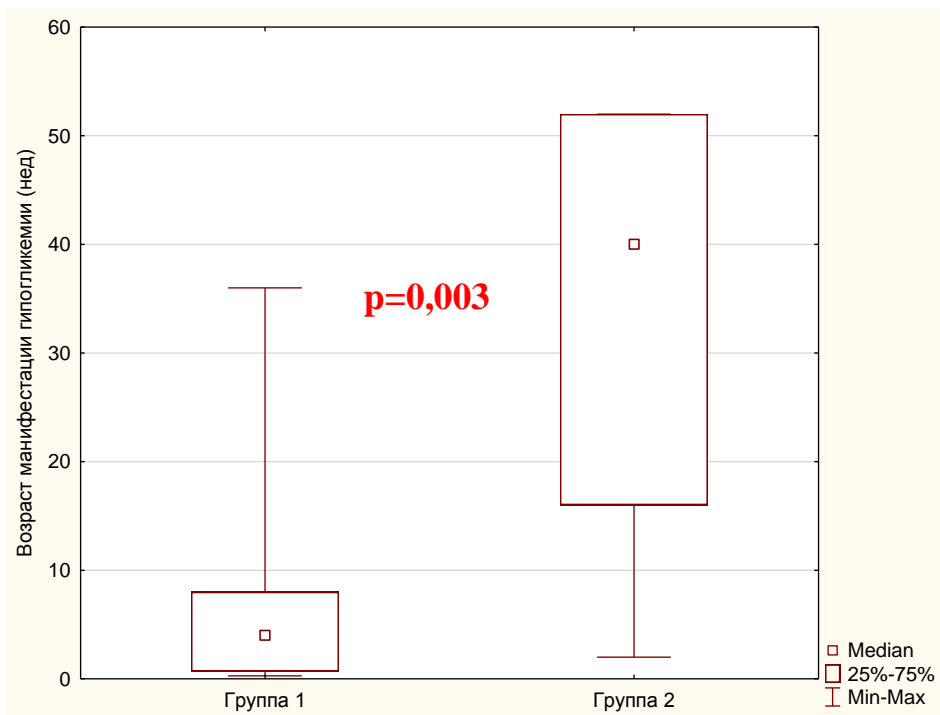
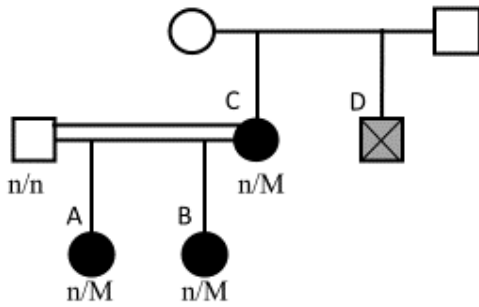


Рисунок 29. Возраст манифестации гипогликемического синдрома у пациентов с развитием автономной эпилепсии (гр 1) и без таковой (гр 2).

Семейный случай Врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене *GLUD1* (Рисунок 30. Родословная [251]).



Пробанд (А) - девочка от близкородственного брака (родители троюродные брат и сестра). Родилась в срок с весом 3700 г, 54 см, 8/9 по Апгар. Неонатальный период протекал спокойно. В

Рисунок 30. Родословная возрасте 1 года впервые зафиксирован судорожный приступ. Была заподозрена эпилепсия и назначена терапия антиконвульсантами. Несмотря на проводимое лечение, судорожные приступы сохранялись. В возрасте 1 г 3 мес в ходе обследования, впервые была зафиксирована гипогликемия (минимально до 1,4 ммоль/л) без существенных клинических проявлений. При мониторинговании гликемии выявлены рецидивирующие гипогликемии (1,9-2,5 ммоль/л), которые отмечались как натощак, так и после еды. Была проведена проба с голоданием – через 10 часов после приема пищи отмечалось развитие субклинической гипогликемии (2,5 ммоль/л) с адекватным подавлением секреции инсулина (1,4 мкЕд/мл). Исследован спектр аминокислот и ацилкарнитинов – отклонений выявлено не было. В 1 г 8 мес впервые обследована в НМИЦ Эндокринологии. При обследовании на фоне спонтанно развившейся гипогликемии 1,7 ммоль/л выявлено неадекватное повышение инсулина до 4,4 мкЕд/мл, в моче отсутствие кетоновых тел. Был установлен диагноз врожденного гиперинсулинизма и рекомендована терапия аналогами соматостатина в дозе 20 мкг/кг/сут, которую ребенок получал в течение 2х мес с некоторым незначительным эффектом. В 2 года переведена на терапию Диазоксидом в дозе 5,5 мг/кг/сут, на фоне чего была достигнута стойкая эугликемия в течение дня. Исследованы гены *KCNJ11*, *ABCC8* – мутаций не выявлено. В возрасте 3 лет ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK*, *GLUD1*. Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация с.G965A p. R322H

(транскрипт NM_005271) [19] в гене *GLUD1*, что позволило верифицировать диагноз протеининдуцированной гипогликемии. Пациентка ежегодно наблюдается в НМИЦ Эндокринологии, проводится коррекция дозы Диазоксид. В настоящий момент ребенку 8 лет, доза Диазоксид составляет 5,56 мг/кг/сут. Режим питания свободной, специфической диеты не придерживается. На фоне приема протеинсодержащих продуктов (мясо, яйца, творог) показатели гликемии в пределах нормы. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Судорог не отмечается. При проведении контрольных ЭЭГ – эпилептической активности не зарегистрировано.

Мама пробанда (С) - из анамнеза известно, что до 6 лет наблюдалась неврологом с диагнозом эпилепсия, получала терапию антиконвульсантами. В возрасте 6 лет противосудорожные препараты были отменены, судороги не повторялись, диагноз был снят. Была впервые обследована в возрасте 27 лет после проведения молекулярно-генетического исследования: гликемия натощак в пределах нормы, однако, после нагрузки белком (проба с протеиновой смесью 1 г/кг массы тела) зафиксирована субклиническая гиперинсулинемическая гипогликемия 2,6 ммоль/л, высокие уровни инсулина плазмы (47,2 мкЕд/мл). Проводился мониторинг гликемии - на фоне свободного режима питания гипогликемией зафиксировано не было. Учитывая мягкое течение заболевания, терапия диазоксидом не назначена.

Младшая сестра пробанда (В) - родилась в срок с весом 3840 гр., ростом 51 см, 8/9 по Апгар. В связи с наличием молекулярно-генетически подтвержденного врожденного гиперинсулинизма у матери и старшей сестры, девочке в неонатальном периоде проводился контроль гликемии – показатели были в пределах нормы. В дальнейшем мама самостоятельно периодически измеряла гликемию, минимальные значения составляли 2,6 ммоль/л, протекали без существенной клинической симптоматики, купировались приемом сладкой воды. В возрасте 8 мес, на фоне введения прикорма (творог) впервые была зафиксирована гипогликемия 2,1 ммоль/л, сопровождавшаяся резкой слабостью, потливостью,

обмяканием. Купирована приемом сладкого чая. После данного эпизода белковая пища была исключена из рациона. В возрасте 1 года ребенок был обследован в НМИЦ Эндокринологии, где проведено обследование: на 9 часовой пробе с голоданием гипогликемии не зафиксировано, отмечалось адекватное подавление секреции инсулина (2,0 мкЕд/мл). на фоне пробы с нагрузкой белком гипогликемия 2,7 ммоль/л развилась через 30 мин и сопровождалась выраженным подъемом уровня инсулина в крови (37,64 мкЕд/мл). Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие у девочки мутации с.G965A p.R322H в гене *GLUD1*. Пациентке была назначена терапия Диазоксидом в дозе 10 мг/кг/сут, однако, при проведении контрольной пробы с белком на фоне Диазоксиды, сохранялись субклинические гипогликемии, в связи с чем было рекомендована диетотерапия с ограничением продуктов, содержащих высокое содержание протеинов. В настоящий момент девочке 3,5 года, в постоянном режиме получает терапию Диазоксидом в дозе 6 мг/кг/сут, соблюдает низкопротеиновую диету. На этом фоне показатели гликемии стойко в пределах нормы. Показатели физического и психомоторного развития в пределах нормы.

Дядя пробанда (D) – в младенческом возрасте наблюдался по поводу судорожного синдрома, погиб в возрасте до 1 года жизни. Точная причина смерти неизвестна.

3.3.5. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене *GCK*.

По данным молекулярно-генетического исследования в когорте наших пациентов, мутации в гене *GCK* были выявлены у 5 пациентов, что составило 2,3% обследованной нами когорты. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов приведены в таблице (Таблица 30).

Пациенты с мутациями в гене *GCK* в 3х из пяти случаев оказались резистентны к терапии диазоксидом. В двух случаях на фоне приема высоких доз Прогликема был достигнут частичный эффект. Двум детям была проведена

субтотальная панкреатэктомия. В одном случае после операции сохранялись гипогликемии, и ребенок продолжал получать прогликем. В 2 из 5 случаев был доказан спорадический характер заболевания, в остальных семьях молекулярно-генетическое обследование родителей не проводилось, клинических признаков заболевания ни у кого из родственников также не отмечалось. Стоит отметить, что ни у кого из пациентов при отдаленных наблюдениях не отмечалось задержки психомоторного развития. Также интересен тот факт, что в большинстве случаев гипогликемии у детей протекали с минимальной симптоматикой.

Таблица 30. Основные характеристики пациентов с мутациями в гене *GCK* (n=5)

N	Мутация	Характер наследования	Возраст маниф ВГИ	Лечение	Возраст на момент последнего обследования	Терапия на момент последнего визита	Ссылка
1	c.1361_1363dupCGG	Деново	12 мес	панкреатэктомия	1 г 8 м	Октреотид	[113]
2	c.T1383A:p.C461X	НД	19 мес	диета	5 лет 5 мес	диета	Н/О
3	c.2716G>T:p.V91L	Деново	1 сут	ДЗД	4 года	Смерть от полиорганной недостаточности на фоне тяжелого течения ЮРА	[114]
4	c.1363G>A:p.V455M	Деново	1 сут	ДЗД	6 мес	ДЗД	[252]
5	c.641A>C, p. Y214C	НД	2 сут	панкреатэктомия	3 г	ДЗД	[253]

НД – нет данных, сут – сутки, мес – месяцев, ДЗД – диазоксид, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит.

Наиболее тяжелое и неконтролируемое течение заболевания отмечалось у пациентки 1 (мутация с.1361_1363dupCGG) и пациента 5 (с.641A>C, р. Y214C) (Таблица 30), где, несмотря на проведение субтотальной панкреатэктомии, сохраняется органический гиперинсулинизм и дети получают терапию инсулиностатическими препаратами.

У пациентки 3 в возрасте 2,5 лет после перенесенной вирусной инфекции был диагностирован ювенильный ревматоидный артрит с системным поражением и быстрым прогрессирующим течением, приведший к развитию полиорганной недостаточности. Девочка погибла в возрасте 4,5 лет.

Четыре из пяти выявленные нами мутации ранее описаны в литературе. Для большинства проведены функциональные исследования. Морфологическая картина удаленной ткани поджелудочной железы у пациента 5 представляла собой диффузную форму ВГИ со специфическими признаками: резко увеличенные в размерах ядра бета-клеток, гиперэкспрессия инсулина в островком аппарате (

Рисунок 32).

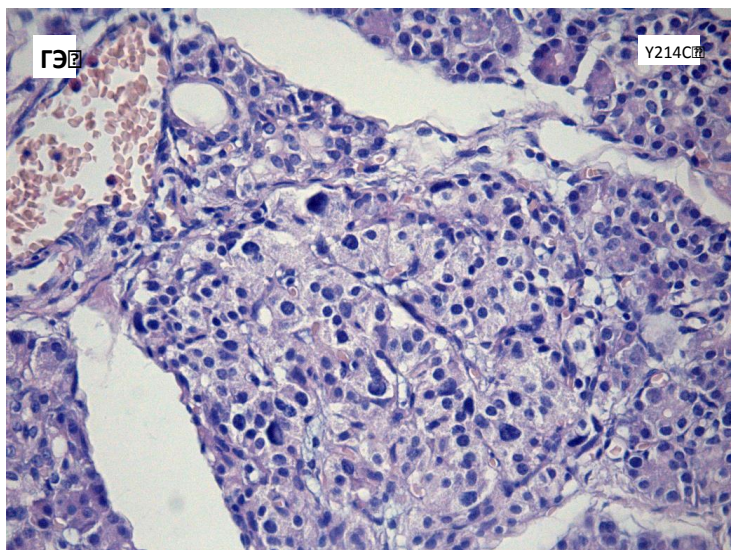


Рисунок 31. Гистологическая картина поджелудочной железы пациента с мутацией Y214C в гене GSK. Окраска гематоксилин-эозином.

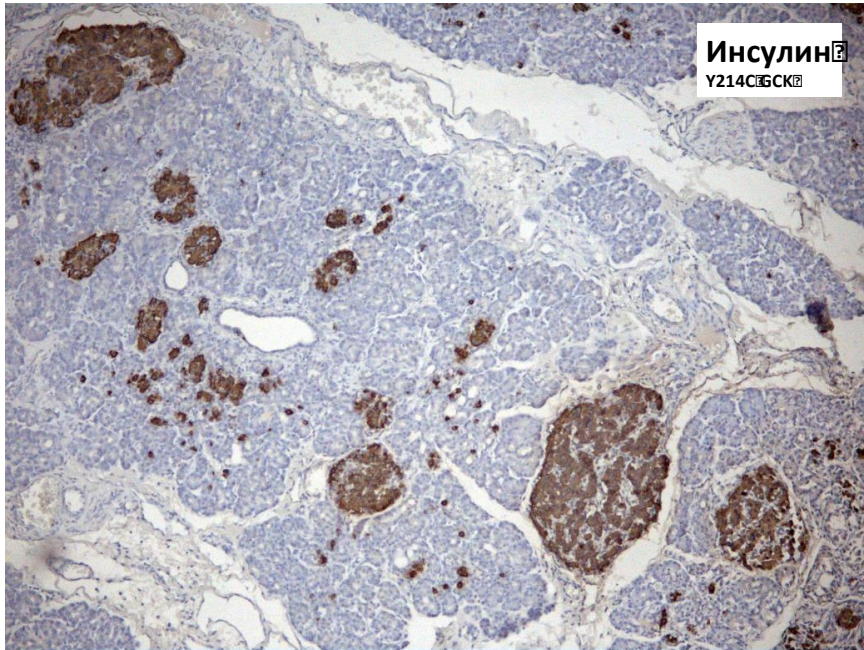


Рисунок 32. Гистологическая картина поджелудочной железы пациента с мутацией Y214C в гене GSK. Экспрессия АТ к инсулину.

3.3.6. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене *HADH*

У 3 пациентов из нашей когорты больных с ВГИ, были выявлены мутации в гене *HADH*. В одном случае была выявлена гомозиготная мутация, у двух других детей обнаружены моноаллельные мутации. Учитывая аутосомно-рецессивный характер наследования данных, мутация, гетерозиготные варианты могут быть случайными находками, тем не менее, учитывая характерный Протеинзависимый характер гипогликемий у всех пациентов, мы расцениваем выявленные мутации как потенциально имеющие доминантный негативный эффект, указание на что имеются и в литературе. Ниже приведены основные характеристики пациентов (Таблица 31).

Таблица 31. Основные характеристики пациентов с мутациями в гене *HADH* (n=3).

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Мутация	c.438C>A:p.S146R, гомо	c.C719T; p.T240M, гет	c.643C>A: p.P215T, гет отц
Описание мутации в литературе	Н/О	[254]	Н/О
Семейный анамнез	Близкородственный брак. Старшая сестра – смерть в 5 мес (отмечались судороги).	Не отягощен	Не отягощен. Брат близнец здоров. Отец здоров
Возраст манифестации (нед)	1	16	24
Вес при рождении (г)	3600	3700	2870
Первые симптомы	судороги	судороги	Судороги
Протеинзависимый характер гипогликемий	+	+	+
Кетонемия на фоне гипогликемии (ммоль/л)	0,2	НД	НД

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Терапия	ДЗД	ДЗД	ДЗД
Эффективная доза Прогликема (мг/кг/сут)	5,3	7	10
Возраст на момент последнего обследования (мес)	9	15	14
Наличие задержки развития	Темповая задержка	Грубая задержка развития	Темповая задержка развития

Гомо – гомозиготная, гет – гетерозиготная, отц – отцовская, нед – недель, НД – нет данных.

3.3.7. ВГИ, ассоциированный с мутациями в гене *HNF4A*

Среди обследованных нами пациентов в двух случаях были выявлены мутации в гене *HNF4A*. В обоих случаях отмечался неонатальный дебют гипогликемии с последующей самостоятельной ремиссией и рецидивом после 1 года. В одной семье идентичная мутация выявлена у матери, страдающей инсулинзависимым сахарным диабетом. Краткие описания клинической картины пациентов представлены в таблице (**Таблица 32**). Как и в случае с другими генетическими вариантами доминантно наследуемого ВГИ, прослеживается значимый полиморфизм клинической картины.

Таблица 32. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с мутациями в гене *HNF4A* (n=2)

	Пациент 1	Пациент 2
Мутация	Гетеро, родители не обследованы	Гетеро, материнская
Мутация	c.C900A:p.Y300X	c.931C>T:p.R311C
Семейный анамнез	Не отягощен	У матери ИЗСД, выявлена идентичная мутация
Срок гестации	39 нед	36 нед
Вес при рождении	4200 (>2SD)	3410 (=2SD)
Описание клинического случая	На 2 сутки жизни - гипогликемические судороги. Лабораторно верифицирован ВГИ, получала терапию Октреотидом без эффекта. В 1,5 мес начата терапия Прогликемом с хорошим эффектом. Через неделю от начала терапии отмечалось резкое ухудшение состояния – гипергликемия, кетоацидоз. Находилась в	На 1 сутки жизни выявлена гипогликемия – расценена как диабетическая фетопатия, в течение 2х недель девочка находилась на инфузионной терапии. К 3 неделям отмечена стойкая нормогликемия – выписана домой без терапии. До года гипогликемий не отмечалось (эпизодически измерялась гликемия по утрам). В 1 год рецидив гипогликемии - натошак

	Пациент 1	Пациент 2
	отделении реанимации, получала однократно инсулин. После отмены лечения стойкая эугликемия. Повторно обследована в возрасте 1 года – на пробе с голоданием гипокетотическая гипогликемия, инсулин 1,5 мкЕд/мл. Рекомендована диетотерапия.	1,6 ммоль/л, судороги. При обследовании констатирован ВГИ (на фоне гипогликемии 2,9 ммоль/л – кетонемия 0,4 ммоль/л, инсулин 3,78 мкЕд/мл). Назначен Прогликем с хорошим эффектом.
Доза ДЗД	8 мг/кг/сут	5,6 мг/кг/сут
Описание мутации в литературе	Не описана	Описана при MODY
Ссылка	-	[255]

3.3.8. Синдромальные формы Врожденного гиперинсулинизма

У 5 пациентов из когорты обследованных больных был диагностирован синдром Бэквита-Видемана. Во всех случаях диагноз был установлен на основании классической клинической картины и в четырех случаях подтвержден молекулярно-генетически: у трех детей выявлено гипометилирование ICR (регион контроля импринтинга), у 1 ребенка выявлена унипарентальная изодисомия. В одном случае, несмотря на наличие характерного фенотипа, стандартное молекулярно-генетическое исследование не выявило нарушений метилирования 11 хромосомы.

У всех пациентов отмечалась макроглоссия, в четырех из пяти случаев потребовавшая оперативного лечения. Реже выявлялись дефекты передней брюшной стенки: омфалоцеле (n=2) и пупочная грыжа (n=2), характерные насечки на мочках ушей (n=3) и гемигиперплазия (n=3). Ни у кого из наблюдаемых нами детей не было выявлено роста эмбриональных опухолей. Ниже приведены основные клинические характеристики пациентов с синдромом Бэквита Видемана (Таблица 33), а также основные особенности течения ВГИ у пациентов данной группы (Таблица 34).

Гипогликемии в неонатальном периоде были зафиксированы у 4 детей, у 1 ребенка гликемия в неонатальном периоде не измерялась, а первые клинические проявления возникли лишь в 5 мес. Стоит отметить, что в отличие от всех остальных пациентов у данного ребенка сохраняется потребность в инсулиностатической терапии до настоящего момента (12 лет). У остальных пациентов была констатирована ремиссия ВГИ в возрасте от 3х до 9 мес жизни. Во всех случаях диазоксид был эффективен. Доза варьировала от 3 до 12 мг/кг/сут.

Учитывая персистенцию ВГИ пациенту №2 (Таблица 34) дополнительно была исследована панель генов ВГИ – мутаций в исследованных генах выявлено не было.

Таблица 33. Клинические характеристики пациентов с синдромом Бэквита Видемана (n=5)

№	по л	Нед гест	L G A	Возраст на момент посл визита	Нарушения импринтинга	Насеч ки на ушах	Пламене ющий невус	Гемиги перпла зия	Макр оглос сия	Анома лии почек	ВПС	Дефекты бр стенки	Эмбр опух
1	Ж	34	-	5 мес	Гипометилирование ICR2	+	-	+	+	-	-	+	-
2	М	41	-	12 лет	Гипометилирование ICR2	-	-	-	+	-	-	-	-
3	Ж	34	+	9 мес	Гипометилирование ICR2	+	+	+	+	-	Аневризма МПП	+	-
4	М	38	+	3 мес	Унипарентальная изодисомия	-	-	+	+	пиелоз ктазия	-	+	-
5	М	38	+	7 мес	Не выявлено	+	-	-	+	гидрон ефроз	-	+	-

Нед гест – недели гестации, LGA – крупный вес по отношению к гестационному возрасту, ВПС – врожденный порок сердца, МПП – межпредсердная перегородка, эмбр - эмбриональные

Таблица 34. Особенности течения ВГИ у пациентов с синдромом Бэквита Видемана (n=5)

№	Нарушения импринтинга	Возраст манифестации гипо	Возраст постановки диагноза	Терапия	Эффективная доза (мг/кг/сут)	Возраст ремиссии гипогликемии
1	Гипометилирование ICR2	1 сут	1 сут	ДЗД	6,9	5 мес
2	Гипометилирование ICR2	5,5 мес	11 мес	ДЗД	12	-
3	Гипометилирование ICR2	1 сут	2 нед	ДЗД	8	9 мес
4	Унипарентальная изодисомия	1 сут	4 сут	ДЗД	3	3 мес
5	Не выявлено	1 сут	1 сут	ДЗД	6	5 мес

ДЗД - Диазоксид

ВГИ при синдроме Шерешевского Тернера

Среди исследуемой нами когорты пациентов с ВГИ у двух девочек был верифицирован синдром Шерешевского Тернера. В обоих случаях у девочек при кариотипировании выявлена маркерная X хромосома, в одном случае фиш-методом подтверждена кольцевая X-хромосома. В обоих случаях было отмечено мягкое течение ВГИ. Учитывая тот факт, что ВГИ является крайне редким составляющим синдрома ШТ, детям дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование (параллельное секвенирование панели генов) – мутаций в исследованных генах выявлено не было (Таблица 35).

Таблица 35. Пациентки с ВГИ в структуре синдрома Шерешевского Тернера (n=2)

	Пациент 1	Пациент 2
Кариотип	46,X,r(X)(p11;q13)[12]/45X[5]	45,X[11]/46,X,+mar[19]
Молекулярно-генетическое исследование панели генов ВГИ	Мутаций не выявлено	Мутаций не выявлено
Возраст манифестации ВГИ	5 сутки	8 мес
Возраст на момент последнего обследования	8 мес	3,5 года
Терапия ВГИ	Диазоксид 10 мг/кг/сут	Диета (дробное кормление + кукурузный крахмал)
ВПС	нет	Да (двустворчатый аортальный клапан)
Характерные стигмы	+	+
Задержка роста	нет	да
SDS роста на момент	1,04	-2

	Пациент 1	Пациент 2
последнего обследования		
Задержка темпов психомоторного развития	нет	нет

3.3.9. Пациенты с неуточненным генезом ВГИ (n=91)

В исследованной группе больных с ВГИ в 43 % случаев нам не удалось установить генетическую причину заболевания.

В целом, как уже было показано ранее в сравнительном анализе, данная категория пациентов характеризовалась более мягким течением ВГИ, поздним возрастом манифестации и высокой чувствительностью к Диазоксиду (Таблица 23).

У 12 пациентов из группы отмечалось развитие спонтанной ремиссии заболевания в возрасте от 2,5 до 18 мес. У 10 из них отмечалась задержка внутриутробного развития. У двух детей с ремиссией данных за перинатальный стресс, ЗВУР, явления ВУ инфекции выявлено не было. У 11 из 12 пациентов с транзиторным течением возраст манифестации гипогликемии пришелся на 1 неделю жизни. Во всех случаях пациенты были чувствительны к терапии Диазоксидом, а максимальная эффективная доза не превышала 10 мг/кг/сут. Всем пациентам данной группы проводился скрининг на сопутствующие врожденные нарушения обмена, в некоторых случаях были выполнены дополнительные исследования с целью поиска причины ВГИ, отклонений выявлено не было. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с транзиторным вариантом ВГИ, приведены ниже в таблице (Таблица 36).

Таблица 36. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с транзиторным течением ВГИ (n=12)

№	Пол	ГВ	Вес и рост при рождении	Апгар	Сопутствующие заболевания, особенности фенотипа	Возраст манифестации гипогли	Минимальная гликемия (ммоль/л)	Инсулин плазмы на фоне гипогликемии (мкЕд/мл)	Ск утилиз в/в глю (мг/кг/сут)	Эффективная доза ДЗД	Возраст ремиссии ВГИ	Дополнительные обследования
1	ж	38	1990 47 см	6/8	Желтуха, ДН, зондовое кормление	1 сутки	1,9	2,1	4	3	2,5 мес	ТМС, кариотип
2	ж	36	1440 40 см	7/8	Агенезия мозолистого тела	4 сутки	0,9	14,1	11,1	5	5 мес	ТМС, кариотипирование, микроматричный анализ ДНК
3	ж	36	1890 46 см	8/8	ВУИ, полицитемия	3 сутки	1,6	8,45	12	5	4 мес	ТМС
4	м	39	2395 52 см	8/9	Гипоспадия, ложный копчиковый ход	1 сутки	1,0	5,2	13	8,7	5 мес	ТМС
5	м	36	1550 43 см	7/8	2й из двойни, ДН, ВУИ	1 сутки	1,2	5,8	НД	5	3,5 мес	ТМС

№	П о л	Г В	Вес и рост при рожден ии	Апга р	Сопутствую щие заболевания, особенности фенотипа	Возраст манифеста ции гипогл	Минималь ная гликемия (ммоль/л)	Инсулин плазмы на фоне гипоглике мии (мкЕд/мл)	Ск утилиз в/в глю (мг/кг/с ут)	Эффектив ная доза ДЗД	Возрас т ремисс ии ВГИ	Дополнительн ые обследования
6	м	35	1940 41 см	6/7	Желтуха, ДН, ВУИ, ВПС	6 сутки	0,1	5	9,2	4	2,5 мес	ТМС
7	м	37	2324 46 см	8/9	-	1 сутки	1,7	5,2	НД	3	3 мес	ТМС
8	м	38	2400 48 см	7/7	ВУИ, тромбоцитопе ния, срыгивания. Полидактилия	4 сутки	0,7	6	9,3	7,1	6 мес	ТМС
9	м	36	2280 г 45 см	НД	-	1 мес	0,6	27	4,5	10	13 мес	ТМС
1 0	ж	32	1140 г 46 см	6/7	Тригоноцефал ия, ВПС (ДМЖП)	1 сут	0,9	7,9	7,5	4,3	7 мес	ТМС, кариотип, микроматричн ый анализ ДНК, изофокусирова

№	П о л	Г В	Вес и рост при рожден ии	Апга р	Сопутствую щие заболевания, особенности фенотипа	Возраст манифеста ции гипогл	Минималь ная гликемия (ммоль/л)	Инсулин плазмы на фоне гипоглике мии (мкЕд/мл)	Ск утилиз в/в глю (мг/кг/с ут)	Эффектив ная доза ДЗД	Возрас т ремисс ии ВГИ	Дополнительн ые обследования
												ние трансферринов
1 1	ж	40	3320 г 50 см	9/10	-	3 сут	1,7	3,0	НД	5,1	18 мес	ТМС
1 2	м	40	3660 г 50 см	8/9	-	3 сут	0,9	37	5,8	5,0	2,5 мес	ТМС

ГВ – гестационный возраст, ДН – дыхательная недостаточность, ВУИ – внутриутробная инфекция, НД – нет данных, ВПС – врожденный порок сердца, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ТМС – тандемная масспектрометрия крови с оценкой уровня аминокислот и ацилкарнитинов.

Среди пациентов, у кого нам не удалось выявить мутаций в исследованных генах, в восьми случаях было проведено оперативное лечение. Стоит отметить, что все эти пациенты были включены в исследование уже после постановки диагноза и проведения операции (точных данных о длительности и режимах применения инсулиностатической терапии нет). Ниже приведены данные гистологического исследования удаленной ткани поджелудочной железы у данной группы больных (Таблица 37).

Таблица 37. Данные о пациентах, перенесших оперативное лечение по поводу ВГИ без выявленных мутаций (n=8)

Пациент	Гистологическое заключение	Какие гены были исследованы	Возраст операции (мес)	Чувствительность к ДЗД
1	Фокальная	<i>KCNJ11, ABCC8</i>	18	Не применялся
2	Атипичная	<i>KCNJ11, ABCC8, GSK</i>	6	Не применялся
3	Фокальная	NGS панель	5	Не применялся
4	Диффузная	<i>KCNJ11, ABCC8, GSK</i>	2,5	Не применялся
5	Диффузная	NGS панель	2	Не эффективен
6	Диффузная	<i>KCNJ11, ABCC8, GSK</i>	2	Не применялся
7	Диффузная	<i>KCNJ11, ABCC8, GSK</i>	6	Не эффективен
8	Диффузная	<i>KCNJ11, ABCC8, GSK</i>	4	Не применялся

3.4. Радиоизотопная диагностика фокальных форм ВГИ с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

На сегодняшний день золотым стандартом дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм ВГИ является ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. Данная методика относительно недавно признана в мире, а в РФ лицензирована только в 2017 году.

Из обследованной когорты пациентов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА была проведена 52 детям. Исследование проводилось на базах различных ПЭТ центров, как в РФ, так и за рубежом. Медиана возраста проведения исследования составила 5 мес [3-14,5] (1,5-114).

Исследование проводилось преимущественно пациентам с диазоксид-резистентным течением (n=45), а также пациентам с ДЗД чувствительным течением и наличием отцовской гетерозиготной мутации в генах *KCNJ11* или *ABCC8* (n=7). Результаты представлены ниже в таблице (Таблица 38).

Таблица 38. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

	Диазоксид чувствительное течение	Диазоксид-резистентное течение
n	7	45
Диффузная форма	7/7	19/45 (42,2%)
Фокальная форма	-	26/45 (57,8%)

Как видно из представленных результатов, при диазоксид-чувствительном течении в 100% случаев была выявлена диффузная форма заболевания. У пациентов с ДЗД-резистентным течением, напротив, чаще отмечались ПЭТ-признаки фокальной формы. Стоит, однако, отметить, что преобладание фокальных форм при диазоксид-резистентном течением отчасти может быть

обусловлено отбором пациентов для проведения ПЭТ/КТ (предварительное проведение молекулярно-генетического обследования).

В рамках исследования были проанализированы результаты ПЭТ/КТ исследований 26 пациентов с предоперационной диагностированной фокальной формой. Основные характеристики ПЭТ с ^{18}F -ДОФА приведены ниже (Таблица 39)

Таблица 39. Основные характеристики ПЭТ с ^{18}F -ДОФА при фокальной форме (n=26).

Характеристика		Результат
Сцинтиграфический размер (мм) Me [Q1-Q3] (n=17)		12 [8,2-12,9]
Локализация фокуса	Головка (n, %)	12 (46,2%)
	Тело (n, %)	6 (23,1%)
	Хвост (n, %)	6 (23,1%)
	Тело + хвост	1 (3,8%)
	12-п кишка	1 (3,8%)
Панкреатический индекс Me [Q1-Q3] n=20		1,67 [1,42-2,06]

Было выявлено, что фокусы чаще локализовались в головке поджелудочной железы, размер образований в среднем не превышал 12 мм, а панкреатический индекс составил 1,67.

Учитывая тот факт, что окончательная верификация формы ВГИ может быть сделана только по результатам гистологического исследования, был проведен сравнительный анализ результатов ПЭТ и гистологии. Для анализа использованы данные 38 пациентов, кому после ПЭТ/КТ выполнялось хирургическое лечение (Таблица 40).

Таблица 40. Сравнение результатов ПЭТ/КТ и гистологического исследования (n = 38)

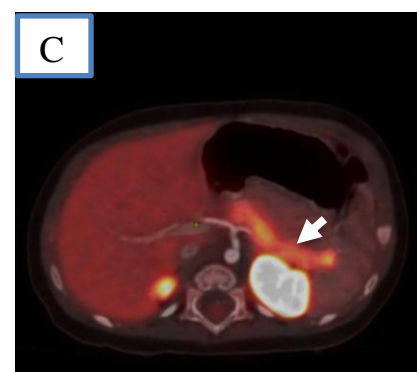
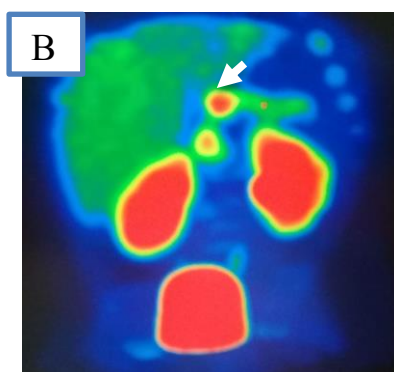
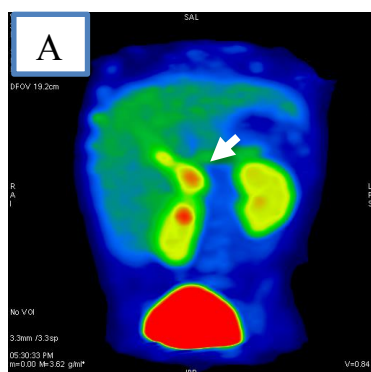
	Результаты ПЭТ	
	Диффузная форма	Фокальная форма
Результаты гистологического исследования	n=12	n=26
Диффузная форма (n, %)	12/12	1/26
Фокальная форма (n, %)	-	23/26
Атипичная (n, %)	-	2/26

Было выявлено, что при диффузном захвате изотопа в 100% случаев отмечалось совпадение гистологического и радиологического диагнозов. При локальном захвате ^{18}F -ДОФА в 3 случаях из 26 (11,5%) гистологический диагноз не совпал с радиологическим. Подробные ПЭТ-характеристики трех случаев несовпадения приведены ниже (Таблица 41).

Таблица 41. Данные ПЭТ при несовпадении результатов радиоизотопного и гистологического диагнозов (n=3)

	Случай 1	Случай 2	Случай 3
Результаты мол-ген исследования	Гомозиготная мутация A346V в гене KCNJ11	Гетерозиготная отцовская мутация R1250X в гене ABCC8	Компаундная гетерозиготная мутация W1338X/L225delinsLTKX в гене ABCC8
Результаты ПЭТ	Фокальная форма (рис А)	Фокальная форма (рис В)	Фокальная форма (рис С)

	Случай 1	Случай 2	Случай 3
Локализация	Головка	Тело	Хвост
ПИ	1,5	1,4	1,42
Сцинтиграфический размер очага	9 мм	15 мм	8 мм
Результаты гистологии	Атипичная (аденоматоз в головке и диффузная форма вокруг)	Диффузная	Диффузная



Обоснованность проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА.

Среди пациентов, перенесших хирургическое лечение без предварительного проведения ПЭТ/КТ (n=21), лишь в одном случае удалось интраоперационно пропальпировать фокус и энуклеировать его. В остальных 20 случаях была проведена субтотальная панкреатэктомия. По результатам гистологического исследования у 11 детей (55%) диагностирована диффузная форма, у 7 (35%) – фокальная, у 2х (10%) – атипичная.

Были проанализированы клинические и биохимические характеристики у пациентов с диффузной и фокальной формами ВГИ. Так как при диазоксид-

чувствительном течении заболевания во всех случаях верифицировались диффузные формы заболевания, из анализа были исключены пациенты, у кого диазоксид оказался эффективен, а также пациенты, у кого диазоксид не применялся. Пациенты были распределены на группы в зависимости от результатов гистологического исследования или результатов ПЭТ (если операция не проводилась). Результаты исследования приведены ниже (Таблица 42).

Таблица 42. Сравнительный анализ клинических и биохимических показателей у ДЗД резистентных пациентов с диффузной и фокальной формой (n = 54)

	Дифф n=27	Фок n=27	p
Возраст манифестации (сут жизни) Me [Q1-Q3]	1 [1-2]	2 [1-3]	0,37
Крупный вес при рождении (n, %)	14/27; 51,8%	10/27; 37%	0,27
Скорость утилизации глюкозы, мг/кг/мин Ср±SD	12,58±4,28	10,95±3,8	0,15
Минимальная гликемия, ммоль/л Ср±SD	0,99±0,4	1,0±0,4	0,89
Инсулин на фоне гипо, мкЕд/мл Me [Q1-Q3]	23,5 [9,3-32]	15,2 [7,9-28]	0,26
Эугликемия на фоне октреотида и дробного кормления n, %	7/27; 25,9%	11/27; 40,7%	0,24

	Дифф n=27	Фок n=27	p
Доза октреотида при достижении частичного эффекта, мкг/кг/сут Me [Q1-Q3]	10,9 [6,7-18,3]	14 [9,5-30]	0,65

По результатам сравнительного анализа достоверной разницы клинических и биохимических показателей у пациентов с диффузной и фокальной формой ВГИ выявлено не было, что делает невозможным дифференциальную диагностику ДЗД резистентных форм без применения ПЭТ/КТ.

При проведении оперативного лечения фокальных форм ВГИ, в 10 случаях как дополнительный метод топической диагностики использовалось интраоперационное УЗИ. В 7 из 10 случаев данные УЗ-картины совпали с результатами ПЭТ/КТ, однако, размер очага по УЗИ достоверно определить не представлялось возможным. Таким образом, данный метод может служить дополнительным визуализирующим методом определения локализации патологического фокуса и применяться в комбинации с ПЭТ/КТ и интраоперационной биопсии [256].

3.5. Лечение врожденного гиперинсулинизма.

3.5.1. Консервативная терапия ВГИ

Медиана возраста начала инсулиностатической терапии в исследуемой нами группе пациентов составила 2 мес (0,75 мес-12 мес), мин1 сут – мах 120 мес

В соответствие с национальными клиническими рекомендациями первой линией терапии врожденного гиперинсулинизма является диазоксид (Прогликем). В случае его неэффективности показано назначение аналогов соматостатина. Ввиду того, что диазоксид не зарегистрирован на территории РФ, среди

обследованных нами пациентов исходно чаще детям назначался октреотид, часть детей не получали диазоксид вообще.

Попытка терапии прогликемом проводилась 197 пациентам (91,6%). Он оказался эффективен в 129 из 197 случаев (65,4%).

18 детям не проводилась терапия Прогликемом по следующим причинам:

- Отсутствие препарата на рынке (n=12)
- Стойкая эугликемия на фоне диеты (n=3)
- Наличие противопоказаний (большой объем инфузии, индивидуальная непереносимость) (n=3)

Диазоксид (Прогликем).

Эффективная доза Прогликема в старте терапии в среднем составила 7,3 мг/кг/сут \pm 3,12 мг/кг/сут. Минимальная – максимальная эффективная доза 2-20 мг/кг/сут.

Поскольку прогликем обладает кумулятивным эффектом, результат от его применения достигается не сразу. Помимо этого, у Прогликема есть ряд острых побочных эффектов, зачастую затрудняющих его использование у детей.

С целью разработать оптимальную схему приема Прогликема и определить факторы риска развития ранних побочных эффектов были проанализированы данные пациентов, кому инициальная проба с Прогликемом проводилась на базе НМИЦ Эндокринологии (n=70). По результатам пробы у 45 из 70 пациентов была достигнута медикаментозная компенсация (**Таблица 43**). Эффект в среднем был достигнут через $6,5 \pm 2,8$ дней от начала лечения. Гипотиазид превентивно назначался 52 пациентам. Медиана профилактической дозы Гипотиазида составила 1,11 мг/кг/сут.

Таблица 43. Результаты пробы с Прогликемом (n=70)

	n	Доза	Эффект достигнут
Стартовая доза, мг/кг/сут, Ср±SD	70	5,43±1,48	8 (8/70, 11,4%)
Доза 2, мг/кг/сут Ср±SD	60	8,21±2,5	21 (29/70, 41,4%)
Доза 3, мг/кг/сут Ср±SD	30	11,7±3,64	16 (45/70, 64,2%)
Доза 4, мг/кг/сут Ср±SD	7	14,3±6,64	0 (45/70, 64,2%)

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что для оценки эффективности терапии Прогликемом продолжительность его применения должна составлять не менее 7 дней. Более чем в половине случаев эффект достигался на дозе менее 10 мг/кг/сут. Повышение дозы выше 14 мг/кг/сут не имеет существенного терапевтического смысла.

Наиболее распространенными ранними побочными эффектами были снижение аппетита и явления задержки жидкости. Аллергические реакции отмечались лишь у 7 детей и проявлялись крапивницей, в 1 случае аллергия потребовала отмены терапии (**Ошибка! Неверная ссылка закладки.**).

Таблица 44. Ранние побочные эффекты Прогликама.

	n	%	n пациентов, кому потребовалась коррекция дозы или отмена терапии
Отеки	23/70	32,8	-
Снижение аппетита	30/70	42,8	-
Аллергия	7/70	10	1/3
Рвоты, срыгивания	17/70	24,3	2/17
Кетоз	13/70	18,6	5/13
Гипергликемия	8/70	11,4	8/8
Легочная гипертензия	2/70	2,9	2/2
Тромбоцитопеническая пурпура	2/70	2,9	2/2

Легочная гипертензия (ЛГ) была зарегистрирована у 2х детей по результатам ЭХО-КГ. В обоих случаях у детей имелся сопутствующий порок сердца.

Тромбоцитопеническая пурпура также была зафиксирована у 2х пациентов. В обоих случаях на момент выявления пурпуры отмечалось течение инфекции. В одном случае после купирования инфекционного процесса Прогликем был возобновлен под контролем уровня тромбоцитов. Побочных эффектов при повторном назначении не отмечалось.

Гипотиазид превентивно назначался всем детям младшего возраста, а также пациентам, находящимся на инфузионной терапии. Доза Гипотиазида

отрицательно коррелировала с возрастом (чем младше ребенок, тем выше доза)
 $p=0,0035$ (

Рисунок 33).

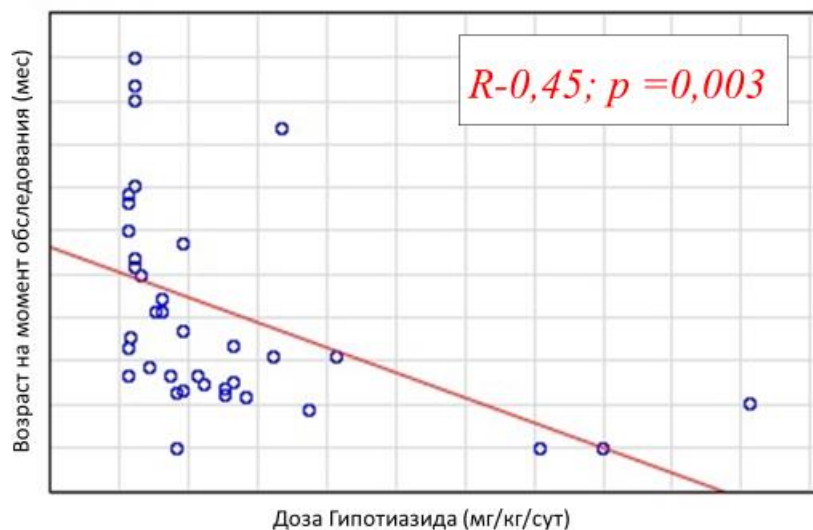


Рисунок 33. Зависимость между дозой Гидрохлортиазида и возрастом пациентов.

С целью выявить факторы риска развития побочных эффектов, были проанализированы данные возраста на момент назначения лечения, а также стартовые и максимальные применяемые дозы Прогликема в группе пациентов с наличием побочных эффектов и без их развития (**Таблица 45**).

Таблица 45. Сравнительный анализ основных характеристик у пациентов с развитием побочных эффектов и без них (n=70).

	Отеки		Рвота		Кетоз на фоне нормогликемии	
	да	нет	да	нет	да	нет
n	23	47	17	53	13	57
Возраст, мес	2 [2-9]	7,5 [2,5-16]	6 [2-12]	4 [2-16]	17 [9-25,5]	3,5 [2-9]
Me [Q1-Q3]						

	Отеки		Рвота		Кетоз на фоне нормогликемии	
p	0,03		0,5		0,005	
Стартовая доза прогликема, мг/кг/сут Ср±SD	5,2±1,2	5,6±1,6	5,6±2	5,22±1,22	5,4±1,7	5,4±1,43
p	0,3		0,39		0,95	
Максимальная доза, мг/кг/сут Ср±SD	10,6±4,1	9,6±4,3	10,9±5,94	9,4±3,5	8,9±4,5	10,56±4,11
p	0,33		0,2		0,22	

Зависимости между дозой терапии и ее переносимостью отмечено не было. Отеки чаще отмечались у детей младшей возрастной группы. Интересно, что развитие клинически значимой кетонемии чаще регистрировалось у детей старшего возраста.

Аналоги Соматостатина (октреотид).

Инициация инсулиностатической терапии с октреотида проводилась 102 детям из 211 (48,3 %). Данное обстоятельство обусловлено несколькими факторами: отсутствие диазоксид в свободном доступе, необходимость снижения объема в/в инфузии перед началом терапии Диазоксидом, необходимость парентерального введения препаратов (рецидивирующие рвоты).

Как правило максимальный эффект от применения аналогов соматостатина отмечался в первые дни его применения.

С целью сравнить эффективность стартовых и максимально использованных доз (**Таблица 46**), а также оценить спектр ранних побочных эффектов (**Таблица 47**), были проанализированы данные 89 пациентов. Критерием полного ответа на терапию была возможность полной отмены инфузионной терапии растворами

глюкозы, частичный ответ расценивался как возможность снижения скорости инфузии более чем в 2 раза от исходной.

Таблица 46. Эффективность терапии Октреотидом (n=89)

	n	Доза	Частичный ответ	Полный ответ
Стартовая доза, мкг/кг/сут	89	6,76±2,5	55/89	19/89
Доза 2, мкг/кг/сут	62	15,64±4,8	13/89	10/89
Максимальная доза, мкг/кг/сут	43	21,4±7,68	3/89	-
Тахифилаксия у пациентов с полным ответом на лечение.	15/29 (51,7%)			
Полная компенсация без тахифилаксии	14/89 (15,7%)	9,4±3,2		

Как видно из таблицы, максимальная эффективная доза в среднем составила 15,6 мкг/кг/сут, дальнейшее повышение дозы не приводило к эффекту. Тахифилаксия отмечалась в половине случаев. Рецидивы гипогликемии, как правило, возникали через 2-5 дней после начала лечения. Полная медикаментозная компенсация без явлений тахифилаксии была достигнута лишь у 14 из 89 пациентов.

Таблица 47. Ранние побочные эффекты Октреотида, n=89

	n	%	n пациентов, кому потребовалась коррекция дозы или отмена терапии
Диспепсия	58/89	65,2	-
Диарея/стеаторрея	4/89	4,5	-
Цитолиз	8/89	8,9	4/8
Острый живот	1/89	1,12	1/1

Среди побочных эффектов чаще всего отмечались явления диспепсии (снижение аппетита, тошнота, рвоты), у 4х детей отмечалась диарея, вероятно связанная с назначением октреотида. Явления цитолиза, потребовавшие коррекции дозы и проведения терапии урсофальком отмечались у 8 детей. В одном случае у ребенка после однократной инъекции октреотида отмечалась клиника острого живота. При проведении лапароскопии данных за аппендицит, панкреатит выявлено не было. Генез симптоматики остался неясным. Аллергических реакций на октреотид нами зафиксировано не было.

Режим введения октреотида

Октреотид представляет собой аналог соматостатина короткого действия. При подкожном введении препарата максимальная концентрация в крови наблюдается через 30 мин, а время полувыведения составляет 100 мин. Перепады концентрации лекарства в крови могут приводить к резким колебаниям уровня гликемии (гипергликемии через 30-60 мин после инъекции, гипогликемии через 5-7 часов после инъекции). При дробном введении октреотида с целью достижения его стойкой концентрации в крови рекомендовано проведение инъекций каждые 4-6 часов.

Нами был опробован метод непрерывного подкожного введения октреотида с помощью инсулиновых помп. В исследование было включено 16 пациентов с диазоксид-резистентным течением ВГИ, исходно получавших терапию

октреотидом в виде дробных подкожных инъекций. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 2 мес [2-6]. Медиана продолжительности терапии Октреотидом в инъекциях на момент включения в исследование составила 1 мес [0,65-1,85]. Инъекции во всех случаях выполнялись каждые 6 часов (4 раза в сутки). Исходная доза октреотида корректировалась по уровню гликемии до достижения эугликемии. При переводе пациентов на режим непрерывного подкожного введения октреотида использовалась прежняя суточная доза, скорость введения распределялась равноценно в течение суток. В дальнейшем доза корректировалась по уровню гликемии. Средняя частота смены канюли составила 1 раз в 3 дня [3-4]. Продолжительность применения помп для введения октреотида в среднем составила 2 мес [0,5-6]. Контроль гликемического профиля на протяжении всего исследования проводился портативными глюкометрами каждые 2-3 часа перед кормлениями.

Был проведен сравнительный анализ следующих показателей: доза октреотида (мкг/кг/сут), потребность во в/в введении глюкозы до достижения эугликемии (мг/кг/мин), наличие гипергликемий (выше 8 ммоль/л) и гипогликемий (менее 3,5 ммоль/л) у детей при дробном режиме инъекций и на фоне непрерывной п/к инфузии октреотида (**Таблица 48**). Оценка проводилась в среднем через неделю после перевода пациентов на помповую терапию.

Таблица 48. Сравнительный анализ доз и эффективности лечения на фоне различных режимов введения октреотида (n=16).

	Дробные инъекции	п/к	Непрерывная подкожная инфузия с помощью помп.	p
Доза октреотида (мкг/кг/сут) Me [Q1-Q3]	18,3 [12,8-28,95]		12 [9,7-27,1]	0,05
Потребность в инфузионной терапии n (%)	7/16 (43,8%)		7/16 (43,8%)	1

	Дробные инъекции	п/к	Непрерывная подкожная инфузия с помощью помп.	p
В/в дотация глюкозы (мг/кг/мин) Me [Q1-Q3]	6,8 [4,8-8,7]		5,15 [2,54-8,1]	0,04
Эпизоды гипергликемии n(%)	4/16 (25%)		0/16	0,00
Эпизоды гипогликемии, потребовавшие коррекции инфузионной терапии n(%)	13/16 (81,3%)		3/16 (18,7%)	0,00

По результатам исследования было выявлено, что при непрерывном подкожном введении октреотида через помпу отмечалось некоторое снижение эффективной дозы (**Рисунок 34**), значительно снижалась потребность во в/в введении глюкозы (**Рисунок 35**) и уменьшалось количество гипер- и гипогликемий.

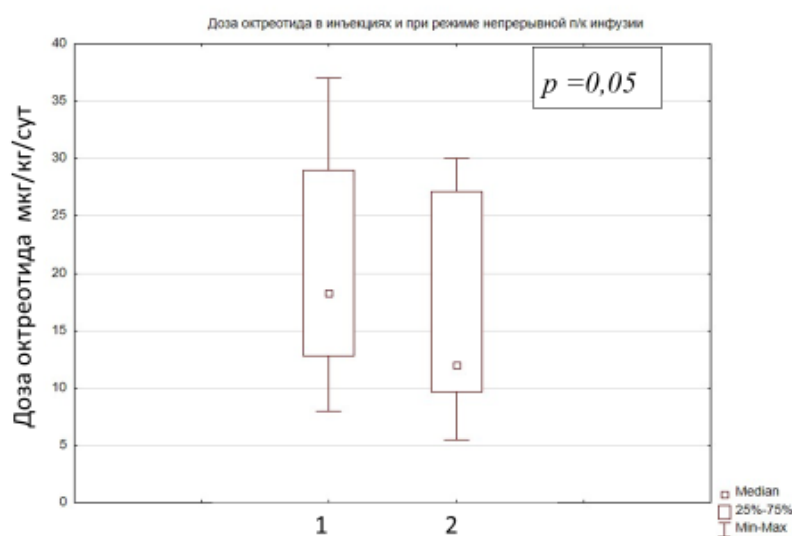


Рисунок 34. Доза октреотида на фоне дробного режима введения (1) и на фоне непрерывной подкожной инфузии (2)

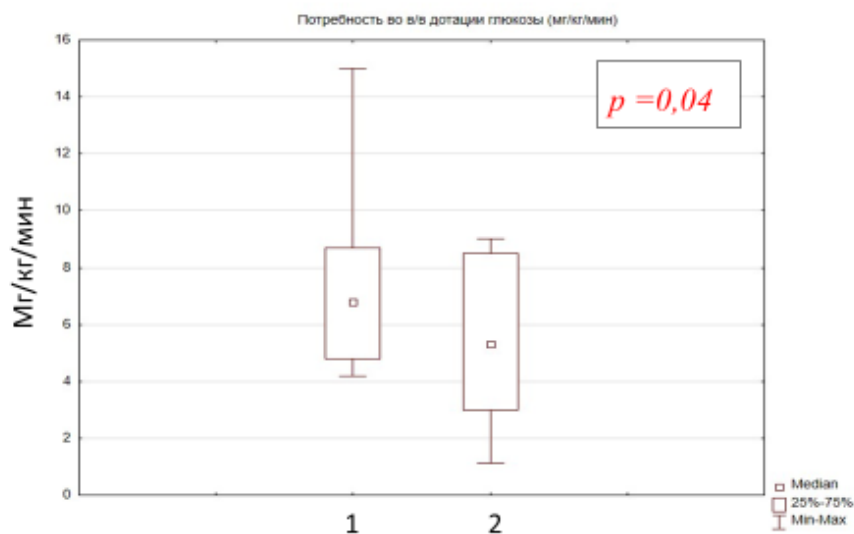


Рисунок 35. Потребность во в/в дотации глюкозы (мг/кг/мин) у пациентов с дробным режимом введения октреотида (1) и при непрерывной подкожной инфузии (2).

Альтернативная инсулиностатическая терапия.

ГЛЮКАГОН

Глюкагон, как основной контринсулярный гормон обладает выраженным эффектом у пациентов с ВГИ, однако, характеризуется крайне коротким сроком полужизни, что делает невозможным его применение длительно. В рамках данного исследования глюкагон в непрерывной в/в инфузии использовался у 8 пациентов. Дозы варьировали от 1,5 до 5 мкг/кг/час. Во всех случаях удалось снизить потребность во в/в введении глюкозы более чем в 2 раза от исходной.

НИФЕДИПИН

В литературе последних лет есть указания на успешное применения блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ВГИ. В нашем исследовании Нифедипин в

комбинированной терапии с Октреотидом применялся у 7 больных. В среднем доза составила 0,75 мг/кг/сут. Существенного эффекта от Нифедипина отмечено не было. В монотерапии данный препарат не применялся.

РАПАМУН (Сиролимус)

Ингибиторы mTOR рекомендованы к использованию как третья линия терапии у пациентов с диффузными формами ВГИ. Мы использовали данную группу препаратов у двух пациентов, в обоих случаях добиться компенсации на фоне данного вида терапии нам не удалось. Ниже приведены клинические примеры применения ингибиторов mTOR у детей с ВГИ.

Клинический случай 1

Пациентка с неонатальным дебютом врожденного гиперинсулинизма. Диагноз был установлен в возрасте 3-х мес. До 7 мес находилась на диетотерапии (дробное кормление + кукурузный крахмал), специфической терапии не получала. Впервые была консультирована в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии в возрасте 7 мес. По результатам гормонального обследования был верифицирован врожденный гиперинсулинизм, который позже был подтвержден молекулярно-генетически – выявлена компаундная гетерозиготная мутация в гене *ABCC8* p.Y1286X/p.N786del. В ходе первичного обследования проводилась попытка терапии Диазоксидом в стартовой дозе 5 мг/кг/сут с последующим повышением до 15 мг/кг/сут, однако, эффекта от лечения не отмечалось, сохранялись ежедневные гипогликемии. В 8 мес иницирована терапия октреотидом в стартовой дозировке 5,6 мкг/кг/сут с постепенным повышением до 10,8 мкг/кг/сут, на фоне чего отмечалась относительно положительная динамика. В течение 7 мес находилась на терапии Октреотидом, однако, при очередном обследовании в возрасте 1 г 3 мес, были выявлены персистирующие гипогликемии. Попытки увеличения дозы октреотида до 30 мкг/кг/сут оказались неэффективными. Было принято решение об инициации терапии Сиролимусом. Девочка получала лечение в стартовой дозе 1,5 мг/м²/сут с постепенным повышением до 3 мг/м²/сут в комбинации с октреотидом 14

мкг/кг/сут. При дозе 3 мг/м²/сут была достигнута желаемая терапевтическая концентрация препарата в крови (7.6 нг/мл). На фоне введения Сиролимуса отмечалась некоторая умеренная положительная динамика, однако, сохранялись эпизоды гипогликемии. Ребенок получал Сиролимус в течение 6 мес. Побочных эффектов за этот период выявлено не было. Спустя 6 мес, в связи с рецидивами гипогликемии, терапия была признана неэффективной и отменена. В возрасте 2х лет ребенок был прооперирован – выполнена субтотальная панкреатэктомия. В послеоперационном периоде сохраняются гипогликемии, продолжена терапия октреотидом.

Клинический случай 2

Мальчик с манифестацией гипогликемического синдрома в возрасте 9 мес. Гипогликемии минимально до 1,9 ммоль/л сопровождались резкой слабостью, вялостью, судорогами. По результатам обследования был верифицирован органический гиперинсулинизм: на фоне гипокетотической гипогликемии 2,14 ммоль/л выявлено повышение уровня инсулина до 4.85 мкЕд/мл. В течение месяца находился на диетотерапии. В 10 мес повторный эпизод гипогликемических судорог, после чего инициирована терапия Диазоксидом в дозе 6,8 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалась нормализация показателей глюкозы в крови, однако, через 2 недели после начала терапии, отмечалось развитие тромбоцитопенической пурпуры. Данных за инфекцию выявлено не было. На фоне отмены диазоксида показатели тромбоцитов крови нормализовались в течение 3х дней. При повторной попытке лечения диазоксидом отмечалось прогрессивное снижение уровня тромбоцитов (до 20×10^9 кл/л), на основании чего был установлен диагноз лекарственной тромбоцитопении и диазоксид был отменен. Мальчик был переведен на терапию аналогами соматостатина в стартовой дозе 5 мкг/кг/сут с постепенным повышением до 18,5 мкг/кг/сут, на фоне чего сохранялись эпизоды гипогликемии, ребенок нуждался в дробном кормлении. К терапии был подключен Нифедипин в стартовой дозировке 0,25 мг/кг/сут с постепенным повышением до 0,75 мг/кг/сут, на фоне чего положительной динамики отмечено не было. Попытки

повышения дозы октреотида до 25 мкг/кг/сут, а также использование аналогов соматостатина пролонгированного действия, оказались неэффективными, в связи с чем в возрасте 1 года к терапии был добавлен Сиролимус в стартовой дозировке 0,5 мг/м²/сут с постепенным повышением до 2,5 мг/м²/сут, на фоне чего была достигнута желаемая концентрация препарата в крови (9,55 нг/мл). На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде эугликемии. Удалось полностью уйти от терапии октреотидом, сократилась частота кормлений, лабораторно на фоне нормогликемии (3,6 ммоль/л) отмечались субнизкие показатели инсулина (2,7 мкЕд/мл), однако, были зафиксированы побочные эффекты проводимого лечения: прогрессирующее снижение уровня нейтрофилов крови (минимально до $0,46 \times 10^9$ кл/л), тенденция к тромбоцитопении (до 151×10^9 кл/л). Отмечалась фебрильная лихорадка с явлениями лабораторной нейтропении. Учитывая лабораторные признаки агранулоцитоза и высокий риск развития вторичной инфекции, было рекомендовано снизить дозу Рапамуна (Сиролимуса) до минимальной терапевтической. На фоне снижения дозы отмечалась нормализация показателей общеклинического анализа крови, однако, появилась тенденция к гипогликемиям. Ребенок получал терапию Сиролимусом в течение 9 месяцев, однако, при использовании терапевтически значимых доз фиксировались побочные эффекты, в связи с чем добиться адекватной компенсации на фоне проводимого лечения не удалось. В 2 года ребенку проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА, по результатам которой диагностирована диффузная форма заболевания. Учитывая высокие риски развития инсулиновой недостаточности при проведении субтотальной панкреатэктомии, от хирургического лечения было решено воздержаться и, по согласованию с гематологами, мальчику была возобновлена терапия Диазоксидом в суспензии, на фоне чего тромбоцитопении зафиксировано не было, констатирована медикаментозная компенсация, Сиролимус был отменен. В дальнейшем постепенно переведен на капсулированную форму Диазоксидом без явлений тромбоцитопении.

3.5.2. Оценка эффективности проводимой терапии

Сравнительный анализ эффективности основных инсулиностатических препаратов.

Был проведен сравнительный анализ эффективности основных инсулиностатических препаратов у пациентов, кому изначально назначен был прогликем (группа 1) и тех, кому изначально был назначен октреотид (группа 2) и получили следующие результаты (n=211) (Рисунок 36, Таблица 49)

Таблица 49. Сравнительный анализ эффективности основных инсулиностатических препаратов (n=211)

	Группа 1 (n=109)	Группа 2 (n=102)
Возраст манифестации ВГИ	5 сут [1сут – 6 мес]	2 сут [1сут - 5 сут]
Потребность в непрерывной инфузионной терапии, n	91/109	63/102
Скорость утилизации в/в вводимой глюкозы (мг/кг/мин) $\bar{C}p \pm SD$	9,47±4,66	10,5±4,5
Стартовая терапия	Прогликем	Октреотид
Эффект достигнут/всего n (%)	85/109 (77,9%)	18/102 (17,6%)
Вторая линия терапии	Октреотид	Прогликем
Эффект достигнут/всего n (%)	11/24 (45,8%)	44/88 (50%)

В целом в обследованной когорте пациентов диазоксид оказался эффективен в подавляющем большинстве случаев. Стоит отметить, что отсутствие эффекта от стартовой терапии не исключает возможной эффективности альтернативного консервативного лечения. Преобладание фармакорезистентных форм в группе 2

объясняется в том числе преобладанием в ней пациентов с ранней манифестацией и высокой скоростью утилизации глюкозы.

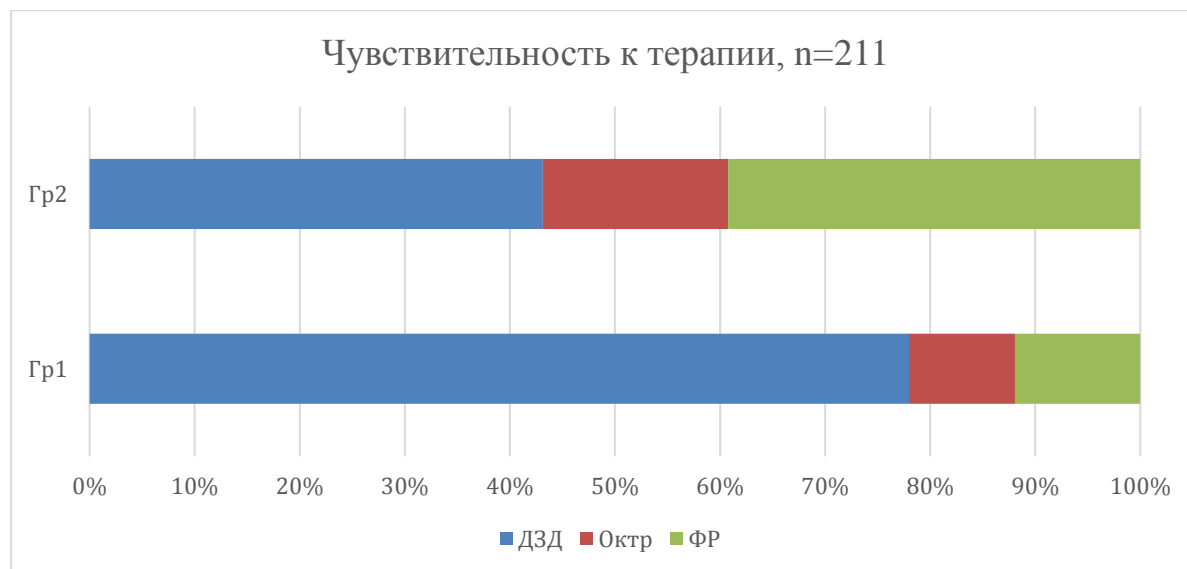


Рисунок 36. Сравнительный анализ эффективности основных инсулиностатических препаратов.

Учитывая более высокую частоту диазоксид-чувствительных форм ВГИ, предпочтительным является инициация терапии с Прогликема, что позволяет сократить срок госпитализации и минимизировать риски осложнений, сопряженных с длительной инфузионной терапией.

Для оценки потребности в коррекции доз инсулиностатической терапии при длительном ее применении, был проведен анализ данных 64 пациентов в разные возрастные периоды (Таблица 50).

Таблица 50. Потребность в коррекции доз инсулиностатической терапии в разном возрасте (n=64)

	1-12 мес	12-36 мес	Старше 36 мес
n пациентов	32	47	39
Частота коррекций дозы (n/год) Me [Q1-Q3]	3 [1-4]	2 [1-2]	0,75 [0,5-1]

Таким образом, исходя из полученных данных, можно рекомендовать плановые контрольные обследования пациентам - не реже 1 раза в 4 мес на первом году жизни, не реже 1 раза в 6 мес после года и 1 раз в год после трех лет.

3.5.3. Факторы, определяющие чувствительность к терапии Диазоксидом

Диазоксид-резистентные формы представляют собой наиболее сложные с клинической точки зрения варианты течения ВГИ. С целью выявить основные предикторные факторы чувствительности к терапии был проведен сравнительный анализ основных клинических и биохимических показателей у пациентов с ДЗД резистентным и ДЗД чувствительным течением ВГИ (Таблица 51).

Таблица 51. Сравнительный анализ основных клинических и биохимических показателей у пациентов с ДЗД резистентным и ДЗД чувствительным течением ВГИ.

	ДЗД чувст течение	ДЗД резист течение	p
n	129	68	
Возраст манифестации (мес) Me [Q1-Q3]	1,0 [0,03-6,0]	0,06 [0,03-0,09]	0,000
Минимальная гликемия (ммоль/л) Ср±SD	1,3±0,5	1,03 ±0,44	0,000
Вес при рождении (г), Ср±SD	3446±815,8	3840±784,9	0,0045
Потребность в непрерывной инфузии n,%	79/129 (61,2%)	61/68 (89,7%)	0,01
Скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин), Ср±SD	7,8±3,9	11,23±4,3	0,000
Крупный вес при рождении по отношению к ГВ (n; %)	41 (31,7%)	30 (44,1%)	>0,05
Инсулин (мкЕд/мл) , Me [Q1-Q3]	6,7 [4,2-14,5]	14,83 [6,9-28,2]	0,000

Проведенный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ДЗД резистентным течением заболевание манифестирует раньше, ниже показатели

гликемии, больше вес при рождении, выше скорость утилизации глюкозы и уровень инсулина.

Поскольку наибольшую трудность на этапе подбора терапии представляют собой дети младшего возраста, мы проанализировали основные параметры ДЗД резистентных и ДЗД чувствительных пациентов с неонатальной манифестацией ВГИ (Таблица 52).

Таблица 52. Сравнительная характеристика основных показателей у пациентов с ДЗД резистентным и ДЗД чувствительным течением и неонатальной манифестацией.

	ДЗД чувств	ДЗД резист	p
n	60	59	
Минимальная гликемия (ммоль/л) Ср±SD	1,18±0,6	0,99 ±0,44	0,03
Вес при рождении (г) Ср±SD	3519,7±937	3880,6±812,9	0,002
Потребность в непрерывной инфузии, n(%)	56/60 (93,3%)	58/59 (98,3%)	>0,05
Скорость утилизации глюкозы (мг/кг/мин) Ср±SD	8,43±3,9	11,3±4,1	0,04
Инсулин (мкЕд/мл) Me [Q1-Q3]	6,77 [4,75-17]	16,4 [7,9-31]	0,001

Полученные результаты идентичны таковым при анализе без учета возраста манифестации.

3.5.4. Хирургическое лечение ВГИ

В соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями хирургическое лечение ВГИ показано при фокальных формах, а также при фармакорезистентных диффузных формах.

Всего в группе обследованных пациентов хирургическое лечение было проведено 59 (27,4%) детям: субтотальная панкреатэктомия (резекция 75-98% поджелудочной железы) в 35 случаях (59,3%) и частичная резекция/энуклеация фокуса в 24 случаях (40,7%). Медиана возраста проведения оперативного лечения составила 4 мес [3-8] (1,5-48).

Был проведен анализ эффективности различных видов оперативного лечения (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**). Необходимость повторных операций в связи с рецидивированием гипогликемического синдрома была отмечена у 70% пациентов с диффузной формой после частичных резекций и у 33% пациентов с фокальной формой после лимитированных резекций (энуклеация фокуса) (**Таблица 53**).

Таблица 53. Анализ эффективности различных видов оперативного лечения (n=59).

	Субтотальная панкреатэктомия (>95% резекция)	Частичная резекция (75-95%) при диффузной форме	Энуклеация фокуса	Сегментарная резекция при фокальной форме
n	28	7	9	15
Возраст проведения операции (мес) Me [Q1-Q3]	3 [2-6]	3,5 [3-6]	4 [4-18]	6 [4-8]
Гипогликемии после операции (n)	2/23	7/7	4/9	1/15
Необходимость повторной операции в	-	5/7 (71,4%)	3/9 (33,3%)	-

	Субтотальная панкреатэктомия (>95% резекция)	Частичная резекция (75-95%) при диффузной форме	Энуклеация фокуса	Сегментарная резекция при фокальной форме
связи с рецидивом гипогликемии (n)				
Возраст повторной операции (мес) Me [Q1-Q3]	-	6 [4-11]	4 [4-30]	

Дополнительно были проанализированы ранние послеоперационные осложнения у 26 пациентов, прооперированных по поводу ВГИ (Таблица 54).

Таблица 54. Ранние послеоперационные осложнения (n=26)

	Субтотальная панкреатэктомия	Дистальная резекция	Проксимальная резекция с формированием панкреатоеюноанастомоза	Энуклеация фокуса
n	12	3	5	6
Панкреатит, псевдокисты ПЖ, n	4/12	0	0	0
Кровотечение, n	1/12	0	1/5	0
Несостоятельность анастомоза, n			1/5	
Инфекционные осложнения, n			1/5	1/6
Необходимость повторных	5/12	-	1/5	-

	Субтотальная панкреатэктомия	Дистальная резекция	Проксимальная резекция с формированием панкреатоюноанаст амоза	Энуклеация фокуса
оперативных вмешательств в связи с развитием осложнений, n				

В целом исходя из представленных данных можно говорить об относительно небольшом проценте ранних послеоперационных осложнений. Стоит отметить, что оперативное лечение проводилось пациентам на разных клинических базах и разными оперативными доступами, что затрудняет анализ.

3.6. Гистологические и иммуно-гистохимические исследования

Всем детям, перенесшим оперативное лечение на поджелудочной железе, проводилось гистологическое и ИГХ-исследование удаленной ткани. Диффузная форма была выявлена у 25 детей (42,4%), фокальная - у 31 ребенка (52,5%), а атипичная - у трех детей (5,1%). Некоторое преобладание фокальных форм над диффузными по результатам гистологического исследования отчасти обусловлены и отбором пациентов для проведения оперативного лечения, так как в случае предоперационной верификации диффузной формы предпочтительной является консервативная терапия.

Интраоперационная экспресс-биопсия была проведена 32 пациентам. В среднем количество биопсий за операцию составило 2. Во всех случаях результаты экспресс- гистологического исследования совпали с результатами окончательного гистологического исследования. При проведении лимитированных резекций (энуклеации фокуса, секторальная резекция) - в 4х случаях из 20 экспресс-биопсия не позволила точно определить границы очага и провести тотальное иссечение участка аденоматоза.

3.7. Отдаленные наблюдения

- Всего в группу отдаленных наблюдений включено: 153 пациента
- Медиана продолжительности наблюдений составила 15 мес [9-36], (1-186)
- Медиана возраста на момент последнего обследования - 2,85 лет [1,25-5] (0,125-16)

Пациенты из группы отдаленных наблюдений были распределены на 3 группы в зависимости от чувствительности к Диазоксиду. Ниже приведена информация о продолжительности наблюдений и применяемой на данный момент терапии (Таблица 55).

Таблица 55. Данные о продолжительности наблюдений и применяемой на данный момент терапии у пациентов, вошедших в группу отдаленных наблюдений (n=153)

	ДЗД чувствительные	ДЗД резистентные	ДЗД не применялся
n	94	47	12
Продолжительность наблюдений (мес) Me [Q1-Q3]	15 [7-36]	18,5 [11-38]	12 [6,5-47]
Возраст последнего обследования (г) Me [Q1-Q3]	2,9 [1,16-6]	2,3 [1,5-3,75]	3 [1,19-4,5]
Терапия на момент последнего визита			
Прогликем n, %	75/94 (79,8%)	-	-
Октреотид n, %	-	7/47 (14,9%)	1/12 (8,3%)

	ДЗД чувствительные	ДЗД резистентные	ДЗД не применялся
Диета n, %	2/94 (2,12%)	6/47 (12,7%)	3/12 (25%)
Ремиссия n, %	15/94 (15,9%)	-	1/12 (8,3%)
Хирургическое лечение			
Резекция фокуса n, %	-	17/47 (36,2%)	1/12 (8,3)
Панкреатэктомия n, %	-	17/47 (36,2%)	6/12 (50%)

3.7.1. Пациенты с ДЗД чувствительным течением ВГИ

Среди пациентов с Диазоксид чувствительным течением 94 вошли в группу отдаленных наблюдений. Продолжительность наблюдения составила в среднем 15 мес.

75 пациентов из данной группы на момент последнего обследования продолжают получать терапию Прогликемом. У 16 пациентов была диагностирована спонтанная ремиссия. Сюда вошли в том числе пациенты с синдромом Бэквита Видемана (n=4). Спонтанная ремиссия диагностировалась на основании пробы с голоданием на фоне полной отмены терапии в течении минимум 5 дней. На пробе оценивались показатели гликемии, кетонемии, инсулина. Ремиссия констатировалась в случае отсутствия на пробе гипогликемии при адекватном нарастании кетоновых тел в крови и тенденции к подавлению уровня инсулина. Основные характеристики пациентов со спонтанной ремиссией были приведены выше (Таблица 36).

Сравнительный анализ основных клинических показателей у детей с сохраняющейся в динамике потребности в терапии Прогликемом и детей, развивших спонтанную ремиссию выявил статистически значимые отличия в

эффективной дозе прогликема (в группе пациентов со спонтанной ремиссией она была значимо ниже) (

Рисунок 37). Достоверной разницы в возрасте манифестации ВГИ, а также скорости утилизации глюкозы нами получено не было (

Таблица 56).

Таблица 56. Сравнительный анализ пациентов с сохраняющейся потребностью в Прогликеме (группа А) и пациентов со спонтанной ремиссией (группа В).

	Группа А	Группа В	p
n	75	16	
Возраст манифестации ВГИ (сут) Me [Q1-Q3]	3 [1-60]	1 [1-30]	0,08
Эффективная доза Прогликема в старте терапии (мг/кг/сут) Ср±SD	7,6±2,97	6,05 ± 2,97	0,04
Скорость утилизации в/в вводимой глюкозы	9,8 [5,1-13,8]	9 [5,6-10,1]	0,81

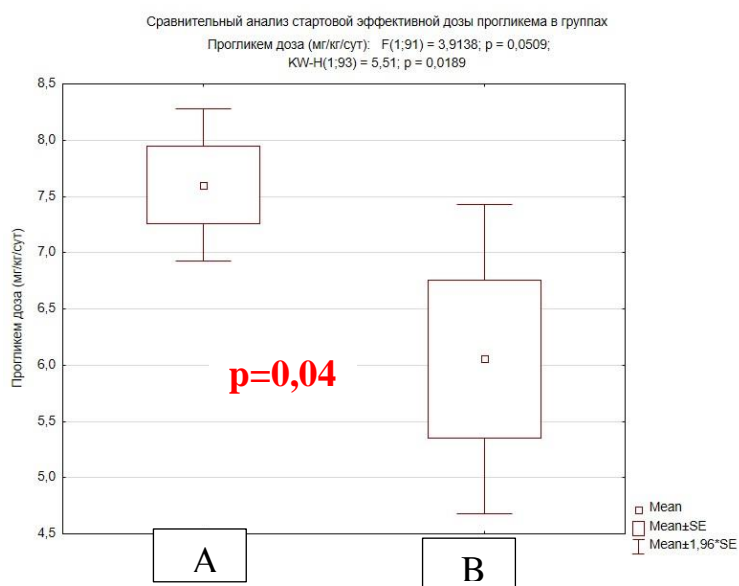


Рисунок 37. Эффективная стартовая доза Прогликема в группе пациентов с персистенцией ВГИ (А) и ремиссией (В).

Пациенты, продолжающие получать Прогликем (n=75)

Средняя продолжительность наблюдений за этой группой пациентов составила 24 мес [12-53,5] (1-186), а возраст на момент последнего обследования в среднем был 3,5 года [2-6,25] (0,5-16).

Анализ эффективной дозы выявил существенное ее снижение с возрастом, что теоретически может отражать как снижение интенсивности самого заболевания, так и снижение энергозатрат у детей старшего возраста (

Рисунок 38, Таблица 57).

Таблица 57. Сравнительный анализ эффективных доз в старте терапии и при отдаленных наблюдениях (n=75)

Эффективная доза в старте терапии (мг/кг/сут) $C_p \pm SD$	7,6±2,97	p=0,001
Эффективная доза на момент последнего обследования (мг/кг/сут) $C_p \pm SD$	6,37±2,89	

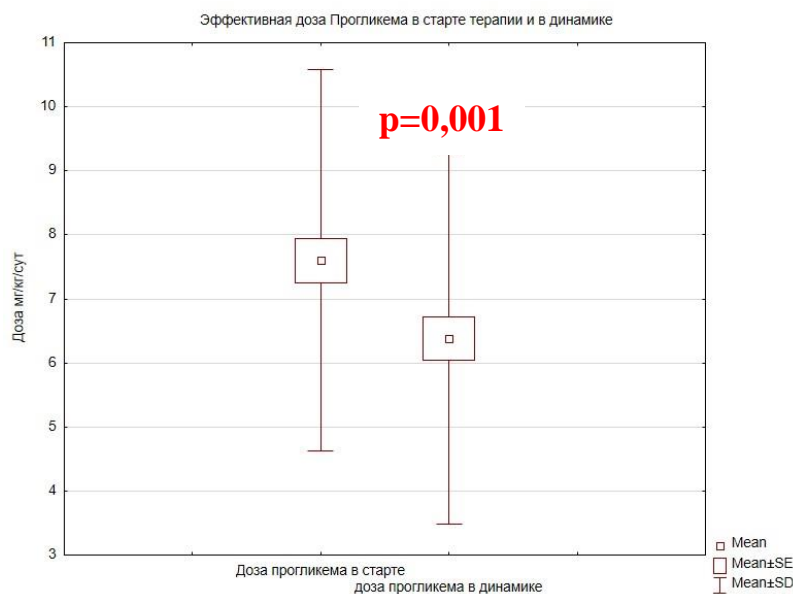


Рисунок 38. Сравнительный анализ эффективных доз в старте терапии и при отдаленных наблюдениях (n=75)

Диазоксид имеет ряд побочных эффектов, которые могут проявиться не сразу. Мы проанализировали спектр побочных эффектов от длительного применения Диазоксида у наших пациентов, включая тех, у кого отмечалась ремиссия, а также оценили факторы, влияющие на их возникновение и интенсивность. Наличие или отсутствие побочного эффекта оценивалось на момент последнего очередного визита (Таблица 58).

Таблица 58. Спектр побочных эффектов при длительном применении Диазоксида (n=85)

Побочное явление	n	%
Гипертрихоз	49/85	57,6
Отеки	44/85	51,7

Изменения внешности («грубые» черты лица)	38/85	44,7
Диспепсия (снижение аппетита, рвоты, анорексия)	24/85	28,3

Наиболее часто при длительном применении Диазоксидом нами было отмечено развитие гипертрихоза (у 57,6% пациентов), наличие отека (у 51,7%), а также изменения внешности (появление грубых черт лица). Последний симптом оценивался субъективно и потому его частота может быть поставлена под сомнение.

Был проведен сравнительный анализ доз и продолжительности приема Диазоксидом у пациентов с явлениями гипертрихоза и пациентов без данного побочного эффекта (Таблица 59).

Таблица 59. сравнительный анализ доз и продолжительности приема Диазоксидом у пациентов с явлениями гипертрихоза (группа 1) и пациентов без данного побочного эффекта (группа 2) (n=85)

	Группа 1	Группа 2	p
n	49	36	
м/ж	30/19	19/17	
Возраст начала терапии (мес), Ме [Q1-Q3]	6 [1,5-13,5]	7,25 [0,5-23]	0,96
Продолжительность терапии (мес), Ме [Q1-Q3]	15 [9-31]	19 [6-44,5]	0,64

Средняя продолжительность терапии до появления гипертрихоза (мес) Me [Q1-Q3]	4 [3-6]		
Доза прогликема в старте терапии (мг/кг/сут) Ср±SD	n=49 7,82±3,1	n=36 6,21±2,82	0,002
Доза прогликема на момент последнего осмотра (мг/кг/сут), Ср±SD	n=43 7,28±3,02	n=24 5,07±2,39	0,007

Полученные результаты продемонстрировали дозозависимый характер развития гипертрихоза: как стартовая доза (

Рисунок 39) так и доза в динамике (

Рисунок 40) была значимо выше у пациентов с явлениями гипертрихоза.

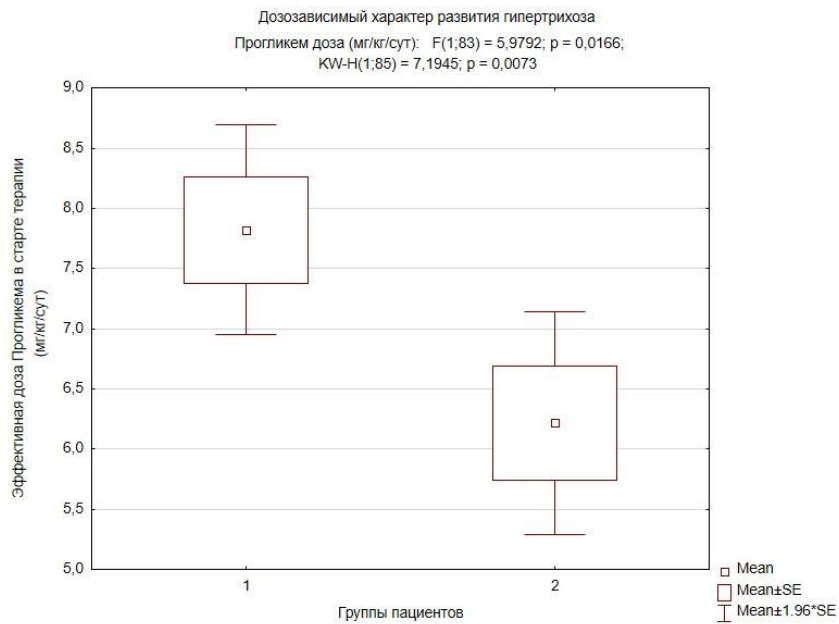


Рисунок 39. Сравнительный анализ стартовой эффективной дозы Диазоксиды у детей с явлениями гипертрихоза (гр 1) и без такового (гр 2)

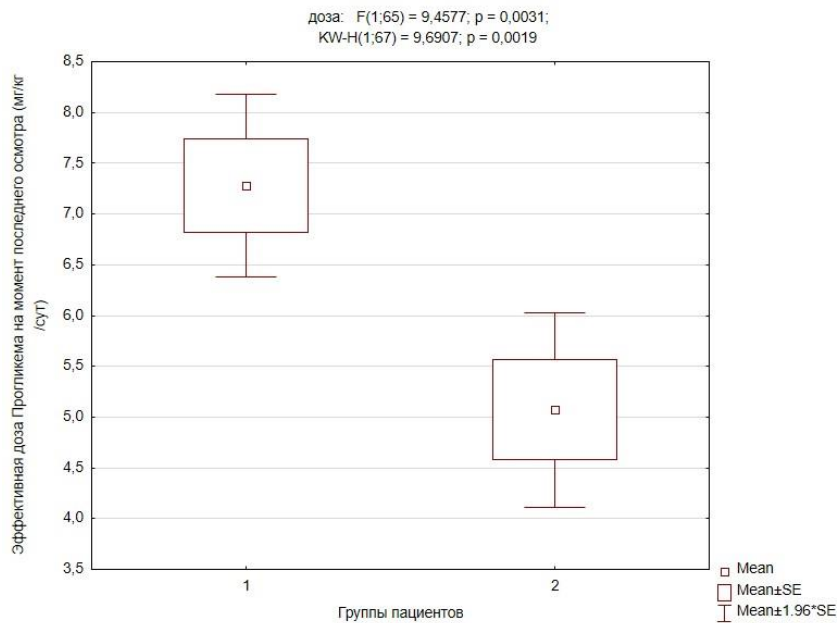


Рисунок 40. Сравнительный анализ эффективной дозы Диазоксиды на момент последнего осмотра у детей с явлениями гипертрихоза (гр 1) и без такового (гр 2)

Отечный синдром и потребность в диуретической терапии отмечались более чем у половины пациентов, длительно получающих терапию диазоксидом (Таблица 58).

Был проведен сравнительный анализ доз Диазоксида у пациентов с наличием отечного синдрома на момент последнего визита (Группа 1, n=44) и без такового (Группа 2, n=41), по результатам которого значимых различий выявлено не было (Таблица 60).

Таблица 60. Дозы Диазоксида у пациентов с наличием отеков (гр 1) и без явлений ретенции жидкости (гр 2).

	Группа 1	Группа 2	p
n	44	41	
Продолжительность наблюдений (мес)	10,5 [6-22,5]	29 [15-60]	0,000
Доза прогликема в старте терапии (мг/кг/сут) Ср±SD	n=44 7,2±2,7	n=41 7,07±3,4	0,64
Доза прогликема на момент последнего осмотра (мг/кг/сут) Ср±SD	n=31 7,11±2,69	n=36 5,94±3,16	0,05

Для оценки зависимости между возрастом и потребностью в диуретической терапии, были проанализированы данные 76 пациентов, наблюдавшихся в динамике. Явления отечности и соответственно потребность в диуретической терапии существенно снижалась с возрастом (

Рисунок 41).

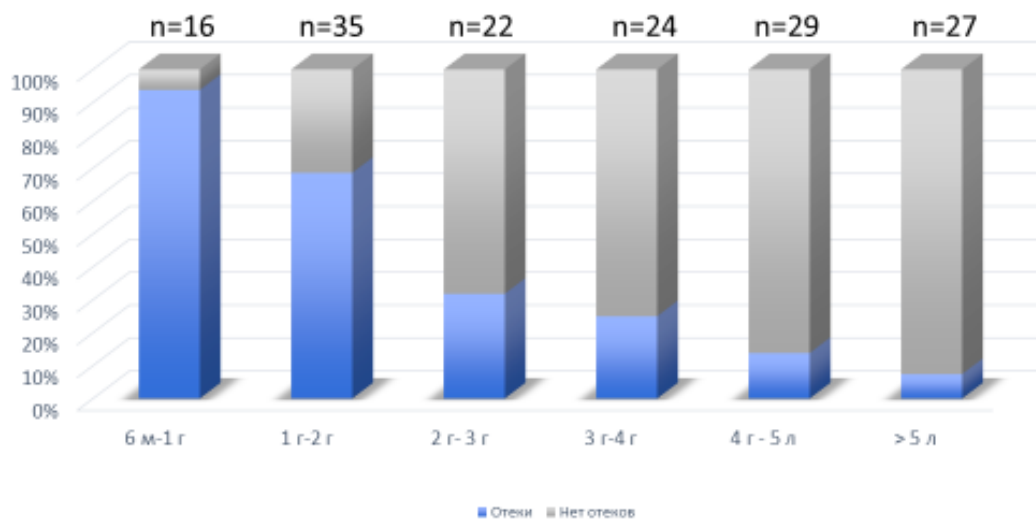


Рисунок 41. Явления отёчности у пациентов на фоне приема Диазоксид в разные возрастные периоды (n=76)

3.7.2. Пациенты с ДЗД резистентным течением и без данных о чувствительности к Диазоксиду.

Среди пациентов, исходно получавших октреотид (n=11), при динамическом наблюдении 8 (72,7%) сохраняют потребность в терапии, из них 4 переведены на аналоги пролонгированного действия. Двое детей компенсированы на фоне диетотерапии, у одного ребенка в 2 мес констатирована спонтанная ремиссия заболевания. Ниже приведены основные данные о динамическом наблюдении за пациентами, получающими терапию аналогами соматостатина (Таблица 61).

Таблица 61. Данные о пациентах, длительно получавших терапию аналогами соматостатина.

	n	Результат
Продолжительность наблюдения (мес)	11	12 [7-24] (2-91)

	n	Результат
Me [Q1-Q3] (min-max)		
Возраст на момент последнего обследования (г) Me [Q1-Q3] (min-max)	11	3,5 [2-5] (0,16-15)
Стартовая эффективная доза октреотида (мкг/кг/сут) Ср±SD	11	8,77±3,9
Эффективная доза октреотида на момент последнего обследования (мкг/кг/сут) Ср±SD	4	8,225±4,82
Эффективная доза ланреотида на момент последнего обследования (мг/мес) Ср±SD	4	44,16±18,3

Были проанализированы побочные эффекты применения аналогов Соматостатина. В анализ были включены 11 пациентов, длительно получающих терапию Октреотидом. По результатам анализа наиболее часто отмечались явления диспепсии. Значимой задержки роста у обследованных пациентов выявлено не было, однако, стоит отметить, что на момент последнего визита, скорость роста в среднем составила минус 1 SD (

Таблица 62).

Таблица 62. Спектр побочных эффектов длительной терапии Октреотидом (n=11)

Продолжительность терапии Октреотидом (мес) Me [Q1-Q3]	23 [12-26]
Доза октреотида (мкг/кг/сут) Cp±SD	8,32±3,84
SDS роста на момент последнего осмотра Me [Q1-Q3]	0,11 [-0,86 - +0,77]
SDS скорости роста на момент последнего осмотра Me [Q1-Q3]	-1 [-1,35 - +0,25]
Задержка роста (SDS роста менее 2)	0
Диспепсия	6 (54,5%)
Стеаторрея	4 (36,3%)
Желчекаменная болезнь	1
Холестаз	0

В ходе динамического наблюдения 6 пациентов были переведены на терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия (Соматулин Аутожелъ). В трех случаях до начала лечения Соматулином было проведено оперативное лечение (резекция 95% поджелудочной железы у 1 ребенка, резекция 80% поджелудочной железы у 2х детей).

Стартовая доза Соматулина у всех пациентов, независимо от исходной дозы октреотида, возраста и веса, составила 30 мг/мес. Дальнейшая коррекция проводилась по результатам гликемического профиля, проведения контрольных гормональных тестов. Основные характеристики пациентов, получающих терапию

аналогами Соматостатина пролонгированного действия приведены ниже в таблице (Таблица 63).

Таблица 63. Основные характеристики пациентов, получающих терапию аналогами Соматостатина пролонгированного действия (n=6)

Возраст на момент начала терапии Соматулином (мес) Me [Q1-Q3] (минимум – максимум)	9,5 [5-16] (4-54)
Доза октреотида на момент перевода на соматулин, мкг/кг/сут. Ср±SD	8,78±4,52
Эффективная доза Соматулина, мг/мес Ср±SD, (минимум – максимум)	50±12,24 (30-60)
Эффективная доза Соматулина, мг/кг/мес Ср±SD (минимум – максимум)	3,92±1,1 (1,8-5,0)
Продолжительность терапии соматулином (мес) Me [Q1-Q3] (минимум – максимум)	13 [6-18] (2-24)
SDS роста до терапии соматулином Me [Q1-Q3]	0,8 [0,16-2,05]
SDS роста на фоне терапии соматулином Me [Q1-Q3]	0,13 [-1,25 - +0,77]
SDS ИФР1 на фоне терапии Соматулином Me [Q1-Q3]	0,1 [-0,7 - +1,1]

При сравнении SDS роста у пациентов до начала терапии соматулином и на фоне его применения значимой статистической разницы выявлено не было ($p=0,34$)

Рисунок 42)

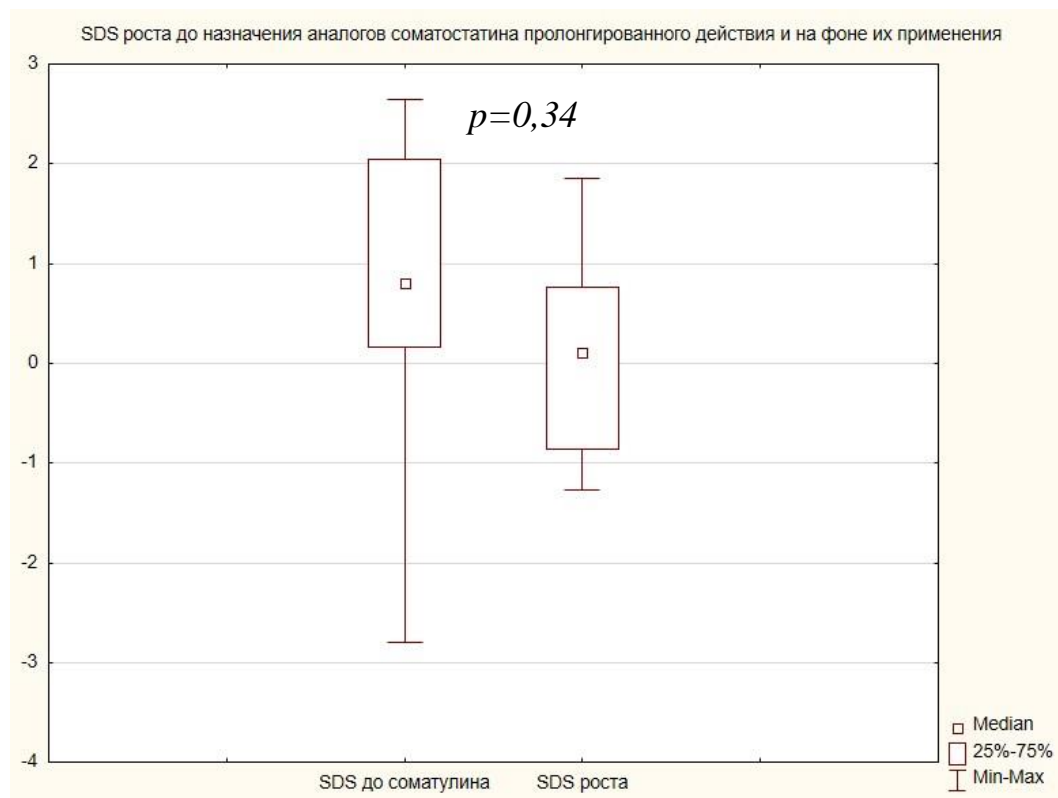


Рисунок 42. Сравнительный анализ SDS роста у пациентов до начала терапии и на фоне терапии Соматулином (n=6)

3.7.3. Результаты отдаленных наблюдений за пациентами, перенесшими хирургическое лечение по поводу ВГИ.

Всего хирургическое лечение было проведено 59 пациентам (27,4%). Из них в группу отдаленных наблюдений включен 41 ребенок: из них у 24 была проведена субтотальная панкреатэктомия (75-98%), у 17 выполнена частичная резекция поджелудочной железы по поводу фокальной формы ВГИ. Медиана

продолжительности наблюдений за пациентами после хирургического лечения составила 17 мес [Q1-Q3 11-48] (мин 2 – макс 130), медиана возраста на момент последнего визита - 1,87 лет [Q1-Q3 1,25-3,5] (мин 0,4 – макс 11). Исходы операций приведены ниже в таблице (Таблица 64).

Таблица 64. Результаты оперативного лечения (n=41)

	Субтотальная панкреатэктомия	Частичная резекция при фокальной форме
n	24	17
Продолжительность наблюдения (мес), Me [Q1-Q3] (min-max)	29,5 [11,5-59] (2-130)	15 [9-33] (4-70)
Возраст на момент последнего обследования (г), Me [Q1-Q3] (min-max)	2,45 [1,19-5] (0,4-11)	1,75 [1,25-3,0] (0,75-4,58)
Персистенция гипогликемического синдрома, n (%)	9 (37,5%)	-
Потребность в инсулиностатической терапии, n (%)	4 (16,6%)	-
Сахарный диабет, потребность в инсулинотерапии, n (%)	11 (45,83%)	-
Не нуждаются в медикаментозной терапии/ диетотерапии, n (%)	4 (16,6%)	17 (100%)
Экзокринная недостаточность, n (%)	24 (100%)	3 (17,65%)

После проведения субтотальных панкреатэктомий в 45,8% отмечалось развитие сахарного диабета (медиана продолжительности наблюдений составила 13 мес), в 37,5% случаев сохранялись рецидивирующие гипогликемии (медиана продолжительности наблюдений 35 мес) (

). Среди пациентов с персистенцией гипогликемического синдрома после операции 4 ребенка находятся на диетотерапии (дробное кормление), 4 получают аналоги соматостатина, у 1 ребенка отмечается компенсация углеводного обмена на фоне приема Прогликама (ребенок с мутацией в *GSK*).

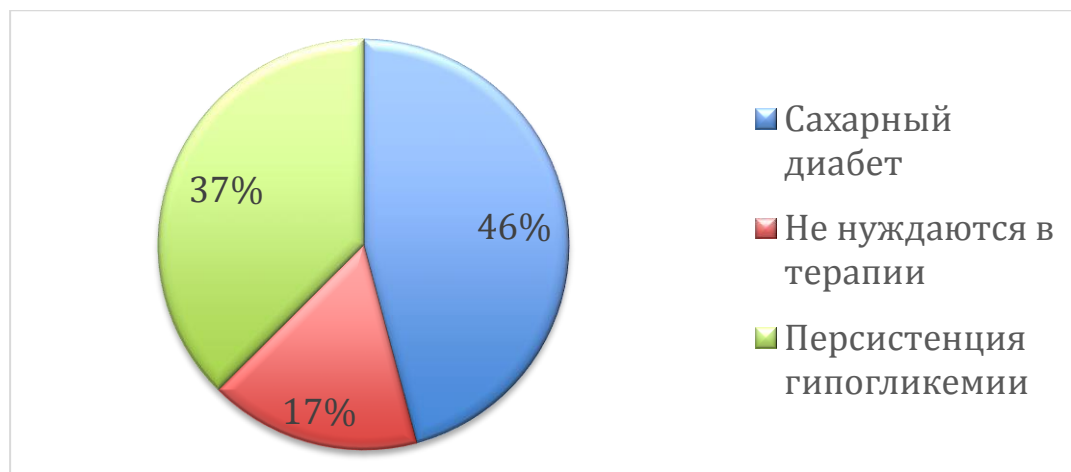


Рисунок 43. Исходы субтотальной панкреатэктомии (n=24)

У пациентов, перенесших частичные резекции поджелудочной железы по поводу фокальных форм ВГИ, рецидивов гипогликемий или развития инсулиновой недостаточности на момент последнего очередного обследования не выявлено. У 3 детей, кому проводилась резекция головки поджелудочной железы с последующим формированием панкреатоеюноанастомоза, отмечены явления экзокринной недостаточности, и они нуждаются в ферментотерапии.

3.8. Неврологические осложнения

В ходе отдаленных наблюдений всем детям проводилось комплексное неврологическое обследование, включавшее в себя осмотр невролога с оценкой степени психо-моторного и речевого развития (n=153), ЭЭГ (n=140), МРТ головного мозга (n=84), осмотр офтальмолога (n=153).

Дополнительно 44 детям из данной группы было проведено детализированная оценка степени развития по стандартизированным шкалам (БэйлиIII для детей младше 2х лет, ДРПШ для детей старше 2х лет).

Для анализа данных были взяты результаты, полученные при последнем очередном осмотре невролога (Медиана возраста на момент последней консультации составила 2,85 лет [1,25-5], min-max 0,125-16).

Задержка психомоторного развития разной степени тяжести отмечалась у 78 из 153 пациентов (50,9%), наличие эпилепсии у 39 пациентов (25,4%), явления оптической нейропатии у 39 детей (25,4%), формирование синдрома ДЦП у 21 ребенка (13,7%), микроцефалия - 47 пациентов (30,7%). (Рисунок 44)



Рисунок 44. Неврологические осложнения у пациентов с ВГИ (n=153)

По степени неврологического дефицита дети с задержкой развития были разделены на 3 группы:

1. легкая степень задержки: при возрасте обследования старше 3х лет - обучаются по массовой программе, но имеют сложности в обучении и/или синдром гиперактивности и/или показатели развития по шкале Бэйли ниже среднего; при возрасте обследования младше 3х лет – имеют темповую задержку развития и/или показатели развития по шкале Бэйли ниже среднего; при наличии эпилепсии – компенсированы медикаментозно, не имеют ДЦП.
2. средней степени тяжести: обучаются в коррекционной школе и/или имеют низкие показатели по шкале Бэйли и/или имеют более 1 составляющего (эпилепсию, ДЦП или нарушение зрения);
3. тяжелая степень: имеют 2 и более составляющих и низкие показатели по шкале Бэйли, если исследование проводилось

Основные показатели групп пациентов с задержкой развития при распределении по степени тяжести неврологического дефицита приведены ниже (Таблица 65).

Таблица 65. Характеристики пациентов с задержкой развития при распределении по степени тяжести неврологического дефицита (n=78)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
n	33	20	25
Возраст на момент последнего обследования (г) Me [25-75%] (Min-max)	2,45 [1,5-5] (0,25-11)	4 [1,4-6] (0,75-15)	3 [1,5-4,9] (0,5-9)
Продолжительность наблюдения (мес) Me [25-75%] (Min-max)	18,5 [8-47] 2-130	24 [12-53] 9-186	22 [10-48] 3-96
Эпилепсия, n	4/33	11/20	24/25
Синдром ДЦП, n	-	6/20	15/25
Оптическая нейропатия, n	3/33	20/20	22/25

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Микроцефалия, n	12/33	10/20	20/25

Результаты МРТ головного мозга.

МРТ головного мозга было проведено 84 детям, в 15 случаях МР- исследования выполнены более одного раза. Для анализа результатов взяты данные последних МР-исследований. Медиана возраста на момент последнего исследования составила 9,5 мес [5-20]. Чаще всего выявлялись атрофические изменения в затылочной коре больших полушарий, теменно-затылочных долях, а также явления перивентрикулярного глиоза (Таблица 66).

Таблица 66. Результаты МРТ головного мозга у детей с ВГИ (n=84)

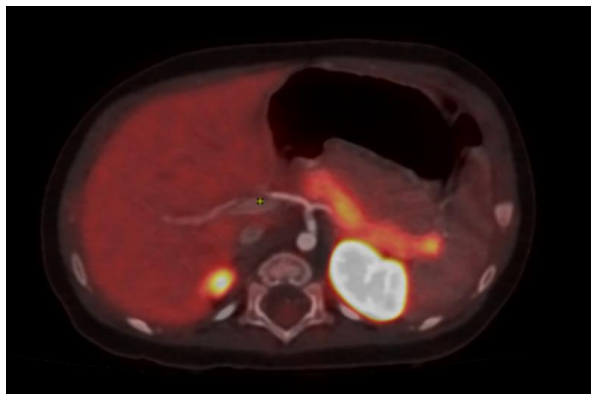
	n	%
Атрофические изменения затылочной коры	20	23,8%
Атрофические изменения в затылочно-теменных областях	18	21,4%
Генерализованная атрофия	16	19%
Очаги глиоза	18	21,4%
Гидроцефалия	9	10,7%
Возрастная норма	17	20,2%

Ниже представлены краткие описания нескольких пациентов из обследованной группы с примерами МР-изменений, характерных для нейрогликопенического поражения головного мозга.

Клинический случай 1.

Девочка от здоровых родителей, 1 беременности, 1х самостоятельных родов на 35 неделе. При рождении вес 2630 г, рост 51 см, Апгар 7/8. Ухудшение состояния на 3 сутки жизни, отмечалось угнетение сознания, вялость, тремор. Была переведена в реанимационное отделение, где выявлена гипогликемия 0,8 ммоль/л, начата инфузионная терапия раствором глюкозы 9 мг/кг/мин, несмотря на что ежедневно отмечались эпизоды субклинической гипогликемии минимально до 1,9 ммоль/л. Диагноз ВГИ был установлен в возрасте 1 месяца, тогда же начато лечение Октреотидом в стартовой дозе 5 мкг/кг/сут с последующим повышением до 8 мкг/кг/сут. На фоне лечения некоторая положительная динамика, в связи с чем инфузия глюкозы была прекращена. Несмотря на эпизоды гипогликемий, инфузия не возобновлялась.

Поступила в НМИЦ Эндокринологии в возрасте двух месяцев. При поступлении на фоне терапии октреотидом (8 мкг/кг/сут) через 2,5 часа после еды зафиксирована гипокетотическая гипогликемия 1,4 ммоль/л, при этом в гормональном профиле сохранялось высокое содержание уровня инсулина (14 мкЕд/мл). На основании полученных результатов была констатирована персистенция органического гиперинсулинизма и отсутствие медикаментозной компенсации. Ребенку была возобновлена инфузионная терапия, скорость утилизации в/в вводимой глюкозы до достижения стойкой эугликемии составила 5,7 мг/кг/мин. В стационаре проводилась попытка подбора инсулиностатической терапии. На фоне применения максимальных терапевтических доз Диазоксид и Октреотида эффекта достигнуто не было. По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки была выявлена компаундная гетерозиготная мутация L225delinsLTKX/W1338X в гене AVSS8. В возрасте 4 месяцев проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА, по результатам которой диагностирована диффузная форма заболевания (**Рисунок 45**).



Отмечается диффузный захват изотопа тканью поджелудочной железы. Панкреатический индекс зон максимального захвата в теле составляет 1,4, в хвосте - 1,34.

Рисунок 45. Клинический случай 1. ПЭТ/КТ с 18FДОФА.

В 5 месяцев ребенку было проведено оперативное лечение - дистальная резекция 80% поджелудочной железы. В послеоперационном периоде сохранялись гипогликемии и потребность во в/в инфузии глюкозы, в связи с чем была возобновлена терапия октреотидом с последующим переводом на Ланреотид (Соматулин аутожель 45 мг 1 раз в мес). МРТ головного мозга выполнено в 5 мес – отмечаются явления субатрофии затылочных областей коры больших полушарий и вентрикуломегалия (**Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.**).

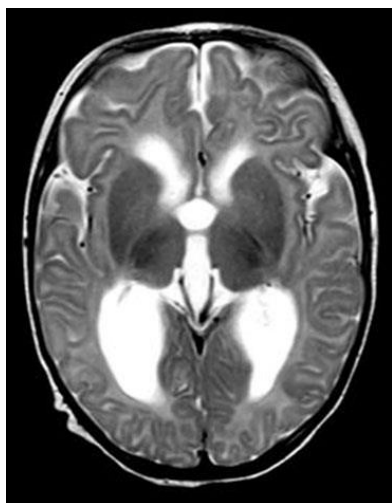


Рисунок 46. МРТ головного мозга пациента 1 в возрасте 5 мес.

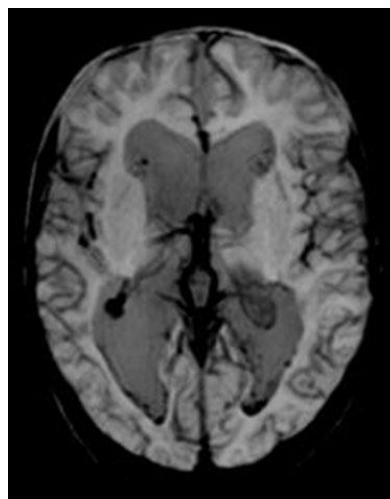


Рисунок 47. МРТ головного мозга пациентки 1 в возрасте 5 месяцев.

На момент последнего обследования ребенку 1 г. Получает терапию Соматулином 60 мг/мес. Сохраняется субкомпенсация углеводного обмена

(гипогликемии несколько раз в месяц, минимально до 2,8 ммоль/л). При осмотре рост 74 см, SDS -0,25, скорость роста 22,9 см/год, SDS 1,63, вес 9 кг, SDS ИМТ - 0,83, окружность головы 42 см, SDS -2,52. Жалоб на диспепсию не предъявляет. При офтальмологическом осмотре – явлений АЗН не отмечено. Выявлено альтернирующее сходящееся косоглазие. При осмотре невролога – микроцефалия, задержка психомоторного развития, 15 центиль по шкале Бэйли. При проведении ЭЭГ дневного сна – данных за эпилептиформность нет, ритм не нарушен.

Клинический случай 2.

Мальчик от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии, гипоксии плода. Роды срочные на 41 неделе. При рождении 3820 г, 54 см, по Апгар 7/8 баллов. На первые сутки жизни апноэ, судорожный синдром, гипогликемия 1,1 ммоль/л. Начата инфузия глюкозы (скорость утилизации до 12 мг/кг/мин), переведен на ИВЛ (потребность в вентиляции до 5 суток жизни). В возрасте 3х недель на основании лабораторных обследований установлен диагноз ВГИ (на фоне гликемии 1,0 ммоль/л уровень ИРИ 9,4 мкЕд/мл). Позже диагноз был подтвержден молекулярно-генетически (выявлена гетерозиготная сплайсинг мутация с.3992-9G> А в гене АВВС8, идентичная мутация выявлена у клинически здорового отца ребенка). В возрасте 1 месяца начата терапия Диазоксидом без эффекта, в связи с чем переведен на терапию Октреотидом в дозе 32 мкг/кг/сут с частичным эффектом. Впервые консультирован в НМИЦ Эндокринологии в возрасте 1 года с жалобами на рецидивирующие гипогликемии (ежедневно до 2,2-2,5 ммоль/л), протекающие с минимальной симптоматикой. При обращении получает Октреотид 23 мкг/кг/сут. При осмотре рост 81 см (SDS 0,59), вес 10 кг, ИМТ 15,2 (SDS -1,78). Грубая задержка моторного развития (не сидит, не стоит, с трудом переворачивается), речевое развитие по возрасту. При офтальмологическом осмотре расходящееся косоглазие, правосторонняя латеральная гемианопсия. По данным ЭЭГ –

эпиактивности нет. На МРТ головного мозга обширная лептоменингеальная кистовидная полость, заполненная ликвором и сформировавшаяся на месте атрофированной затылочной доли и прилежащих отделов теменной доли слева, умеренная вентрикуломегалия (Рисунок 48, Рисунок 49).

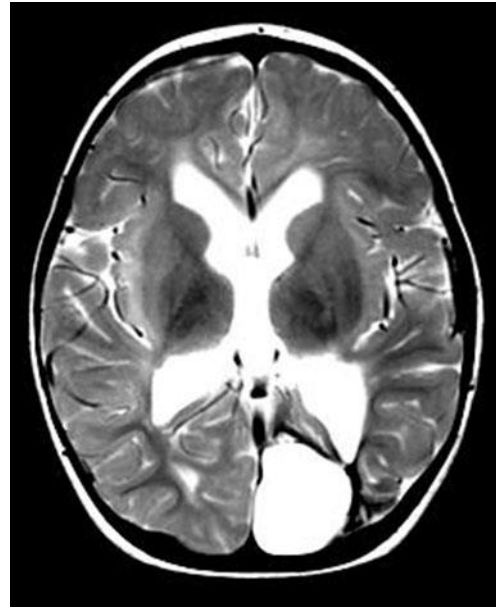
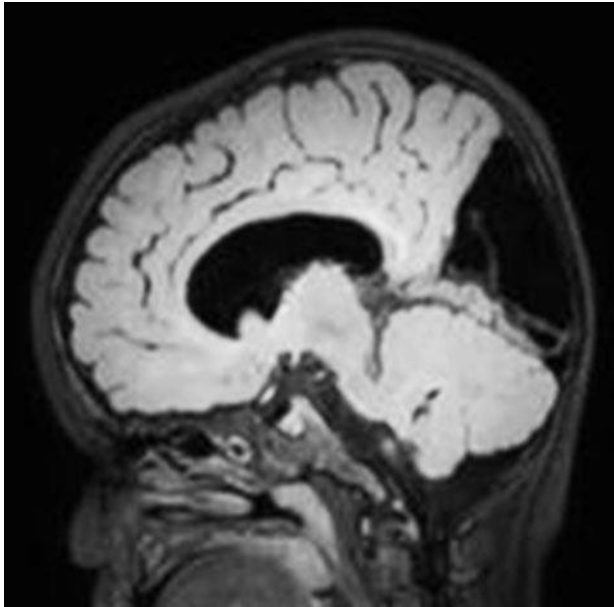
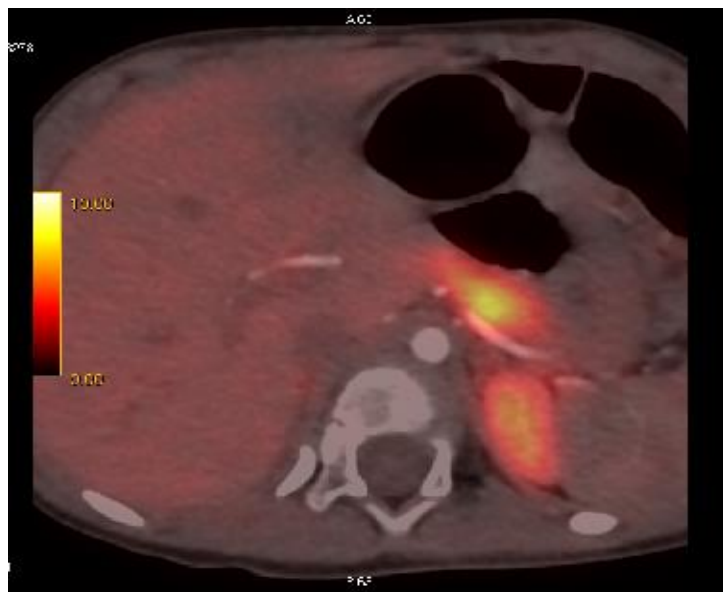


Рисунок 48. Клинический случай 2. T1 взвешенный парасагиттальный срез *Рисунок 49. Клинический случай 2. T2-взвешенное аксиальное изображение слева.*

Учитывая результаты генетического обследования у ребенка, была заподозрена фокальная форма заболевания, которая подтвердилась результатами ПЭТ/КТ с 18FДОФА (выявлен фокус на границе тела и хвоста поджелудочной железы) (Рисунок 50).



Отмечается локальный гиперзахват изотопа в каудальной области поджелудочной железы (ПИ 1,52).

Рисунок 50. Клинический случай 2. ПЭТ/КТ с 18FДОФА

В возрасте 1 г 5 мес мальчик был прооперирован (лимитированная резекция участка поджелудочной железы), гистологически – фокальный аденоматоз. В послеоперационном периоде стойкая эугликемия, в терапии не нуждается.

Клинический случай 3

Мальчик от здоровых неродственных родителей, четвертых родов. Родился в срок с весом 3400 г, ростом 50 см, по Апгар 8/9 баллов. Неонатальный период протекал спокойно. До 3х месяцев, со слов мамы, отмечался повышенный аппетит, развивался по возрасту. В 3 мес впервые судорожный приступ, потеря сознания, выявлена гипогликемия 1,0 ммоль/л. Ребенок был госпитализирован по месту жительства, где выявлены персистирующие гипогликемии до 0,8 ммоль/л. Инфузионная терапия растворами глюкозы проводилась нерегулярно, только в случае появления симптомов, получал преднизолон. В 4 мес впервые консультирован эндокринологом, диагностирован ВГИ (на фоне гипогликемии 2,4 ммоль/л инсулин 55 мкЕд/мл). В 5 мес начата терапия Октреотидом, на фоне чего отмечена положительная динамика. По ЭЭГ признаки эпилепсии, к терапии добавлены антиконвульсанты. В течение нескольких недель сохранялась эугликемия, однако потом вновь рецидив гипогликемических состояний,

сопровождавшихся судорогами. При попытке увеличения дозы Октреотида эффекта достигнута не было.

В 1.5 года впервые обследован в НМИЦ Эндокринологии. При поступлении рецидивирующие гиперинсулинемические гипогликемии. Констатирована резистентность к Октреотиду, явления тахифилаксии. Была начата терапия Прогликемом с хорошим эффектом. По результатам молекулярно-генетического исследования мутация в генах, ответственных за развития ВГИ не выявлено. Осмотрен неврологом – Симптоматическая эпилепсия, инфантильные спазмы, органическое поражение ЦНС, гипотонически-астатический синдром, грубая задержка ПМР. Осмотрен офтальмологом: OU АЗН, Амавроз. По данным ЭЭГ выявлена диффузная и фокальная эпи-активность. По МРТ головного мозга: глиозно-атрофические изменения теменной, затылочной и височной долей справа. **(Ошибка! Источник ссылки не найден.)**

Последнее очередное обследование в возрасте 2,5 лет. На фоне приема Прогликема медикаментозная компенсация. При проведении обследования по Бэйли – менее 5 центили, что соответствует грубой задержке ПМР. При офтальмологическом осмотре двусторонняя потеря зрения, реакции на свет нет. Также отмечается фармакорезистентная эпилепсия.

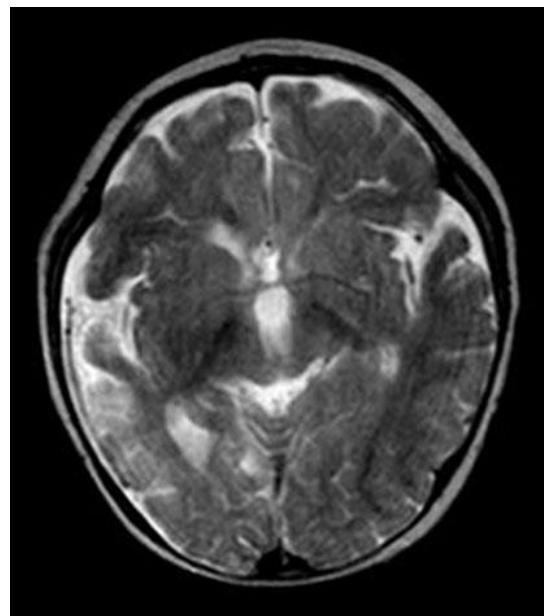


Рисунок 51 - Клинический случай 3. МРТ головного мозга пациента в возрасте 1 года

Клинический случай 4.

Мальчик от здоровых неродственных родителей, 1х оперативных родов на 38 неделе. При рождении: вес 3940 г, рост 56 см, окружность головы 37, по Апгар 8/9.

Ухудшение состояния на третьи сутки жизни в виде угнетения сознания, судорог. Был переведен в реанимационное отделение, где проводилась терапия антиконвульсантами, антибиотиками, глюкокортикоидами без эффекта. Гипогликемия выявлена лишь на седьмые сутки жизни. Начата инфузионная терапия раствором глюкозы, на фоне чего сохранялись эпизоды гипогликемии. В возрасте 20 дней переведен в эндокринологическое отделение, где на фоне гипогликемии зафиксированы высокие показатели инсулина (28,2 мкЕд/мл) Был диагностирован врожденный гиперинсулинизм, начата терапия Октреотидом в дозе 8,2 мкг/кг/сут, отменена инфузия глюкозы. На этом фоне сохранялись рецидивирующие гипогликемии, сопровождавшиеся судорогами. В 4,5 мес октреотид отменен, длительно находился на дробном режиме питания с добавлением кукурузного крахмала. Гипогликемии персистировали. Отмечался нарастающий дефицит психомоторного развития, прогрессирующий набор избыточной массы тела.

В возрасте 1 года 4 мес впервые консультирован в НМИЦ Эндокринологии. При осмотре **рост 89 см (SDS 3,5), вес 23 кг, SDS ИМТ 5,21**, окружность головы 47 см, SDS -2,8, микроцефалия, башенная форма черепа. БР закрыт. Отмечается грубая задержка психомоторного развития: ребенок не сидит, голову не держит, взгляд не фокусирует. Проводилась попытка терапии Прогликемом без эффекта. При возобновлении терапии Октреотидом в режиме непрерывной подкожной инфузии положительная динамика, однако, сохранялись редкие эпизоды гипогликемии (2,7-2,9 ммоль/л). По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена компаундная гетерозиготная мутация F1388delTTC/Q1133R в гене *ABCC8*. При осмотре офтальмолога – OU: АЗН, отсутствие светоощущения. По данным МРТ головного мозга – генерализованная субатрофия корковых и подкорковых структур (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**). При проведении ЭЭГ – фокальная эпилепсия. По результатам теста БэйлиIII моторное и психическое развитие ниже 5 центили. Ребенок был направлен на ПЭТ/КТ с 18ФДОФА, по результатам которой верифицирована диффузная

форма заболевания. В возрасте 1 г 8 мес в связи с рецидивирующими гипогликемиями проведена субтотальная панкреатэктомия. В послеоперационном периоде сохранялись эпизоды гипогликемии, в связи с чем получает терапию октреотидом.

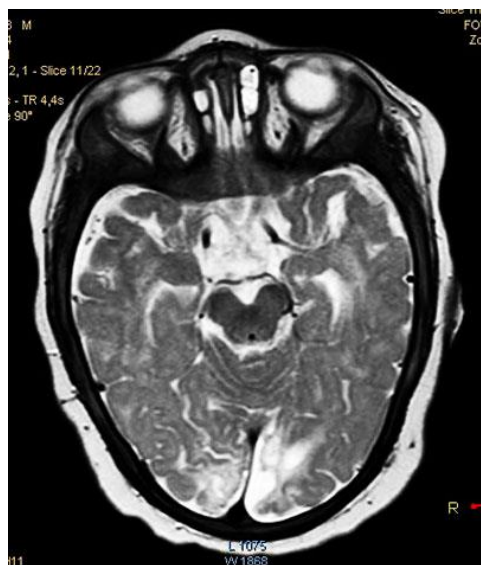


Рисунок 52 - Клинический случай 4. МРТ головного мозга у ребенка 1 г 4 мес. Т-2 взвешенное изображение, на котором видна выраженная атрофия коры обеих затылочных долей (больше слева).

3.8.1. Анализ факторов риска неврологических осложнений у пациентов с ВГИ.

С целью выявить основные факторы риска развития неврологических осложнений, были проанализированы основные анамнестические и клинические характеристики пациентов с задержкой развития (n=78) и без таковой (n=75) (Таблица 67). Возраст на момент последнего неврологического обследования значимо в группах не отличался.

Таблица 67. Сравнительный анализ основных анамнестических и клинических характеристик у пациентов с задержкой развития и с нормальным психомоторным развитием.

	Дети с задержкой развития n=78	Дети без отставания в развитии n=75	p
м/ж	43/35	34/41	
Возраст на момент последнего обследования (г), Me [Q1-Q3] (min-max)	2,95 [1,4-5] (0,25-15)	2,67 [1,08-5] (0,12-16)	0,57
Перинатальный стресс, n (%)	18/78 (23,07%)	17/75 (22,6%)	0,87
Возраст манифестации (мес), Me [Q1-Q3] (min-max)	0,06 [0,03-2] (0,03-17)	0,16 [0,03-6,0] (0,03-28)	0,018
Неонатальная манифестация, n (%)	54 (69,2%)	38 (50%)	0,015
ДЗД резистентное течение; n	30/70	17/71	0,01
Минимальный зафиксированный уровень гликемии (ммоль/л) Ср±SD	1,17±0,5	1,26±0,5	0,25
Судорожный синдром в манифестации заболевания, n (%)	61 (78,2%)	46 (61%)	0,02
Гипогликемическая кома в анамнезе, n (%)	14 (17,9%)	1 (1,33%)	0,0006
Апноэ с потребностью в ИВЛ в манифестации заболевания, n (%)	24 (30,7%)	6 (8%)	0,0004

По результатам проведенного анализа было выявлено, что факторами, негативно влияющими на развитие неврологических осложнений, являются ранняя манифестация ВГИ и наличие симптоматической гипогликемии в дебюте заболевания (судороги, кома, апноэ) (Таблица 67).

Учитывая тот факт, что неонатальная манифестация является независимым фактором, влияющим на развитие неврологических осложнений, мы проанализировали потенциальные факторы риска у пациентов с дебютом ВГИ в первые дни жизни (n=92). По результатам анализа была выявлена значимая разница в возрасте начала терапии ВГИ (чем позже, тем выше риск неврологического дефицита) (

Рисунок 53). Возраст постановки диагноза в группе без осложнений был ниже, однако, статистически не отличался (Таблица 68)

Таблица 68. Основные анамнестические характеристики пациентов с задержкой развития и без таковой при неонатальном дебюте ВГИ.

	Дети с задержкой развития n=54	Дети без отставания в развитии n=38	p
Возраст на момент последнего обследования (г), Me [Q1-Q3] (min-max)	2,45 [1,25-5] (0,25-15)	1,08 [0,66-2,9] (0,125-7)	0,57
Перинатальный стресс, n (%)	18 (23,07%)	17 (22,6%)	0,87
Возраст постановки диагноза ВГИ (мес), Me [Q1-Q3]	0,85 [0,5-2]	0,5 [0,25-1]	0,06
Возраст начала специфической терапии (мес), Me [Q1-Q3]	1,5 [0,7-4]	0,75 [0,4-1]	0,01



Рисунок 53. Возраст начала специфической терапии у пациентов с задержкой ПМР (гр 1) и с нормальным развитием (гр 2)

При анализе основных анамнестических, клинических и генетических характеристик пациентов с различной степенью неврологического дефицита было отмечено, что в группе с тяжелой степенью задержки развития (гр 3) существенно чаще регистрировались симптоматические гипогликемии в анамнезе (

Рисунок

54)



Рисунок 54. Частота симптомов гипогликемии в дебюте заболевания у пациентов с умеренными (гр1), выраженными (гр 2) и грубыми (гр 3) неврологическими осложнениями.

При анализе генетических форм ВГИ у пациентов с разной степенью неврологических отклонений, существенной разницы по группам нами выявлено не было (

Рисунок 55)

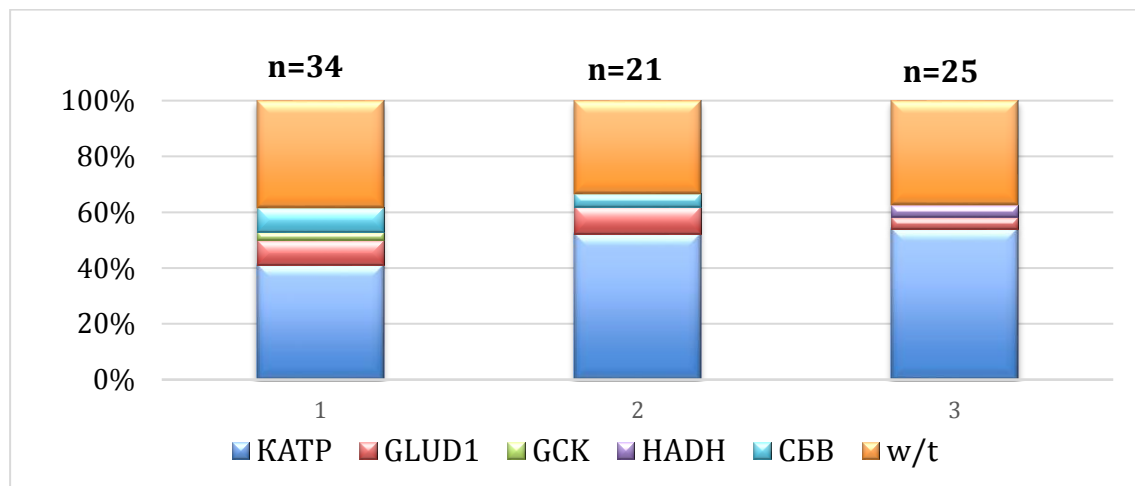


Рисунок 55. Результаты генетического обследования у пациентов с умеренными (гр1), выраженными (гр 2) и грубыми (гр 3) неврологическими осложнениями.

3.9. Дифференциальная диагностика ВГИ.

Как уже было сказано ранее, ВГИ является наиболее частой причиной гиперинсулинемических гипогликемий у детей. В структуре обследованных нами больных с ГГ, ВГИ был диагностирован в 90% случаев. Среди других причин были отмечены инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы (7,5%), ятрогенные недиабетические ГГ (1,7%), постпрандиальные ГГ (0,4%) и синдром аутоиммунитета к инсулину (0,4%) (**Рисунок 56**).

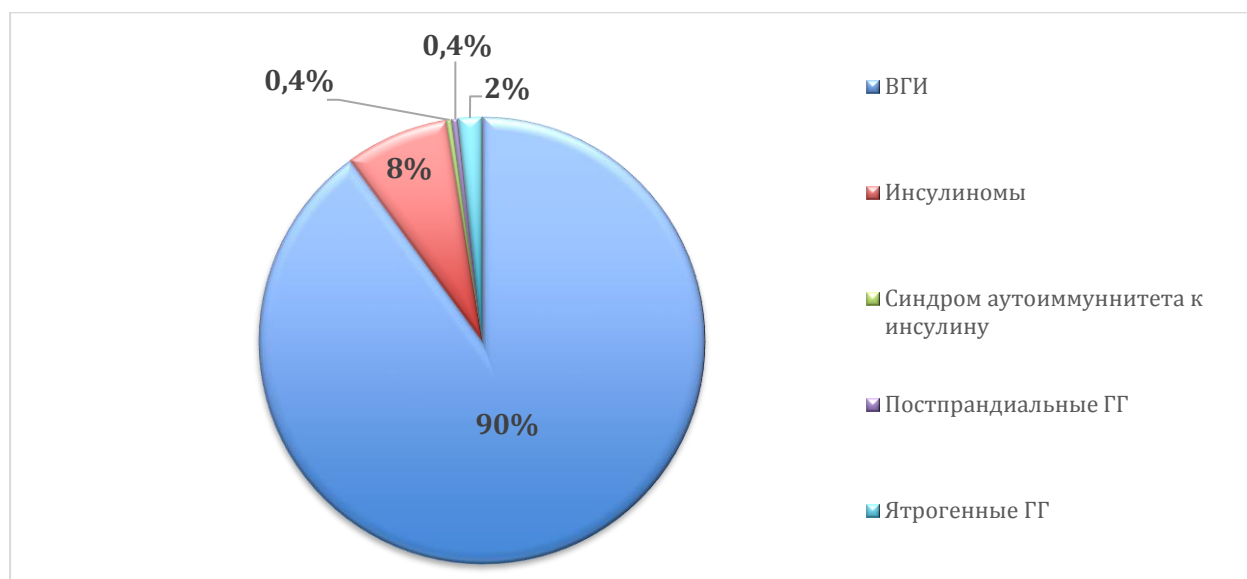


Рисунок 56. Причины ГГ у детей.

С целью выявить основные признаки дифференциальной диагностики различных форм ГГ у детей, ниже приведены результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с другими причинами ГГ.

3.9.1. Пациенты с инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы.

Всего было выявлено 18 пациентов с инсулиномами, диагностированными в детском возрасте (до 18 лет). Стоит отметить, что пять из них составили ретроспективную группу, т.е. диагноз им был установлен до 2008 года. Самому старшему пациенту на момент включения в исследование было 22 года, диагноз у него был установлен в возрасте 10 лет. Таким образом, общий период набора пациентов составил 20 лет. Данные наблюдения подчеркивают исключительную редкость инсулином у детей.

При анализе **анамнестических данных** было выявлено, что медиана возраста манифестации заболевания составила 10 лет (5-16), тогда как медиана возраста постановки диагноза 11 лет (8-16). У 12 пациентов (66,6%) в дебюте заболевания отмечался судорожный синдром, 11 из них в течение 6-18 мес

наблюдались с диагнозом Эпилепсия и получали противосудорожную терапию. У 7 детей первыми жалобами была вялость, сонливость, заторможенность. Дети засыпали на уроках, во время еды и на прогулке. У 10 пациентов отмечался повышенный аппетит и прогрессирующий набор избыточной массы тела. В 6 случаях (33,3%) до верификации диагноза по данным выписок отмечалась гипогликемическая кома.

Очевидным признаком дифференциальной диагностики ВГИ и инсулином является возраст манифестации гипогликемии. Самому младшему ребенку с инсулиномой на момент дебюта заболевания было 5 лет, тогда как самому старшему ребенку при манифестации ВГИ было 28 месяцев (

Рисунок 57).

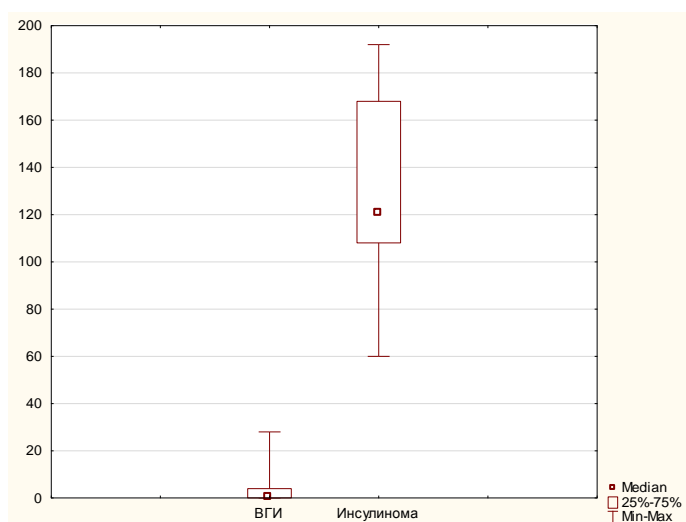


Рисунок 57. Возраст манифестации гипогликемии

Наследственный анамнез был отягощен по онкологии у 9 пациентов (50%).

Данные о первичном **гормональном обследовании** приведены ниже (Таблица 69).

Таблица 69. Результаты лабораторного обследования пациентов с инсулиномами (n=18)

Параметр	Результат
Возраст (гг.) на момент проведения обследования; Ср±SD	11,97±2,4
Продолжительность пробы с голоданием (часов) до наступления гипогликемии; Me [Q1-Q3] (min-max)	8,5 [5-14] (1-19)
Гликемия (ммоль/л) по окончании пробы с голоданием; Me [Q1-Q3]	1,7 [1,2-2]
Инсулин (мкЕд) сыворотки крови на фоне лабораторной гипогликемии; Me [Q1-Q3]	24,9 [15,9-37,9]
С-пептид (нг/мл) сыворотки крови на фоне лабораторной гипогликемии; Me [Q1-Q3]	3,4 [2,9-8,8]
Кортизол (нмоль/л) сыворотки крови на фоне лабораторной гипогликемии; Me [Q1-Q3]	401,8 [191,5-505]

Шести пациентам (33,3%) для купирования гипогликемических состояний в предоперационном периоде требовалась постоянная в/в инфузия раствора глюкозы. 7 пациентов на протяжении 1-4 месяцев получали Диазоксид. Добиться компенсации углеводного обмена на фоне консервативной терапии удалось только у троих из семи пациентов.

Достоверно визуализировать образования по данным УЗИ было возможно только в 4 случаях (22,2%), 14 пациентам (77,8%) для топической диагностики потребовалось проведение МСКТ и/или МРТ и/или Эндо-УЗИ.

В 12 из 18 случаев (66,7%) у пациентов отмечались солитарные новообразования, в 6 случаях были выявлены множественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

Превалирования в локализации образований по отделам поджелудочной железы выявлено не было (

Рисунок 58).

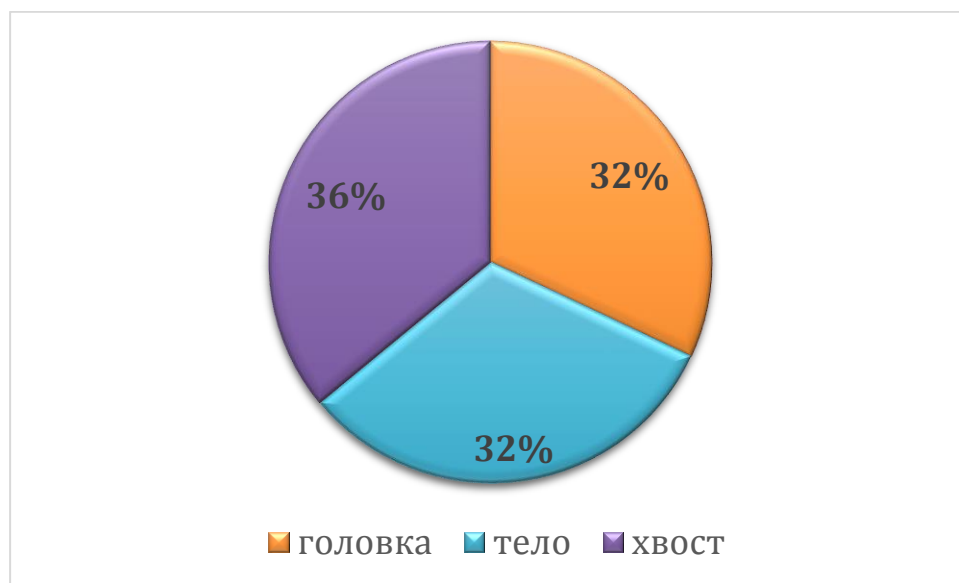


Рисунок 58. Локализация НЭО (n=25) по отделам поджелудочной железы

Всем пациентам было проведено **оперативное лечение**. В двух случаях при наличии множественных опухолей потребовалось проведение повторных оперативных вмешательств: энуклеация (n=1) и панкреатогастродуоденальная резекция (n=1).

По результатам **гистологического** и **иммуно-гистохимического** исследований у всех пациентов были констатированы высокодифференцированные нейроэндокринные инсулинпродуцирующие опухоли.

Размер образований в среднем составил 1,5 см [1,07-2,4]. Образования более 2 см в диаметре отмечались у 9 пациентов (50%).

Комплексные ИГХ исследования были возможны в 13 случаях: G1 степень дифференцировки диагностирована у 6 пациентов (46,2%), G2 - у 6 пациентов (46,2%). У одного ребенка (10 лет) были выявлены отдаленные метастазы, а степень дифференцировки НЭО соответствовала стадии G3.

17 пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование гена MEN1, мутации были выявлены в 6 случаях (35,3%). Всем пациентам с генетически верифицированным синдромом МЭН1 проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследования для скрининга составляющих. В 5 случаях обследование проводилось на момент первичной диагностики инсулиномы, 2 пациента из ретроспективной группы были обследованы спустя 6 и 10 лет после выявления и оперативного лечения инсулиномы. Клинико-лабораторные данные на момент первичного обследования, а также результаты отдаленных наблюдений за пациентами с синдромом МЭН 1 приведены ниже в таблице (Таблица 70).

Таблица 70. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с синдромом МЭН1

Пациент	Результаты секвенирования гена <i>MEN1</i>	Возраст маниф гипо (гг)	Возраст постановки диагноза (гг)	Количество ПНЭО на момент диагноза	Наследственный анамнез	Составляющие МЭН1 на момент диагноза инсулиномы	Отдаленные наблюдения
1	c.830C>G, p.P277R	10	11	2	ЯБ у отца ГПРЛ у двоюродной сестры по отц линии	Не выявлено	13 лет - гормональнонеактивная микроаденома гипофиза 15 лет - ГПТ
2	c.1547insC	7	8	1	По мат линии: рак желудка у бабушки, рак щит железы у тети	Не проводилось	21 г - ГПРЛ
3	c.936delC	9	13	1	ГПТ у брата	Не проводилось	19 лет - ГПТ, ГПРЛ, узелковая гиперплазия надпочечника
4	c.784-9G>A	8	10	2	Неотягощен	Не выявлено	13 лет – ГПТ, ГПРЛ
5	c.625_628delACAG p.S210fs.	5	8	3	Неотягощен	ГПТ	12 л – Гиперсекреция СТГ 13 л – НЭО ПЖ

Пациент	Результаты секвенирования гена <i>MEN1</i>	Возраст маниф гипо (гг)	Возраст постановки диагноза (гг)	Количество ПНЭО на момент диагноза	Наследственный анамнез	Составляющие МЭН1 на момент диагноза инсулиномы	Отдаленные наблюдения
6	p.S308X	13	14	2	Отец умер в молодом возрасте (причина неизвестна)	ГПТ	15 лет – новых составляющих не выявлено

ПНЭО – панкреатические нейроэндокринные опухоли, ЯБ – язвенная болезнь, ГПРЛ – гиперпролактинемия, ГПТ – гиперпаратиреоз

3.9.2. Ятрогенные недиабетические гиперинсулинемические гипогликемии.

Среди обследованных пациентов с ГГ, в четырех случаях (1,75%) были выявлены ятрогенные гипогликемии, предположительно ассоциированные с делегированным синдромом Мюнхгаузена. Ниже приведены основные характеристики пациентов (Таблица 71).

Таблица 71. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с индуцированными гипогликемиями

Пациент	1	2*	3*	4
Возраст на момент обращения	6 лет	3 г 7 мес	3 мес	8 лет
Частота эпизодов гипогликемии	От нескольких раз в день до нескольких раз в месяц	Несколько раз в год	Ежедневно	Несколько раз в год
Минимальный лабораторно зафиксированный уровень гликемии (ммоль/л)	0,3	0,97	1,5	2,2
Клинические проявления гипогликемии	Потеря сознания, судороги	Потеря сознания	Тремор, угнетение сознания	Слабость
Триггерные факторы гипогликемии	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Инсулин на фоне гипо (мкЕд/мл)	19	76,4	23	36,37
С-пептид на фоне гипо (нг/мл)	3	7,82	НД	0,14
Явления интоксикации	нет	да	да	нет

Пациент	1	2*	3*	4
ПМР	Норма	Норма	Норма	Норма
Сопутствующие заболевания/жалобы/ симптомы	Синдром слабости синусового узла (?) – в 8 мес установлен ЭКС	Нет	Анафилактический шок (?) на п/к введение октреотида	Бронхообструкция (?)
Специфическое обследование	Гормональное обследование, молекулярно-генетическое обследование, включая полноэкзомное секвенирование, МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ с 18FДОФА	Гормональное обследование, молекулярно-генетическое обследование	Гормональное обследование	Гормональное обследование
Проводимое лечение	Инфузия глюкозы, Диазоксид, Октреотид, Ланреотид, Глюкагон, Нефидепин, субтотальная панкреатэктомия	Инфузия глюкозы, глюкагон.	Инфузия глюкозы, Диазоксид, Октреотид	Не было
Вводимый препарат	Сульфонилмочевина, Метформин, Инсулин	Сульфонилмочевина (?)	Сульфонилмочевина (?)	Инсулин
Диагноз индуцированной гипогликемии установлен на основании	Лабораторной картины, признания матери	Спонтанного выздоровления, явлений интоксикации	Спонтанного выздоровления, явлений интоксикации	Лабораторной картины, признания матери

*-единоутробные братья, ЭКС - кардиостимулятор

Несмотря на гетерогенность клинико-лабораторной картины у пациентов с индуцированными гипогликемиями, основной отличительной чертой данного состояния является отсутствие закономерности в возникновении гипогликемии (не зависит от времени приема пищи, физической нагрузки и т.д.), отсутствие эффекта от терапии (за исключением глюкагона), нормализация гликемии при изоляции

ребенка. В трех случаях (2-4) заподозрить ятрогенный характер гипогликемии удалось в короткие сроки благодаря явлениям интоксикации (пациент 2), повторному случаю в семье (пациент 3), очевидным лабораторным признакам инъекций инсулина (высокий уровень инсулина при подавленных показателях С-пептида) у пациента 4 (**Таблица 71**). В случае с пациентом 1 нестабильность и непредсказуемость гликемического профиля, отсутствие эффекта от терапии и тревожность матери длительно рассматривалось как проявления тяжелого фармакорезистентного варианта ВГИ, имеющего прогрессирующее течение. Установить истинную причину гипогликемии удалось лишь после проведения субтотальной панкреатэктомии, когда на фоне развившегося сахарного диабета, мать пациента, имитируя рецидив заболевания, тайком вводила ребенку инсулин, что было выявлено по лабораторным показателям.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГИ является наиболее частой причиной гиперинсулинемических гипогликемий у детей [20,33]. Анализ структуры нозологических форм ГГ в когорте обследованных нами больных продемонстрировал значимое превалирование ВГИ над другими причинами (**Рисунок 56**). Стоит отметить также, что и среди всех форм гипогликемического синдрома, ВГИ занимает лидирующее место (**Рисунок 7**). Однако, в данной ситуации, необходимо учитывать тот факт, что многие дети с врожденными нарушениями обмена, преимущественно наблюдаются гепатологами, гастроэнтерологами и генетиками.

В среднем по данным мировой литературы частота встречаемости ВГИ составляет 1:30000 – 1:50000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким процентом близкородственных браков, данный показатель достигает 1:2500 живых новорожденных [28]. По нашим данным, частота встречаемости ВГИ в РФ составила 1:50638 живых новорожденных. Стоит отметить, что количество выявленных случаев существенно увеличилось в последние годы. Данное обстоятельство, вероятнее всего, связано с улучшением диагностики и увеличением процента выживаемости пациентов с ВГИ. Последнее затрагивает в основном детей с тяжелыми формами и неонатальной манифестацией заболевания. Количество пациентов с неонатальным дебютом увеличилось с 50% в 2012 г до 61,4% в настоящий момент [188,257].

Неонатальный период является критическим в отношении негативного воздействия нейрогликопении на развитие ЦНС [23,225]. Как в нашей работе, так и в работе других авторов, было показано, что манифестация ВГИ в первые дни жизни, равно, как и повторяющиеся гипогликемические судороги в неонатальном периоде, являются основными факторами риска развития неврологических осложнений. Анализ анамнестических данных в когорте обследованных нами больных продемонстрировал существенную задержку в постановке диагноза и начале терапии (**Таблица 9**). В среднем, разница возраста дебюта заболевания и

возраста постановки диагноза составила 1 мес, что меньше, чем опубликованные нами в 2012 г данные [257], однако, все еще далеко от совершенства.

Учитывая тот факт, что диагностика ВГИ в подавляющем большинстве случаев не представляет особенной сложности и не требует специфических технических возможностей, встает вопрос о причинах поздней постановки диагноза. Анализируя данные анамнеза пациентов, мы сделали особенный упор в попытке оценить спектр первых симптомов гипогликемии. Результаты анализа свидетельствуют о крайней неспецифичности ранних проявлений гипогликемии у детей, что, по всей видимости, затрудняет своевременное ее выявление. Практически у 80% детей гликемия была измерена лишь после развития судорог, апноэ или комы, несмотря на предшествующие им вегетативные симптомы (**Таблица 11**).

В соответствие с неонатальным протоколом, действующим в нашей стране, всем детям, рожденным с крупным или малым весом по отношению к гестационному возрасту, детям, рожденных от матерей с сахарным диабетом, в том числе гестационным, а также детям, рожденным на сроке до 36 недели гестации, показано измерение гликемии через 2 часа после рождения [18]. К сожалению, мы не располагаем данными о результатах данного скрининга среди исследуемой нами группы больных, однако, 50 детей с манифестацией ВГИ на 1 сутки жизни удовлетворяли вышеперечисленным критериям. При этом бессимптомное выявление гипогликемии зафиксировано лишь у 8 из них (**Таблица 11**). Причинами данного несоответствия могут быть: 1) снижение гликемии ниже пороговых значений позже, чем через 2 часа от рождения, 2) скрининговое исследование не проводилось, 3) результаты скрининга не расценивались как патологические при пороговых значениях (2,6 ммоль/л).

Высокая распространенность транзиторной, фактически физиологической, неонатальной гипогликемии, не требующей, как правило, инфузионной терапии, по всей видимости, уменьшает настороженность неонатологов к данной проблеме.

Еще одной причиной, существенно затрудняющей раннюю диагностику ВГИ у новорожденных, является отсутствие у многих из них каких-либо видимых факторов риска. В исследованной нами группе пациентов с неонатальным дебютом ВГИ более 40% детей родились с нормальным весом по отношению к гестационному возрасту и не имели каких-либо сопутствующих расстройств, требующих дополнительного контроля со стороны медицинского персонала (**Таблица 14**).

Опубликованные обществом педиатров эндокринологов в 2015 г рекомендации по диагностике и ведению пациентов с неонатальной гипогликемией во многом разнятся с протоколами, применяемыми в неонатальных отделениях [25]. В частности, по данным национального руководства, утвержденного в РФ, при сохраняющейся гипогликемии на фоне адекватной энтеральной нагрузки у новорожденных, показана инфузионная терапия 10% раствором глюкозы. Инфузия должна проводиться под контролем гликемии, целевые значения которой составляют от 2,6 до 4,5 ммоль/л [18]. Данные рекомендации правомочны для многих форм неонатальной гипогликемии, однако, в случае если речь идет о ВГИ для минимизации рисков неврологических осложнений, целевые показатели гликемии составляют более 3,5-4 ммоль/л [27].

Одним из первых клинических маркеров ВГИ в раннем возрасте является высокая скорость утилизации глюкозы. Как правило, до достижения эугликемии, детям с ВГИ необходимо непрерывная инфузия высококонцентрированных растворов глюкозы. По нашим данным в большинстве случаев добиться компенсации углеводного обмена удавалось лишь при в/в дотации глюкозы более 10 мг/кг/мин, а концентрация вводимого раствора в среднем составила 20%. В соответствии с рекомендациями неонатологов, в случае превышения порога скорости утилизации глюкозы в 15 мг/кг/мин, необходимо исключать врожденный гиперинсулинизм и назначать инсулиностатическую терапию (глюкагон/гидрокортизон/октреотид) без дальнейшей эскалации в/в инфузии глюкозы [18]. Учитывая малую доступность глюкагона и октреотида в

неонатальных отделениях, лечение в подавляющем большинстве случаев начинается с препаратов глюкокортикостероидов, что лишь в редких случаях помогает достичь эугликемии при ВГИ. Более того, даже в случае назначения аналогов соматостатина, зачастую у детей с ВГИ скорость утилизации в/в вводимой глюкозы остается крайне высокой.

В связи с этим встает вопрос о необходимости и целесообразности внесения корректировок в рекомендательные пособия по диагностике и лечению неонатальной гипогликемии с акцентированием внимания на редкие, но опасные формы гипогликемического синдрома, требующие более агрессивной тактики ведения.

Еще одним подводным камнем, затрудняющим специалистам своевременную постановку диагноза ВГИ, является неверная интерпретация гормональных анализов. В соответствии с международными рекомендациями золотым стандартом диагностики ВГИ является определения уровня инсулина и С-пептида на фоне лабораторной гипогликемии с целью оценить наличие или отсутствие его подавления [35]. К сожалению, в большинстве случаев при первичном обследовании детям с гипогликемическим синдромом проводится гормональное обследование без учета уровня гликемии и оценка инсулина, равно как и других показателей, основывается лишь по данным представленных лабораторией референсных значений.

Проанализированные нами результаты исходного обследования пациентов с ВГИ продемонстрировали, что показатели «случайно» взятого инсулина (уровень гликемии в момент забора крови не исследован) в 75% случаев не выходили за референсные значения (2,5-24,5 мкЕд/мл) (**Рисунок 11**), из чего можно заключить, что исследование инсулина вне гипогликемического состояния не представляет диагностического смысла, и, даже наоборот, часто вводит врача в заблуждение.

В 11% случаев пациентам исходно был выставлен диагноз надпочечниковой недостаточности, который в последующем не подтвердился. Диагноз НН

выставлялся на основании низких показателей кортизола крови, который у части пациентов с ВГИ может объясняться предшествующим исследованием на кортизол использованием препаратов глюкокортикоидов. Помимо этого, отсутствие гиперэргического адреналового ответа на гипогликемию у детей с ВГИ является характерным и, по мнению большинства авторов, отражает недостаточность секреции АКТГ на фоне стремительно развивающейся гипогликемии у новорожденных, а также истощение контринсулярной активности гипофиза в условиях хронической гипогликемии [37].

Данные особенности детей с ВГИ определяют необходимость наличия стандартизированного протокола обследования детей с гипогликемическим синдромом, который будет внедрен не только в эндокринологических, но и в неонатальных и педиатрических отделениях, где, как правило, исходно наблюдаются эти пациенты.

Судорожный синдром как первое проявление гипогликемии, отмечался у подавляющего числа пациентов, что привело к ложной диагностике эпилепсии, особенно в группе пациентов с поздней манифестацией ВГИ. Стоит отметить, что изменения на ЭЭГ при гипогликемических состояниях носят неспецифический характер и зачастую могут быть расценены как проявления эпилепсии. Основной отличительной чертой гипогликемических судорог является возможность быстрого купирования пароксизмальных состояний при нормализации гликемии путем перорального или парентерального введения глюкозы, а также время возникновения судорог (чаще натощак утром). Несмотря на тот факт, что наличие судорог у детей любого возраста является показанием к измерению гликемии [258], 24% детей из обследованной нами когорты исходно госпитализировались в неврологические отделения, наблюдались с диагнозом эпилепсия и получали противосудорожную терапию. Подобное обстоятельство существенно затягивает постановку истинного диагноза. Можно предположить, что на момент госпитализации показатели гликемии у детей с ВГИ уже были нормализованы, а в дальнейшем, при наблюдении их в неврологическом

отделении, прицельный контроль гликемии не проводился. Помимо этого, эпилепсия как осложнение ранее перенесенных гипогликемий является наиболее частым неврологическим нарушением, а часть детей, например, пациенты с мутациями в гене *GLUD1*, могут иметь эпилепсию как независимое составляющее заболевания [100]. Все это затрудняет дифференциальную диагностику и может послужить причиной длительной неадекватной терапии. Среди обследованных нами пациентов отмечалось несколько случаев, где дети в течение нескольких лет наблюдались исключительно неврологами, несмотря на наличие у них лабораторных явлений гипогликемии. Все это говорит о необходимости командного подхода в диагностике и лечении детей с судорожным синдромом.

В своей работе при анализе данных мы разделили пациентов с ВГИ на группы по возрасту манифестации (неонатальная, ранняя, поздняя). Данное подразделение позволило нам выявить определенные закономерности в клинической картине, генетических характеристиках, а также терапевтических подходах.

Дети с неонатальным дебютом ВГИ составили более половины обследованных нами пациентов (61,4%). Неонатальная манифестация заболевания характеризовалась наиболее тяжелым течением гипогликемического синдрома, требующим в подавляющем количестве случаев (95,5%) непрерывной инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы (в среднем скорость утилизации в/в вводимой глюкозы составила 10,6 мг/кг/мин), преобладанием diazoxid-резистентных форм и высоким риском неврологических осложнений при отдаленных наблюдениях. Минимальные зафиксированные показатели гликемии у детей в неонатальном периоде были значимо ниже таковых у детей с более поздней манифестацией ВГИ. При анализе гормональных показателей, было отмечено, что уровень инсулина на фоне гипогликемии, статистически выше у детей с ранним дебютом. Данное наблюдение вероятнее всего отражает как степень выраженности дисрегуляции инсулина (наличие дефектов АТФ-зависимых калиевых каналов преобладает в группе пациентов с неонатальным дебютом), так и стремительное развитие гипогликемии (в среднем

продолжительность пробы с голоданием у детей первых месяцев жизни не превышала 2,5 часов) перед забором крови на инсулин.

Правомочным будет утверждение, что дети с ВГИ первых недель и месяцев жизни представляют собой трудную для врачей категорию больных. Потребность в непрерывной инфузии высококонцентрированных растворов глюкозы, плохая переносимость инсулиностатической терапии и ее малая эффективность, равно как и высокие риски неврологических осложнений, определяют необходимость длительного пребывания детей в стационаре, проведения интенсивной терапии с регулярным контролем гликемии. Длительная инфузионная терапия, по нашим наблюдениям, характеризуется целым спектром косвенных осложнений. В частности, бактериальные инфекции, причиной которых в ряде случаев могло быть длительное стояние центрального венозного катетера, отмечались у половины наших пациентов, находившихся на инфузионной терапии. У 56,6% детей отмечалось развитие гипопроотеинемии, обусловленной большими объемами вводимой глюкозы.

Явления диспепсии в виде частых срыгиваний, рвот и снижения аппетита, являются распространенной проблемой у детей с ВГИ. Среди малышей с ВГИ, длительно получавших инфузионную терапию на базе нашего отделения, различные нарушения пищевого поведения отмечались более чем в половине случаев. На сегодняшний день в литературе нет однозначного мнения относительно причин диспепсии у детей с ВГИ. Считается, что данная проблема носит полиэтиологический характер. Побочные действия инсулиностатической терапии (как октреотида, так и диазоксиды), подавляющее чувство голода, воздействие высококонцентрированных растворов глюкозы на рецепторы головного мозга, «насильственное кормление» при частых гипогликемиях – все это может служить поводом развития проблем с энтеральным питанием [259]. Несмотря на то, что нами не было выявлено значимой разницы в объеме и длительности инфузионной терапии у пациентов с нарушением пищевого

поведения и без такового, отрицать негативное влияние данного фактора нам представляется нерациональным.

Анемия представляет собой еще одно распространенное отклонение у детей с ВГИ младшего возраста. По нашим данным, снижение уровня гемоглобина отмечалось практически у всех пациентов, длительно находившихся на инфузионной терапии (93,3%), с развитием анемии средней степени тяжести более чем в половине случаев (57%) и потребовавшей гемотрансфузии у 18% больных. Выраженность анемии коррелировала с длительностью инфузионной терапии, что, однако, не отражает прямой причинно-следственной связи. На сегодняшний день в литературе нет указаний на наличии негативного воздействия инсулиностатической терапии на эритропоэз, равно как патогенез основных форм врожденного гиперинсулинизма не подразумевает вовлечения системы кроветворения. Считается, что развитие анемии у данной когорты пациентов преимущественно обусловлено частыми венопункциями и заборами относительно больших объемов крови для анализа. Данное предположение подтверждается и самим характером анемии – гипохромная микроцитарная анемия с высоким уровнем ретикулоцитов и адекватным уровнем содержания сывороточного железа в крови. Нами было отмечено, что тяжелая степень анемии существенно чаще отмечалась у пациентов с течением инфекционного процесса (**Таблица 18**).

В своей работе мы уделили особое внимание изучению вопросов консервативной терапии, поставив перед собой задачу разработать оптимальный протокол лечения детей с различными формами ВГИ. Анализ данных большого количества пациентов позволил выявить и охарактеризовать основные прогностические факторы эффективности того или иного метода лечения, предложить оптимизированные схемы подбора терапии и оценить риски потенциальных побочных эффектов.

В соответствие с международными рекомендациями, а также национальными клиническими рекомендациями по лечению ВГИ, первой линией терапии является

Диазоксид [35,260]. Данный лекарственный препарат, несмотря на свое широкое распространение и большой опыт применения в мире, на сегодняшний день не зарегистрирован на территории РФ, что существенно затрудняет раннее начало терапии, так как даже при своевременной постановке диагноза, лишь некоторые госпитали (в основном федерального уровня) имеют юридическую и техническую возможность инициировать лечение незарегистрированным препаратом. Второй линией терапии являются аналоги Соматостатина (Октреотид). Данное лекарственное средство также рекомендовано и неонатальным протоколом в случае верификации гиперинсулинемических гипогликемий. Октреотид доступен в большинстве многопрофильных учреждений и широко используется в хирургии, но при этом не зарегистрирован для лечения ВГИ, а по официальной инструкции, возраст до 18 лет является противопоказанием к его назначению. Подобное обстоятельство также затрудняет своевременное начало специфического лечения, требуя соблюдения от врачей всех юридических норм применения терапии «офф лейбл».

В среднем возраст начала специфической инсулиностатической терапии составил 2 мес, тогда как медиана возраста постановки диагноза ВГИ была 1 мес. Чуть больше половины пациентов (109/211) исходно получали терапию Диазоксидом, на фоне которой в 77,9% случаев удалось добиться компенсации. В 102 случаях в старте лечения использовался Октреотид, эффект от которого был достигнут лишь у 17,6% пациентов. Стоит, однако, отметить, что несмотря на случайное распределение, в группе пациентов, где исходно использовался Октреотид, возраст манифестации гипогликемии был значимо ниже, а скорость утилизации глюкозы выше, что говорит о преобладании в этой группе более тяжелых, потенциально фармакорезистентных, форм ВГИ. Тем не менее, в целом, по данным наших наблюдений, Диазоксид оказался эффективен у 129 из 197 пациентов (65,4%), что говорит о незначительном, но все же преобладании диазоксид-чувствительных случаев ВГИ. В то же время, эффект от октреотида был достигнут лишь у 19 из 126 больных (15,1%). Полученные результаты говорят о

целесообразности инициации инсулиностатической терапии с Диазоксидом, в силу его потенциально более высокой эффективности, что позволит уменьшить продолжительность инфузионной терапии и сократить сроки госпитализации.

Исходя из патогенеза ВГИ, отсутствие эффекта от диазоксидом с высокой долей вероятности может говорить о наличии у таких пациентов грубых поломок в генах АТФ-зависимых калиевых каналов, 50% которых отмечается при фокальных формах ВГИ. Было выявлено, что у пациентов с ДЗД-резистентным течением заболевание манифестирует раньше, ниже показатели гликемии, выше скорость утилизации глюкозы и уровень инсулина. Все это отражает тяжесть течения гипогликемического синдрома и усугубляет риски неврологических осложнений. Таким образом, проба с Прогликемом является еще и своего рода диагностической и позволяет достаточно быстро выделить группу пациентов, нуждающихся в проведении ПЭТ/КТ с 18ФДОФА и в оперативном лечении. Стоит, однако, отметить, что отсутствие эффекта от стартовой терапии не исключает возможной эффективности альтернативного консервативного лечения. Так, среди пациентов с диазоксид-резистентными формами октреотид оказался эффективен в 45,8% случаев, а среди детей, нечувствительных к Октреотиду, в 50% случаев удалось добиться компенсации на фоне применения Диазоксидом.

Подбор консервативной терапии у детей с ВГИ, особенно в первые дни - месяцы жизни, может представлять сложность и требует соблюдения определенных правил, позволяющих улучшить переносимость и минимизировать количество побочных эффектов.

Характерными особенностями Диазоксидом являются его кумулятивный эффект, что стоит учитывать при оценке эффективности, а также высокие риски ретенции жидкости на фоне его применения, требующие обязательного использования диуретической терапии, в особенности у детей младшего возраста.

По результатам проведенного анализа, для оценки эффективности терапии Прогликемом (диазоксидом), продолжительность его применения должна

составлять не менее 7 дней. Оптимальным является инициация терапии с 5 мг/кг/сут с последующим повышением на 2,5-5 мг/кг/сут каждые 3 дня до достижения эффекта. В случае отсутствия компенсации на дозе 14 мг/кг/сут при общей продолжительности терапии не менее 7 дней, терапию можно признать неэффективной.

Ранние побочные эффекты диазоксида хорошо описаны в литературе [189]. Наиболее частым является ретенция жидкости в организме, приводящая к развитию отеков и снижению диуреза. Данный побочный эффект может представлять опасность, в особенности в случае с детьми первых месяцев жизни, находящихся на непрерывной инфузионной терапии. Назначение Прогликема нежелательно при объеме инфузии более 100 мл/кг/сут. В нашей работе диуретики назначались превентивно пациентам младшего возраста, а также всем детям, находящимся на инфузионной терапии. Нами была выявлена зависимость между возрастом детей и эффективной дозой Гипотиазида – чем младше ребенок, тем выше потребность в диуретической терапии, тогда как зависимости между дозой и объемом инфузии выявлено не было. Стоит отметить, что в нашей практике, используемые дозы Гипотиазида были несколько меньше, чем рекомендовано большинством международных пособий. В целом, наличие отеков отмечалось у 32,8% пациентов, чаще они отмечались у детей младшего возраста, не зависели от дозы Прогликема и во всех случаях поддавались успешной коррекции путем назначения Гипотиазида или иных диуретических препаратов.

В последнее время в литературе стало появляться все больше указаний на развитие острой легочной гипертензии на фоне приема Диазоксида у детей первых месяцев жизни [261,262]. В опубликованном в 2018 году группой авторов из детского госпиталя Филадельфии (США) ретроспективном исследовании, острая легочная гипертензия отмечалась у 6 из 288 пациентов, что составило 2,1% [189]. Авторы выделили недоношенность, явления дыхательных нарушений и врожденные пороки сердца, как основные факторы риска развития данного состояния, тогда как зависимости между дозой Прогликема, продолжительностью

его приема, объемом инфузии, дозой диуретиков и развитием легочной гипертензии отмечено не было [189]. Среди обследованной нами когорты пациентов ЛГ была зарегистрирована у 2 из 70 пациентов (2,9%), в одном случае она достоверно была ассоциирована с наличием у ребенка ВПР, во втором случае сопутствующих кардиологических рисков не отмечалось. Подобные наблюдения говорят о необходимости проведения контрольных ЭХО-КГ исследований у детей как до назначения Диазоксидом, так и в первые дни после его инициации.

Еще одно грозное осложнение терапии Диазоксидом – это тромбоцитопения [263]. В нашем исследовании тромбоцитопеническая пурпура была зафиксирована у 2 из 70 пациентов (2,9%), получавших Прогликем. Стоит отметить, что в обоих случаях на момент регистрации тромбоцитопении, у детей отмечалось течение инфекции. В одном случае терапия Прогликемом была возобновлена после купирования инфекционного процесса и не привела к рецидиву тромбоцитопении.

Наиболее частым побочным эффектом, отмеченным нами, было снижение аппетита (42,8%), в некоторых случаях сопровождавшееся частыми срыгиваниями и рвотами (24,3%). Дети с рецидивирующими рвотами получали чуть более высокие дозы Прогликема, однако прямого дозозависимого эффекта нами выявлено не было. Как уже было сказано ранее, сложности в кормлении детей с ВГИ в принципе являются распространенной проблемой и определить конкретную причину нарушений пищевого поведения не всегда представляется возможным.

Мы отметили достаточно частое развитие кетоза у пациентов, получающих Прогликем, при этом стоит отметить, что далеко не всегда явления кетоза сопровождались полным подавлением секреции инсулина. Интересно, что повышенное кетообразование на фоне нормогликемии чаще регистрировалось у детей старшей возрастной группы.

Длительное применение Диазоксидом в более чем половине случаев приводило к развитию гипертрихоза. Анализ данных выявил дозозависимый характер развития гипертрихоза. Несмотря на то, что данный побочный эффект

является лишь косметическим, многие родители пациентов, особенно в случаях, когда речь идет о девочках, выказывают переживания и обеспокоенность по поводу избыточного роста волос. По данным литературы наличие Диазоксид-ассоциированного гипертрихоза может приводить к психо-социальным проблемам и снижению комплаэнтности лечения у девушек подростков, что чревато рецидивом гипогликемических состояний [189]. Данное обстоятельство необходимо учитывать, и мы не исключаем возможного возникновения нарушений приверженности к терапии в будущем, что может потребовать дополнительной работы с психологом или даже смены препарата.

Как уже было сказано ранее, почти в половине случаев в качестве стартовой терапии использовался Октреотид, при этом эффект от него был достигнут лишь в 15% случаев. Стоит, однако, отметить, что частичный эффект, подразумевающий снижение потребности в инфузионной терапии глюкозой в 2 и более раз, отмечался существенно чаще (по нашим данным у 71 из 89 пациентов), причем, как правило, он реализовался на первом этапе лечения при применении невысоких доз (средняя стартовая доза составила 6,76 мкг/кг/сут). При этом тахифилаксия отмечалась у 17% пациентов, что требовало возобновления и коррекции инфузионной терапии. Помимо тахифилаксии, наиболее распространенными побочными явлениями стала диспепсия (65,2%) и лабораторная картина цитолиза (8,9%). Последнее в половине случаев потребовало отмены терапии в виду рисков развития токсического гепатита. К счастью, нами не было зарегистрировано ни одного случая острого некротического энтероколита, являющегося редким, но фатальным осложнением Октреотида у детей грудного возраста. У одного ребенка, которому на момент начала лечения было 6 лет, непосредственно после первой инъекции октреотида, отмечалась клиника острого живота. При обследовании явлений панкреатита и иных острых хирургических патологий выявлено не было, однако, от дальнейшего лечения аналогами соматостатина было решено воздержаться.

Как было сказано выше, частичный эффект от октреотида отмечается у большинства пациентов, что обуславливает его частое применение для снижения

объема в/в инфузии на этапе предоперационной подготовки. Особенностью фармакокинетики октреотида является его короткий период полужизни, что требует частых дробных инъекций и приводит к резким колебаниям концентрации лекарства в крови. В своем исследовании мы продемонстрировали преимущества использования методики непрерывного подкожного введения октреотида с помощью помп. Данный способ позволяет не только минимизировать количество инъекций и улучшить гликемический профиль, но и снизить потребность в инфузионной терапии. Стоит, однако, отметить, что помповая терапия октреотидом, проводилась нами в стационаре под контролем медицинского персонала, а возраст пациентов в среднем составил 2 мес. Двигательная активность, а также природное любопытство детей, особенно активно проявляющиеся после 5-6 мес жизни, могут послужить причиной отказа от использования помп. Родители детей этого возраста обоснованно опасаются, что ребенок может нечаянно повредить п/к катетер, что приведет к приостановке подачи лекарства, и в случае, если это останется незамеченным, например, ночью, развитию гипогликемии.

В последние годы в литературе появляется все больше данных об успешном применении аналогов соматостатина пролонгированного действия у детей с ВГИ. Группа авторов из Великобритании продемонстрировала колоссальное преимущество данного вида лечения как с точки зрения гликемического контроля, так и с точки зрения качества жизни больных и их семей [264]. Среди описанных нами пациентов 6 детей в ходе наблюдения были переведены с октреотида на терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Во всех случаях нами применялся препарат Соматулин аутогель. В среднем возраст на момент перевода пациентов составил 9,5 мес, а продолжительность лечения на момент написания данной работы составила 13 мес. Все родители отмечали преимущества пролонгированных аналогов перед октреотидом, в том числе, отсутствие опасений за нарушения в работе помпы, когда ребенок играет, гуляет, спит и т.д., возможность посещать бассейн, плавать в море, а также возможность оставлять ребенка с людьми, не имеющими опыта работы с помпой (няня, родственники,

воспитатели дет сада). Еще одним безусловным плюсом является уменьшение количества уколов с нескольких раз в день при дробных инъекциях и нескольких раз в неделю при ношении помпы до 1 раза в 4-6 недель при использовании Соматулин Аутожель.

Анализ спектра побочных эффектов при длительном применении аналогов соматостатина (как октреотида, так и Соматулин Аутожель) не выявил серьезных нежелательных явлений. Было отмечено некоторое снижение темпов роста, как и абсолютных показателей роста, однако, явлений задержки роста с SDS менее 2 нами зафиксирован не было. Показатели ИФР1 у всех пациентов, получающих аналоги соматостатина на всех этапах, соответствовали возрастной норме.

Оперативное лечение ВГИ показано в случае наличия фокальных форм, а также при доказанном фармакорезистентном течении диффузных форм. Проведенный нами сравнительный анализ клинических и биохимических показателей у пациентов с диффузными и фокальными формами ВГИ при ДЗД-резистентном течением не выявил каких-либо отличительных характеристик. Молекулярно-генетические исследования же продемонстрировали наличие гетерозиготной мутации в генах *KATP* в 30 случаях из 31 фокальных форм и выраженное разнообразие генетических дефектов при диффузных формах.

Золотым стандартом предоперационной дифференциальной диагностики диффузных и фокальных форм на сегодняшний день является ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА [183]. В связи с отсутствием технических возможностей до 2013 года в случае фармакорезистентного течения, всем пациентам проводилась субтотальная панкреатэктомия. С 2013 по 2017 год в рамках научного договора с Университетским госпиталем г Оденс (Дания) дети с ДЗД-резистентным течением ВГИ и наличием гетерозиготных мутаций в генах *ABCC8* или *KCNJ11* направлялись туда для проведения радиоизотопного исследования и последующего хирургического лечения. Начиная с 2017 года методика ^{18}F ДОФА ПЭТ/КТ была налажена в РФ. Всего ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА была проведена 52

пациентам, из которых 7 были чувствительны к терапии Диазоксидом и исследование проводилось в связи с наличием у них отцовской гетерозиготной мутации в генах КАТР. Во всех случаях ДЗД-чувствительного течения была констатирована диффузная форма поражения по ПЭТ. Среди пациентов с ДЗД-резистентным течением в 57,8% случаев отмечался локальный захват изотопа. Стоит отметить, что некоторое преобладание фокальных форм по данным ПЭТ в том числе обусловлено и отбором пациентов по результатам молекулярно-генетического исследования. При сравнительном анализе данных ПЭТ/КТ и результатов гистологического исследования удаленной ткани поджелудочной железы, совпадение радиологического и морфологического диагнозов отмечалось в 100% случаев при диффузной форме и 88,5% случаев при ПЭТ картине фокальной формы. Стоит отметить, что в 2 из 3 случаев с ошибочными результатами ПЭТ/КТ у детей были выявлены биаллельные мутации в генах КАТР. В рамках проведенной нами научной работы у части детей (n=15) дополнительно проводилась ПЭТ/КТ с **⁶⁸Ga-DOTANOC**. По результатам исследования чувствительность метода составила 0,78 [0,45-0,94], а специфичность 0,86 [0,49-0,97], PPV 0,88 [0,53-0,98], NPV 0,75 [0,41-0,93]. При сравнении с данными ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА было отмечено преимущество второго метода, где чувствительность составила 1 [0,85-1], а специфичность 0,96 [0,82-0,99], PPV 0,96 [0,79-0,99], NPV 1 [0,87-1] [265]. Таким образом, основываясь и на данных литературы, и на результатах собственных исследований, можно говорить об исключительной важности методики ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА в предоперационной дифференциальной диагностике диффузных и фокальных форм ВГИ.

Вопрос показаний к проведению исследования дискутабелен. С нашей точки зрения, наличие чувствительности к диазоксиду, независимо от выявленной генетической мутации, свидетельствует в пользу диффузной формы, и, соответственно, необходимости в проведении ПЭТ/КТ у таких пациентов нет. Однако, в литературе встречаются единичные описания фокальных форм ВГИ, чувствительных к Диазоксиду [78]. Некоторые авторы настаивают на проведении

молекулярно-генетического обследования перед решением вопроса о необходимости ПЭТ/КТ. Наличие гомозиготных и компаундных гетерозиготных мутаций в генах калиевых каналов, свидетельствуют в пользу диффузной формы, что опять-таки говорит о нецелесообразности проведения ПЭТ/КТ [235]. Среди обследованных нами пациентов, все дети с верифицированной фокальной формой имели моноаллельные мутации.

Таким образом, исходя из результатов собственных наблюдений и данных литературы, можно констатировать, что проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА показано детям с ДЗД-резистентным течением ВГИ и наличием рецессивной гетерозиготной мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8* или отсутствием мутаций в описанных при ВГИ генах. Подобный отбор является наиболее рациональным и с финансово-экономической точки зрения. Однако, нельзя игнорировать и социально-организационные моменты, такие как, например, сроки проведения молекулярно-генетических исследований. При технических сложностях генетического обследования и наличии тяжелого фармакорезистентного течения, мы рекомендуем принимать решение о целесообразности проведения ПЭТ/КТ индивидуально.

Практически всем пациентам с ВГИ (214 из 215) были проведены молекулярно-генетические исследования, по результатам которых, наиболее частой причиной ВГИ в обследованной нами группе стали мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. Дефекты данных генов были выявлены нами у 43,7% пациентов. Схожие результаты описаны и в литературе – в среднем частота мутаций в генах калиевых каналов составляет от 30% до 60% в когортах и существенно зависит от формирования выборки [28,78].

На сегодняшний день в литературе описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11*. В некоторых этнических группах выявляются частые мутации [244]. Среди обследованных нами пациентов чаще мутации генов *KATP* не повторялись, что в том числе можно объяснить и

гетерогенностью этнического состава выборки больных. Тем не менее, некоторые из мутаций, были выявлены нами у нескольких неродственных пациентов. В частности, мутация с.G1332T: p.Q444H, была найдена у 5 детей. Эта мутация по данным литературы встречается часто у пациентов с ВГИ из Восточной Европы [235]. С такой же частотой нами была выявлена мутация с.1038C> G, p.Y344X в гене *ABCC8*. Данный вариант ранее не был описан в литературе. Интересно, что у всех 5 пациентов данная замена сочеталась с заменой с.1096G> A, p.G366R в гене *KCNJ11*, которая также описана нами впервые и по данным POLYPHEN является вероятно патогенной. Стоит отметить, что по отдельности данные варианты нами выявлены не были.

Анализ корреляционных связей генотип-фенотип продемонстрировал значимое преобладание тяжелых ДЗД-резистентных вариантов среди пациентов с мутациями генов *КАТР*, отражающих суть патогенеза данной генетической формы.

Исходя из данных литературы, принято считать, что наличие компаундных гетерозиготных мутаций или гомозиготных мутаций в генах *КАТР*, характеризуется развитием диазоксид-резистентного течения, хотя есть и единичные описания диазоксид-чувствительных случаев [61,236,239]. По нашим данным, нетипично мягкое течение ВГИ было отмечено у 5 из 25 пациентов с компаундными (n=4) и гомозиготными (n=1) мутациями. В 2х случаях компаундных мутаций (пациенты 68 и 92, **Таблица 25**), одна из мутаций вероятнее непатогенная, тогда как вторая предположительно может обладать негативным доминантным эффектом, что объясняет картину ДЗД –чувствительного варианта ВГИ. В остальных случаях полного понимания, почему дети чувствительны к Прогликему нет, так как выявленные мутации очевидно носят патогенный характер и описаны ранее в литературе как ДЗД-резистентные. Более того мутация с.2921-9G>A (пациент 21, **Таблица 25**), приводящая к нарушению сплайсинга, была выявлена еще у одного ребенка в исследованной нами группе (пациент 93, **Таблица 25**) и в комбинации с другой мутацией привела к ДЗД-резистентной форме ВГИ.

Подобные находки требуют более детального изучения и проведения дополнительных функциональных исследований.

Наиболее интересную группу с точки зрения клинической картины представляют собой пациенты с аутосомно-доминантными мутациями генов калиевых каналов ($n=36$). Доминантный негативный эффект был заподозрен нами при 24 различных мутациях гена *ABCC8*. Стоит отметить, что лишь 10 из них (41,6%) затрагивали нуклеотидсвязывающие домены гена и только 13 мутаций привели к ДЗД чувствительному течению.

Выше мы представили спектр клинических проявлений у членов семей с различными аутосомно-доминантными мутациями генов *KATP*. Поражает вариабельность проявлений дисрегуляции секреции инсулина у данных пациентов. Равно как и другими авторами, нами была отмечена высокая частота развития сахарного диабета и нарушения толерантности к углеводам и взрослых пациентов носителей доминантных мутаций. На сегодняшний день механизм конверсии ВГИ в диабет у этих больных остается неясным. Предполагается, что избыточное поступление кальция в бета-клетки приводит к их постепенному апоптозу, что и является причиной развития инсулиновой недостаточности во взрослом возрасте. Данная теория также была подтверждена исследованиями *in vitro* [65]. Тем не менее, она не отражает полностью той клинической картины, которую мы наблюдаем у своих пациентов и не объясняет отсутствие гипогликемического синдрома у носителей мутаций в детстве. Помимо этого, гипотеза апоптоза должна быть универсальной для всех пациентов с дефектами калиевых каналов, однако трансформация гиперсекреции инсулина в его гипосекрецию очевидно прослеживается лишь при определенных мутациях. Практически во всех случаях с аутосомно-доминантным типом наследования, нами была отмечена макросомия при рождении у носителей, что говорит о наличии у них гиперпродукции инсулина во внутриутробном периоде. Вероятно, для реализации патологической дисрегуляции инсулина в постнатальном периоде необходимо воздействие дополнительных факторов. Нам не удалось проследить гендерную зависимость.

Доминантный тип наследования реализовался чаще при наследовании мутаций от матери или возникновении их де novo, однако, были выявлены и случаи мутаций на отцовской аллели. Подобные наблюдения требуют дальнейшего изучения с привлечением специалистов молекулярной генетики и проведением исследований *инвитро*.

Второй по частоте генетической причиной ВГИ в обследованной нами когорте пациентов стали гетерозиготные мутации гена *GLUD1*, которые отмечались у 12 из 214 пациентов (5,6%). Все выявленные нами мутации ранее были описаны в литературе. Во всех случаях у детей прослеживался протеинзависимый характер гипогликемий, у 7 из 12 детей отмечались также и тощаковые гипогликемии. Характерная для данной формы ВГИ сопутствующая эпилепсия была отмечена у 5 пациентов. У всех них были выявлены мутации в 11-ом и 12-ом экзонах гена, затрагивающие ГТФ-связывающий домен. Генез эпилепсии у пациентов с мутациями *GLUD1* на сегодняшний день остается до конца не изученным. Обращает на себя внимание более ранняя манифестация гипогликемии у детей с эпилепсией, что может быть дополнительным фактором риска развития гипогликемической энцефалопатии. Учитывая что в нашем исследовании уровень аммония крови исследовался не всем пациентам, оценить разницу в гипераммониемии у пациентов с эпилепсией и без таковой нам не удалось, однако, исходя из имеющихся литературных данных, подобной зависимости описано не было [100]. Учитывая тот факт, что ГДД играет важную роль в реализации механизмов нейротрансмиссии, гиперэкспрессия и отсутствие подавления ее активности ГТФ, может приводить к гипервозбудимости нервных клеток и формированию судорожной активности [266]. В пользу данной теории также говорит и то, что большинство случаев генерализованной эпилепсии у пациентов с синдромом гиперинсулинемии-гипераммониемии, связаны с мутациями ГТФ-связывающего домена гена *GLUD1*.

В 2,3% случаев у обследованных нами больных были выявлены гетерозиготные мутации гена *GCK*. Вопреки данным литературы,

характеризующим ВГИ при мутациях *GCK*, как мягкий и чаще ДЗД-чувствительный, выявленные нами случаи представляли собой большую сложность с точки зрения терапии. Добиться компенсации на фоне Прогликема удалось лишь в 2х из 5 случаев, при этом дозы терапии были сравнительно высокими (14,4 и 23,2 мг/кг/сут). Среди пациентов с ДЗД-резистентным характером течения, у двоих была проведена субтотальная панкреатэктомия, в обоих случаях не позволившая достичь эугликемии (**Таблица 30**).

Все выявленные нами мутации в гене *GCK* были ранее описаны и для них проведены функциональные исследования [111,112,118]. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на позднюю диагностику и персистирующие гипогликемии, отставания в психомоторном развитии и иных неврологических отклонений среди обследованных нами пациентов с мутациями в гене *GCK*, выявлено не было. Встает вопрос о возможном протекторном действии глюкокиназы в клетках головного мозга. Известно, что Глюкокиназа экспрессируется в вентромедиальных и аркуатных ядрах гипоталамуса [267,268]. Клеточные исследования, а также исследования, проведенные на животных моделях, продемонстрировали принципиальную роль Глюкокиназы в механизмах глюкозо-чувствительной активации нейронов [269,270]. Таким образом, можно предположить, что генетически-детерминированная гиперактивация глюкокиназы, будет поддерживать метаболизм глюкозы в нервных клетках даже при низких ее концентрациях в крови.

Среди синдромальных форм ВГИ, чаще всего нами был выявлен синдром Бэквита Видемана (n=5), который в 4 из 5 случаев протекал с типичной клинико-лабораторной картиной, характерным симптомокомплексом и транзиторным течением гипогликемического синдрома. У одного пациента отмечалось нетипичное течение ВГИ с персистенцией ГГ вплоть до 12-летнего возраста.

Как и в исследованиях других авторов, более чем в 40% случаев (n=91) нам не удалось установить генетическую причину ВГИ. У 10 пациентов наличие ГГ

вероятнее всего было обусловлено ЗВУР, в пользу чего также говорит и транзиторный характер ГГ у этих больных (**Таблица 36**). В остальных случаях, несмотря на комплексное генетическое и метаболическое обследование, выяснить причину ВГИ нам не удалось. В целом, пациенты с неуточненным ГГ характеризовались более мягким течением ВГИ, поздней манифестацией и высоким процентом чувствительности к терапии Диазоксидом (**Таблица 22**). Тем не менее, у двух пациентов с диффузной формой поражения, Диазоксид был неэффективен и детям была проведена субтотальная панкреатэктомия. В литературе есть описания случаев ДЗД-резистентными формами ВГИ, когда мутации в генах *KATP*, а также в гене *GSK* выявлялись лишь в клетках ткани поджелудочной железы. Можно предположить, что описанные нами 2 случая были связаны с соматическими мутациями указанных генов.

Всего хирургическое лечение было проведено в 59 случаях, что составило 27,4%. 34 детям были выполнены лимитированные резекции поджелудочной железы по поводу фокальных форм, троим из них потребовалось проведение повторной операции в связи с персистированием гипогликемического синдрома. При отдаленных наблюдениях персистенции ГГ зафиксировано не было, равно как и явлений сахарного диабета. Экзокринная недостаточность отмечалась у трех детей, все они перенесли реконструктивные операции, включавшие в себя резекцию головки поджелудочной железы с последующим формированием панкреатоеюноанастомоза (**Таблица 64**). Таким образом, можно говорить о том, что хирургическое лечение является методом выбора у пациентов с фокальной формой ВГИ, позволяющее добиться полного излечения болезни с сохранением адекватной секреции инсулина.

При диффузных формах ВГИ хирургическое лечение скорее можно назвать методом отчаяния, поскольку добиться хороших результатов практически никогда не представляется возможным. Объем операций у этой группы пациентов на сегодняшний день остается вопросом дискуссий. Секторальные резекции 70-90% поджелудочной железы не дают возможность полностью от инсулинозависимости

терапии и по нашим данным в большинстве случаев требуют повторных оперативных вмешательств. В то же время субтотальные панкреатэктомии несмотря на резекцию 95-98% ткани, в течение первых лет после операции часто также характеризуются персистенцией гипогликемии [211]. Подобные наблюдения были неоднократно описаны в литературе и отмечены среди наших пациентов в 7% случаев. При отдаленных наблюдениях сахарный диабет и необходимость инсулинотерапии были выявлены в 46% случаев, при этом стоит отметить, что продолжительность наблюдений в нашем исследовании относительно невелика. По данным большинства авторов, развитие сахарного диабета отмечается у 92-96% пациентов с течением 10 лет после проведения субтотальной панкреатэктомии [211,215]. Течение сахарного диабета у пациентов с ВГИ, перенесших субтотальную панкреатэктомию, представляет определенные сложности. Безусловно, гипергликемия является более управляемой, чем гипогликемия, но отсутствие глюкагона, равно как экзокринная недостаточность, могут существенно затруднять подбор дозы инсулина.

Представленные нами результаты подчеркивают необходимость поиска новых терапевтических подходов, которые позволят избежать проведение инвалидизирующих оперативных вмешательств у пациентов с диффузными формами ВГИ. Ингибиторы mTOR, которые недавно были описаны как эффективная инсулиностатическая терапия при ВГИ, на сегодняшний день, рекомендованы к назначению лишь в исключительных ситуациях в виду широкого спектра побочных эффектов [208]. Многообещающими являются исследования антагонистов рецептора ГПП1 (Exendin-(9-39)). Описаны успешные результаты применения данного препарата у ряда пациентов с ВГИ, однако, на сегодняшний день, клинических исследований у пациентов младшего возраста не проводилось [217].

Наиболее важной и сложной задачей является профилактика неврологических осложнений у детей с ВГИ. Несмотря на существенный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ВГИ, улучшение диагностики и

терапевтических возможностей, процент неврологических осложнений у детей с ВГИ остается высоким и составляет от 26 до 48% в разных выборках [220]. По результатам наших наблюдений, задержка развития была выявлена у половины пациентов, а эпилепсия и явления оптической нейропатии отмечались у четверти больных. Проведенный анализ факторов риска продемонстрировал зависимость между возрастом манифестации гипогликемии и тяжестью неврологических осложнений. Чем раньше дебютировало заболевание, тем выше риск задержки психомоторного развития. Данные результаты соотносятся с данными литературы [219]. Поскольку возраст манифестации является по сути одной из характеристик заболевания и повлиять на данный аспект невозможно, встает вопрос о тех факторах риска, профилактика которых возможна. Анализ основных показателей продемонстрировал прямую статическую зависимость между степенью неврологических осложнений и возрастом начала специфической терапии (чем позже было начато адекватное лечение, тем хуже исход). Кроме того, повторяющиеся судороги в дебюте заболевания, равно как и явления апноэ представляют собой значимый риск для поражения головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГИ является редким, сложным, этиологически и клинически гетерогенным заболеванием. Своевременная диагностика и адекватная терапия являются принципиально важными для нормального психомоторного развития детей. Стандарты помощи детям с гипогликемическим синдромом должны учитывать риски отдаленных осложнений и предлагать простой и доступный протокол действий для врачей. Кроме того, важным фактором является информирование врачей различных специальностей, в частности неонатологов, о необходимости своевременной диагностики и быстром начале терапии пациентов с подозрением на ВГИ.

ВЫВОДЫ

1. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) характеризуется тяжелым течением гипогликемического синдрома. Поздняя диагностика и неадекватная терапия этого состояния приводит к инвалидизации пациентов. Число новых случаев ВГИ неуклонно растет и по данным за 2015-2017 гг. первичная заболеваемость ВГИ в РФ составила 1:50638 живых новорожденных.
2. Более, чем в половине случаев ВГИ (61,4%) гипогликемический синдром манифестировал в первую неделю жизни (медиана возраста на момент дебюта - 3-и сутки жизни). При этом медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1 мес, а медиана возраста начала специфической терапия - 2 мес жизни.
3. Клиническая картина ВГИ характеризуется неспецифичными симптомами гипогликемии, такими как вялость (45%), гипорефлексия (31,2%), беспокойство (23,2%), тремор (17,2%), с быстрым развитием тяжелой нейрогликопении в виде судорог (68,4%), угнетения сознания (41,8%), явлений апноэ (32,5%) и гипогликемической кома (8,4%).
4. Неонатальный дебют ВГИ характеризуется наиболее тяжелым течением гипогликемического синдрома, в 95,5 % случаев отмечается потребность в непрерывной инфузии больших объемов высококонцентрированных растворов глюкозы (в среднем скорость утилизации в/в вводимой глюкозы составляет $10,6 \pm 4,4$ мг/кг/мин). Анемия, гипопропротеинемия и инфекции являются распространенными осложнениями длительной инфузионной терапии глюкозы и были выявлены у 93,3%, 56,6% и 50% пациентов соответственно.
5. В 57,5% случаев установлена генетическая причина ВГИ: наиболее часто (в 43,7% случаев) были выявлены мутации генов калиевых каналов (*KCNJ11*, *ABCC8*), в 5,6% – мутации в гене *GLUD1*, другие генетические варианты (мутации генов *GCK*, *HADH*, *HNF4A*, синдромальные формы) встречались

крайне редко (не более 3%). Выявлены генотип-фенотипические корреляции – мутации генов калиевых каналов ассоциированы с ранней манифестацией и наиболее тяжелым течением гипогликемического синдрома.

6. Всего в генах калиевых каналов выявлено 83 патогенных варианта, 33 из которых ранее в мировой литературе не описаны. Отмечена выраженная гетерогенность механизмов наследования мутаций, определяющих морфологический вариант заболевания и тактику лечения.
7. Эффект от терапии diazoxidом достигнут в 65,4% случаев. Выявлена достоверная разница в клинических и генетических характеристиках у пациентов с diazoxid-чувствительным и diazoxid-резистентным течением. Резистентность к терапии ассоциирована с ранним дебютом, высокой потребностью в инфузии глюкозы, высокой частотой мутаций в генах калиевых каналов и характерна преимущественно для фокальных форм ВГИ.
8. Показана высокая информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА: совпадение радиологического и морфологического диагнозов отмечено в 100% случаев при ПЭТ-картине диффузной формы, и в 88,5% случаев при ПЭТ-картине фокальной формы. По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F ДОФА при diazoxid-резистентном течении ВГИ фокальные формы выявлены в 57,8% случаев, а диффузные в 42,2%, тогда как при diazoxid-чувствительном течении в 100% выявлена диффузная форма заболевания. Таким образом, проведение ПЭТ/КТ при diazoxid-чувствительном течении можно считать нецелесообразным.
9. Среди ранних побочных эффектов diazоксида наиболее часто выявлялись диспепсия (42,8%) и задержка жидкости (32,8%). Основным побочным эффектом длительного применения diazоксида является гипертрихоз (57,6%), который носит дозозависимый характер.
10. Эффект от терапии аналогами соматостатина достигнут у 17% пациентов. Применение режима непрерывной подкожной инфузии октреотида

позволило значимо снизить потребность во внутривенной инфузии глюкозы (с 6,8 до 5.15 мг/кг/мин), а также добиться уменьшения вариабельности гликемии. Показана эффективность применения аналогов соматостатина пролонгированного действия (Соматулин Аутожель) у детей с ВГИ и отсутствие серьезных нежелательных явлений.

11. У детей с фокальными формами ВГИ частичная резекция поджелудочной железы привела к полному выздоровлению в 100% случаев, тогда как в случаях с диффузными формами при проведении даже субтотальных резекций (95% и более объема поджелудочной железы) в 37% отмечалась персистенция гипогликемического синдрома, в 46% - сахарный диабет и лишь в 17% достигнута ремиссия.
12. Задержка психомоторного развития выявлена в 50,9% случаев. Тяжелый неврологический дефицит с инвалидизацией пациентов отмечен у 16,3% обследованных детей. Основными факторами, влияющими на развитие неврологических осложнений, являются неонатальная манифестация ВГИ, позднее начало специфической терапии и наличие повторных симптоматических гипогликемий в дебюте заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации по диагностике и сопровождению пациентов с неонатальным дебютом врожденного гиперинсулинизма.

1. При наличии симптоматической неонатальной гипогликемии и/или высокой скорости утилизации глюкозы, рекомендовано проводить гормональное обследование на предмет врожденного гиперинсулинизма.
2. Гормональное обследование необходимо проводить на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л).
3. При выявлении врожденного гиперинсулинизма рекомендовано проводить непрерывную инфузионную терапию растворами глюкозы в концентрации и объеме, при которых удастся достичь стойкой эугликемии (выше 3,5 ммоль/л), а также в максимально короткие сроки инициировать специфическую инсулиностатическую терапию.

Алгоритм лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей.

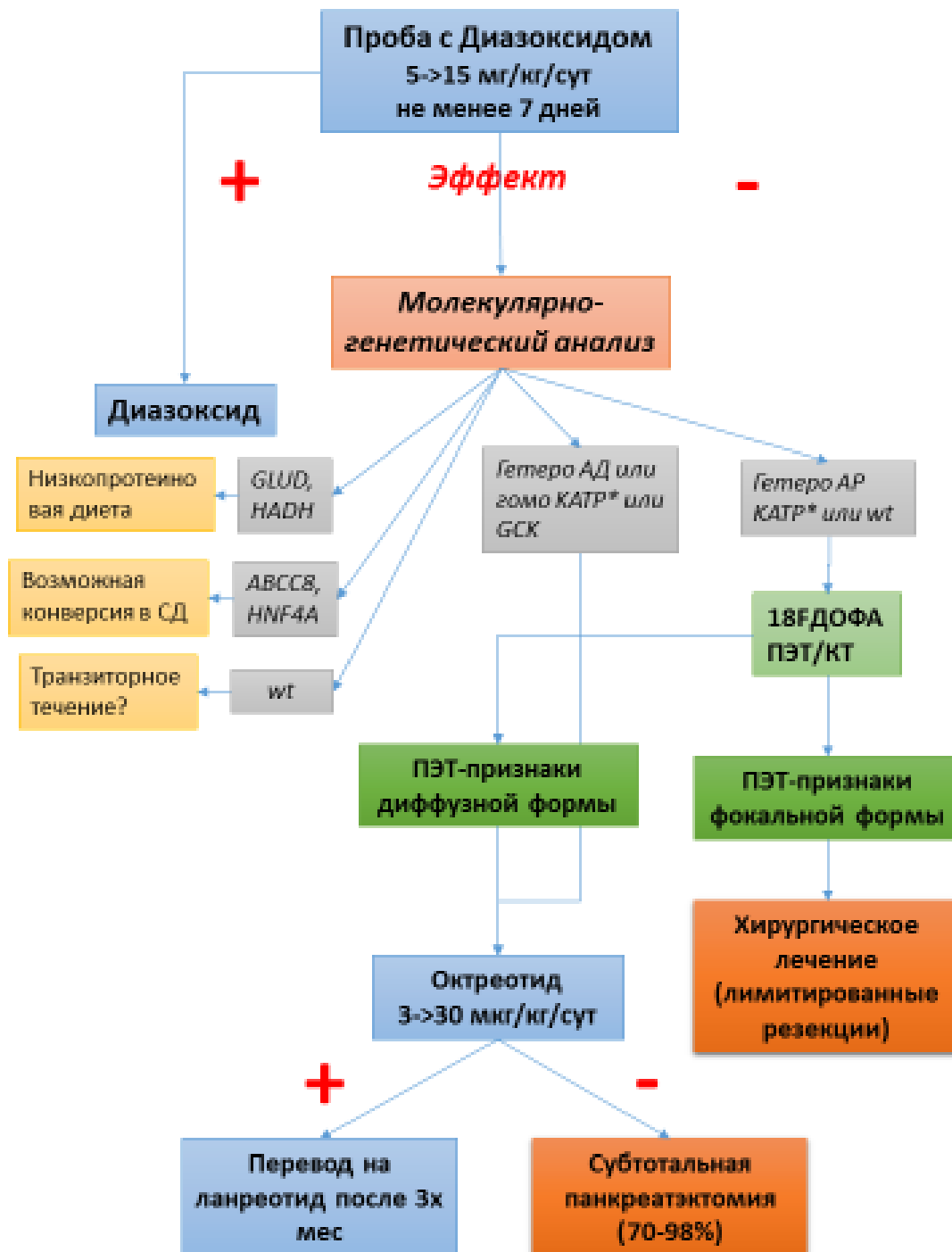
1. На первом этапе рекомендовано проведение **пробы с Диазоксидом**. Стартовая доза препарата составляет 5 мг/кг/сут. При отсутствии эффекта в течение 2-3 дней рекомендовано дальнейшее повышение дозы до максимальной терапевтической (15 мг/кг/сут). Констатировать резистентность к Диазоксиду возможно только после применения его в течение минимум 5 дней. При инициации терапии Диазоксидом рекомендовано одновременное назначение Гидрохлортиазида из расчета 2-5

мг/кг/сут под контролем диуреза и электролитов крови. Противопоказанием к назначению Диазоксиды являются большие объемы инфузии (более 100 мл/кг/сут) и непереносимость препарата.

2. **В случае отсутствия эффекта** от максимальных терапевтических доз Диазоксиды, рекомендовано начать терапию Октреотидом в стартовой дозе 3 мкг/кг/сут. при необходимости доза может быть увеличена до 30 мкг/кг/сут. Учитывая высокие риски развития тахифилаксии, продолжительность наблюдения за пациентом в случае достижения эффекта должна составлять не менее 5 дней.
3. Всем пациентам с **ДЗД-резистентным течением** ВГИ, показано **проведение молекулярно-генетического обследования**.
4. При выявлении гетерозиготных аутосомно-рецессивных мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8*, а также в случае отсутствия мутаций, показано проведение **ПЭТ/КТ с 18F ДОФА**.
5. При наличии ПЭТ-признаков **фокальной формы**, рекомендовано проведение **хирургического лечения** - лимитированной резекции области «фокуса». В послеоперационном периоде необходимо проведение **контрольного обследования** для подтверждения курабельности оперативного вмешательства. При отсутствии персистенции органического гиперинсулинизма, в дальнейшем наблюдении эндокринолога пациент не нуждается. Показано наблюдение гастроэнтеролога и невролога.
6. При наличии ПЭТ-признаков **диффузной формы** и/или выявлении гомозиготных или компаундных гетерозиготных мутаций в генах *KATP* или гене *GSK*, рекомендован **дальнейший подбор инсулиностатической терапии** (повышение дозы Октреотида, перевод на Ланреотид, возможно рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов mTOR).

7. В случае **доказанной фармакорезистентности** диффузной формы ВГИ, рекомендовано проведение оперативного лечения – **субтотальной панкреатэктомии в объеме 70-98%** резекции поджелудочной железы. В послеоперационном периоде необходимо регулярное динамическое наблюдение эндокринолога для оценки функциональной активности поджелудочной железы и подбора терапии. Также показано назначение ферментотерапии и наблюдение гастроэнтеролога.
8. При **ДЗД-чувствительном течении ВГИ** проведение молекулярно-генетического обследования может быть целесообразным для коррекции терапии (низкопротеиновая диета при наличии мутаций в генах *GLUD1*, *HADH*), прогнозирования течения заболевания (риски конверсии в сахарный диабет при выявлении аутосомно-доминантных мутаций в гене *ABCC8*, *HNF4A*, транзиторное течение при отсутствии мутаций и синдромальных формах), а также генетического консультирования родственников (**Рисунок 59**).

Рисунок 59. Алгоритм лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей.



Алгоритм динамического наблюдения за пациентами с ВГИ.

Динамическое наблюдение должно проводиться:

- Не реже 3 раз в год в первые 12 месяцев жизни
- Не реже 2 раз в год от 12 до 36 мес жизни
- Не реже 1 раза в 1,5 года после 36 мес жизни

Динамическое обследование должно включать в себя:

- Оценку эффективности проводимого лечения (доза препарата, переносимость терапии, наличие побочных эффектов, спонтанная ремиссия)
- Осмотр невролога с оценкой психомоторного развития
- Осмотр офтальмолога на предмет наличия явлений оптической нейропатии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{18}F -ДОФА - ^{18}F -флюоро-Л-дигидроксифенилаланин

АЛТ – аланиновая трансаминаза

АСТ – аспарагиновая трансаминаза

АКТГ – адренкортикотропный гормон

АТ – антитела

ВДГ – врожденные дефекты гликозилирования

ВГИ – врожденный гиперинсулинизм

ГГ – гиперинсулинемические гипогликемии

ГДД - глутаматдегидрогеназа

ГТФ - гуанозин-5-трифосфат

ИГХ - иммуногистохимические

ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН1 – синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа

НСД – нуклеотид-связывающий домен

НН – надпочечниковая недостаточность

НЭО – нейроэндокринные опухоли

ПМР – психомоторное развитие

ПРЛ – пролактин

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ТМД – трансмембранный домен

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХгА – хромогранин А

ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F: Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019;32:786-792.
- 2 Diwakar KK, Sasidhar MV: Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F46-48.
- 3 Cornblath M, Ichord R: Hypoglycemia in the neonate. *Seminars in Perinatology* 2000;24:136-149.
- 4 Rozance PJ: Update on neonatal hypoglycemia. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2014;21:45-50.
- 5 Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M: Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2000;83:F117-F119.
- 6 Heck LJ, Erenberg A: Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *The Journal of Pediatrics* 1987;110:119-122.
- 7 Harris DL, Weston PJ, Harding JE: Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics* 2012;161:787-791.
- 8 Holtrop PC: The Frequency of Hypoglycemia in Full-Term Large and Small for Gestational Age Newborns. *Amer J Perinatol* 1993;10:150-154.
- 9 Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S: Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatrics & Neonatology* 2018;59:368-374.
- 10 Hay WW, Jr.: Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2006;117:321-340.

- 11 Hay WW, Jr.: Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *The Journal of physiology* 2006;572:17-24.
- 12 Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R: Age as Independent Determinant of Glucose Tolerance. *Diabetes* 1991;40:44-51.
- 13 DUNNE MJ, COSGROVE KE, SHEPHERD RM, AYNSLEY-GREEN A, LINDLEY KJ: Hyperinsulinism in Infancy: From Basic Science to Clinical Disease. *Physiological Reviews* 2004;84:239-275.
- 14 Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
- 15 Jovanovic L, Pettitt DJ: Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286:2516-2518.
- 16 Hawdon JM, Aynsley-Green A, Bartlett K, Ward Platt MP: The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. II. Infants with disordered blood glucose homeostasis. *Archives of Disease in Childhood* 1993;68:280-285.
- 17 Ktorza A, Bihoreau MT, Nurjhan N, Picon L, Girard J: Insulin and Glucagon during the Perinatal Period: Secretion and Metabolic Effects on the Liver. *Neonatology* 1985;48:204-220.
- 18 Иванов Д.О. ПЮВ, Шабалов Н.П. : Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. *Неонатология: Новости Мнения Обучение* 2014;№1 113-128.
- 19 Wight N, Marinelli KA, Academy of Breastfeeding M: ABM clinical protocol #1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2014;9:173-179.
- 20 Gandhi K: Approach to hypoglycemia in infants and children. *Translational pediatrics* 2017;6:408-420.
- 21 Boluyt N, van Kempen A, Offringa M: Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *Pediatrics* 2006;117:2231-2243.

- 22 Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM: Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. 1999.
- 23 McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, San Diego RJ, Thompson B, Woules TA, Harding JE, Hypoglycemia ftCW, Team TLDS: Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatrics* 2017;171:972-983.
- 24 Thompson-Branch A, Havranek T: Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review* 2017;38:147-157.
- 25 Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, Sperling MA, Weinstein DA, White NH, Wolfsdorf JI: Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *The Journal of Pediatrics* 2015;167:238-245.
- 26 Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC: Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
- 27 Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen H: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. 2007.
- 28 Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C: Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000;82:F79-F86.
- 29 McQUARRIE I: IDIOPATHIC SPONTANEOUSLY OCCURRING HYPOGLYCEMIA IN INFANTS: Clinical Significance of Problem and Treatment. *AMA American Journal of Diseases of Children* 1954;87:399-428.

- 30 Rahier J, Guiot Y, Sempoux C: Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000;82:F108-F112.
- 31 Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA: Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. 2008.
- 32 Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Archives of Disease in Childhood* 2009;94:450-457.
- 33 de Lonlay P, Fournet J-C, Touati G, Groos M-S, Martin D, Sevin C, Delagne V, Mayaud C, Chigot V, Sempoux C, Brusset M-C, Laborde K, Bellane-Chantelot C, Vassault A, Rahier J, Junien C, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J: Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *European Journal of Pediatrics* 2002;161:37-48.
- 34 Kapoor RR, James C, Hussain K: Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. 2009.
- 35 Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ: Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000;82:F98-F107.
- 36 Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins P-E, Adamson U, Macdonald IA: Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinaemic euglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetologia* 1992;35:287-290.
- 37 Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A: Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. 2003.
- 38 Davis MR, Shamooh H: Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. 1991.
- 39 Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A: Insulin in the Brain: Sources, Localization and Functions. *Molecular Neurobiology* 2013;47:145-171.

- 40 Quintens R, Hendrickx N, Lemaire K, Schuit F: Why expression of some genes is disallowed in beta-cells. 2008.
- 41 Matschinsky FM: A Lesson in Metabolic Regulation Inspired by the Glucokinase Glucose Sensor Paradigm. *Diabetes* 1996;45:223-241.
- 42 Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SRM: Metabolic Signaling in Fuel-Induced Insulin Secretion. 2013.
- 43 Tornheim K: Are Metabolic Oscillations Responsible for Normal Oscillatory Insulin Secretion? *Diabetes* 1997;46:1375-1380.
- 44 Malaisse WJ, Best L, Kawazu S, Malaisse-Lagae F, Sener A: The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release: fuel metabolism in islets deprived of exogenous nutrient. 1983.
- 45 Brun T, Roche E, Assimacopoulos-Jeannet F, Corkey BE, Kim K-H, Prentki M: Evidence for an Anaplerotic/Malonyl-CoA Pathway in Pancreatic β -Cell Nutrient Signaling. *Diabetes* 1996;45:190-198.
- 46 Deeney JT, Gromada J, Oslash, y M, Olsen HL, Rhodes CJ, Prentki M, Berggren PO, Corkey BE: Acute stimulation with long chain acyl-CoA enhances exocytosis in insulin-secreting cells (HIT T-15 and NMRI beta-cells). 2000.
- 47 Petersen OH, Findlay I: Electrophysiology of the pancreas. *Physiological Reviews* 1987;67:1054-1116.
- 48 Shimono D, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Nabe K, Radu RG, Shimodahira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, Funakoshi S, Yamada Y, Seino Y: ATP enhances exocytosis of insulin secretory granules in pancreatic islets under Ca^{2+} -depleted condition: *Diabetes Research and Clinical Practice*, Elsevier, 2005, 69, pp 216-223.
- 49 Donley VR, Hiskett EK, Kidder AC, Schermerhorn T: ATP-sensitive potassium channel (KATPchannel) expression in the normal canine pancreas and in canine insulinomas. *BMC Veterinary Research* 2005;1:8.
- 50 Aguilar-Bryan L, Bryan J: Molecular Biology of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels*. *Endocrine Reviews* 1999;20:101-135.

- 51 Aguilar-Bryan L, Nichols C, Wechsler S, Clement J, Boyd A, Gonzalez G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson D: Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995;268:423-426.
- 52 Tucker SJ, Gribble FM, Proks P, Trapp S, Ryder TJ, Haug T, Reimann F, Ashcroft FM: Molecular determinants of KATP channel inhibition by ATP. *The EMBO journal* 1998;17:3290-3296.
- 53 Uhde I, Toman A, Gross I, Schwanstecher C, Schwanstecher M: Identification of the Potassium Channel Opener Site on Sulfonylurea Receptors. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:28079-28082.
- 54 Lang V, Light PE: The molecular mechanisms and pharmacotherapy of ATP-sensitive potassium channel gene mutations underlying neonatal diabetes. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2010;3:145-161.
- 55 Zerangue N, Schwappach B, Jan YN, Jan LY: A New ER Trafficking Signal Regulates the Subunit Stoichiometry of Plasma Membrane K_{ATP} Channels. *Neuron* 1999;22:537-548.
- 56 Thomas P, Cote G, Wohllk N, Haddad B, Mathew P, Rabl W, Aguilar-Bryan L, Gagel R, Bryan J: Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268:426-429.
- 57 Nestorowicz A, Inagaki N, Gono T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B, Landau H, Stanley CA, Thornton PS, Seino S, Permutt MA: A Nonsense Mutation in the Inward Rectifier Potassium Channel Gene, *Kir6.2*, Is Associated With Familial Hyperinsulinism. *Diabetes* 1997;46:1743-1748.
- 58 Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RFL, Johnson PRV, Aynsley-Green A, Lu S, Clement JP, Lindley KJ, Seino S, Aguilar-Bryan L, Gonzalez G, Milla PJ: Familial Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy and Mutations in the Sulfonylurea Receptor. *New England Journal of Medicine* 1997;336:703-706.
- 59 Flanagan SE, Clauin S, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, Ellard S: Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP

channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Human Mutation* 2009;30:170-180.

60 Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C: KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011;20:18-22.

61 Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, Quint J, Glaser B, Meyerovitch J: Compound Heterozygosity for the Common Sulfonylurea Receptor Mutations Can Cause Mild Diazoxide-Sensitive Hyperinsulinism. *Clinical Pediatrics* 2002;41:183-186.

62 Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin Y-W, Hanna C, Thornton P, Ganguly A, Shyng S-L, Stanley CA: Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *The Journal of Clinical Investigation* 2008;118:2877-2886.

63 Thornton PS, MacMullen C, Ganguly A, Ruchelli E, Steinkrauss L, Crane A, Aguilar-Bryan L, Stanley CA: Clinical and Molecular Characterization of a Dominant Form of Congenital Hyperinsulinism Caused by a Mutation in the High-Affinity Sulfonylurea Receptor. *Diabetes* 2003;52:2403-2410.

64 Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko H-L, Rahier J, Vauhkonen I, Kere J, Laakso M, Ashcroft F, Otonkoski T: Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *The Journal of Clinical Investigation* 2000;106:897-906.

65 Glaser B, Ryan F, Donath M, Landau H, Stanley CA, Baker L, Barton DE, Thornton PS: Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea-receptor gene. *Diabetes* 1999;48:1652-1657.

66 Nessa A, Hussain K, Thomas AM, Tinker A, Aziz QH, Harmer SC: Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8. *Human Molecular Genetics* 2015;24:5142-5153.

67 Flanagan S, Kapoor R, Banerjee I, Hall C, Smith V, Hussain K, Ellard S: Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clinical Genetics* 2011;79:582-587.

- 68 MacMullen CM, Zhou Q, Snider KE, Tewson PH, Becker SA, Aziz AR, Ganguly A, Shyng S-L, Stanley CA: Diazoxide-Unresponsive Congenital Hyperinsulinism in Children With Dominant Mutations of the β -Cell Sulfonylurea Receptor SUR1. *Diabetes* 2011;60:1797-1804.
- 69 Shyng S-L, Ferrigni T, Nichols CG: Regulation of K_{ATP} Channel Activity by Diazoxide and MgADP. Distinct Functions of the Two Nucleotide Binding Folds of the Sulfonylurea Receptor 1997;110:643-654.
- 70 Lin Y-W, MacMullen C, Ganguly A, Stanley CA, Shyng S-L: A Novel KCNJ11 Mutation Associated with Congenital Hyperinsulinism Reduces the Intrinsic Open Probability of β -Cell ATP-sensitive Potassium Channels. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:3006-3012.
- 71 Sempoux C, Guiot Y, Dahan K, Moulin P, Stevens M, Lambot V, Lonlay Pd, Fournet J-C, Junien C, Jaubert F, Nihoul-Fekete C, Saudubray J-M, Rahier J: The Focal Form of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Morphological and Molecular Studies Show Structural and Functional Differences With Insulinoma 2003;52:784-794.
- 72 Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, Brunelle F, Robert JJ, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Junien C: Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *The Journal of Clinical Investigation* 1998;102:1286-1291.
- 73 Sempoux C, Guiot Y, Rahier J, Fekete C, Aigrain Y, Capito C, Verkarre V, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C: Morphological Mosaicism of the Pancreatic Islets: A Novel Anatomopathological Form of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:3785-3793.
- 74 de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, Bonnefont JP, Brusset MC, Brunelle F, Robert JJ, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Junien C: Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia

and endorses partial pancreatectomy. *The Journal of Clinical Investigation* 1997;100:802-807.

75 Werl C, Verkarre V, Jaubert F, Damaj L, le Lorch M, Romana SP, Nihoul-Fékété C, Aigrain Y, Hubert L, de Lonlay P, de Keyzer Y, Bellanne-Chantelot C: Chromosome 11p15 Paternal Isodisomy in Focal Forms of Neonatal Hyperinsulinism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:4941-4947.

76 Shuman C, Smith AC, Steele L, Ray PN, Clericuzio C, Zackai E, Parisi MA, Meadows AT, Kelly T, Tichauer D, Squire JA, Sadowski P, Weksberg R: Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 2006;140:1497-1503.

77 Sofia AR, Azizun N, Khalid H: Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Journal of Molecular Endocrinology* 2015;54:R119-R129.

78 Ganguly A, MacMullen C, Stanley CA, Ganapathy K, Snider KE, Boyajian L, Becker S, Hughes N, Bhatti T, Shyng S-L: Genotype and Phenotype Correlations in 417 Children With Congenital Hyperinsulinism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:E355-E363.

79 Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, Stevens A, Cosgrove KE, Clayton PE, Dunne MJ: Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clinical Endocrinology* 2013;78:803-813.

80 Ritika RK, Sarah EF, Ved Bhushan A, Julian PS, Sian E, Khalid H: Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology* 2013;168:557-564.

81 Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, Rigby L, Bowden L, Mohamed Z, Nicholson J, Skae M, Hall C, Craigie R, Padidela R, Murphy N, Randell T, Cosgrove KE, Dunne MJ, Banerjee I: Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016;11:163.

- 82 Suresh C, Fabian Yap Kok P, Victor Samuel R, Yap Te L, Kenneth TEC, Flanagan SE, Ellard S, Khalid H: Paternally inherited ABCC8 mutation causing diffuse congenital hyperinsulinism. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2013;2013
- 83 Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT: Molecular Basis of the Long-QT Syndrome Associated with Deafness. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1562-1567.
- 84 Torekov SS, Iepsen E, Christiansen M, Linneberg A, Pedersen O, Holst JJ, Kanters JK, Hansen T: KCNQ1 Long QT Syndrome Patients Have Hyperinsulinemia and Symptomatic Hypoglycemia. *Diabetes* 2014;63:1315-1325.
- 85 Iwashima Y, Pugh W, Depaoli AM, Takeda J, Seino S, Bell GI, Polonsky KS: Expression of Calcium Channel mRNAs in Rat Pancreatic Islets and Downregulation After Glucose Infusion. *Diabetes* 1993;42:948-955.
- 86 Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;5:729-742.
- 87 Scholl UI, Goh G, Stölting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Mauras N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Björklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP: Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nature genetics* 2013;45:1050-1054.
- 88 Flanagan S, Vairo F, Johnson M, Caswell R, Laver T, Lango Allen H, Hussain K, Ellard S: A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatric Diabetes* 2017;18:320-323.
- 89 Halestrap AP, Price NT: The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *The Biochemical journal* 1999;343 Pt 2:281-299.
- 90 Ishihara H, Wang H, Drewes LR, Wollheim CB: Overexpression of monocarboxylate transporter and lactate dehydrogenase alters insulin secretory responses

to pyruvate and lactate in beta cells. *The Journal of clinical investigation* 1999;104:1621-1629.

91 Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, Tapia-Paez I, Ullah MS, Parton LE, Schuit F, Quintens R, Sipilä I, Mayatepek E, Meissner T, Halestrap AP, Rutter GA, Kere J: Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *American journal of human genetics* 2007;81:467-474.

92 Stanley CA, Lieu YK, Hsu BYL, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, Perlman K, Rich BH, Zammarchi E, Poncz M: Hyperinsulinism and Hyperammonemia in Infants with Regulatory Mutations of the Glutamate Dehydrogenase Gene. *New England Journal of Medicine* 1998;338:1352-1357.

93 Weinzimer SA, Stanley CA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M, Thornton PS: A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *The Journal of Pediatrics* 1997;130:661-664.

94 Fang J, Hsu BYL, MacMullen CM, Poncz M, Smith TJ, Stanley CA: Expression, purification and characterization of human glutamate dehydrogenase (GDH) allosteric regulatory mutations. *The Biochemical journal* 2002;363:81-87.

95 Kelly A, Hsu BYL, MacMullen C, Fang J, Stanley CA, Ganguly A, Saudubray J-M, de Lonlay-Debeney P, Smith TJ: Hyperinsulinism/Hyperammonemia Syndrome in Children with Regulatory Mutations in the Inhibitory Guanosine Triphosphate-Binding Domain of Glutamate Dehydrogenase1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:1782-1787.

96 Stanley CA, Fang J, Kutyna K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, Poncz M: Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. HI/HA Contributing Investigators. *Diabetes* 2000;49:667-673.

97 Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, Hiramatsu H, Momoi T: Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. *Hum Genet* 1999;104:476-479.

- 98 Stanley CA: Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;81:45-51.
- 99 Kibbey RG, Choi CS, Lee H-Y, Cabrera O, Pongratz RL, Zhao X, Birkenfeld AL, Li C, Berggren P-O, Stanley C, Shulman GI: Mitochondrial GTP insensitivity contributes to hypoglycemia in Hyperinsulinemia Hyperammonemia (HI/HA) by inhibiting glucagon release. *Diabetes* 2014;DB_140783.
- 100 Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F, Heinrichs C: Neurological aspects of hyperinsulinism–hyperammonaemia syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008;50:945-949.
- 101 Ritika RK, Sarah EF, Piers F, Anupam C, Bernadette C, Tawfeg B-O, Indraneel B, Julian PS, Sian E, Khalid H: Hyperinsulinism–hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype–phenotype correlations. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:731-735.
- 102 James C, Kapoor RR, Eaton S, Hussain K, Flanagan SE, Ellard S: 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency and Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Characterization of a Novel Mutation and Severe Dietary Protein Sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:2221-2225.
- 103 Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, Malingré HEM, Berger R, van den Berg IET: Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of β -oxidation in insulin secretion. *The Journal of Clinical Investigation* 2001;108:457-465.
- 104 Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett MJ, Teles EL, Vilarinho L: Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34:835-842.
- 105 Li C, Chen P, Palladino A, Narayan S, Russell LK, Sayed S, Xiong G, Chen J, Stokes D, Butt YM, Jones PM, Collins HW, Cohen NA, Cohen AS, Nissim I, Smith TJ, Strauss AW, Matschinsky FM, Bennett MJ, Stanley CA: Mechanism of Hyperinsulinism

in Short-chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency Involves Activation of Glutamate Dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry* 2010;285:31806-31818.

106 Heslegrave AJ, Hussain K: Novel Insights Into Fatty Acid Oxidation, Amino Acid Metabolism, and Insulin Secretion From Studying Patients With Loss of Function Mutations in 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98:496-501.

107 Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreu I, Mills P, Ginbey DW, Geboers AJJM, Berger R, van den Berg IET, Eaton S: Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the *SCHAD* gene. *The Journal of Pediatrics* 2005;146:706-708.

108 Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstad PR, Jellum E, Søvik O: Familial Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Defect in the SCHAD Enzyme of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Diabetes* 2004;53:221-227.

109 Iynedjian PB, Möbius G, Seitz HJ, Wollheim CB, Renold AE: Tissue-specific expression of glucokinase: identification of the gene product in liver and pancreatic islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986;83:1998-2001.

110 Matschinsky FM: Regulation of Pancreatic β -Cell Glucokinase. *From Basics to Therapeutics* 2002;51:S394-S404.

111 Christesen H, D Tribble N, Molven A, Siddiqui J, Sandal T, Brusgaard K, Ellard S, Njølstad P, Alm J, Brock Jacobsen B, Hussain K, L Gloyn A: Activating glucokinase (GCK) Mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. 2008.

112 Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Näntö-Salonen K, Rahier J, López-Enriquez S, García-Gimeno MA, Sanz P, Soriguer FC, Laakso M: Severe Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to a De Novo Glucokinase Mutation. *Diabetes* 2004;53:2164-2168.

113 Sayed S, Langdon DR, Odili S, Chen P, Buettger C, Schiffman AB, Suchi M, Taub R, Grimsby J, Matschinsky FM, Stanley CA: Extremes of clinical and enzymatic

phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009;58:1419-1427.

114 Kassem S, Bhandari S, Rodríguez-Bada P, Motaghedi R, Heyman M, García-Gimeno MA, Cobo-Vuilleumier N, Sanz P, Maclaren NK, Rahier J, Glaser B, Cuesta-Muñoz AL: Large Islets, Beta-Cell Proliferation, and a Glucokinase Mutation. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1348-1350.

115 Christesen HBT, Jacobsen BB, Odili S, Buettger C, Cuesta-Munoz A, Hansen T, Brusgaard K, Massa O, Magnuson MA, Shiota C, Matschinsky FM, Barbetti F: The Second Activating Glucokinase Mutation (A456V). Implications for Glucose Homeostasis and Diabetes Therapy 2002;51:1240-1246.

116 Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MAAP, Ellard S, Lam WWK, Campbell IW, Midgley P, Shiota C, Buettger C, Magnuson MA, Matschinsky FM, Hattersley AT: Insights Into the Biochemical and Genetic Basis of Glucokinase Activation From Naturally Occurring Hypoglycemia Mutations. *Diabetes* 2003;52:2433-2440.

117 Wabitsch M, Lahr G, Van de Bunt M, Marchant C, Lindner M, Von Puttkamer J, Fenneberg A, Debatin KM, Klein R, Ellard S, Clark A, Gloyn AL: Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Diabetic Medicine* 2007;24:1393-1399.

118 Barbetti F, Cobo-Vuilleumier N, Dionisi-Vici C, Toni S, Ciampalini P, Massa O, Rodriguez-Bada P, Colombo C, Lenzi L, Garcia-Gimeno MA, Bermudez-Silva FJ, Rodriguez de Fonseca F, Banin P, Aledo JC, Baixeras E, Sanz P, Cuesta-Muñoz AL: Opposite clinical phenotypes of glucokinase disease: Description of a novel activating mutation and contiguous inactivating mutations in human glucokinase (GCK) gene. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2009;23:1983-1989.

119 Beer NL, van de Bunt M, Colclough K, Lukacs C, Arundel P, Chik CL, Grimsby J, Ellard S, Gloyn AL: Discovery of a Novel Site Regulating Glucokinase Activity following Characterization of a New Mutation Causing Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Humans. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286:19118-19126.

- 120 Christesen HBT, Brusgaard K, Beck Nielsen H, Brock Jacobsen B: Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clinical Endocrinology* 2008;68:747-755.
- 121 Wilson JE: Isozymes of mammalian hexokinase: structure, subcellular localization and metabolic function. *Journal of Experimental Biology* 2003;206:2049-2057.
- 122 Quintens R, Hendrickx N, Lemaire K, Schuit F: Why expression of some genes is disallowed in β -cells. *Biochemical Society Transactions* 2008;36:300-305.
- 123 Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, Boodhansingh K, Hughes N, Becker S, Givler S, Macmullen C, Monos D, Ganguly A, Hakonarson H, Stanley CA: Dominant Form of Congenital Hyperinsulinism Maps to HK1 Region on 10q. *Hormone Research in Paediatrics* 2013;80:18-27.
- 124 Henquin J-C, Sempoux C, Marchandise J, Godecharles S, Guiot Y, Nenquin M, Rahier J: Congenital Hyperinsulinism Caused by Hexokinase I Expression or Glucokinase-Activating Mutation in a Subset of β -Cells. *Diabetes* 2013;62:1689-1696.
- 125 Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH: Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genetics* 1997;15:269-272.
- 126 Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, Tsushima RG, Pennefather PS, Salapatek AMF, Wheeler MB: Increased Uncoupling Protein-2 Levels in β -cells Are Associated With Impaired Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Mechanism of Action* 2001;50:1302-1310.
- 127 González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, Hubert L, de Keyzer Y, de Lonlay P, Ricquier D: Mutations in UCP2 in Congenital Hyperinsulinism Reveal a Role for Regulation of Insulin Secretion. *PLOS ONE* 2008;3:e3850.
- 128 Carchon H, Jaeken J, Stibler H: The carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: pre-Golgi and Golgi disorders? *Glycobiology* 1993;3:423-428.

- 129 Matthijs G, Schollen E, Pardon E, Veiga-Da-Cunha M, Jaeken J, Cassiman J-J, Schaftingen EV: Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13 in carbohydrate-deficient glycoprotein type I syndrome (Jaeken syndrome). *Nature Genetics* 1997;16:88-92.
- 130 Grünewald S, Schollen E, Van Schaftingen E, Jaeken J, Matthijs G: High residual activity of PMM2 in patients' fibroblasts: possible pitfall in the diagnosis of CDG-Ia (phosphomannomutase deficiency). *American journal of human genetics* 2001;68:347-354.
- 131 Matthijs G, Schollen E, Heykants L, Grünewald S: Phosphomannomutase deficiency: the molecular basis of the classical Jaeken syndrome (CDGS type Ia). *Molecular genetics and metabolism* 1999;68:220-226.
- 132 Shanti B, Silink M, Bhattacharya K, Howard NJ, Carpenter K, Fietz M, Clayton P, Christodoulou J: Congenital disorder of glycosylation type Ia: Heterogeneity in the clinical presentation from multivisceral failure to hyperinsulinaemic hypoglycaemia as leading symptoms in three infants with phosphomannomutase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2009;32:241-251.
- 133 Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H, Antón-Gamero M, Argente J, Bussell A-M, Brandli A, Cheshire C, Crowne E, Dumitriu S, Drynda R, Hamilton-Shield JP, Hayes W, Hofherr A, Iancu D, Issler N, Jefferies C, Jones P, Johnson M, Kesselheim A, Klootwijk E, Koettgen M, Lewis W, Martos JM, Mozere M, Norman J, Patel V, Parrish A, Pérez-Cerdá C, Pozo J, Rahman SA, Sebire N, Tekman M, Turnpenny PD, Hoff Wvt, Viering DHHM, Weedon MN, Wilson P, Guay-Woodford L, Kleta R, Hussain K, Ellard S, Bockenhauer D: Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28:2529-2539.
- 134 Duncan SA, Navas MA, Dufort D, Rossant J, Stoffel M: Regulation of a Transcription Factor Network Required for Differentiation and Metabolism. *Science* 1998;281:692-695.

- 135 Sladek F, Zhong WM, Lai E, Jr Darnell J: Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member steroid hormone receptor superfamily. 1991.
- 136 Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-460.
- 137 Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT: Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS medicine* 2007;4:e118-e118.
- 138 Fajans SS, Bell GI: Macrosomia and neonatal hypoglycaemia in RW pedigree subjects with a mutation (Q268X) in the gene encoding hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4A). *Diabetologia* 2007;50:2600-2601.
- 139 Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT, Ellard S, Hussain K: Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Maturity-Onset Diabetes of the Young Due to Heterozygous *HNF4A* Mutations. *Diabetes* 2008;57:1659-1663.
- 140 Stanik J, Skopkova M, Brennerova K, Danis D, Rosolankova M, Salingova A, Bzduch V, Klimes I, Gasperikova D: Congenital hyperinsulinism and glycogenosis-like phenotype due to a novel *HNF4A* mutation. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017;126:144-150.
- 141 Stanescu DE, Hughes N, Kaplan B, Stanley CA, De León DD: Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:E2026-E2030.
- 142 Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, Duncan SA, Kaestner KH: The MODY1 gene HNF-4 α regulates selected genes involved in insulin secretion. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:1006-1015.
- 143 Miura A, Yamagata K, Kakei M, Hatakeyama H, Takahashi N, Fukui K, Nammo T, Yoneda K, Inoue Y, Sladek FM, Magnuson MA, Kasai H, Miyagawa J, Gonzalez FJ, Shimomura I: Hepatocyte Nuclear Factor-4 α Is Essential for Glucose-stimulated Insulin Secretion by Pancreatic β -Cells. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281:5246-5257.

- 144 Gao N, LeLay J, Vatamaniuk MZ, Rieck S, Friedman JR, Kaestner KH: Dynamic regulation of Pdx1 enhancers by Foxa1 and Foxa2 is essential for pancreas development. *Genes & Development* 2008;22:3435-3448.
- 145 Lee CS, Sund NJ, Behr R, Herrera PL, Kaestner KH: Foxa2 is required for the differentiation of pancreatic alpha-cells. *Dev Biol* 2005;278:484-495.
- 146 Wu Z, Fei A, Liu Y, Pan S: Conditional Tissue-Specific Foxa2 Ablation in Mouse Pancreas Causes Hyperinsulinemic Hypoglycemia. 2016.
- 147 Didi M, Giri D, Senniappan S, McNamara P, Gualtieri A, Gaston-Massuet C, Vignola ML, Scagliotti V, Peak M: Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Human Molecular Genetics* 2017;26:4315-4326.
- 148 Chai J, Vajravelu ME, Alter C, Langdon D, De León DD, Krock B, Baker S: Congenital Hyperinsulinism and Hypopituitarism Attributable to a Mutation in FOXA2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:1042-1047.
- 149 Sund NJ, Vatamaniuk MZ, Casey M, Ang S-L, Magnuson MA, Stoffers DA, Matschinsky FM, Kaestner KH: Tissue-specific deletion of Foxa2 in pancreatic β cells results in hyperinsulinemic hypoglycemia. *Genes & Development* 2001;15:1706-1715.
- 150 Kapoor RR, James C, Hussain K: Hyperinsulinism in Developmental Syndromes.
- 151 DeBaun MR, King AA, White N: Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Seminars in Perinatology* 2000;24:164-171.
- 152 Smith AC, Shuman C, Chitayat D, Steele L, Ray PN, Bourgeois J, Weksberg R: Severe presentation of Beckwith–Wiedemann syndrome associated with high levels of constitutional paternal uniparental disomy for chromosome 11p15. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007;143A:3010-3015.
- 153 Lindley KJ, Dattani M, Hindmarsh P, Smith VV, Hussain K, Cosgrove KE, Dunne MJ, Shepherd RM, Luharia A, Maher EA, Glaser B, Kassem S, Gregory JW, Sivaprasadarao A, Jacobsen BB, Christesen HT, Brusgaard K: Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann Syndrome due to Defects in the Function of

Pancreatic β -Cell Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90:4376-4382.

154 Subbarayan A, Hussain K: Hypoglycemia in Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2014;164:467-471.

155 Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K-i, Kondoh T, Matsumoto T: Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatrics International* 2015;57:726-728.

156 Nakamura Y, Takagi M, Yoshihashi H, Miura M, Narumi S, Hasegawa T, Miyake Y, Hasegawa Y: A case with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: It is a characteristic complication of sotos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167:1171-1174.

157 De Boer L, Van Duyvenvoorde HA, Willemstein-Van Hove EC, Hoogerbrugge CM, Van Doorn J, Maassen JA, Karperien M, Wit JM: Mutations in the NSD1 gene in patients with Sotos syndrome associate with endocrine and paracrine alterations in the IGF system. *European journal of endocrinology* 2004;151:333-341.

158 Cappella M, Graziani V, Pragliola A, Sensi A, Hussain K, Muratori C, Marchetti F: Hyperinsulinemic Hypoglycaemia in a Turner Syndrome with Ring (X). *Case Reports in Pediatrics* 2015;2015:4.

159 Pietzner V, Weigel Johannes FW, Wand D, Merckenschlager A, Bernhard Matthias K: Low-level hyperinsulinism with hypoglycemic spells in an infant with mosaic Turner syndrome and mild Kabuki-like phenotype: a case report and review of the literature: *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2014, 27, pp 165.

160 Alkhayyat H, Christesen H BT, Steer J, Stewart H, Brusgaard K, Hussain K: Mosaic Turner Syndrome and Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2006, 19, pp 1451.

161 Gibson CE, Boodhansingh KE, Li C, Conlin L, Chen P, Becker SA, Bhatti T, Bamba V, Adzick NS, De Leon DD, Ganguly A, Stanley CA: Congenital Hyperinsulinism in Infants with Turner Syndrome: Possible Association with Monosomy X and KDM6A Haploinsufficiency. *Hormone research in paediatrics* 2018;89:413-422.

- 162 Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT: CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. *Cell* 2004;119:19-31.
- 163 Alexander S, Ramadan D, Alkhayyat H, Al-Sharkawi I, Backer KCA, El-Sabban F, Hussain K: Costello syndrome and hyperinsulinemic hypoglycemia. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005;139A:227-230.
- 164 Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F: Congenital central hypoventilation syndrome and hypoglycaemia. *Acta Paediatrica* 2012;101:e92-e96.
- 165 Eklund EA, Freeze HH: The congenital disorders of glycosylation: a multifaceted group of syndromes. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2006;3:254-263.
- 166 Laidlaw GF: Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *The American journal of pathology* 1938;14:125-134.125.
- 167 Rahier J, Guiot Y, Sempoux C: Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011;20:3-12.
- 168 Rahier J, Fält K, Müntefering H, Becker K, Gepts W, Falkmer S: The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* 1984;26:282-289.
- 169 Lefevre A, Sempoux C, Rahier J, Guiot Y, Nihoul-Fékété C, Jaubert F, Saudubray J-M: Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Heterogeneity of the Syndrome and Keys for Differential Diagnosis¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83:1455-1461.
- 170 Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, Nollevaux MC, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, Rahier J: Pancreatic B-cell proliferation in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: an immunohistochemical study of 18 cases. *Mod Pathol* 1998;11:444-449.
- 171 Kassem SA, Ariel I, Thornton PS, Scheimberg I, Glaser B: Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes* 2000;49:1325-1333.

- 172 James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K: The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *Journal of Medical Genetics* 2009;46:289-299.
- 173 Lord K, De León DD: Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2013;2013:3.
- 174 Fékété CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM: The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *Journal of Pediatric Surgery* 2004;39:267-269.
- 175 Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E: A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *Journal of Pediatric Surgery* 2004;39:270-275.
- 176 MacMullen C, Wanner L, Steinkrauss L, Underwood P, Thornton PS, Bhatia P, Stanley CA, Kaye R, Ruchelli E, Suchi M, Adzick NS, Ganguly A: Preoperative Evaluation of Infants with Focal or Diffuse Congenital Hyperinsulinism by Intravenous Acute Insulin Response Tests and Selective Pancreatic Arterial Calcium Stimulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:288-296.
- 177 Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL, Collier E, Skarulis MC, Gorden P: Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intra-arterial Stimulation with Calcium. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:269-273.
- 178 Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, Shawker TH, Skarulis MC, Alexander HR: Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery* 1997;122:1189-1194.
- 179 Ribeiro M-J, De Lonlay P, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, Dollé F, Nihoul-Fékété C, Syrota A, Brunelle F: Characterization of Hyperinsulinism in Infancy Assessed with PET and 18F-Fluoro-l-DOPA. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46:560-566.
- 180 Robert J-J, Laborde K, Polak M, de Lonlay P, Simon-Carre A, Giurgea I, Brunelle F, Boddaert N, Jaubert F, Verkarre V, Nihoul-Fékété C, Syrota A, Ribeiro M-Jo,

Bellanné-Chantelot C, Rahier J, Seidenwurm D: Congenital Hyperinsulinism: Pancreatic [18F]Fluoro-l-Dihydroxyphenylalanine (DOPA) Positron Emission Tomography and Immunohistochemistry Study of DOPA Decarboxylase and Insulin Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:933-940.

181 Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EGE, Jager PL: Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;71:199-213.

182 Yang J, Hao R, Zhu X: Diagnostic role of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications* 2013;34:347-353.

183 Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A: The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 2013;15:97-105.

184 Meintjes M, Endozo R, Dickson J, Erlandsson K, Hussain K, Townsend C, Menezes L, Bomanji J: 18F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist's perspective. *Nuclear Medicine Communications* 2013;34:601-608.

185 Chondrogiannis S, Grassetto G, Marzola MC, Rampin L, Massaro A, Bellan E, Ferretti A, Mazza A, Al-Nahhas A, Rubello D: 18F-DOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumours. *Nuclear Medicine Communications* 2012;33:179-184.

186 Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V: Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatric Radiology* 2012;42:1372-1379.

187 Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ: Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Understanding the*

responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:1888-1893.

188 МЕЛИКЯН М.А. ПЕЕ, ФОМИНА В.Л., РЫБКИНА И.Г., ГАРЯЕВА И.В., ПРОНИНА Е.А., МИХАЙЛОВА Т.Д., ВОЛКОВ И.Э., АВЕРЬЯНОВА Ю.В., КОЛОМИНА И.Г., ПЕТЕРКОВА В.А.: ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ПЕДИАТРИЯ ЖУРНАЛ ИМ ГИ СПЕРАНСКОГО 2011;90:59-65.

189 Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD: Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:4365-4372.

190 Theodoropoulou M, Stalla GK: Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2013;34:228-252.

191 Mohamed Z, Arya VB, Hussain K: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2012;4:169-181.

192 Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I: Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Reports* 2012;2012:bcr2012006271.

193 McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD: Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017;26:26-31.

194 Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA: Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatric Diabetes* 2010;11:142-147.

195 Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD: Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Hormone research in paediatrics* 2016;86:131-136.

196 van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, Christesen HT, Empting S, Salomon-Estebanez M, Greve Rasmussen A, Verrijn Stuart A, van der Linde AAA, Banerjee I,

Boot AM: A Multicenter Experience with Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics* 2018;89:82-89.

197 Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H: Treatment of Congenital Hyperinsulinism with Lanreotide Acetate (Somatuline Autogel). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:2312-2317.

198 Shah P, Rahman SA, McElroy S, Gilbert C, Morgan K, Hinchey L, Senniappan S, Levy H, Amin R, Hussain K: Use of Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in an Adolescent with Diazoxide-Responsive Congenital Hyperinsulinism and Its Psychological Impact. *Hormone Research in Paediatrics* 2015;84:355-360.

199 Kühnen P, Marquard J, Ernert A, Meissner T, Raile K, Wannemacher G, Blankenstein O: Long-Term Lanreotide Treatment in Six Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics* 2012;78:106-112.

200 Sang K-HLQ, Arnoux J-B, Mamoune A, Saint-Martin C, Bellanné-Chantelot C, Valayannopoulos V, Brassier A, Kayirangwa H, Barbier V, Broissand C, Fabreguettes J-R, Charron B, Thalabard J-C, Lonlay Pd: Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. 2012;166:333.

201 Khawash P, Hussain K, Flanagan SE, Chatterjee S, Basak D: Nifedipine in Congenital Hyperinsulinism - A Case Report. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2015;7:151-154.

202 Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K: Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatrics* 2015;52:1051-1059.

203 Mohnike K, Blankenstein O, Pfuetzner A, Pöttsch S, Schober E, Steiner S, Hardy OT, Grimberg A, van Waarde WM: Long-Term Non-Surgical Therapy of Severe Persistent Congenital Hyperinsulinism with Glucagon. *Hormone Research in Paediatrics* 2008;70:59-64.

204 Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, Shah P, Arya V, Flanagan S, Ellard S, Rampling D, Ashworth M, Brown RE, Hussain K: Sirolimus Therapy in Infants with

Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *New England Journal of Medicine* 2014;370:1131-1137.

205 Alexandrescu S, Tatevian N, Olutoye O, Brown RE: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: constitutive activation of the mTOR pathway with associated exocrine-islet transdifferentiation and therapeutic implications. *International journal of clinical and experimental pathology* 2010;3:691-705.

206 Amato LA, Quigley CA, Neville KA, Hameed S, Verge CF, Woodhead HJ, Walker JL: Sirolimus treatment of severe congenital hyperinsulinism. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2015;2015:P123.

207 Korula S, Chapla A, Priyambada L, Mathai S, Simon A: Sirolimus therapy for congenital hyperinsulinism in an infant with a novel homozygous KCNJ11 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:87-89.

208 Maria G, Antonia D, Michael A, Kate M, Sian E, Sarah FE, Mehul D, Pratik S: Sirolimus: Efficacy and Complications in Children With Hyperinsulinemic Hypoglycemia: A 5-Year Follow-Up Study. *Journal of the Endocrine Society* 2019;3:699-713.

209 Banerjee I, De Leon D, Dunne MJ: Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient. *Orphanet journal of rare diseases* 2017;12:70-70.

210 Pierro A, Nah SA: Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011;20:50-53.

211 Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, Stanley CA: Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *Journal of Pediatric Surgery* 2019;54:27-32.

212 Rahier, Sempoux, Fournet, Poggiş, Brunelle, Nihoul-Fekete, Saudubray, Jaubert: Partial or near-total pancreatectomy for persistent neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia: the pathologist's role. *Histopathology* 1998;32:15-19.

213 Beltrand J, Caquard M, Arnoux J-B, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J, de Lonlay P: Glucose

metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes care* 2012;35:198-203.

214 Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De León DD: High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:4133-4139.

215 Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, Alam S, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K: Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PloS one* 2014;9:e98054-e98054.

216 Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, Issafras H, Bedinger DH, Lau A, Michelson K, Gross LM, Maddux BA, Kuan HF, Tran C, Lao L, Handa M, Watson SR, Narasimha AJ, Zhu S, Levy R, Webster L, Wijesuriya SD, Liu N, Wu X, Chemla-Vogel D, Lee SR, Wong S, Wilcock D, Rubin P, White ML: Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *mAbs* 2014;6:262-272.

217 Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De León DD: GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes* 2012;61:2585-2591.

218 Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C: Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2019;115:116-126.

219 GATAULLINA S, LONLAY PD, DELLATOLAS G, VALAYANNAPOULOS V, NAPURI S, DAMAJ L, TOUATI G, ALTUZARRA C, DULAC O, BODDAERT N: Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013;55:162-166.

- 220 Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J: Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.
- 221 Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E: Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. 2003.
- 222 Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, Pryce M, Nicholson J, Rigby L, Caine L, Didi M, Skae M, Ehtisham S, Patel L, Padidela R, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE: Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in endocrinology* 2013;4:60-60.
- 223 Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K: Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics* 2018;89:1-6.
- 224 Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H: Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. 2007;157:491.
- 225 Helleskov A, Melikyan M, Globa E, Shcherderkina I, Poertner F, Larsen A-M, Filipesen K, Brusgaard K, Christiansen CD, Hansen LK, Christesen HT: Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Frontiers in endocrinology* 2017;8:156-156.
- 226 Liu L, Nagashima K, Yasuda T, Liu Y, Hu H-R, He G, Feng B, Zhao M, Zhuang L, Zheng T, Friedman TC, Xiang K: Mutations in *KCNJ11* are associated with the development of autosomal dominant, early-onset type 2 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:2609-2618.
- 227 Flanagan SE, Patch A-M, Ellard S: Using SIFT and PolyPhen to Predict Loss-of-Function and Gain-of-Function Mutations. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010;14:533-537.

- 228 Park SE, Flanagan SE, Hussain K, Ellard S, Shin CH, Yang SW: Characterization of ABCC8 and KCNJ11 gene mutations and phenotypes in Korean patients with congenital hyperinsulinism. 2011;164:919.
- 229 Fournet J-C, Mayaud C, de Lonlay P, Gross-Morand M-S, Verkarre V, Castanet M, Devillers M, Rahier J, Brunelle F, Robert J-J, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Junien C: Unbalanced Expression of 11p15 Imprinted Genes in Focal Forms of Congenital Hyperinsulinism: Association with a Reduction to Homozygosity of a Mutation in ABCC8 or KCNJ11. *The American Journal of Pathology* 2001;158:2177-2184.
- 230 Bennett JT, Vasta V, Zhang M, Narayanan J, Gerrits P, Hahn SH: Molecular genetic testing of patients with monogenic diabetes and hyperinsulinism. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015;114:451-458.
- 231 Nahari E, Ben-Shushan E, Lavie J, Heyman Ma, Kuchinski Na, Shatz O, Tornovsky S, Potikha T, Nesher Y, Glaser B, Gracia R, Eliakim A, Zangen D, Landau H, Crane A, Aguilar-Bryan L, Cosgrove KE, Dunne MJ, Lindley K, Hussain K, Tenenbaum-Rakover Y, de Vries L, Argente Js: Hyperinsulinism of Infancy: Novel ABCC8 and KCNJ11 Mutations and Evidence for Additional Locus Heterogeneity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:6224-6234.
- 232 Loechner KJ, Akrouh A, Kurata HT, Dionisi-Vici C, Maiorana A, Pizzoferro M, Rufini V, de Ville de Goyet J, Colombo C, Barbetti F, Koster JC, Nichols CG: Congenital Hyperinsulinism and Glucose Hypersensitivity in Homozygous and Heterozygous Carriers of Kir6.2 (*KCNJ11*) Mutation V290M Mutation. *K_{ATP} Channel Inactivation Mechanism and Clinical Management* 2011;60:209-217.
- 233 Christesen HBT, Brusgaard K, Alm J, Sjöblad S, Hussain K, Fenger C, Rasmussen L, Hovendal C, Otonkoski T, Jacobsen BB: Rapid Genetic Analysis in Congenital Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics* 2007;67:184-188.

- 234 Nestorowicz A, Wilson BA, Permutt MA, Glaser B, Nichols CG, Shyng S-L, Stanley CA, Thornton PS: Genetic Heterogeneity in Familial Hyperinsulinism. *Human Molecular Genetics* 1998;7:1119-1128.
- 235 Mohnike K, Wieland I, Barthlen W, Vogelgesang S, Empting S, Mohnike W, Meissner T, Zenker M: Clinical and Genetic Evaluation of Patients with K_{ATP} Channel Mutations from the German Registry for Congenital Hyperinsulinism. *Hormone Research in Paediatrics* 2014;81:156-168.
- 236 Bellanné-Chantelot C, Saint-Martin C, Ribeiro M-J, Vaury C, Verkarre V, Arnoux J-B, Valayannopoulos V, Gobrecht S, Sempoux C, Rahier J, Fournet J-C, Jaubert F, Aigrain Y, Nihoul-Fékété C, de Lonlay P: *ABCC8* and *KCNJ11* molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *Journal of Medical Genetics* 2010;47:752-759.
- 237 Brunetti-Pierri N, Olutoye OO, Heptulla R, Tatevian N: Pathological Features of Aberrant Pancreatic Development in Congenital Hyperinsulinism Due to *ABCC8* Mutations. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2008;38:386-389.
- 238 Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED: Histopathology of Congenital Hyperinsulinism: Retrospective Study with Genotype Correlations. *Pediatric and Developmental Pathology* 2003;6:322-333.
- 239 Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo Á: Mutation spectra of *ABCC8* gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). *Human Mutation* 2006;27:214-214.
- 240 Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS, Ganguly A, Ruchelli ED, Stanley CA: Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Modern Pathology* 2005;19:122.
- 241 MacMullen C, Steinkrauss L, Katz LEL, Magge SN, Stanley CA, Shyng S-L, Ganguly A: Familial Leucine-Sensitive Hypoglycemia of Infancy Due to a Dominant Mutation of the β -Cell Sulfonylurea Receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89:4450-4456.

- 242 Ohkubo K, Nagashima M, Naito Y, Taguchi T, Suita S, Okamoto N, Fujinaga H, Tsumura K, Kikuchi K, Ono J: Genotypes of the pancreatic β -cell K-ATP channel and clinical phenotypes of Japanese patients with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Clinical Endocrinology* 2005;62:458-465.
- 243 Saint-Martin C, Zhou Q, Martin GM, Vaury C, Leroy G, Arnoux J-B, de Lonlay P, Shyng S-L, Bellanné-Chantelot C: Monoallelic ABCC8 mutations are a common cause of diazoxide-unresponsive diffuse form of congenital hyperinsulinism. *Clinical Genetics* 2015;87:448-454.
- 244 Glaser B, Landau H, Stanley CA, Thornton PS, Clement JP, IV, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Nestorowicz A, Wilson BA, Inoue H, Schoor KP, Permutt MA: Mutations in the Sulfonylurea Receptor Gene Are Associated with Familial Hyperinsulinism in Ashkenazi Jews. *Human Molecular Genetics* 1996;5:1813-1822.
- 245 Natarajan G, Aggarwal S, Merritt TA: A Novel Mutation Associated with Congenital Hyperinsulinism. *Amer J Perinatol* 2007;24:401-404.
- 246 Giurgea I, Sempoux C, Rahier J, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Nihoul-Fékété C, Brunelle F, Jaubert F, Robert J-J, Saudubray J-M, Hubert L, Boddaert N, de Lonlay P: The Knudson's Two-Hit Model and Timing of Somatic Mutation May Account for the Phenotypic Diversity of Focal Congenital Hyperinsulinism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91:4118-4123.
- 247 Powell PD, Bellanné-Chantelot C, Flanagan SE, Ellard S, Rooman R, Hussain K, Skae M, Clayton P, de Lonlay P, Dunne MJ, Cosgrove KE: In Vitro Recovery of ATP-Sensitive Potassium Channels in β -Cells From Patients With Congenital Hyperinsulinism of Infancy. *Diabetes* 2011;60:1223-1228.
- 248 Sharma N, Crane A, Gonzalez G, Bryan J, Aguilar-Bryan L: Familial hyperinsulinism and pancreatic β -cell ATP-sensitive potassium channels. *Kidney International* 2000;57:803-808.
- 249 Santer R, Kinner M, Passarge M, Superti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T, Schneppenheim R, Schaub Jr: Novel missense mutations outside the allosteric domain of

glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. 2001.

250 Aso K, Okano Y, Takeda T, Sakamoto O, Ban K, Iida K, Yamano T, Shintaku H: Spectrum of glutamate dehydrogenase mutations in Japanese patients with congenital hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome. 2011.

251 М.А. Меликян АНТ, М.А. Карева: Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене *GLUD1*. Проблемы эндокринологии 2017;63:195-200.

252 Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, Stanley CA, Thornton PS, Permutt MA, Matschinsky FM, Herold KC: Familial Hyperinsulinism Caused by an Activating Glucokinase Mutation. *New England Journal of Medicine* 1998;338:226-230.

253 Gloyn AL: Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: Maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Human Mutation* 2003;22:353-362.

254 Fan Z-c, Ni J-w, Yang L, Hu L-y, Ma S-m, Mei M, Sun B-j, Wang H-j, Zhou W-h: Uncovering the molecular pathogenesis of congenital hyperinsulinism by panel gene sequencing in 32 Chinese patients. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2015;3:526-536.

255 Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T: Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2012;13:26-32.

256 Bendix J, Laursen MG, Mortensen MB, Melikian M, Globa E, Detlefsen S, Rasmussen L, Petersen H, Brusgaard K, Christesen HT: Intraoperative Ultrasound: A Tool to Support Tissue-Sparing Curative Pancreatic Resection in Focal Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in endocrinology* 2018;9:478-478.

257 Меликян МА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОРГАНИЧЕСКОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У ДЕТЕЙ:

Эндокринология. Москва, Федеральное государственное учреждение Эндокринологический научный центр, 2012, Диссертация. Кандидат медицинских наук, pp 116.

258 А.А. Баранов СФБ: ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ СУДОРОГАХ У ДЕТЕЙ. 2015

259 Banerjee I, Forsythe L, Skae M, Avatapalle HB, Rigby L, Bowden LE, Craigie R, Padidela R, Ehtisham S, Patel L, Cosgrove KE, Dunne MJ, Clayton PE: Feeding Problems Are Persistent in Children with Severe Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in Endocrinology* 2016;7

260 Меликян МА: ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ. ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ 2014;60:31-41.

261 Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Yilmaz M, Yüksel B: Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Advances in Therapy* 2008;25:515.

262 Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS: Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatric Cardiology* 2017;38:1247-1250.

263 Adachi J, Mimura M, Minami I, Kakihana K, Watanabe T: Thrombocytopenia Induced by Diazoxide in a Patient with an Insulinoma. *Internal Medicine* 2014;53:759-762.

264 Dastamani A, Güemes M, Pitfield C, Morgan K, Rajab M, Rottenburger C, Bomanji J, De Coppi P, Dattani M, Shah P: The Use of a Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in Three Children with Focal Forms of Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *Hormone Research in Paediatrics* 2018

265 Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, Detlefsen S, Brusgaard K, Rasmussen L, Melikyan M, Ekström K, Globa E, Rasmussen AH, Hovendal C, Christesen HT: 18F-

DOPA PET/CT and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2018;45:250-261.

266 C McKenna M: Glutamate dehydrogenase in brain mitochondria: Do lipid modifications and transient metabolon formation influence enzyme activity? , 2011.

267 Yang XJ, Kow LM, Funabashi T, Mobbs CV: Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. *Diabetes* 1999;48:1763-1772.

268 Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, Zimmerman EC, Cox FG, Horvath K, Matschinsky FM, Magnuson MA: Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *Journal of Biological Chemistry* 1994;269:3641-3654.

269 Kang L, Routh VH, Kuzhikandathil EV, Gaspers LD, Levin BE: Physiological and Molecular Characteristics of Rat Hypothalamic Ventromedial Nucleus Glucosensing Neurons. *Diabetes* 2004;53:549-559.

270 Kang L, Dunn-Meynell AA, Routh VH, Gaspers LD, Nagata Y, Nishimura T, Eiki J, Zhang BB, Levin BE: Glucokinase Is a Critical Regulator of Ventromedial Hypothalamic Neuronal Glucosensing. *Diabetes* 2006;55:412-420.