

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

И.Ю. Черняк^{1,2}, Е.И. Клещенко^{1,2}, Э.М. Шадрина^{1,2*}, А.С. Алексеенко¹,
И.М. Головенко¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения
Краснодарского края
пл. Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы и приводящее к развитию гипогликемий. ВГИ относится к редким заболеваниям. По данным европейских авторов, частота встречаемости ВГИ составляет в среднем 1:30 000–1:50 000 новорожденных.

Описание клинических случаев. В статье приводится описание двух клинических случаев ВГИ у девочек. В первом случае девочка, 20.06.2017 года рождения, госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК в связи с судорожным синдромом. Диагноз ВГИ был установлен в возрасте 1 месяца. В 5 месяцев девочке подтверждена фокальная форма ВГИ с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы и проведена субтотальная резекция головки поджелудочной железы, что привело к компенсации состояния. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинику по месту жительства. Пациентке, описываемой во втором клиническом случае, диагноз ВГИ был поставлен в 1 год 4 месяца после госпитализации в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК. Для уточнения диагноза девочка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, диагноз ВГИ подтвержден, назначено лечение прогликемом. Ребенок несколько раз находился на консультации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для коррекции терапии. В июле 2020 года по результатам пробы с голоданием на фоне терапии прогликемом 2,9 мг/кг/сут (62,5 мг/сут) констатирована медикаментозная компенсация заболевания. Выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендациями — прием по жизненным показаниям препарата прогликем в назначенной дозировке.

Заключение. Анализируя приведенные клинические случаи, можно сделать вывод, что, несмотря на незначительную частоту встречаемости ВГИ и достаточную гетерогенность заболевания, приведенные клинические случаи подтверждают возможность своевременной диагностики и лечения ВГИ у детей. Проведенная адекватная терапия позволяет достичь компенсации заболевания и профилактировать неврологические осложнения в последующем.

Ключевые слова: дети, врожденный гиперинсулинизм, гипогликемии у детей

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черняк И.Ю., Клещенко Е.И., Шадрина Э.М., Алексеенко А.С., Головенко И.М. Врожденный гиперинсулинизм: клинические случаи. *Кубанский научный*

медицинский вестник. 2022; 29(2): 103–117. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-103-117>

Поступила 19.06.2021

Принята после доработки 28.12.2021

Опубликована 28.04.2022

CONGENITAL HYPERINSULINISM: CLINICAL CASES

Irina Yu. Chernyak^{1,2}, Elena I. Kleshchenko^{1,2}, Elina M. Shadrina^{1,2*},
Alina S. Alekseenko¹, Irina M. Golovenko¹

¹ Children's Territorial Clinical Hospital
Pobedy sq., 1, Krasnodar, 350007, Russia

² Kuban State Medical University
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Congenital hyperinsulinism (CHI) is a hereditary disorder presenting with the hypersecretion of insulin by pancreatic beta cells and further development of hypoglycaemia. CHI is an orphan disease. According to the European sources, its incidence averages to 1:30,000–1:50,000 newborns.

Clinical Cases Description. This article describes two clinical CHI cases in girls. Case 1: a girl, born on 20.06.2017, was admitted to a paediatric unit of the Children's Territorial Clinical Hospital for a seizure syndrome. CHI was diagnosed in the age of one month. At 5 months, the girl was confirmed a focal CHI with adenomatous focus localised in pancreatic head; a subtotal head resection has been performed facilitating a compensation. The girl was discharged in a satisfactory condition for a local residence outpatient follow-up. Case 2: the patient was diagnosed with CHI at 1 year 4 months upon admission to an endocrinology unit of the Children's Territorial Clinical Hospital. The girl was redirected to the National Medical Research Centre for Endocrinology, where CHI was confirmed and indicated for a proglycem treatment. The child was followed-up at the Centre to adjust therapy. In July 2020, a fasting test with background proglycem therapy of 2.9 mg/kg/day (62.5 mg/day) revealed a medicated compensation. The patient was discharged with improvement for a resident endocrinologist follow-up with a recommendation of proglycem at a prescribed dosage upon vital indications.

Conclusion. The clinical cases illustrate that, despite rarity and a marked heterogeneity, CHI can be timely diagnosed and properly treated in children. An adequate therapy can facilitate the disease compensation and prevent lifetime neurological complications.

Keywords: children, congenital hyperinsulinism, neonatal hypoglycaemia.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chernyak I.Yu., Kleshchenko E.I., Shadrina E.M., Alekseenko A.S., Golovenko I.M. Congenital hyperinsulinism: clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 103–117. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-103-117>

Submitted 19.06.2021

Revised 28.12.2021

Published 28.04.2022

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) (код по МКБ: E16.1) относится к наследственным заболеваниям. Клинически болезнь проявляется гипогликемией за счет гиперсекреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы. ВГИ относится к орфанным заболеваниям. Впервые ВГИ был описан как «идиопатическая гипогликемия детского возраста» в 1954 году ученым I. MacQuarrie. В последующие годы данное заболевание определяли разными терминами как «лейцин чувствительная гипогликемия», «синдром дисрегуляции β -клеток», «персистирующие гиперинсулинемические гипогликемии младенческого возраста». В 1938 г. [1] для определения ВГИ Г. Лейдло ввел термин «незидиобластоз», представляющий тотальную трансформацию протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки, продуцирующие инсулин.

Сегодня ВГИ представляется гетерогенным заболеванием, включающим различные молекулярно-генетические дефекты, морфологические формы и клинические проявления заболевания.

Литературные источники описывают около 13 генов, участвующих в регуляции секреции инсулина [2]. В большинстве случаев ВГИ отмечаются мутации генов, участвующих в регуляции и функционировании АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы, к примеру KCNJ11 и ABCC8. В патогенезе при мутации перечисленных генов изменяется степень поляризации мембраны β -клеток, АТФ-зависимые K^+ -каналы закрываются, что приводит к избыточной секреции инсулина. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций в гене ABCC8 и 25 мутаций в гене KCNJ11, как ауто-сомно-рецессивных, так и ауто-сомно-доминантных [3]. Клинически тяжелое течение ВГИ, с ранним дебютом, не поддающееся консервативной терапии, определяется рецессивными мутациями генов KCNJ11 и ABCC8. Доминантно наследуемые формы в клинике имеют более мягкое течение, позднюю манифестацию, данные формы чувствительны к терапии диазоксидом [4].

Мутации гена GLUD1 наследуются по ауто-сомно-доминантному типу. Данный ген кодирует митохондриальный фермент глутаматдегидрогеназу, при его нарушениях снижается чувствительность фермента к лейцину. В терапии гипогликемии используются диазоксидин и диета с низким содержанием белка.

Повреждения гена GSK, определяющего функцию глюкокиназы, относят к доминантному типу наследования. Этот фермент катализирует реакции фосфорилирования глюкозы, мутации гена GSK приводят к увеличению экспрессии фермента, что влечет за собой гиперсекрецию инсулина [5]. Клиника ВГИ разнообразна: тяжелая, устойчивая к лечению, бессимптомная со снижением глюкозы после приема пищи и сохранением нормального уровня глюкозы крови натощак [6].

Наиболее редкими причинами ВГИ являются мутации генов HADH, HNF4A, SLC16A1, INSR, UCP2 [7]. Мутации гена HADH, рецессивно наследуемые, влияют на функцию фермента 3-гидрокси-ацилКоА-дегидрогеназы, участвующего в процессе β -окисления короткоцепочечных жирных кислот. Клиническое течение при данной мутации не тяжелое, при этом отмечается терапевтический ответ на диазоксидин [8].

Выделяют следующие морфологические формы ВГИ: диффузная, фокальная и атипичная. Диффузная форма встречается наиболее часто — 50–60% случаев, характеризуется повреждением всех β -клеток поджелудочной железы. В 40–50% случаев отмечается ограниченный очаг поражения в поджелудочной железе — фокальная форма ВГИ. Атипичная форма ВГИ, по данным литературных источников, диагностируется менее чем в 5% случаев [9].

ВГИ относится к орфанным заболеваниям. Проведенное в 2009–2011 годах многоцентровое исследование в Москве показало, что частота встречаемости ВГИ составляет 1:45 000¹.

Манифестация заболевания в большинстве случаев отмечается в периоде новорожденности, хотя возможна и в более позднем возрасте, вплоть до 3-х лет. В клинике ВГИ описаны тяжелые и легкие формы, клинически практически без симптомов, за исключением гиподинамии и снижения аппетита.

В периоде новорожденности у детей с ВГИ отмечается большая масса тела при рождении, выявляются макросомия, кардиомиопатия, гепатомегалия [10]. У беременных женщин может отмечаться избыточная прибавка массы тела на протяжении беременности.

В периоде новорожденности ВГИ протекает наиболее тяжело, с судорожным синдромом, потерей сознания. Поддержание нормогликемии у новорожденных с ВГИ требует крайне высоких

¹ Меликян М.А., Карева М.А., Петрайкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., Коломина И.Г., Гуревич Л.Е., Петеркова В.А., Brusgaard K., Christesen H. T., Дедов И.И. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58 (2): 3–9.

доз внутривенно вводимого раствора глюкозы, до 20 мг/кг/мин. Последние данные подтвердили, что тяжелая продолжительная гипогликемия приводит не только к метаболическому истощению нейронов головного мозга, но и к их активному повреждению. Эти повреждения охватывают преимущественно нейроны, находящиеся в коре головного мозга, гиппокампе, хвостом ядре [11, 12].

Диагностика ВГИ складывается из определения уровня инсулина и глюкозы крови. При этом показатели инсулина плазмы в момент гипогликемии должны быть более 2,0 ед/л, а глюкозы крови <2,4 ммоль/л у детей старше 1 года и <2,2 ммоль/л у детей до года. Гипокетотический характер гипогликемий, отсутствие кетоновых тел в моче; низкий уровень 3-гидроксибутирата в крови; 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 в высоких дозах глюкозы (>8 мг/кг/мин); низкие уровни аминокислот (валина, лейцина) и нормальные — контринсулярных гормонов (соматотропный гормон, кортизол, глюкагон) в крови — подтверждают данный диагноз. Выраженный подъем уровня кортизола и глюкагона в ответ на гипогликемию, как правило, отсутствует.

Всем пациентам с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов KCNJ11 и ABCC8 [13]. С целью исключения инсулиномы, при позднем дебюте болезни, пациентам необходимо проведение УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии поджелудочной железы. А также позитронно-эмиссионной томографии с 18-флюорин-л-3,4-дигидроксифенилаланином (ПЭТ с ¹⁸Ф-ДОПА) для диагностики фокальных форм ВГИ [12].

Дифференцировать данное заболевание необходимо с другими гипогликемиями. Это врожденные дефекты β-окисления жирных кислот; синдромальные формы гиперинсулинизма (синдром Беквита — Видемана, синдром Сотоса, синдром Ашера и др.), с заболеваниями гликозилирования и инсулинпродуцирующими опухолями поджелудочной железы и др.

Основная задача лечения ВГИ — это нормальный уровень глюкозы крови (3,8–4,0 ммоль/л). Препарат, используемый в лечении ВГИ, — diaзоксид. Механизм его терапевтического действия заключается в активации АТФ-зависимых К-каналов β-клеток поджелудочной железы. В случае отсутствия эффекта от данного препарата для усиления действия diaзоксида воз-

можно присоединение хлортиазида. Глюкагон используется для купирования острого гипогликемического состояния.

В случае сохранения гипогликемических состояний и резистентности к перечисленным препаратам пациентам с ВГИ рекомендовано хирургическое лечение. При диффузных формах ВГИ, тяжелом течении проводится панкреатэктомия, при этом вмешательстве удаляется 95–98% ткани поджелудочной железы. Вследствие субтотальной панкреатэктомии в 40–50% случаев развивается инсулинзависимый сахарный диабет. При фокальных формах выполняется удаление пораженного участка, результатом которого является полное выздоровление.

Прогноз ВГИ: у большинства пациентов с возрастом тяжесть течения заболевания, а также частота эпизодов гипогликемии резко снижаются, при этом доза diaзоксида снижается до минимальной. По данным литературы, у детей, перенесших субтотальную панкреатэктомию, около 40% имеют инсулинзависимый сахарный диабет, 2–5% требуют лечения diaзоксидом для поддержания нормогликемии, также описаны случаи выздоровления пациентов [14, 15]. По данным разных авторов, задержка психомоторного развития отмечается у 30–40% всех пациентов с ВГИ, в 15–20% случаев выявлено формирование эпилепсии [16].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент З., девочка, 20.06.2017 г.р., возраст на момент обследования составил 1 месяц 2 недели, находилась на обследовании в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ МЗ КК), г. Краснодар. Пребывание пациентки в ГБУЗ ДККБ составило 14 койко-дней, с 01.08.2017 по 14.08.2017.

Анамнез заболевания: ребенок болен с рождения, в раннем неонатальном периоде отмечались эпизоды гипогликемии и гипогликемические кризы, при этом зафиксированный уровень глюкозы крови составил 0,5 ммоль/л. В родильном доме девочке проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы. Выписана из родильного дома в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по частому кормлению и контролю гликемии.

На 14-е сутки жизни девочка была госпитализирована в детское отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Лабинская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК) в связи с затяжной желтухой. В стационаре ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» у пациентки неоднократно отмечались судороги, вялость, заторможенность, при этом уровень глюкозы был на уровне 1,7–1,8 ммоль/л. Судорожные состояния купировались внутривенным введением глюкозы.

Повторная госпитализация в детское отделение ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» 31.07.2017 г. в связи с возникшим судорожным синдромом. Проведенное лабораторное обследование выявило: гипокальциемию, гипогликемию (0,7 ммоль/л), снижение кортизола (17,5 нмоль/л); гиперинсулинемию (58 мкМЕ/мл); гормоны щитовидной железы (ТТГ, СТ4, СТ3) были в пределах возрастной нормы. В связи с тяжестью состояния 1.08.2017 г. девочка была госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУЗ ДККБ.

Анамнез жизни. Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне носительства цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), токсоплазмоза, вируса простого герпеса (ВПГ), а также имеющегося у матери ожирения I степени. Роды 5-е, срочные. Вес ребенка при рождении составил 4770 г, длина — 60 см. По шкале Апгар ребенок был оценен в 7/8 баллов. Период грудного вскармливания продолжался до 3 недель. В родильном доме пациентка вакцинирована БЦЖ.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: со слов родителей не отягощен.

Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка оценено как тяжелое за счет гипогликемии. Самочувствие невозможно оценить вследствие раннего возрас-

та. Кожа и видимые слизистые чистые, умеренно влажные, физиологической окраски. Щитовидная железа в типичном месте, при пальпации эластичная, безболезненная. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Дыхание через нос не затруднено, выделений нет; зев не гиперемирован. Аускультативно в легких определяется пуэрильное дыхание, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Жажды нет. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный; печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Полиурии нет. Стул регулярный, без патологических примесей.

Предварительный диагноз

Врожденный гиперинсулинизм? Необходимо исключить надпочечниковую недостаточность?

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки 3. и прогноз представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

(проведены в стационаре ГБУЗ ДККБ)

Лабораторные исследования

Для уточнения диагноза ребенку были проведены следующие биохимические исследования крови от 02.08.2017 г. (референсные значения указаны в скобках): определение уровня инсулина в крови 58 мкЕд/мл (2,6–24,9 мкЕд/мл); определение уровня глюкозы крови 0,7 ммоль/л (2,8–4,4 ммоль/л); определение уровня в крови показателя С-пептида 8,51 нг/мл (0,78–5,19 нг/мл). Гормональные исследования от 02.08.2017 г.: кортизол в 7:00 часов — 9,9 мкг/дл (5,5–19 мкг/дл), кортизол в 21:00 час — 2,7 мкг/дл (1,5–16,6 мкг/дл), тиреотропный гормон 3,0442 мМЕ/мл (0,85–



Рис. 1. Пациентка 3. Хронология развития болезни, основные события и прогноз.

Fig. 1. Sequence of disease in patient Z., key events and prognosis.

6,5 мМЕ/мл), тироксин свободный — 1,23 нг/дл (0,86–2,1 нг/дл), паратиреоидный гормон, интактный — 143,3 пг/мл (12,3–95,2 пг/мл).

Инструментальные исследования

ЭКГ (04.08.2017 г.): ЧСС — 150 в минуту, ЭОС не отклонена.

Консультации специалистов

Эндокринолог (03.08.2017 г.): Диагноз — ВГИ.

Клинический диагноз

Диагноз «врожденный гиперинсулинизм» был установлен на основании жалоб, данных анамнеза заболевания и объективного осмотра, а также данных дополнительного обследования: гиперинсулинемия (58 мкЕд/мл) на уровне гликемии 0,7 ммоль/л; увеличение в крови показателя С-пептид до 8,51 нг/мл.

Дифференциальная диагностика

В неонатальном периоде ВГИ необходимо дифференцировать с врожденными заболеваниями гликозилирования. В клинике этих заболеваний характерны задержка физического развития, диарея, рвота, фенотипически — наличие стигм дисэмбриогенеза в виде инвертированных сосков, микроцефалии, остеодисплазии.

Дифференциальный диагноз ВГИ проводится с дефицитом контринсулярных гормонов: врожденный гипопитуитаризм, изолированный дефицит соматотропного гормона, первичная/вторичная надпочечниковая недостаточность, основан на характерных клинических проявлениях: задержка роста, гипогликемии, возникающие на фоне стрессовых реакций, инфекций, гипертермии. У нашей пациентки гормоны кортизол, ТТГ, СТ4, СТ3 были в пределах возрастной нормы.

Дифференциальная диагностика диффузной и фокальной формы основана на молекулярно-генетическом исследовании дефектов генов. В случае генетической верификации фокального ВГИ для визуализации образования используется ПЭТ с ¹⁸F-ДОПА.

Медицинские вмешательства

В педиатрическом отделении ГБУЗ ДККБ пациентке в первые часы была назначена инфу-

зионная терапия раствором глюкозы из расчета 12 мг/кг/мин. После подтверждения диагноза ВГИ с 03.08.2017 г. назначено лечение октреотидом (синтетическим аналогом соматостатина) в дозе 5 мкг/кг/сут в 4 приема с постепенным увеличением дозы до 15 мкг/кг/сут. Основная задача лечения при ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Объем инфузии глюкозы и концентрация препаратов зависят от уровня глюкозы крови. Целевой уровень глюкозы при ВГИ — более 4 ммоль/л.

Динамика и исходы

Регулярно проводилось исследование гликемического профиля в течение дня на фоне инфузии растворов глюкозы и на фоне лечения октреотидом. В таблице 1 приведено изменение уровня глюкозы на фоне проводимой терапии.

По данным мониторинга глюкозы крови (табл. 1) видно, что на фоне инфузии глюкозы из расчета 12 мг/кг/мин, а в дальнейшем на фоне введения октреотида из расчета 15 мкг/кг/сут уровень глюкозы поддерживался в пределах целевых значений.

Пациентка была выписана под наблюдение участкового педиатра, эндокринолога по месту жительства и детского диагностического центра ГБУЗ ДККБ. С рекомендациями: продолжить кормление адаптированной молочной смесью по возрасту каждые 2 часа; октреотид в дозе 15 мкг/кг/сут в 4 введения (6.00; 12.00; 18.00; 24.00) подкожно; контроль гликемии каждые 2 часа с фиксацией результатов. Рекомендована госпитализация в федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) для верификации диагноза и выбора тактики лечения.

Больная была госпитализирована и находилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 25.09.2017 по 24.10.2017 г. При поступлении продолжена терапия октреотидом в дозе 12 мкг/кг/сут, на этом фоне выявлены рецидивирующие гипогликемии до 2,4 ммоль/л

Таблица 1. Мониторинг уровня глюкозы на фоне проводимой терапии от 03.08.2017 г.

Table 1. Glucose monitoring in ongoing therapy (dated 03.08.2017)

Гликемия (ммоль/л)			
Без инфузии глюкозы в течение часа	На фоне введения 40% глюкозы	На фоне инфузии глюкозы (из расчета 12 мг/кг/мин)	На фоне введения октреотида (из расчета 15 мкг/кг/сут)
0,7	8; через 2 часа — 1,9	5,4 — 5,4 — 6 — 5,6 — 12,2 — 15,3 — 9,5 — 8,1	4,2 — 4 — 4,8 — 6,9 — 6,6 — 5,3

в течение дня, протекающие без клинической симптоматики. 26.09.2017 г. была проведена проба с голоданием. На фоне применения октреотида в дозе 12 мкг/кг/сут. продолжительность голодного промежутка — 3 часа, при этом уровень глюкозы в крови составил 2,48 ммоль/л, уровень кетоновых тел в крови — 0,2 ммоль/л, уровень инсулина — 5,66 мкЕд/мл; заключение — констатирована декомпенсация органического гиперинсулинизма. В связи с чем с 26.09.2017 г. к терапии был добавлен прогликем в стартовой дозе 5,5 мг/кг/сут, но ожидаемого эффекта отмечено не было, с 30.09.2017 г. прогликем был отменен.

На фоне проводимой терапии у девочки оставались рецидивирующие гипогликемии, и со 02.10.2017 г. она была переведена на непрерывное введение октреотида через помпу. На фоне такой терапии отмечалась стойкая эугликемия (3,6–6,8 ммоль/л) при сохранении дробного режима питания каждые 2,5–3 часа. 31.10.2017 г. проведено молекулярно-генетическое исследование: заключение — унаследованная от отца гетерозиготная мутация Q444H в гене AVCC8.

Таким образом, по данным молекулярно-генетического исследования была заподозрена фокальная форма заболевания. Для топической диагностики и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентки показано проведение позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -флюоро-Л-дигидроксибензилаланином (^{18}F -ДОПА ПЭТ), являющейся более точным методом дифференциальной диагностики диффузной и фокальной форм ВГИ [5].

Проведенное ^{18}F -ДОПА ПЭТ 15.11.2017 г. подтвердило фокальную форму врожденного гиперинсулинизма с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы.

29.11.2017 г. пациентке проведена субтотальная резекция головки поджелудочной железы (проксимальная гемипанкреатэктомия). По данным гистологического исследования от 05.12.2017 г.: Аденоматозный вариант гиперинсулинизма.

Состояние девочки после операции удовлетворительное: швы сняты на 7-е сутки, рана зажила первичным натяжением, рубец без особенностей. На момент выписки девочка ест по 60 мл 8 раз в сутки, питание усваивает, стул регулярный. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с массой 7,445 г.

Для контрольного обследования в плановом порядке с 23.07.2018 по 27.07.2018 г. больная находилась в отделении педиатрии и медицинской реабилитации. Проведенное там обследо-

вание подтвердило положительную динамику: уровень инсулина составил 16,5 пмоль/л (при норме 17,8–173 пмоль/л); уровень С-пептида — 0,5 нг/мл (при норме 0,78–5,19 нг/мл); гликемия натощак — 4,23 ммоль/л (при норме 2,8–4,4 ммоль/л). Данных за наличие экзокринной недостаточности поджелудочной железы по результатам копрограммы не получено. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение в поликлинику по месту жительства.

Прогноз

Диагноз: ВГИ, фокальная форма с локализацией аденоматозного фокуса в головке поджелудочной железы; проведенная субтотальная резекция головки поджелудочной железы (проксимальная гемипанкреатэктомия) привела к полному выздоровлению: экзокринной недостаточности поджелудочной железы нет, психомоторное развитие девочки соответствует возрасту.

Наблюдение в поликлинике по месту жительства ребенка после субтотальной панкреатэктомии проводится согласно протоколу с частотой осмотра 1 раз в 3 месяца в первый год, далее 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет. В случае компенсации в последующем 1 раз в год. Пациенты должны находиться под наблюдением эндокринолога, гастроэнтеролога, диетолога.

При этом необходимо проводить комплексное обследование для выявления развития инсулинзависимого сахарного диабета (гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина, тест на толерантность к глюкозе), а также обследование экзокринной функции поджелудочной железы (копрограмма, определение активности эластазы в кале) для решения вопроса о назначении заместительной ферментотерапии.

Необходимо обучить родителей определять глюкозу в плазме крови с помощью глюкометра и дать четкие рекомендации последующих действий в случае гипогликемии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациент Д., девочка, 27.08.2013 г.р. (1 год 4 месяца), поступила на обследование в эндокринологическое отделение ГБУЗ ДККБ 12.01.2015 г. с жалобами на пароксизмальные состояния, во время которых ребенок прерывает деятельность, опускает глаза, при этом отмечается периодическая задержка дыхания; ребенок бледнеет. Такое состояние возникает, как правило, при пробуждении, длится от минуты до пятнадцати минут, иногда сопровождается гиперсаливацией.

Анамнез заболевания. С рождения в периодах между кормлениями мама отмечает беспокойство ребенка продолжительностью до 30 минут. С 6 месяцев присоединились пароксизмальные состояния в виде задержки дыхания, ступора, побледнения кожных покровов, опускания глаз. В ходе обследования был установлен диагноз: Эпилепсия. Девочке назначена терапия депакином, которую она получала до января 2015 года. На фоне лечения приступы не отмечались, затем они снова возобновились с учащением и гиперсаливацией, без эффекта на повышение дозы депакина.

В декабре 2014 г. повторился приступ с потерей сознания, при обследовании в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Ленинградская ЦРБ» МЗ КК) выявлено снижение уровня глюкозы крови до 1,8 ммоль/л. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза больная была направлена неврологом в ГБУЗ ДККБ. В психоневрологическом отделении ГБУЗ ДККБ убедительных клинико-параклинических данных за эпилепсию не выявлено, паглюферал отменен, начато снижение дозы депакина. У ребенка выявлена стойкая флюктуирующая в течение дня гипогликемия, что потребовало дополнительного обследования в условиях эндокринологического отделения.

Анамнез жизни. Ребенок от первой нормально протекавшей беременности, роды первые, срочные. Масса тела при рождении 2690 г, длина 48 см, закричала сразу, к груди приложена на 1 сутки, грудь взяла охотно, на грудном вскармливании до 1 года 4 месяцев. Пациентка состо-

яла на диспансерном учете у невролога по поводу эпилепсии, ПЭП, ангиоспазма. Перенесла дважды острые респираторные инфекции средней тяжести (в феврале, марте 2014 г.), ларинготрахеит, выставлена ЦМВ инфекция.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: со слов родителей не отягощен.

Физикальная диагностика

При осмотре состояние по заболеванию было расценено как средней тяжести. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Показатели физического развития: рост — 83 см, вес — 9,3 кг. Кожные покровы бледно-розового цвета, чистые. Тургор тканей сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отмечается задержка моторного развития — самостоятельно не ходит, самостоятельно не стоит. Дыхание через нос не затруднено. Слизистые полости рта и ротоглотки чистые, розовые. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук, аускультативно — пуэрильное дыхание. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Область почек при осмотре не изменена, безболезненна при поколачивании.

Предварительный диагноз

Эпилепсия. Врожденный гиперинсулинизм? Необходимо исключить надпочечниковую недостаточность?

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Д. и прогноз представлены на рисунке 2.

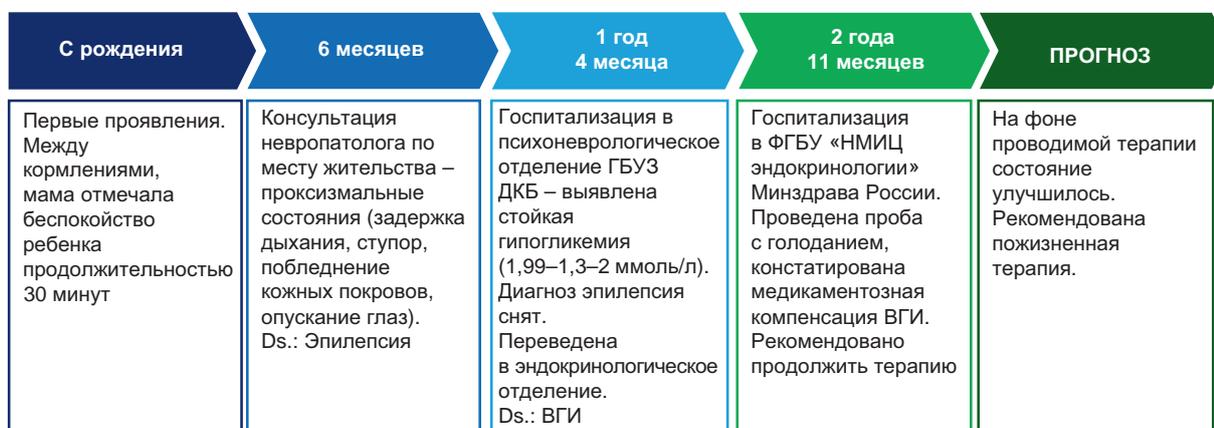


Рис. 2. Пациентка Д. Хронология развития болезни, основные события и прогноз.
Fig. 2. Sequence of disease in patient D., key events and prognosis.

Диагностические процедуры (проведены в стационаре ГБУЗ ДККБ)

Лабораторные исследования

В общем анализе крови от 13.01.2015 г. (норма указана в скобках): анемия легкой степени (HGB — 96 г/л (100–140 г/л), MCH — 2,38 пг (22–30 пг). По данным многократного исследования глюкозы крови была выявлена стойкая гипогликемия натощак — 1,99 ммоль/л (2,8–4,4 ммоль/л); через 2 часа после еды — 1,3 ммоль/л. Проведенное мониторирование глюкометром в течение суток определило колебание глюкозы от 1,9 до 6,3 ммоль/л. Гормональные исследования от 13.01.2015 г.: кортизол в 7:00–17,6 мкг/дл (5,5–19,0 мкг/дл), кортизол в 21:00–10,9 мкг/дл (1,5–16,6 мкг/дл) — в норме; тиреотропный гормон 3,0442 мМЕ/мл (0,85–6,5 мМЕ/мл) — в норме. С-пептид — 0,58 нг/мл (0,78–5,19 нг/мл); лактат — 2,2 ммоль/л (0,5–2,2 ммоль/л). Иммуноферментные исследования от 13.01.2015 г. подтвердили врожденную ЦМВ инфекцию (ВПГ IgG 21,62 — положительные).

Инструментальные исследования

Электрокардиография от 15.01.2015 г. — ЧСС 130–150 в минуту, ЭОС не отклонена, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гисса.

Ультразвуковое исследование от 17.01.2015 г.: вилочковая железа — не увеличена; размер надпочечников 11×4 мм, структурной патологии не выявлено; реактивные изменения печени, признаков изменений структур поджелудочной железы не выявлено.

ЭЭГ-видеомониторинг в течение 2-х часов с захватом дневного сна от 20.01.2015 г.: при продолженном ЭЭГ мониторинговании эпилептиформной активности, эпилептических припадков, паттернов эпилептических припадков не выявлено.

Консультации специалистов

Невропатолог (20.01.2015 г.): данных за эпилепсию в настоящее время нет.

Инфекционист (20.01.2015 г.): врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Клинический диагноз

Учитывая жалобы, данные анамнеза заболевания и объективного осмотра, данные дополнительного обследования: стойкую гипогликемию натощак (1,99 ммоль/л) и через 2 часа после еды (1,3 ммоль/л), а также положительную реакцию на терапию октреотидом в виде уменьшения гипогликемических состояний, был поставлен клинический диагноз: Врожденный гиперинсулинизм.

Минимальная церебральная дисфункция на фоне генетической патологии. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Анемия легкой степени.

Дифференциальная диагностика

ВГИ, манифестирующий в неонатальном периоде, клинически проявляющийся тяжелыми гипогликемическими состояниями, протекающими с судорожным синдромом, требует дифференциальной диагностики с врожденными и синдромальными формами гипогликемии. Прежде всего это: врожденные дефекты β-окисления жирных кислот; синдромальные формы гиперинсулинизма (синдром Беквита — Видемана, синдром Сотоса, синдром Ашера и др.). Врожденные дефекты β-окисления жирных кислот, в отличие от ВГИ, в клинике имеют кардиомиопатию, а различные синдромальные формы гипогликемий проявляются характерными фенотипическими признаками. К примеру, синдром Беквита — Видемана характеризуется при рождении макросомией, наличием фетальных опухолей, характерной бороздкой на мочках ушей. Проведенные лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации специалистов позволили подтвердить у пациентки диагноз ВГИ.

Дифференциальная диагностика ВГИ проводилась с гипогликемическими состояниями при инсулинпродуцирующих опухолях поджелудочной железы. Инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы возникают, как правило, в младшем школьном возрасте и на УЗИ имеют четкие признаки объемного образования поджелудочной железы. У нашей пациентки на УЗИ живота признаков изменений структур поджелудочной железы не выявлено.

Медицинские вмешательства

В эндокринологическом отделении ГБУЗ ДККБ ребенку была назначена диета — частое, каждые 2 часа питание, в каждом приеме пищи должны быть легкоусвояемые углеводы. Октреотид в дозе 10 мкг 4 раза в день подкожно, с повышением дозы 25 мкг 4 раза в день подкожно.

Динамика и исходы

С 26.03.2015 по 07.04.2015 г. девочка находилась в детском отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где после проведенной пробы с голоданием подтвержден диагноз: ВГИ. Назначено лечение проглюкемом в дозировке 37,5 мг/сут (3,78 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии отмечилось урежение эпизодов гипогликемии, удлинение голодных промежутков. На фоне проводимого лечения суточные колебания глюкозы крови составили — от 3,9 до 6,0 ммоль/л.

Повторная госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России рекомендована в сентябре 2016 года. Во время этой госпитализации терапия прогликемом была продолжена. Состояние ребенка было с положительной динамикой.

Госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состоялась в плановом порядке в сентябре 2017 года. У пациентки на фоне приема прогликема в дозе 68,75 мг/сут отмечена продолжительность голодного промежутка до 17,5 часа, при этом уровень глюкозы составил 3,6 ммоль/л, кетонемия не более — 1,0 ммоль/л, содержание инсулина в крови — 2,06 мкЕд/мл. Принято решение не проводить коррекцию препарата.

Последняя госпитализация девочки в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была в октябре 2018 года. Проведенная проба с голоданием на фоне терапии прогликемом в дозе 3,6 мг/кг/сут констатировала у пациентки медикаментозную компенсацию заболевания. Девочка выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендацией: прием препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером непрерывно по жизненным показаниям. С 2019 года девочка наблюдается эндокринологом по месту жительства.

Прогноз

У пациентки диагностирован ВГИ, диффузная форма. С помощью препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером достигнута медикаментозная компенсация заболевания. Девочка выписана с улучшением под наблюдение эндокринолога по месту жительства с рекомендацией: прием препарата прогликем в дозе 37,5 мг утром и 25 мг вечером непрерывно по жизненным показаниям.

Динамическое наблюдение пациентов с ВГИ, диффузной формой, проводится 1 раз в 3 месяца в первый год жизни, затем 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет, затем, при компенсации, 1 раз в год. Диспансеризация данного пациента должна включать оценку физического и психического развития, а также лабораторные исследования гликемического профиля, проведение контрольной пробы с голоданием на фоне терапии. Коррекция дозы препарата проводится по уровню глюкозы и результатов обследования.

По данным литературы, в первые годы, на фоне назначенного лечения у пациентов эугликемия достигается в 50–60 % случаев, возможно возникновение гипогликемии в 30–40 %

и сахарного диабета в 10–20 % случаев. В пубертатном периоде возможно развитие сахарного диабета до 95 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами развития ВГИ, описанными в литературных источниках, являются мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16A1 [9].

В клинике заболевания периода новорожденности характерна тяжелая гипогликемия, купирующаяся высокими внутривенными дозами глюкозы. Поздно дебютирующее заболевание ВГИ может иметь легкую форму.

Диагностика ВГИ строится на характерных жалобах, судорожном синдроме, мышечной гипотонии. Отмечается потеря сознания, повышенный аппетит, прогрессирующий набор массы тела.

При сборе анамнеза жизни необходимо уточнить: особенности течения беременности для исключения гестационного диабета у матери; наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса. В семейном анамнезе собирают сведения о близкородственных браках, о близких родственниках, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду.

При объективном осмотре необходимо обратить внимание на имеющиеся стигмы дисэмбриогенеза, обычно характерные для синдромальных форм ВГИ, а также антропометрические показатели.

Для выявления гипогликемии проводится суточный мониторинг гликемии с помощью портативных глюкометров каждые 1–2 часа и/или систем суточного мониторинга (CGMS). Такой гликемический профиль собирается от 1 до 3 суток. Диагностика ВГИ также включает пробу с голоданием. Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка.

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения вариантов транзиторных форм (ЗВУР, асфиксия при рождении) всем детям с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для определения морфологической формы заболевания.

Дифференциальная диагностика морфологической формы ВГИ, а также визуализация патологического участка доступна с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -флюоро-Л-дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОПА ПЭТ). Захват изотопа клетками патологического фокуса значительно выше здоровых участков подже-

лудочной железы, что и позволяет локализовать пораженный участок. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили достоверность данного метода для визуализации фокальных форм. По разным данным, чувствительность ^{18}F -ДОПА ПЭТ составляет от 88 до 94 %, а специфичность — 100 % [12].

Достигнуть стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания представляется основной задачей лечения ВГИ.

Оперативному лечению подлежат пациенты с фокальной формой ВГИ, при диффузной форме болезни — только с доказанной фармако-резистентностью. Объем оперативного вмешательства при фокальных формах — частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. Исход операции — полное выздоровление. При диффузных формах — субтотальная панкреатэктомия.

Исход операции — в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50–60%), гипогликемия (30–40%), сахарный диабет (10–20%); при отдаленных наблюдениях — сахарный диабет до 95%. Экзокринная недостаточность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя приведенные случаи ВГИ, можно сделать вывод, что, несмотря на незначительную частоту встречаемости заболевания и достаточную гетерогенность, данные клинические случаи

подтверждают необходимость своевременной диагностики и лечения ВГИ у детей. Проведенное своевременное обследование и адекватное лечение позволяют достичь положительной динамики, профилактировать неврологические осложнения, снижают риск инвалидизации пациентов, в последующем дают возможность социализации.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентов в случаях № 1 и 2 — 15.12.2020 г.).

INFORMED CONSENT

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the clinical case description in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 15.12.2020 for both cases).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De León D.D., Stanley C.A. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3(1): 57–68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368
2. Lin L., Shen F., Yang Q., Yi S., Qin Z., Zhang Q., Luo J., Gao X., He S. Analysis of genetic variants in four children with congenital hyperinsulinemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(7): 635–638. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200520-00358
3. Flanagan S.E., Clauin S., Bellanné-Chantelot C., de Lonlay P., Harries L.W., Gloyn A.L., Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): 170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(6): 450–457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171
5. Zelent D., Najafi H., Odili S., Buettger C., Weik-Collins H., Li C., Doliba N., Grimsby J., Matschinsky F.M. Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(Pt1): 306–310. DOI: 10.1042/BST0330306
6. Christesen H.B., Brusgaard K., Beck Nielsen H., Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(5): 747–755. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03184.x
7. Houghton J.A., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar S., Laver T.W., Cheesman E., Chinoy A., Yau D., Salomon-Estebanez M., Dunne M.J., Flanagan S.E. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J. Pathol. Clin. Res.* 2020; 6(1): 12–16. DOI: 10.1002/cjp2.144
8. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S., Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 111. DOI: 10.3389/fendo.2019.00111
9. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D.D. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2019; 181(4): 682–692. DOI: 10.1002/ajmg.c.31737

10. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin. Perinatol.* 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
11. Перминова А.А. Патофизиологические и морфологические аспекты врожденного гиперинсулинизма (обзор литературы). *Трансляционная медицина.* 2020; 7(2): 12–20. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20
12. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheuermann J.S., Ernst L.M., Freifelder R., Zhuang H., MacMullen C., Becker S., Adzick N.S., Divgi C., Alavi A., Stanley C.A. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4706–4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637
13. Demirbilek H., Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2): 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
14. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Рыжкова Д.В. Врожденный гиперинсулинизм у новорожденных и детей раннего возраста: состояние проблемы и результаты хирургического лечения. *Медицинский Совет.* 2021; 11: 226–239. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-226-239
15. Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Амидхонова С.А. Хирургическое лечение врожденного гиперинсулинизма: предварительный анализ. *Детская хирургия.* 2019; 23(3): 124–127. DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-124-127
16. Солнцева А.В., Волкова Н.В. Лечение врожденного гиперинсулинизма у детей: реальность и перспективы. *Рецепт.* 2020; 23(2–3): 395–405. DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.046

REFERENCES

1. De León D.D., Stanley C.A. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3(1): 57–68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368
2. Lin L., Shen F., Yang Q., Yi S., Qin Z., Zhang Q., Luo J., Gao X., He S. Analysis of genetic variants in four children with congenital hyperinsulinemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(7): 635–638. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200520-00358
3. Flanagan S.E., Clauin S., Bellanné-Chantelot C., de Lonlay P., Harries L.W., Gloyn A.L., Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): 170–180. DOI: 10.1002/humu.20838
4. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C., Shield J., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94(6): 450–457. DOI: 10.1136/adc.2008.148171
5. Zelent D., Najafi H., Odili S., Buettger C., Weik-Collins H., Li C., Doliba N., Grimsby J., Matschinsky F.M. Glucokinase and glucose homeostasis: proven concepts and new ideas. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33(Pt1): 306–310. DOI: 10.1042/BST0330306
6. Christesen H.B., Brusgaard K., Beck Nielsen H., Brock Jacobsen B. Non-insulinoma persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia caused by an activating glucokinase mutation: hypoglycaemia unawareness and attacks. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008; 68(5): 747–755. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03184.x
7. Houghton J.A., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar S., Laver T.W., Cheesman E., Chinnoy A., Yau D., Salomon-Estebanez M., Dunne M.J., Flanagan S.E. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J. Pathol. Clin. Res.* 2020; 6(1): 12–16. DOI: 10.1002/cjp2.144
8. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S., Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 111. DOI: 10.3389/fendo.2019.00111
9. Rosenfeld E., Ganguly A., De Leon D.D. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2019; 181(4): 682–692. DOI: 10.1002/ajmg.c.31737
10. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin. Perinatol.* 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
11. Perminova A.A. Pathophysiological and morphological aspects of congenital hyperinsulinism. Review. *Translational Medicine.* 2020; 7(2): 12–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20
12. Hardy O.T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J.R., Scheuermann J.S., Ernst L.M., Freifelder R., Zhuang H., MacMullen C., Becker S., Adzick N.S., Divgi C., Alavi A., Stanley C.A. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(12): 4706–4711. DOI: 10.1210/jc.2007-1637
13. Demirbilek H., Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2): 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
14. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V. Congenital hyperinsulinism in newborns and young children: the state of the problem and the results of surgical treatment. *Medical Council.* 2021; 11: 226–239 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-226-239
15. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Amidkhonova S.A. Surgical

treatment of the congenital hyperinsulinism: a preliminary analysis. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2019; 23(3): 124–127 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9510-2019-23-3-124-127

16. Solntsova A., Volkava N. Treatment of Congenital Hyperinsulinism in Children: Reality and Prospects. *Рецепт*. 2020; 23(2–3): 395–405 (In Russ., English abstract). DOI: 10.34883/PI.2020.2.2.046

ВКЛАД АВТОРОВ

Черняк И.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Клещенко Е.И.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Алексеенко А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых задач.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования (обследование, ведение

и участие в оперативном лечении пациента) анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шадрина Э.М.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Головенко И.М.

Проведение исследования — непосредственное проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование материала — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Chernyak I.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Kleshchenko E.I.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Alekseenko A.S.

Conceptualisation — development of key objectives.

Conducting research — direct conduct of research (examination, surgery and patient management), data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Shadrina E.M.

Conceptualisation — statement and development of key objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Golovenko I.M.

Conducting research — direct conduct of research, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Черняк Ирина Юрьевна — кандидат медицинских наук; заведующая эндокринологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; главный внештатный детский специалист эндокринолог Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0180-904x>

Клеценко Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Шадрина Элина Михайловна* — кандидат медицинских наук, доцент; врач физиотерапевт государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; доцент кафедры педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: lmshadr@list.ru; тел.: +7 (961) 859-77-63;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-4676-9937>

Irina Yu. Chernyak — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Unit, Children's Territorial Clinical Hospital; Chief External Specialist (paediatric endocrinology), Ministry of Health of Krasnodar Krai; Research Assistant, Chair of Paediatrics with course of neonatology at the School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0180-904x>

Elena I. Kleshchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Children's Territorial Clinical Hospital; Head of the Chair of Paediatrics with course of neonatology at the School of Advanced Vocational Training and Retraining, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Elina M. Shadrina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Physician (physiotherapy), Children's Territorial Clinical Hospital; Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 1, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: lmshadr@list.ru; tel.: +7 (961) 859-77-63;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4676-9937>

Алексеенко Алина Сергеевна — врач-педиатр педиатрического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-3497-225X>

Головенко Ирина Михайловна — врач эндокринологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-6672-2087>

Alina S. Alekseenko — Physician (paediatrics), Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-3497-225X>

Irina M. Golovenko — Physician, Endocrinology Unit, Children's Territorial Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-6672-2087>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author