

На правах рукописи

МЕЛИКЯН МАРИЯ АРМЕНАКОВНА

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

Специальность: 14.01.02, эндокринология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва, 2019 г

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Научный консультант: академик РАН **Петеркова Валентина Александровна**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Башнина Елена Борисовна

доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михайлова Светлана Витальевна

доктор медицинских наук, профессор, Главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Иванов Дмитрий Олегович

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Общая характеристика работы

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Врожденный гиперинсулинизм (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 [Glaser B, 2000]. 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 13 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ [Hussain K, 2017]. Большинство случаев ВГИ (от 40 до 60%) связано с дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы [Saint-Martin C, 2011]. 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 удается 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 [Aynsley-Green A, 2000]. Среди препаратов на первое место выходит диазоксид (ДЗД) (селективный агонист АТФ-зависимых К⁺каналов бета-клеток). В случае резистентности к диазоксиду применяются 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 соматической потере материнской аллели на 11p15.
- Атипичную (<5% случаев)

При диффузных формах ВГИ проводится субтотальная панкреатэктомия, тогда как при фокальных формах рекомендовано проведение частичной резекции. Субтотальная панкреатэктомия в большом проценте случаев приводит к развитию инсулин-зависимого сахарного диабета, 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 [Treglia G, 2012]. 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 диагностически и терапевтически сложным для специалистов 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 исследования

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

Задачи исследования

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 ¹⁸ФДОФА 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

Впервые в Российской Федерации определена первичная заболеваемость ВГИ, которая по данным за последние годы составила 1:50638 живых новорожденных, что соотносится с данными Европейских регистров.

Впервые в России представлены результаты 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 Российской Федерации проведен анализ эффективности применения режима непрерывной подкожной инфузии октреотида у пациентов с ВГИ. Показаны преимущества данной методики. Впервые представлены результаты лечения пациентов с ВГИ аналогами соматостатина пролонгированного действия, проведена оценка эффективности и безопасности данной терапии у детей.

Впервые в России представлены объемные результаты применения Диазоксиды у пациентов с ВГИ, проведена оценка его ранних и отдаленных побочных эффектов, разработан протокол применения.

Впервые в России проведен комплексный анализ неврологических осложнений ВГИ и определены основные факторы риска их развития. Выявлена зависимость между возрастом начала специфической терапии и степенью тяжести неврологического дефицита.

Впервые в России представлены результаты проведения ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДОФА 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% каждый). 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 ^{18}F ДФОФА 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 диазоксида, 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 диазоксида 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 при отдаленных наблюдениях выявлены у 50,9% с ВГИ. Среди них чаще всего отмечается задержка психо-речевого 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.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в диссертации обеспечивается всесторонним подходом к изучению данной проблемы, адекватной выборкой пациентов и применением клинических, лабораторных и статистических методов исследования, соответствующим поставленным задачам. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными по теме исследования, а также содержат новые данные.

Апробация диссертации состоялась 29 мая 2019 года на заседании межинститутской научной конференции ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

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 30 работ, 13 из которых - в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 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 данных литературы, 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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Период набора пациентов 2008-2018 гг

Место проведения обследования: Институт Детской Эндокринологии ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ

Дизайн исследования

Всего в исследование было включено 425 пациентов.

I. Первичное обследование пациентов с гипогликемическим синдромом (n=425)

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, мочевиная кислота, лактат, калий, натрий, хлор, кальций общ, фосфор)
- ✓ УЗИ брюшной полости и почек
- ✓ ЭХО-КГ
- ✓ Мониторинг гликемии (системами суточного мониторинга 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 (таб 1)

Таблица 1 - 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 (таб 2)

Таблица 2 - Пациенты с гиперинсулинемическими гипогликемиями (n=239)

	ВГИ	Инсулиномы	Иные формы ГГ
n	215	18	6

II. Комплексное клиническое, биохимическое и гормональное обследование пациентов с ВГИ (n=215)

III. Молекулярно-генетическое обследование пациентов с ВГИ (n=214)

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*, *HNFI1A*, *GCK*, *INS*, *HNFI1B*, *ABCC8*, *HNFI4A*, *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*, *HNFI1A*, *HNFI4A*, *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
- Каротицирование – 9 пациентам

IV. ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА у пациентов с ВГИ (n=52)

Предоперационное проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸FДОФА проводилось пациентам в случае диазоксид-резистентного течения ВГИ и/или при наличии унаследованной от отца гетерозиготной мутации

V. Консервативное лечение пациентов с ВГИ

Пациентам 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-аутожел)

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 диазоксида или октреотида.

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

VI. Хирургическое лечение пациентов с ВГИ (n= 59)

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, Дания (n=14).

VII. Отдаленные наблюдения (n=153)

Отдаленные наблюдения включали в себя анализ эффективности терапии, ее переносимость и наличие побочных эффектов, наличие неврологических осложнений, наличие послеоперационных осложнений.

VIII. Оценка частоты встречаемости ВГИ в РФ.

Для анализа первичной заболеваемости ВГИ в РФ 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 период с 2008 по 2018 гг было зарегистрировано 245 пациентов.

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 АКГГ проведен методом усиленной электро-хемилюминисценции на анализаторе Cobas 6000 (La Roche). Уровень ИФР1 исследовался методом электро-хемилюминисценции на анализаторе Liason (DiaSorin). Уровень пролактина исследовался методом электро-хемилюминисценции 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 лабораторией, 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 диаминобензида – 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. Солдатов Т.В.) с использованием УЗ-аппарата Toshiba Aplio 790.

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 сагитальной, 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-й минуте от момента введения РФП, как отношение максимального значения стандартизированного показателя накопления РФП (SUVmax) в фокусе гиперфиксации [18F]-фторДОФА к следующему меньшему по значению SUVmax в условно интактной паренхиме поджелудочной железы. При равномерном распределении РФП в паренхиме поджелудочной железы SUVmax 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 Бэйли-III или DP-3. Интерпретация результатов обследования выполнялась в соответствии со стандартами используемых шкал. Неврологическое обследование проводилось на базе КДЦ Морозовской ДГКБ доктором неврологом, к.м.н. Щедеркиной И.О

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 [X1/4;X3/4]. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Анализ первичной заболеваемости врожденным гиперинсулинизмом в РФ.

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 выявленных больных в последние годы (Рис 1). В среднем последние годы регистрируется около 30 новых случаев ежегодно.



Рисунок 1. Количество новых зарегистрированных случаев ВГИ.

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.

Результаты клинического обследования пациентов с ВГИ

Основные характеристики пациентов приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3 - Основные характеристики пациентов с ВГИ.

Общее количество	215
М:Ж	107:108
Средний возраст первичного обследования в НМИЦ Эндокринологии (мес) Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	n=175 6 мес [2-18] (0,3-120)
Продолжительность наблюдений (мес) Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	n=153 15 мес [9-36], (1-186)
Возраст на момент последнего обследования (г) Me [Q1-Q3] (Мин-Мах)	n=153 2,85 лет [1,25-5], (0,125-16)

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 (Таб 4)

Таблица 4. 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	1 мес (2 нед-10 мес)

Me [Q1-Q3] Мин-Мах	1 сут – 120 мес
Возраст начала специфической терапии	2 мес (0,75 мес-12 мес)
Me [Q1-Q3] Мин-Мах	1 сут – 120 мес

При анализе симптоматики было отмечено, что наиболее часто в манифестации заболевания отмечался судорожный синдром (рис 2)

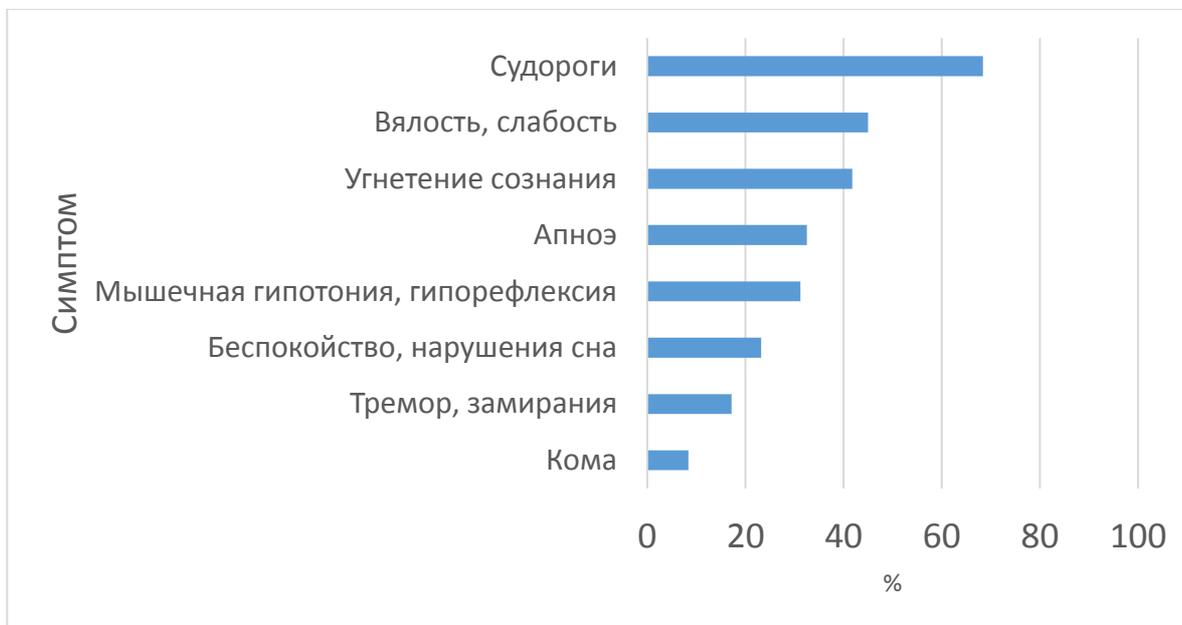


Рисунок 2. Симптомы гипогликемии в манифестации заболевания (n=215).

Учитывая неспецифические проявления гипогликемии, были проанализированы данные медицинских выписок с целью определить клинические проявления, послужившие показанием для измерения уровня глюкозы крови в дебюте заболевания (таб 5).

Таблица 5. 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, брадипноэ 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 тд), 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 эпилепсии и назначена противосудорожная терапия. 24 ребенка в среднем на протяжении 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.

Результаты биохимического и гормонального обследования.

Лабораторными критериями органического гиперинсулинизма является отсутствие подавления 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 6.

Таблица 6. Биохимические характеристики при первичном обследовании пациентов.

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

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 исключаящий 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

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±4,5 мг/кг/мин. Концентрация вводимого раствора глюкозы в среднем составила 20%.

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 (Таб 7).

Таблица 7. 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%)			
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
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%)	-			
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 Me [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

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

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 гипопроотеинемия.

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 (Таб 8).

Таблица 8. Особенности пациентов первых месяцев на инфузионной терапии (n=30)

Возраст на момент обследования в НМИЦ Эндокринологии, мес, Ср±SD	3,1±1,9
Продолжительность инфузионной терапии растворами глюкозы (дни), Me[Q1-Q3]	59 [30-85]
Количество заборов крови из вены для анализов в неделю, Me [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
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%)
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%).

Результаты молекулярно-генетического исследования

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 *GSK* 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 (Рис 3).

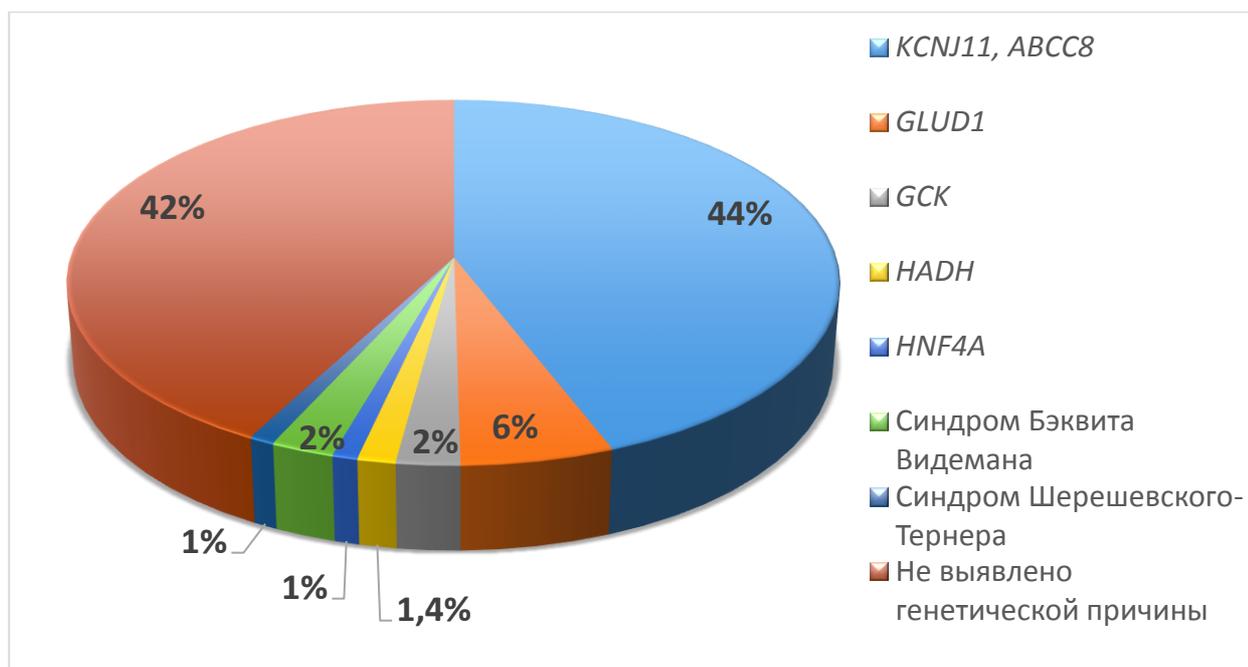


Рисунок 3. Результаты генетического обследования пациентов с ВГИ (n=214):

Наиболее частой генетической причиной ВГИ явились мутации генов калиевых каналов. При этом чаще выявлялись моноаллельные мутации (таб 9)

Таблица 9. Характер наследования мутаций в генах КАТР (n=94)

	n (%)
Гомозиготные	12 (12,8%)
Компаундные гетерозиготные	13 (13,8%)
Гетерозиготные отцовские	44 (46,8%)
Гетерозиготные материнские	11 (11,7%)
Гетерозиготные de novo	4 (4,3%)
Гетерозиготные (родители не обследованы)	10 (10,6%)

Всего в гене *KCNJ11* было выявлено 14 различных вариантов у 21 пациента из 20 семей. 5 из 14 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) (рис 4).

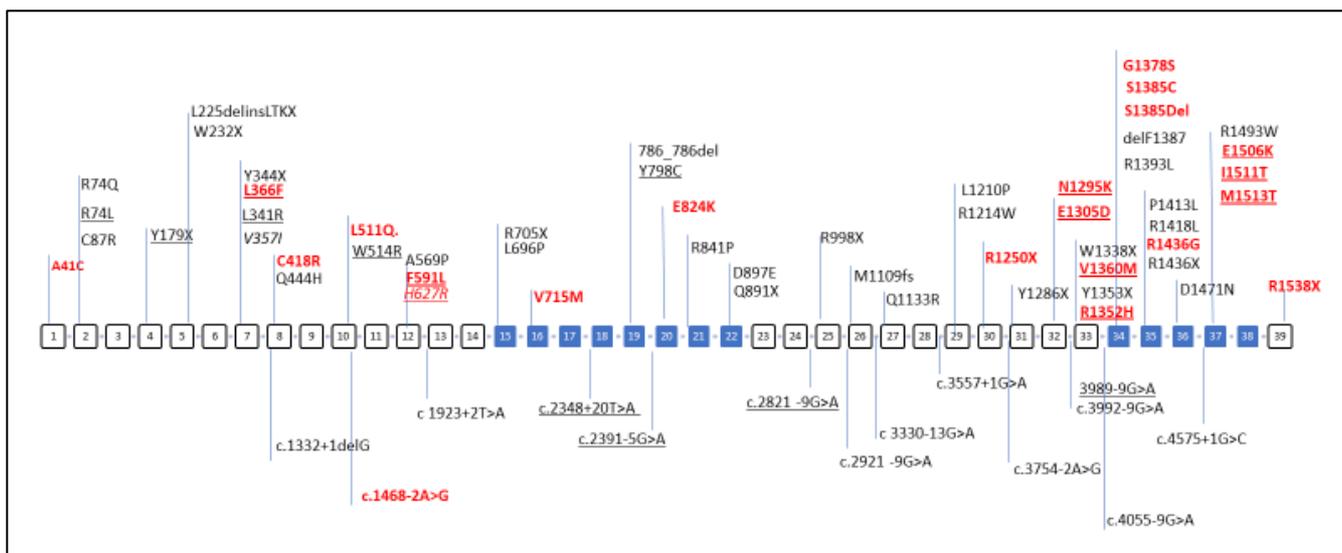


Рисунок 4. Схематическое расположение выявленных мутаций в гене ABCC8 по экзонам
 Номерами обозначены экзоны гена, синим выделены нуклеотидсвязывающие домены. Мутации черного цвета имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, мутации красного цвета предположительно имеют доминантный негативный эффект, подчеркнутые мутации отражают случаи с диазоксид-чувствительным течением.

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 (Таб 10).

Таблица 10. Основные клинические и биохимические характеристики пациентов с различными генетическими вариантами ВГИ (n=124)

	<i>KCNJ11, ABCC8</i>	<i>GLUD1</i>	<i>GCK</i>	<i>HADH</i>	<i>HNF4A</i>	<i>BWS</i>	Turner	WT
n	94	12	5	3	2	5	2	90
Возраст манифестации Me [Q1-Q3]	1 д [1-3д]	6 м [3 н-10 м]	2 д [1 д-13 м]	4 м [4д-6 м]	1 д [1-2 д]	1 д [1-1д]	4 м [5 д-8 м]	2,25 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
Инсулин плазмы в момент гипогликемии, мкЕд/мл Me [Q1-Q3]	13,6 [6,4- 28,62]	18,2 [6,5- 23]	15,87 [2,85- 52,58]	6,7 [2,6- 13,2]	3,7	3,45 [2,82- 4,32]	2,71 [2,6- 2,8]	6,8[4,45- 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	ND	10,5±1,4	-	8±4,3
Чувствительность к Диазоксид, 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 Диазоксид, 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

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 (Таб 11).

Таблица 11. 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
	<i>Пациенты с мутациями генов KCNJ11, ABCC8</i>	Основные генетические причины исключены	
n	94	90	
Возраст манифестации Ме [Q1-Q3]	n=94 1 сут [1-3 сут]	n=90 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
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, Ме [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 Диазоксиды, 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.

Радиоизотопная диагностика фокальных форм ВГИ с применением ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА.

На сегодняшний день золотым стандартом дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм ВГИ является ПЭТ/КТ с ¹⁸F-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 (Таб 12).

Таблица 12. 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 предоперационно диагностированной фокальной формой. Основные характеристики ПЭТ с ^{18}F -ДОФА приведены ниже (Таб 13)

Таблица 13. 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 (Таб 14).

Таблица 14. 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.

Лечение врожденного гиперинсулинизма.

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

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

Терапия аналогами Соматостатина проводилась 102 пациентам. Эффект от лечения был достигнут у 18 пациентов (17%).

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. Эффект в среднем был достигнут через 6,5 \pm 2,8 дней от начала лечения (таб 15). Гипотиазид превентивно назначался 52 пациентам. Медиана профилактической дозы Гипотиазиды составила 1,11 мг/кг/сут.

Таблица 15. Результаты пробы с Прогликемом (n=70)

	n	Доза	Эффект достигнут
Стартовая доза, мг/кг/сут, Ср \pm SD	70	5,43 \pm 1,48	8 (8/70, 11,4%)
Доза 2, мг/кг/сут Ср \pm SD	60	8,21 \pm 2,5	21 (29/70, 41,4%)
Доза 3, мг/кг/сут Ср \pm SD	30	11,7 \pm 3,64	16 (45/70, 64,2%)
Доза 4, мг/кг/сут Ср \pm SD	7	14,3 \pm 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 достигается на дозе менее 10 мг/кг/сут. Повышение дозы выше 14 мг/кг/сут не имеет существенного терапевтического смысла.

Были проанализированы ранние побочные эффекты терапии Диазоксидом (таб 16).

Таблица 16. Ранние побочные эффекты Прогликема.

	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
------------------------------	------	-----	-----

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.

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 (Таб 17).

Таблица 17. 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 Me [Q1-Q3]	2 [2-9]	7,5 [2,5-16]	6 [2-12]	4 [2-16]	17 [9-25,5]	3,5 [2-9]
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 %). Как правило максимальный эффект от применения аналогов соматостатина отмечался в первые дни его применения.

С целью сравнить эффективность стартовых и максимально использованных доз, а также оценить спектр ранних побочных эффектов, были проанализированы данные 89 пациентов (таб 18,19). 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 18. 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 19. Ранние побочные эффекты Октреотида, n=89

	n	%	n пациентов, которым потребовалась коррекция дозы или отмена терапии
Диспепсия	58/89	65,2	-
Диаррея/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 диаррея, 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 равномерно 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 (таб 20). Оценка проводилась в среднем через неделю после перевода пациентов на помповую терапию.

По результатам исследования было выявлено, что при непрерывном подкожном введении октреотида через помпу отмечалось некоторое снижение эффективной дозы, значительно снижалась потребность во в/в введении глюкозы и уменьшалось количество гипер- и гипогликемий (таб 20, рис 5).

Таблица 20. Сравнительный анализ доз и эффективности лечения на фоне различных режимов введения октреотида (n=16).

	Дробные п/к инъекции	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
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

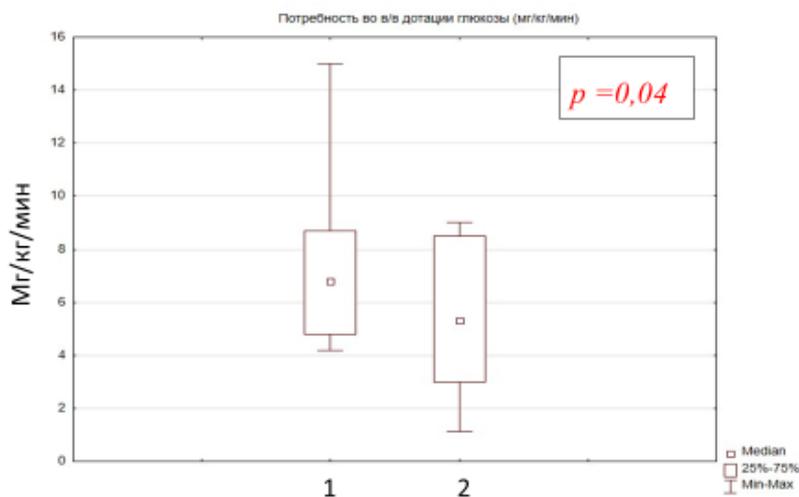


Рисунок 5. Потребность во в/в дотации глюкозы (мг/кг/мин) у пациентов с дробным режимом введения октреотида (1) и при непрерывной подкожной инфузии (2).

Для оценки потребности в коррекции доз инсулиностатической терапии при длительном ее применении, был проведен анализ данных 64 пациентов в разные возрастные периоды (таб 21).

Таблица 21. 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.

Факторы чувствительности 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 (таб 22).

Таблица 22. 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	0,005
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
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.

Хирургическое лечение ВГИ

В соответствие 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 (таб 23). 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 23. Анализ эффективности различных видов оперативного лечения (n=59).

	Субтотальная панкреатэктомия (>95% резекция)	Субтотальная панкреатэктомия (75-95%) при диффузной форме	Энуклеация фокуса	Секторальная 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 связи с рецидивом гипогликемии (n)	-	5/7 (71,4%)	3/9 (33,3%)	-
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 (таб 24).

Таблица 24. 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 оперативных вмешательств в связи с развитием осложнений, n	5/12	-	1/5	-

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 ранними оперативными доступами, что затрудняет анализ.

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 (Таб 25).

Таблица 25. 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%)
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%)

Пациенты с ДЗД чувствительным течением (n=94)

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.

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

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 (Таб 26).

Таблица 26. Сравнительный анализ эффективных доз в старте терапии и при отдаленных наблюдениях (n=75)

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

Диазоксид имеет ряд побочных эффектов, которые могут проявиться не сразу. Мы проанализировали спектр побочных эффектов от длительного применения Диазоксидом у наших пациентов, включая тех, у кого отмечалась ремиссия, а также оценили факторы, влияющие на их возникновение и интенсивность (Таб 27). Наличие или отсутствие побочного эффекта оценивалось на момент последнего очередного визита.

Таблица 27. Спектр побочных эффектов при длительном применении Диазоксидом (n=85)

	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 Диазоксида нами было отмечено развитие гипертрихоза (у 57,6% пациентов), наличие отечности (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 Диазоксида у пациентов с явлениями гипертрихоза и пациентов без данного побочного эффекта. Полученные результаты продемонстрировали дозозависимый характер развития гипертрихоза: как стартовая доза (рис 6, 7).

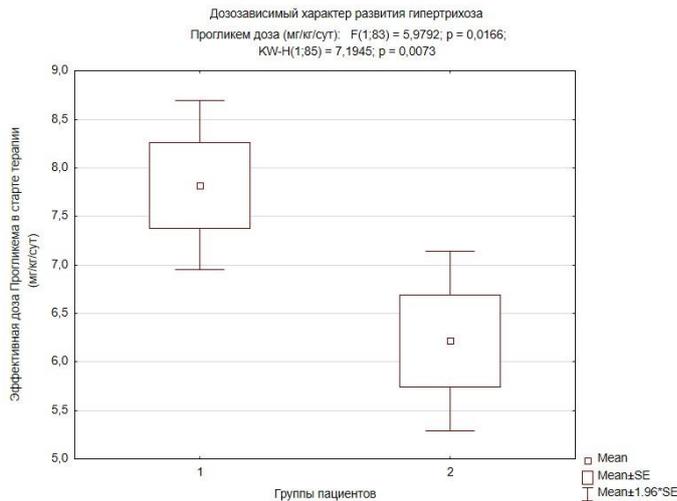


Рисунок 6. Сравнительный анализ стартовой эффективной дозы Диазоксида у детей с явлениями гипертрихоза (гр 1) и без такового (гр 2)

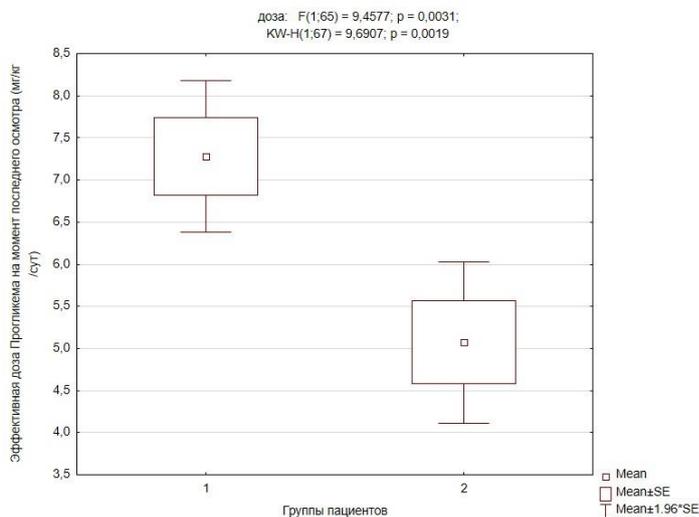


Рисунок 7. Сравнительный анализ эффективной дозы Диазоксида на момент последнего осмотра у детей с явлениями гипертрихоза (гр 1) и без такового (гр 2)

Пациенты с ДЗД резистентным течением (n=59).

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.

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 (Таб 28).

Таблица 28. Спектр побочных эффектов длительной терапии Октреотидом (n=11)

Продолжительность терапии Октреотидом (мес) Me [Q1-Q3]	23 [12-26]
Доза октреотида (мкг/кг/сут) Ср±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 Аутожель). 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 29).

Таблица 29. 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)
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)

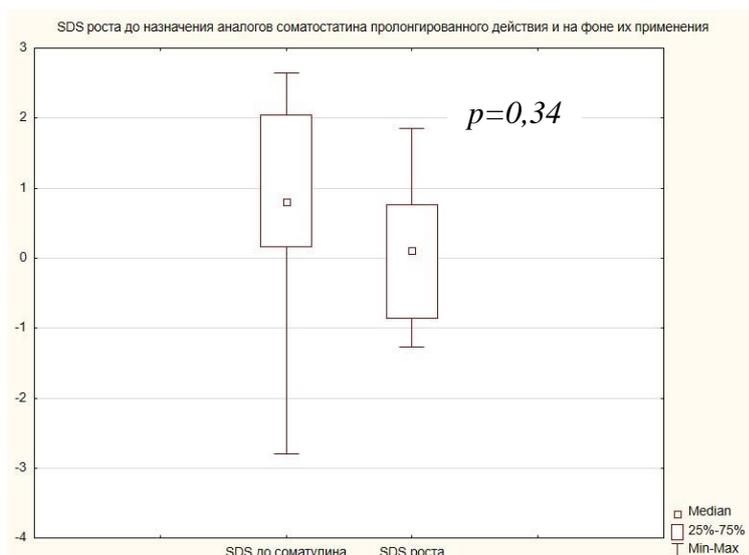


Рисунок 8. Сравнительный анализ SDS роста у пациентов до начала терапии и на фоне терапии Соматулином (n=6)

Пациенты, перенесшие 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 (Таб 30).

Таблица 30. 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).

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.

Неврологические осложнения

В ходе отдаленных наблюдений всем детям проводилось комплексное неврологическое обследование, включавшее в себя осмотр невролога с оценкой степени психомоторного и речевого развития (n=153), ЭЭГ (n=140), МРТ головного мозга (n=84), осмотр офтальмолога (n=153). Дополнительно 44 детям из данной группы была проведена детализованная оценка степени развития по стандартизированным шкалам (Бэйли-III для детей младше 2х лет, DP-III для детей старше 2х лет).

Для анализа данных использовались 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%).

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 (Таб 31).

Таблица 31. 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
Микроцефалия, n	12/33	10/20	20/25

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 с нормальным развитием (n=75). 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).

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) (Рис 9). Возраст постановки диагноза в группе без осложнений был ниже, однако, статистически не отличался (Таб 32).

Таблица 32. 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

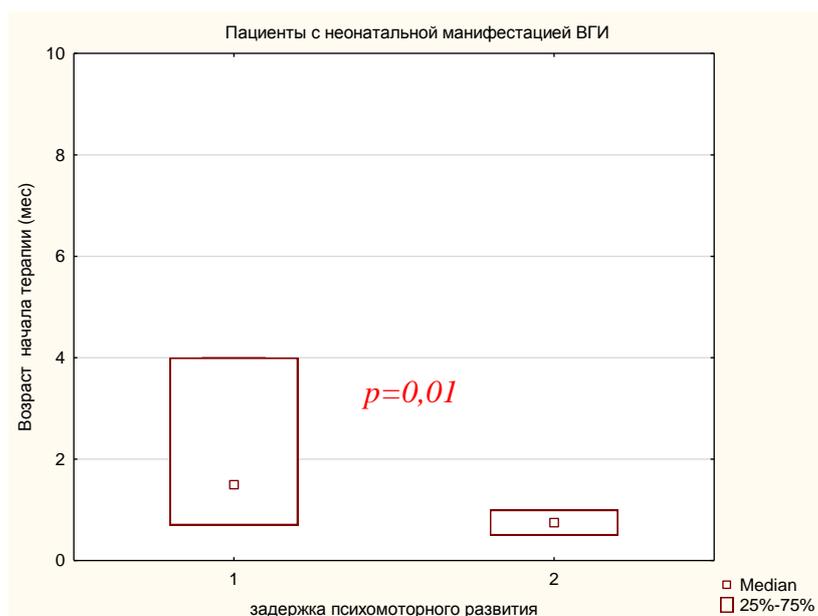


Рисунок 9. Возраст начала специфической терапии у пациентов с задержкой ПМР (гр 1) и с нормальным развитием (гр 2)

При анализе основных анамнестических, клинических и генетических характеристик пациентов с различной степенью неврологического дефицита было отмечено, что в группе с тяжелой степенью задержки развития существенно чаще регистрировались симптоматические гипогликемии в анамнезе, в то время как существенной разницы в генотипе выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) характеризуется тяжелым течением гипогликемического синдрома. Поздняя диагностика и неадекватная терапия этого состояния приводят 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 терапии - 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 комы (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, гипопроотеинемия 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 диазоксидом достигнут в 65,4% случаев. Выявлена достоверная разница в клинических и генетических характеристиках у пациентов с диазоксид-чувствительным и диазоксид-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 диазоксид-резистентном течении ВГИ фокальные формы выявлены в 57,8% случаев, а диффузные в 42,2%, тогда как при диазоксид-чувствительном течении в 100% выявлена диффузная форма заболевания. Таким образом, проведение ПЭТ/КТ при диазоксид-чувствительном течении можно считать нецелесообразным.
9. Среди ранних побочных эффектов диазоксида наиболее часто выявлялись диспепсия (42,8%) и задержка жидкости (32,8%). Основным побочным эффектом длительного применения диазоксида является гипертрихоз (57,6%), который носит дозозависимый характер.
10. Эффект от терапии аналогами соматостатина достигнут у 17% пациентов. Применении 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 Аутожелъ) 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 удается 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 Диазоксида являются большие объемы инфузии (более 100 мл/кг/сут) и непереносимость препарата.
2. **В случае отсутствия эффекта** от максимальных терапевтических доз Диазоксида, 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 (Рис 10).

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

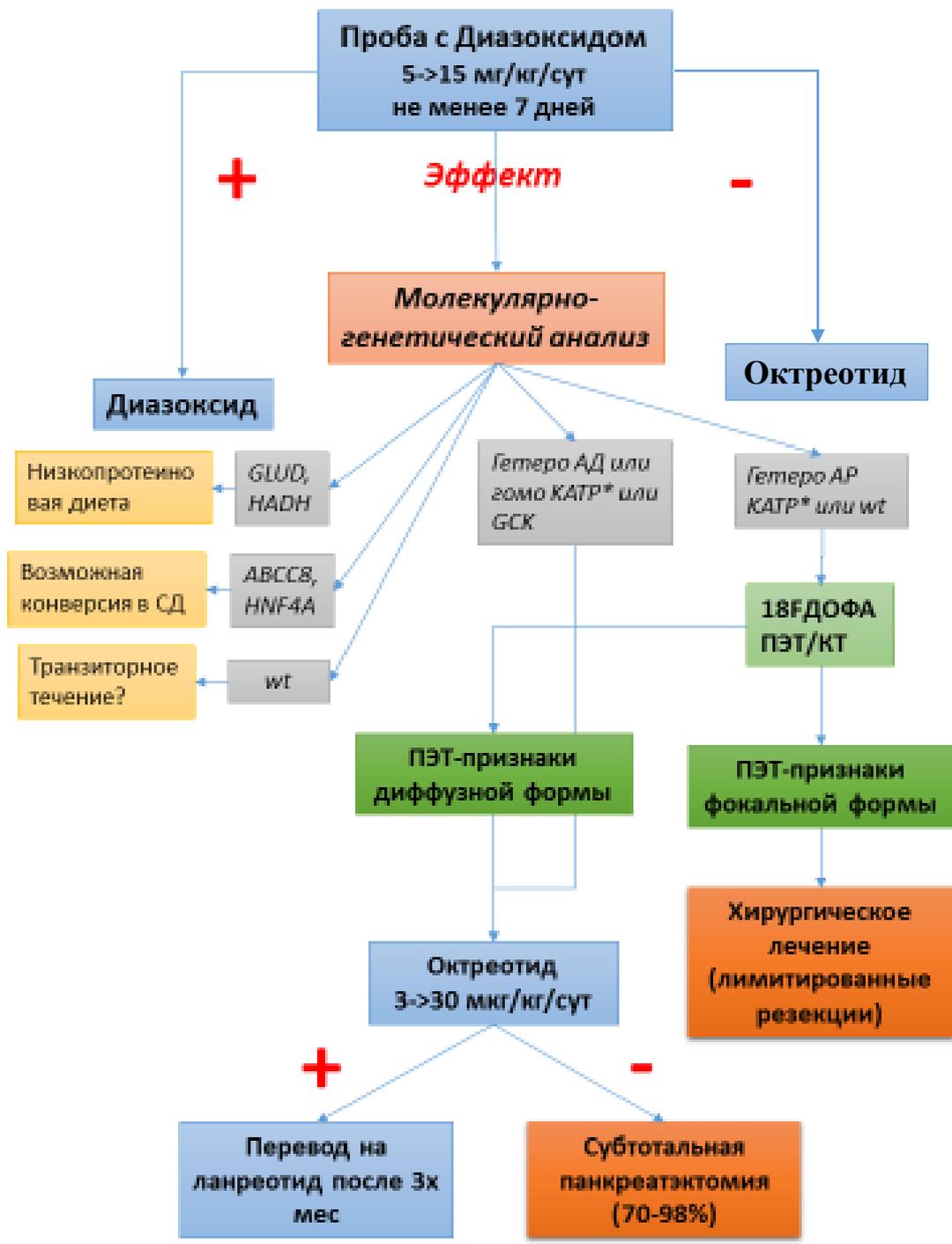


Рисунок 10. Алгоритм лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ.**

- 1) Меликян М.А. **Гипогликемический синдром в детском возрасте.** Доктор.Ру. 2009. № 6-2 (50). С. 55-61.
- 2) М.А. Меликян **Врожденный гиперинсулинизм. Обзор литературы.** Журнал Проблемы эндокринологии.- 2010.- №6.- С.41-47.
- 3) М.А. Меликян, Е.Е. Петрайкина, В.Л. Фомина, И.Г. Рыбкина, И.В. Гаряева, Е.А. Пронина, Т.Д. Михайлова, И.Э. Волков, Ю.В. Аверьянова, И.Г. Коломина, В.А. Петеркова. **Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение.** Журнал Педиатрия 2011, том 90/ №1/ стр 59-65
- 4) 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, Дедов И.И. **Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции.** Журнал Проблемы Эндокринологии -2012-№ 2, стр 3-7.
- 5) Рындин А.Ю., Ионов О.В., Кириллова Е.А., Дегтярева А.В., Меликян М.А., Шарипова Л.В., Балашова Е.Н., Евтеева Н.В., Онищенко Ю.Г. **Неонатальная манифестация врожденного гипопитуитаризма.** Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 112-116.
- 6) Мария Меликян. **Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом.** Журнал Проблемы Эндокринологии, №2, 2014, том 60, стр 31-42
- 7) Щедеркина Инна Олеговна, Меликян Мария Арменаковна, Заваденко Александра Николаевна, Козлова Елизавета Викторовна, Заваденко Николай Николаевич. **"Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений"** Эпилепсия и пароксизмальные состояния, vol. 7, no. 2, 2015, pp. 49-58.
- 8) Maria Güemes, Maria Melikyan, Senthil Senniappan, Khalid Hussain; **Postprandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia.** J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Aug 1;29(8):915-22. doi: 10.1515/jpem-2016-0043.
- 9) Соколов Ю.Ю. , Меликян М.А., Карпачев С.А., Дружинин В.Р., Таширова Е.А., Бровин Д.Н., Даниленко О.С **Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы у 16-летней девочки с инсулиномой.** ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ, 2016, Т. 10, No3 DOI: 10.14341/serg201632632
- 10) Hellekov A, Melikyan M, Globa E, Shcherderkina I, Poertner F, Larsen AM, Filipson 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 vol. 8 156. 10 Jul. 2017, doi:10.3389/fendo.2017.00156
- 11) Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. **ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме.** REJR 2017; 7(3):144-152. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152
- 12) Болмасова А.В., Дегтярева А.В., Меликян М.А., Пучкова А.А., Филиппова Е.А. **Трудности диагностики врожденного гипопитуитаризма в неонатальном периоде.** Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 2. С. 81-90.
- 13) М.А. Карева, Е.М. Орлова, М.А. Меликян, А.В. Воронцов, В.П. Владимиров, В.А. Петеркова. **Гипогликемический синдром в дебюте врожденного гипопитуитаризма у пациентов без задержки роста: серия клинических случаев.** Проблемы эндокринологии Том 63, № 3 (2017)
- 14) М.А. Меликян, А.Н. Тюльпаков, М.А. Карева. **Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене GLUD1.** Проблемы эндокринологии Том 63, № 3 (2017)
- 15) Е.С. Кузнецова, О.В. Пилипенко, М.А. Меликян. **Синдром аутоиммунитета к инсулину —**

- редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике. Проблемы эндокринологии Том 63, № 3 (2017)
- 16) Charlotte Dahl Christiansen, Henrik Petersen, Anne Lerberg Nielsen, Sönke Detlefsen, Klaus Brusgaard, Lars Rasmussen, Maria Melikyan, Klas Ekström, Evgenia Globa, Annett Helleskov Rasmussen, Claus Hovendal, Henrik Thybo Christesen; **18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):250–261. doi:10.1007/s00259-017-3867-1
 - 17) Bendix J, Laursen MG, Mortensen MB, Melikian M, Globa E, Detlefsen S, Rasmussen L, Petersen H, Brusgaard K and Christesen HT (2018) **Intraoperative Ultrasound: A Tool to Support Tissue-Sparing Curative Pancreatic Resection in Focal Congenital Hyperinsulinism.** Front. Endocrinol. 9:478. doi:10.3389/fendo.2018.00478
 - 18) Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Никитина И.Л. **Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ С [18F]-ФторДОФА** Проблемы эндокринологии. 2018. Т. 64. № 5. С. 306-311.
 - 19) Каменец Е.А., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Зубович А.И., Меликян М.А., Гусарова Е.А., Милованова Н.В., Захарова Е.Ю. **Поиск и классификация генетических вариантов в генах фосфоорилакиназного комплекса у группы пациентов с подозрением на наследственные нарушения метаболизма гликогена.** Медицинская генетика. 2018;17(9):13-20. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.09.13-20>
 - 20) Maria Melikyan; Irina Kolomina; Elena Petryajkina; Igor Volkov; Klaus Brusgaard; Henrik Christesen. **Clinical, biochemical and molecular-genetic characteristics of 27 Russian patients with congenital hyperinsulinism.** Hormone Research in Paediatrics 2010 Vol. 74, Suppl. 3, p 240
 - 21) Maria Melikyan; Klaus Brusgaard; Elena Petraykina; Igor Volkov; Yulia Averyanova; Maria Kareva; Valentina Peterkova; Larisa Gurevich; Henrik Christesen. **Genotype-phenotype associations in children with congenital hyperinsulinism.** Hormone Research in Paediatrics 2011 Vol. 76, Suppl. 2, p 225
 - 22) Maria Melikyan; Yulia Averyanova; Larisa Gurevich; L Friis-Hansen; Valentina Peterkova; Henrik Christesen. **Insulinomas as the first sign of MEN1 syndrome in children.** Hormone Research in Paediatrics 2011 Vol. 76, Suppl. 2, p 167
 - 23) Maria Melikyan; Larisa Gurevich; Yulia Averyanova; L Friis-Hansen; Henrik Christesen. **Insulinomas in children.** 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease, 2012. Abstract book, p 145.
 - 24) L. Gurevich, I.A. Kazantseva, N. Korsakova, A.Egorov, T.Britvin, E.Panteleeva, I.Vasilyev, Y.Averyanova, M.Melikyan, A.Kochatkov. **Morphological characteristics of pancreatic tumors in children and young patients.** 9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease, 2012. Abstract book, p 19.
 - 25) **Maria Melikyan**, Henrik Christesen, Elena Petryakina, Anatoly Tulpakov, Julia Tihonovich, Alexey Stepanov, Maria Kareva, Sarah Flanagan, Sian Ellard, Klaus Brusgaard, Valentina Peterkova, Khalid Hussain **Genotype–Phenotype Associations in 90 Children with Congenital Hyperinsulinism;** *Horm Res Paediatr* 84 (Suppl 1), p 432
 - 26) Maria Güemes, **Maria Melikyan**, Senthil Senniappan, Khalid Hussain; **Isolated Postprandial Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia;** *Horm Res Paediatr* 84 (Suppl 1), p 438
 - 27) Annett Helleskov Rasmussen, Maria Melikian, Fani Pørtner, Anna-marie Larsen, Inna Scherderkina, E Globa, Karen Filipson, Klaus Brusgaard & Henrik Christesen. **Cerebral Outcome of Children with Congenital Hyperinsulinism.** *Horm Res Paediatr* 2016;86(suppl 1) p 342
 - 28) Maria Melikyan, Diliara Gubaeva, Anatoliy Tyulpakov & Maria Kareva **Clinical characteristics of Congenital Hyperinsulinism Caused by Dominant KCNJ11/ABCC8 Mutations** *Horm Res Paediatr* 2018;90(suppl 1):I–V p 345
 - 29) Diliara Gubaeva, Maria Melikyan, Mohammed Didi & Senthil Senniappan, **Congenital Hyperinsulinism in Children with Beckwith-Wiedemann Syndrome,** *Horm Res Paediatr*

2018;90(suppl 1):I–V p 361

- 30) Diliara Gubaeva, Maria Melikyan, Eugeny Vasiliev, Vasily Petrov, Anatoly Tiulpakov, **Next Generation Sequencing Results in 142 Patients with Congenital Hyperinsulinism**, *Horm Res Paediatr* 2018;90(suppl 1):I–V p 92

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ¹⁸F-ДОФА - ¹⁸F-флюоро-Л-дигидроксифенилаланин
АЛТ – аланиновая трансминаза
АСТ – аспарагиновая трансминаза
АКТГ – адренкортикотропный гормон
ВГИ – врожденный гиперинсулинизм
ГВ – гестационный возраст
ГГ – гиперинсулинемические гипогликемии
ДЗД – диазоксид
ДЦП – детский церебральный паралич
ИГХ - иммуногистохимические
ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет
ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НСД – нуклеотид-связывающий домен
НН – надпочечниковая недостаточность
ПЖ – поджелудочная железа
ПМР – психомоторное развитие
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ТМД – трансмембранный домен
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЭХО-КГ - эхокардиография
ЭЭГ - электроэнцефалография
КАТР – АТФ-зависимые калиевые каналы
SDS – коэффициент стандартного отклонения

