

**Национальные клинические рекомендации (протоколы) по ведению
детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом.**

Оглавление

Методология.....	3
Определение	6
Классификация.....	6
Этиопатогенез.....	7
Клиническая картина.....	13
Диагностика	
А. Клиническое обследование	13
В. Лабораторная диагностика.....	16
С. Генетическое обследование.....	20
В. Дифференциальная диагностика морфологических форм ВГИ.....	22
Лечение.....	23
Неотложная помощь.....	23
Медикаментозная терапия.....	24
Оперативное лечение.....	27
Наблюдение за пациентом.....	27
Обучение родителей/пациента.....	30

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е., по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1):

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более, чем из одного центра;
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями;

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г (г.Москва), на конференциях детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А-Е, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

1. Определение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий.

ВГИ является редким заболеванием. Частота встречаемости ВГИ, по данным Европейских авторов, составляет в среднем 1:30000 – 1:50000 живых новорожденных. В популяциях с высоким уровнем близкородственных браков 1:2500 живых новорожденных. В РФ регистр ВГИ не ведется, однако, по данным многоцентрового исследования, проведенного в г Москве в период с 2009 по 2011 гг, частота встречаемости схожа с данными Европы и составляет 1:45000.

Несмотря на незначительную частоту встречаемости, ВГИ является одной из основных причин персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни.

2. Классификация

ВГИ является гетерогенным заболеванием, как этилогически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. Основные принципы классификации гиперинсулинизма приведены в таблице

2

Таблица 2. Классификация врожденного гиперинсулинизма.

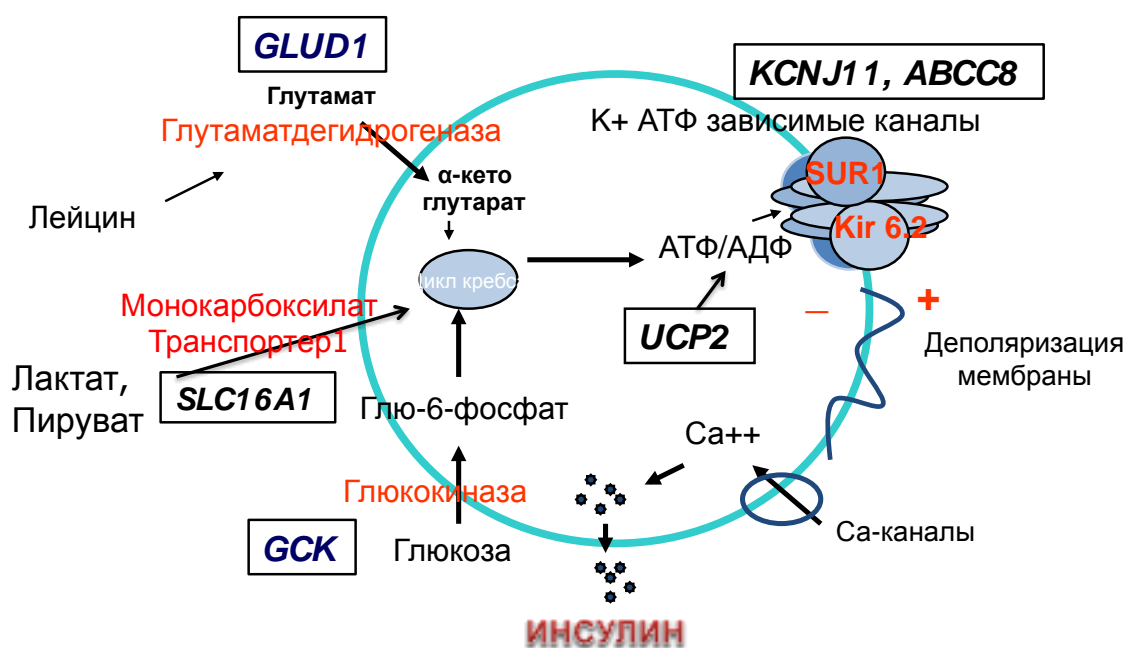
С точки зрения течения гипогликемий		
Транзиторные		Персистирующие
Этиологические варианты		
<p>Дефекты генов, участвующих в регуляции секреции инсулина:</p> <p><i>Мутации генов KCNJ11, ABCC8, GSK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16A1</i></p>	<p>Синдромальные формы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Синдром Беквита-Видемана, 4. Синдром Ашера, 5. Синдром Сотоса, 6. Синдром Кабуки, 7. Врожденные дефекты гликозилирования 	<p>Осложнения внутриутробного и перинатального периодов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Асфиксия при рождении, • Диабетическая фетопатия, • ЗВУР, • Внутриутробный сепсис
Морфологические формы		
Диффузная форма	Фокальная форма	Атипичная форма

ЗВУР – задержка внутриутробного развития.

3. Этиопатогенез

В настоящий момент в литературе описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого, существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития.

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина является сложным многоступенчатым процессом, контролируемым различными гормональными и ферментативными системами. В норме, при поступлении глюкозы в клетку, она фосфорилируется до своего активного метаболита глюкозо-6 фосфата. Данная реакция происходит при активации фермента глюкокиназы. Лейцин также является одним из основных стимуляторов секреции инсулина. Он является специфичным активатором фермента глутаматдегидрогеназы, катализирующей реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглутарат. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ ингибирует работу АТФ-зависимых K^+ каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие вольтажзависимых Ca^{++} - каналов. Вход интерстициального Ca^{++} в клетку стимулирует выброс инсулина (рис 1).



При снижении уровня глюкозы в крови, ее внутриклеточный метаболизм тормозится, что изменяет (уменьшает) соотношение АТФ/АДФ и приводит к открытию К-каналов и закрытию Са-каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Нарушения функции АТФ-зависимых К⁺-каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы могут приводить к развитию гиперинсулинемических гипогликемий.

Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки, структурирующие К⁺-каналы бета-клеток, которые приводят к уменьшению экспрессии АТФ-зависимых К⁺-каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию данных каналов. Формируется модель, при которой независимо от уровня гликемии, мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление Са²⁺ в клетку и гиперсекрецию инсулина.

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

Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1* являются второй наиболее распространённой причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10-15%. Данная форма ВГИ, в силу своей клинической картины, также носит название Гипераммониемийной лейцинчувствительной гипогликемии.

Активирующие мутации гена глюкокиназы (*GCK*), кодирующего одноименный фермент, служат причиной ВГИ в 5-7 % случаев.

К редким генетическим причинам ВГИ относятся мутации генов *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *INSR*, *UCP2*. Важно отметить, что более чем в 40% случаев, молекулярно-генетический вариант ВГИ установить не удастся.

Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в таблице 3.

Таблица 3. Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики.

Ген	Хромосомная локализация	Белок	Тип наследования	Фенотип
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	11p15.1	Kir6.2 SUR1	АР АД Импринтинг	Тяжелые гипогликемии, резистентные к терапии. Дебют в первые дни жизни. Гипогликемии средней степени тяжести. Возможен эффект от консервативной терапии Фокальные формы. Степень тяжести гипогликемии может варьировать
<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	АД	Клиника вариабельна. Может встречаться изолированная постпрандиальная гипогликемия. Большинство случаев с мягким течением. Высокий риск развития СД у взрослых непрооперированных пациентов.
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутамат-дегидрогеназа	АД	Мягкое ФЧ течение. Гипогликемии после протеиновой нагрузки. Повышен уровень аммиака крови. Характерны различные неврологические осложнения не связанные напрямую с гипогликемическими приступами.
<i>HADH</i>	4q25	3-гидрокси-АцилКоА-дегидрогеназа	АР	Мягкое ФЧ течение. Протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксибутирата в крови и 3-гидроксиглутарата в моче).
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа	АД	Макросомия при рождении. Мягкое, ФЧ течение. Гипогликемии чаще транзиторные, манифестируют в неонатальный период. У взрослых пациентов отмечается развитие НТГ и СД типа MODY.
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат	АД	Гипогликемии после физической анаэробной нагрузки.

		транспортер 1 типа		
<i>INSR</i>	19p13.2	Рецептор инсулина	АД	Поздний дебют гипогликемии (3-30 лет), возможно развитие во взрослом возрасте ИР. Течение мягкое, ФЧ.
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	АД	Мягкое, ФЧ течение. Транзиторные гипогликемии.

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

4. Клиническая картина

Классически ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуются крайне высокие дозы в/в инфузии глюкозы. Однако, существуют и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до 3х летнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ, гипогликемии носят тощаковый характер, хотя при некоторых формах, гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста и, при отсутствии адекватной терапии, избыточно набирают вес.

5. Диагностика

План обследования пациента с подозрением ВГИ

А. Клиническое обследование

Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром
- мышечная гипотония (в неонатальный период)
- потеря сознания, летаргия
- повышенный аппетит, прогрессирующий набор массы тела
- у детей старшего возраста могут отмечаться приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании

При осмотре необходимо обратить внимание на:

- стигмы дисэмбриогенеза (характерны при синдромальных формах ВГИ)
- данные антропометрии (при тяжелых формах ВГИ может выявляться макросомия)

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- Перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса)
- Течение беременности (наличие у матери гестационного диабета)
- Наличие у пациента синдрома, одним из компонентов которого может быть ВГИ
- Наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду.
- Близкородственный брак
- Возраст манифестации первых симптомов гипогликемии

Консультации специалистов:

- Эндокринолог
- Генетик (при наличии стигм дисэмбриогенеза)
- Гастроэнтеролог (при наличии рефлюксной болезни)
- Диетолог

Мониторинг гликемии

При выявлении гипогликемии, рекомендован суточный мониторинг гликемии, который может проводиться портативными глюкометрами (измерение гликемии каждые 1-2 часа) и/или системами суточного мониторингования (CGMS). Подобный гликемический профиль рекомендовано собирать в течение как минимум 1-3 суток. В ходе

мониторинга гликемии важно оценить в какой момент и с какой частотой у пациента развиваются гипогликемии. Носят они тощачовый и/или постпрандиальный характер, есть ли зависимость между гипогликемиями и физической нагрузкой.

Оценка потребности в глюкозе.

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая потребность в глюкозе (> 8 мг/кг/сут) для поддержания нормогликемии (более 3,5 ммоль/л). Для пересчета данного показателя в мг/кг/мин используются стандартные формулы:

$$\text{Глюкоза в/в (мг/кг/мин)} = (\% \text{глюкозы} \times \text{мл/кг/сут}) / 144$$

или

$$\text{Глюкоза в/в (мг/кг/мин)} = (\% \text{глюкозы} \times \text{мл/час}) / (6 \times \text{кг веса})$$

Данные формулы могут быть использованы только для детей находящихся на в/в введении глюкозы. Если ребенок находится на энтеральном питании, необходимо учитывать содержание углеводов в пище (для грудного молока данный показатель в среднем составляет 7г на 100 мл, для детской смеси – около 8 мг на 100 мл). Ниже представлен график соотношения потребляемой глюкозы (мг/кг/мин) у детей на грудном вскармливании (рис 2)

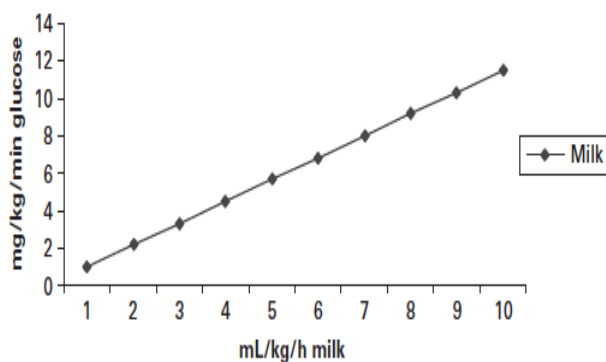


Рисунок 2.

В. Лабораторная диагностика ВГИ

Диагностическая проба с голоданием.

Проба с голоданием является золотым стандартом для диагностики ВГИ.

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящий момент не существует стандартизированных протоколов данного диагностического теста у детей. Нами рекомендовано использовать следующие временные промежутки:

- Новорожденные со ЗВУР – 2,5-3 часа
- Новорожденные с нормальным весом – 3,5-4 часа
- Дети 1-3 мес - 6 часов
- Дети 3-6 месяцев – 8 часов
- Дети 6-12 месяцев – 10-12 часов
- Дети 1-2 года – 15-**18** часов
- Дети 2-7 лет – 20 часов
- Дети старше 7 лет - 24 часа

Мониторинг гликемии должен проводиться всем больным в ходе пробы. Для новорожденных детей с высокой потребностью во в/в инфузии контроль уровня сахара крови необходим каждые 15-20 минут, детям более старшего возраста контроль гликемии можно выполнять каждые 30-60 мин. Проба останавливается в любой момент при наступлении гипогликемии.

На первом этапе обследования базально и на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3 ммоль/л) необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

- Уровень инсулина, С-пептида, кортизола, гормона роста в сыворотке крови
- Уровень кетоновых тел в плазме крови или в моче
- Уровень свободных жирных кислот
- Уровень аммония в сыворотке крови
- Анализ крови на спектр аминокислот и ацилкарнитинов (только на фоне голодания).
- Анализ крови на лактат

NB! Проба с голоданием должна проводиться в условиях стационара под наблюдением квалифицированного мед. персонала, только при наличии венозного доступа. Если ребенок находится в момент обследования на инфузии глюкозой, резко отменять инфузию не рекомендуется, необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора. Забор крови для гормонального исследования проводится при снижении уровня гликемии менее 3 ммоль/л.

NB! У новорожденных с ВГИ гипогликемии могут развиваться стремительно и носить минимальные клинические проявления. Учитывая данное обстоятельство, при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор глюкозы для болюсного введения, а также иметь Глюкагон, введение которого может быть необходимым при потере венозного доступа.

Интерпретация результатов пробы с голоданием

При ВГИ:

1. **Инсулин** в крови будет иметь определяемые значения на фоне гипогликемии (> 2 мкЕд/мл). **Уровень инсулина не обязательно будет высоким!!!!** Формально он может не выходить за пределы референсных значений.
2. **С-пептид** базально и в момент гипогликемии будет нормальным или повышенным.
3. **Кортизол** в момент гипогликемии может быть ниже 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.
4. **СТГ** в момент гипогликемии будет иметь нормальные/высокие значения.
5. **Кетоновые тела и свободные жирные кислоты** на фоне голодания будут низкими, не будет отмечаться адекватного нарастания при голодании по сравнению с базальными показателями.
6. **Аммоний** крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии).
7. **Аминокислоты и ацилкарнитины** должны сохранять нормальные соотношения.
8. **Лактат крови** – в пределах нормы.

Проба с глюкагоном

Может быть использована как дополнительный подтверждающий метод диагностики и завершать пробу с голоданием. Пациенту в/м или в/в вводится глюкагон в дозе 0,3-0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень гликемии оценивается через 5-10-15-30 минут. **Подъем гликемии должен составить не менее чем на 1,7 ммоль/л от исходного значения.**

Стимуляционные пробы:

В некоторых случаях гипогликемии при ВГИ могут носить постпрандиальный характер и не выявляться при диагностическом голодании. Для диагностики подобных состояний используются следующие стимуляционные тесты:

1. Проба с нагрузкой белком

Пробу желательно проводить после 3-6 часов голодного промежутка (если есть такая возможность). Протеиновая смесь дается перорально из расчета 1г белка на кг веса. Проба длится в течение 2 часов. На 0-30-60-90-120 минутах исследуются уровни глюкозы, инсулина в крови. **При развитии гипогликемии в любой точке, пробу следует остановить и купировать гипогликемию.**

NB! Меры предосторожности такие же как и при проведении пробы с голоданием. Дети с протеинзависимым ВГИ при проведении данного теста могут развивать крайне тяжелые гипогликемии, требующие длительного инфузионной терапии раствором глюкозы.

Интерпретация результатов:

Наличие гипогликемии с читаемым уровнем инсулина на любой минуте теста говорит в пользу протеинзависимого ВГИ.

2. Пролонгированный ОГТТ

Раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг перорально. Анализы крови на глюкозу и инсулин проводятся в 0-30-60-90-120-150-180 минутах. **При развитии гипогликемии в любой точке, пробу следует остановить и купировать гипогликемию.**

3. Тест с физической нагрузкой (может быть использован при наличии анамнестических данных, говорящих в пользу гипогликемий, индуцированных физическими упражнениями).

Упражнения на велотренажере в течение 10 мин – задача достигнуть тахикардии 200 уд в мин. Контроль гликемии и инсулина на -10'-0'-10'-20'-30'-40'-50'-60'. **При развитии гипогликемии в любой точке, пробу следует остановить и купировать гипогликемию.**

Интерпретация результатов:

Наличие гипогликемии с читаемым уровнем инсулина на любой минуте теста говорит в пользу ВГИ.

С. Генетическое обследование.

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения вариантов транзиторных форм (ЗВУР, асфиксия при рождении), всем детям с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов *KCNJ11* и *ABCC8*. Полное секвенирование указанных генов необходимо проводить пациенту и, в случае выявления мутаций, оба родителя должны быть обследованы на предмет носительства. Молекулярно-генетическое исследование этих генов принципиально, так как позволяет с высокой долей вероятности определить морфологическую форму заболевания.

Интерпретация результатов

- Наличие **гомозиготных** а также **компаундных гетерозиготных** мутаций подтверждает наличие заболевания и свидетельствуют в пользу **диффузной формы** заболевания.
- **Гетерозиготные мутации, унаследованные от отца** (в случае отсутствия клинической картины ВГИ у отца) подтверждают генетический диагноз ВГИ и свидетельствуют о наличии **фокальной формы** заболевания.
- **Гетерозиготные деново мутации**, а также унаследованные от матери (в случае отсутствия клинической картины ВГИ у матери) с высокой долей вероятности подтверждают генетически диагноз, однако могут наблюдаться как при диффузных, так и при атипичных формах ВГИ.
- **Отсутствие мутаций** в указанных генах не исключает диагноз и не исключает наличие фокальной формы, однако вероятность ее выявления в данной ситуации значительно ниже.

Дети с гипераммониемией и протеинзависимым характером гипогликемий могут быть обследованы на предмет мутаций в гене **GLUD1**.

Дети с постпрандиальными (пост ОГТТ) гипогликемиями могут быть обследованы на предмет мутаций в гене **GCK**.

При наличии характерных стигм дисэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходима консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена.

Д. Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм.

Провести дифф диагностику морфологической формы ВГИ, а также визуализировать патологический участок при наличии фокальной формы, в настоящий момент возможно лишь с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -флюоро-Л-дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОПА ПЭТ). ЛевоДОПА обнаруживается в нейроэндокринных клетках и является предшественником катехоламинов. В бета-клетках поджелудочной железы ЛевоДОПА конвертируется в допамин при участии фермента ДОПАкарбоксилазы. Захват изотопа ^{18}F -ДОПА бета-клетками с высоким уровнем секреции инсулина выше, чем клетками с нормальной активностью. Таким образом, при фокальном ВГИ захват изотопа в области патологического фокуса значительно выше, что дает возможность установить его локализацию. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили достоверность данного метода для визуализации фокальных форм. По разным данным, чувствительность ^{18}F -ДОПА ПЭТ составляет от 88 до 94%, а специфичность – 100%.

Важно! Стандартные рутинные методы визуализации (такие как МРТ, МСКТ, ангиография) не информативны для диагностики фокальных форм ВГИ. В настоящий момент изотоп ^{18}F -ДОПА не производится на территории РФ, что делает невозможным проведение данного исследования в России.

6. Лечение больных с ВГИ.

Основная задача лечения ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии, на фоне нормального режима питания. Стоит отметить, что подобного эффекта удастся добиться отнюдь не всегда, и в таких случаях возможны диетологические манипуляции, такие как использование обогащенных углеводами смесей, присоединение к пище кукурузного крахмала, а в некоторых ситуациях и гастростомия для возможности непрерывного кормления в ночные часы.

Учитывая особенность ВГИ, при котором гипогликемии носят гипокетотический характер, любое, даже субклиническое уровня сахара крови в детском возрасте, может приводить к тяжелым неврологическим осложнениям. При наблюдении детей с ВГИ, рекомендовано поддерживать уровень гликемии выше 3,5-4 ммоль/л независимо от времени приема пищи.

А. Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии

- *Если ребенок в сознании и может пить и есть* - «Гипостоп» (глюкогель/20% раствор глюкозы/таблетка глюкозы) per os, затем накормить
- *При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания* -
 - и наличии венозного доступа – в/в раствор глюкозы 10% 1 мл/кг болюсно (медленно в течение 3 мин), затем наладить в/в инфузию 10% раствора глюкозы из расчета 3 мл/кг/час
 - и отсутствии венозного доступа – ввести глюкагон 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) п/к или в/м (*может отмечаться ребаунд гипогликемия*)

ВАЖНО! Объем инфузионной терапии растворами глюкозы и концентрация препаратов определяется по уровню гликемии. Целевые показатели гликемии при ВГИ > 4 ммоль/л.

В. Медикаментозная терапия ВГИ

Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Основные препараты, используемые для лечения ВГИ приведены в таблице 4. Препаратом выбора в первую очередь является Диазоксид, однако, учитывая его способность вызывать ретенцию жидкости в организме, детям, получающим большой объем инфузии глюкозой, рекомендовано начинать лечение с препаратов Соматостатина и Глюкагона.

Указанные ниже препараты возможно применять в комбинации.

Для оценки эффективности проводимой терапии, должен проводиться регулярный мониторинг гликемии. Стоит отметить, что эффект от проводимого лечения может быть достигнут не сразу, так, например, для Диазоксида, необходимо выждать 3-4 дн после начала лечения и лишь после этого оценивать его эффективность.

Критерием эффективности консервативного лечения является в первую очередь возможность достижения стойкой эугликемии (>3,5-4 ммоль/л) на фоне отмены в/в введения глюкозы и глюкагона. Дополнительным критерием является способность ребенка выдерживать положенный для его возраста/веса или минимальный безопасный голодный промежуток.

В случае клинической эффективности того или иного лечения, рекомендовано проведение контрольного голодания на фоне терапии с оценкой уровня инсулина и кетоновых тел (в идеальном варианте, в конце пробы, независимо от продолжительности голода, если достигнута гипогликемия, инсулин должен быть менее 2 ед/л, а кетоновые тела должны адекватно нарастать).

Таблица 4. Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ.

Препарат Коммерческое название Форма выпуска	Способ приема. Кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
Диазоксид (ПРОГЛИКЕМ) Суспензия 50 мг/мл Капсулы 25 мг и 100 мг	Перорально. 3-4 раза в сутки	5-20 мг/кг/сут При ВГИ у пациентов со ЗВУР – 3-5 мг/кг/сут	Агонист АТФ- зависимых K ⁺ - каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости Редко: гиперурикемия, эозинофилия, лейкопения, гипотония	Большой объем инфузионной терапии (>200 мл/кг/сут).	1-ая линия терапии Не зарегистрирован в РФ
Гидрохлортиазид (ГИПОТИАЗИД) применяется в комбинации с Диазоксидом	Перорально. 2 раза в сутки	7-10 мг/кг/сут	Тиазидный диуретик Активирует работу АТФ-зависимых K- каналов. Потенцирует эффект Диазоксид	Гипонатриемия, гипокалиемия, артериальная гипотония, полиурия	Гипокалиемия, гипонатриемия	Не эффективен в монотерапии
Нифидипин таблетки	Перорально. 3 раза в сутки	0,25-2,5 мг/кг/сут	Блокатор Ca ²⁺ - каналов	Гипотония (редко)		Ограниченные данные об эффективности
Глюкагон	Как	0,1 мг/кг	Активирует	Тошнота, рвота.		

Раствор для инъекций (1 мг/мл)	неотложная помощь однократно, болюсно, в/м	(максимум 1 мг)	гликогенолиз и глюконеогенез	Редко: парадоксальный подъем инсулина – ребаунд гипогликемия		
	В виде в/в инфузии	1-5 мкг/кг/час				Разводится в 5% растворе глюкозы, Нельзя смешивать с парентеральным питанием, Необходим дополнительный венозный доступ
Аналоги соматостатина (Октреотид) Раствор для инъекций 100 мкг; 50 мкг; 500 мкг	П/к 3-4 раза в сутки; Постоянная подкожная инфузия;	5-30 мкг/кг/сут	Активация рецепторов к соматостатину 5 типа; ингибирует поступление Ca^{2+} в клетку, снижает активность ацетилхолинов	Анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, холелитиаз, подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона, задержка роста	Заболевания ЖКТ	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярных гормонов, что усугубляет течение гипогликемии.

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

С. Оперативное лечение ВГИ

Показания:

- a. фокальная форма ВГИ (**всегда**)
- b. диффузные формы ВГИ (**при доказанной фармакорезистентности**)

Виды оперативного лечения

1. При фокальных формах - частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. *Исход операции – **полное выздоровление.***
2. При диффузных формах – субтотальная панкреатэктомия. *Исход операции – в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50-60%), гипогликемии (30-40%), сахарный диабет (10%-20%); при отдаленных наблюдениях – **сахарный диабет до 95%.** Экзокринная недостаточность.*

Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом.

Д. Динамическое наблюдение за пациентами с ВГИ

Дети с ВГИ должны регулярно обследоваться с целью оценки компенсации заболевания и эффективности проводимого лечения. Многими исследователями было отмечено, что течение с ВГИ с возрастом становится более мягким, а в некоторых случаях, возможна даже полная ремиссия. Это, в первую очередь касается детей с транзиторными вариантами (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии). Такие пациенты, как правило, могут полностью уйти с терапии в течение первых 3-6 месяцев жизни.

1. *Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии):*

- Кратность: 1 раз в 2-3 мес
- Консультация/осмотр:

-эндокринолог

-невролог

-педиатр

- Лабораторные обследования:

-Гликемический профиль 1-3 дня на фоне терапии.

-Контрольная проба с голоданием на фоне терапии.

При отсутствии гипогликемий и адекватной реакции на голод, попытка отмены Диазоксиды. Терапия отменяется за 3 дня до планируемой госпитализации. При госпитализации ребенку проводится проба с голоданием с оценкой продолжительности выдерживаемого голодного промежутка и уровня инсулина и кетоновых тел на момент завершения пробы. При отсутствии данных за гиперинсулинизм, необходимости в дальнейшем лечении таких пациентов нет.

2. *Протокол динамического наблюдения детей с персистирующими фармакочувствительными формами ВГИ:*

- Кратность: 1 раз в 3 мес первый год жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3-х лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год
- Осмотр:

-антропометрия (особенно прицельно, если ребенок получает терапию аналогами соматостатина)

-психо-моторное развитие (наблюдение невролога)

- Лабораторные обследования:

-Гликемический профиль 1-3 дня на фоне терапии.

-Контрольная проба с голоданием на фоне терапии.

-стимуляционные пробы на фоне терапии (в случае наличия у пациента доказанной специфической формы ВГИ)

Важно! Коррекция доз терапии должна быть в первую очередь основана на показателях гликемии и результатах обследования, а не быть исключительно расчетной.

В пубертатном периоде может отмечаться декомпенсация заболевания, снижение комплаентности приема препаратов, что требует более внимательного обследования детей, а в некоторых случаях привлечения психологической поддержки.

3. *Протокол динамического наблюдения детей после субтотальной панкреатэктомии:*

- Кратность: 1 раз в 3 мес первый год жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3-х лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год
- Лабораторные обследования – комплексное обследование на предмет развития ИЗСД (гликемический профиль, гликированный гемоглобин, ОГТТ).
- Наблюдение эндокринологом, гастроэнтерологом, диетологом

Е. Обучение родителей.

- Родители/опекуны всех пациентов с ВГИ в обязательном порядке должны владеть техникой анализа гликемии портативным глюкометром. Необходимо дать четкие инструкции по кратности измерения гликемии и целевых значениях сахара крови.
- Необходимо рассказать родителям о возможных клинических проявлениях гипогликемии у детей разного возраста.
- Обязательно в домашней аптечке должны храниться гипергликемические средства для экстренного применения:
 1. Раствор глюкозы (20-40%) введение которого возможно пероральным путем. Применяется, если у ребенка гипогликемия и он в сознании. Важно предостеречь родителей от попыток самостоятельного парентерального введения раствора глюкозы, так как в/м инъекции высоко концентрированных растворов могут приводить к развитию местных осложнений.
 2. Глюкогель или таблетки глюкозы (для перорального применения). Применяется, если у ребенка гипогликемия и он в сознании.
 3. Раствор глюкагона для в/м или п/к введения. Может применяться при тяжелых гипогликемиях с потерей сознания. Необходимо обучение технике разведения препарата и проведения инъекций.
- При поступлении ребенка в детский сад или школу, необходимо информировать учителя/воспитателя/мед сестру о его заболевании и путях купирования гипогликемических состояний.
- Родители должны быть информированы о том, что в случае развития интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся диареей, рвотой и

отказом от еды, гипогликемии могут усугубляться и развиваться даже на фоне проводимого лечения. В случае развития подобных состояний, детям с ВГИ может быть рекомендована госпитализация с целью проведения поддерживающей инфузионной терапии растворами глюкозы.

- Всем пациентам с ВГИ рекомендуется ношение браслета с указанием имени и рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица.