

Клинические рекомендации

Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	E15 — Недиабетическая гипогликемическая кома
	E16.1 — Другие формы гипогликемии
	E16.2 — Гипогликемия неуточненная
	E16.8 — Другие уточненные нарушения внутренней секреции поджелудочной железы
	E16.9 — Нарушение внутренней секреции поджелудочной железы неуточненное

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации: **Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию.....	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология	16
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	16
1.5 Классификация	16
1.6 Клиническая картина.....	17
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	18
2.1 Жалобы и анамнез.....	19
2.2 Физикальное обследование.....	20
2.3 Лабораторная диагностика	20
2.4 Инструментальная диагностика	26
2.5 Иная диагностика	27
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	29
3.1 Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии	30
3.2 Инфузионная терапия глюкозой	30
3.3. Медикаментозная терапия ВГИ	31
3.3.1 Консервативная терапия первой линии. Диазоксид*.	31
3.3.2 Консервативная терапия второй линии. Аналоги соматостатина**	33
3.4. Оперативное лечение ВГИ	41
4. Динамическое наблюдение за пациентами с ВГИ.....	41
4.1 Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии, синдромальные формы):	42

4.2	Протокол динамического наблюдения детей с персистирующими фармакочувствительными формами ВГИ:.....	42
4.3.	Протокол динамического наблюдения детей после субтотальной панкреатэктомии:	43
5.	Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	44
6.	Организация медицинской помощи	44
	Критерии оценки качества медицинской помощи	45
	Список литературы	46
	Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	50
	Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	52
	Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	54
	Приложение В. Информация для пациента	55

Список сокращений

АД – ауtosомно-доминантный
АР – ауtosомно-рецессивный
АТФ - аденозинтрифосфат
в/в - внутривенно
ВГИ – врожденный гиперинсулинизм
Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат
ГДД - глутамат-дегидрогеназа
ГСД – гестационный сахарный диабет
ГТФ - гуанозинтрифосфат
ДР – diaзоксид-резистентный
ДЧ – diaзоксид-чувствительный
КТ – компьютерная томография
ЛДГ - лактатдегидрогеназа
МКТ1 - монокарбоксилат транспортер 1 типа
МРТ - магнитно-резонансная томография
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ПИ – панкреатический индекс
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СД – сахарный диабет
УЗИ – ультразвуковое исследование
18F-ДОФА - 18F-L-дигидроксифенилаланином
MODY - диабет зрелого типа у молодых

Термины и определения

Диазоксид-чувствительное течение врожденного гиперинсулинизма – это течение заболевания, при котором терапия диазоксидом позволяет достичь эугликемии у пациента

Диазоксид-резистентное течение врожденного гиперинсулинизма – это течение заболевания, при котором терапия диазоксидом в максимальных дозировках в течение периода не менее 6 дней не позволяет достичь эугликемии у пациента

Протеин-индуцированная форма врожденного гиперинсулинизма – это клиническая форма заболевания, при которой эпизоды гипогликемии провоцируются приемом белковой пищи

Физически-индуцированная форма врожденного гиперинсулинизма – это клиническая форма заболевания, при которой эпизоды гипогликемии провоцируются физическими нагрузками

Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма – это гистологическая форма заболевания, при которой неадекватная повышенная секреция инсулина осуществляется за счет ограниченного участка поджелудочной железы, в то время как остальная часть органа сохраняет нормальную функцию

Диффузная форма врожденного гиперинсулинизма – это гистологическая форма заболевания, при которой неадекватная повышенная секреция инсулина осуществляется за счет бета-клеток, расположенных по всей ткани поджелудочной железы

Импринтинг - эпигенетический феномен, при котором экспрессия определённых генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели.

1. Краткая информация по заболеванию

1.1 Определение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – это группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии [1].

1.2 Этиология и патогенез

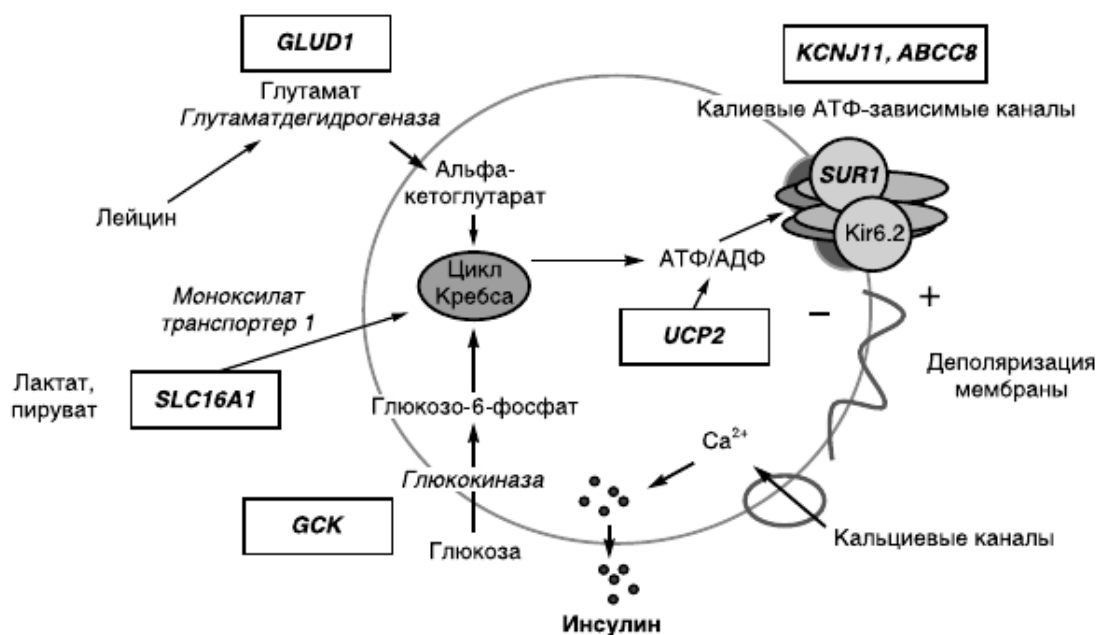
Наиболее часто причиной ВГИ являются патогенные мутации. В настоящий момент в литературе описано 14 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого, существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития.

Наличие той или иной генетической мутации определяет уникальный путь развития ВГИ. Ниже указаны основные звенья, при повреждении которых, активируется продукция или действие инсулина, что в дальнейшем приводит к гипогликемии.

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина является сложным многоступенчатым процессом, контролируемым различными гормональными и ферментативными системами. В норме, глюкоза проникает в бета-клетки путем упрощенной диффузии, где она подвергается первому этапу гликолиза при помощи фермента глюкокиназы [2]. В результате первой реакции фосфорилирования образуется активный метаболит глюкозы - глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф). Лейцин также является одним из стимуляторов секреции инсулина. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется АТФ. Повышение уровня АТФ и увеличение соотношения АТФ/АДФ ведет за собой каскад реакций: ингибируется работа АТФ-зависимых K^+ -каналов, происходит деполяризация мембраны и открытие вольтажзависимых Ca^{++} -каналов, повышается концентрация Ca^{++} в клетке, что в свою очередь стимулирует экзоцитоз инсулина (рисунок 1).

При снижении уровня глюкозы в крови, ее внутриклеточный метаболизм становится менее интенсивным, приводя к снижению соотношения АТФ/АДФ. Последнее опосредует открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и закрытие вольтажзависимых Ca^{++} -каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Рисунок 1. Регуляция секреции инсулина



Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующие АТФ-зависимые K^+ -каналы [3]. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. Таким образом, формируется ситуация, при которой вышеуказанные каналы оказываются недееспособными независимо от уровня гликемии. В следствие мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление Ca^{++} в клетку и гиперсекрецию инсулина.

Второй наиболее распространённой причиной ВГИ являются активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1*. Данный ген кодирует глутаматдегидрогеназу, которая необходима для превращения глутамата в альфа-кетоглутарат и аммоний. Повышение альфа-кетоглутарата приводит к увеличению АТФ и вышеописанному каскаду реакций. У пациентов с мутацией в гене *GLUD1* отмечаются гипогликемии как натощак, так и после приема белковой пищи. Последнее объясняется тем, что в любой белковой пище есть аминокислота лейцин, активирующая глутаматдегидрогеназу.

Также описаны группы пациентов с ВГИ, к возникновению которого привели мутации в генах *GCK*, *HADH*, *HNF4A*, *HNF1A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*, *CACNA1D*, *FOXA2*. Важно отметить, что более чем в 50% случаев, молекулярно-

генетический вариант ВГИ установить не удастся [3]. Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в таблице 1

Таблица 1. Генетические варианты моногенной формы ВГИ и их клинические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Белок/фермент	Роль белка/фермента	Механизм развития гипогликемии при нарушении функции	Тип наследования	Типичные клинические характеристики
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	11p15.1	Kir6.2 SUR1	Формирование АТФ-зависимых K ⁺ -каналов	Дефектные АТФ-зависимые K ⁺ -каналы остаются в закрытом состоянии или не представлены на мембране клетки	АР	Дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, diazoxid-резистентное (ДР) течение [4, 5]
					АД	Дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, чаще diazoxid-чувствительное (ДЧ) течение [6]
					Импринтинг	Фокальные формы, дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, ДР течение [7]
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутамат-дегидрогеназа (ГДД)	Катализирует реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглутарат и аммоний	Снижается ингибирующее влияние ГТФ на ГДД, повышается внутриклеточная концентрация АТФ за счет участия α-кетоглутарата в цикле Кребса	АД	Дебют в первый год жизни, гипогликемии как натошак, так и после белковой нагрузки, может быть повышен уровень аммиака крови, ДЧ течение. Может быть генерализованная эпилепсия [8]

<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	Катализирует реакцию фосфорилирования глюкозы в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф)	Снижение порога гликемии для глюкозо-зависимого пути секреции инсулина	АД	Клиника вариабельна: от асимптоматической гипогликемии с ДЧ течением до тяжелых гипогликемий с ДР течением. У некоторых пациентов отмечена сохранность неврологической системы, несмотря на тяжесть гипогликемии [8]
<i>HADH</i>	4q25	3-гидрокси-АцилКоА-дегидрогеназа	Катализирует реакцию преобразования 3-гидрокси-АцилКоА в 3-кет-АцилКоА в процессе бета-окисления жирных кислот	Снижается ингибирующее влияние на ГДД	АР	Дебют в первый год жизни, протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксибутирата в крови и 3-гидроксиглутарата в моче), гипогликемии могут развиваться в ответ на белковую пищу, ДЧ течение [8]
<i>HNFA4</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрионального развития внутренних органов, также	До конца не изучен	АД	Дебют в неонатальном периоде, описаны транзиторные гипогликемии в неонатальном возрасте с повторным возникновением гипогликемий и полным разрешением к школьному возрасту, ДЧ течение.

			играет роль в транспорте глюкозы, гликолизе и митохондриальном метаболизме			Также возможны макросомия при рождении, нарушение функции печени и почек. У взрослых пациентов могут отмечаться ГСД, НТГ и СД типа MODY. [9]
<i>HNFI1A</i>	12q24.31	Нуклеарный фактор гепатоцитов альфа 1	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрионального развития поджелудочной железы и печени	До конца не изучен	АД	Дебют в неонатальном периоде, возможно разрешение ВГИ к школьному возрасту, ДЧ течение. У взрослых пациентов могут отмечаться ГСД, НТГ и СД типа MODY. [9]
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат транспортер 1 типа (МКТ1)	Регулирует транспорт лактата и пирувата через мембрану бета-клетки, которые участвуют в цикле Кребса	При гиперэкспрессии лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МКТ1 во время физической нагрузки повышается пируват, приводящий к увеличению продукции АТФ	АД	Гипогликемии после физической анаэробной нагрузки, отсутствие гипогликемии на фоне голодания.
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	Транспортирует протоны и фосфат через митохондриальную мембрану в обмен на оксалат	Избыточное фосфорилирование глюкозы и гиперпродукция внутриклеточной АТФ	АД	Дебют в первые полгода жизни, гипогликемия на фоне голодания и после приема глюкозы, описано как ДЧ, так и ДР течение [10]

			и малат, чем ограничивает окисление глюкозы в пользу жирных кислот			
<i>HK1</i>	10q22.1	Гексокиназа 1	В норме не экспрессируется в поджелудочной железе, фосфорилирует глюкозу в Г-6-Ф	Снижение порога гликемии для глюкозо-зависимого пути секреции инсулина	АД	Дебют на первом году жизни, ДЧ течение. [11]
<i>PGM1</i>	1p31.3	Изофермент фосфоглюкоматазы	Катализирует обратимую реакцию перехода глюкозо-6 фосфата в глюкозо-1-фосфат, т.о. предотвращая гликолиз (=распад глюкозы с выделением АТФ)	Увеличивается внутриклеточная концентрация кальция и снижается порог для глюкозо-зависимого синтеза инсулина. Относится и к болезням глюкогена (14 тип), и к нарушениям гликозилирования.	АР	Кетотическая гипогликемия натошак, гипокетотическая гипогликемия в ответ на нагрузку глюкозой, описаны расщелены неба, низкорослость, нарушение функции печени, миопатия [12]
<i>PMM2</i>	16p13.2	Фосфоманномутаза 2	Обеспечивает процессы гликозилирования	Нарушение гликозилирования белков	АР	Дебют гипогликемии в первый год жизни, ФЧ течение. Сочетается с поликистозом почек и печени. Некоторые мутация вызывают врожденное нарушение

						гликозилирования 1a типа [13].
<i>CACNA1D</i>	3p21.1	Альфа-1 субъединица вольтаж-зависимого Ca ⁺⁺ -канала L-типа	Регуляция уровня внутриклеточного кальция	Увеличивается внутриклеточная концентрация кальция	АД	Дебют в неонатальном периоде, ФЧ течение. Возможно сочетание с пороками сердца, гипотонией, легочной гипертензией, слепотой и первичным гиперанльдостеронизмом. [14]
<i>FOXA2</i>	20p11.21	Нуклеарный фактор гепатоцитов 3β	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрионального развития внутренних органов	До конца не изучен	АД	ФЧ течение. Сочетание с гипопитуитаризмом, стигмами дисэмбриогенеза. [15]

АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ДЧ – фармакочувствительное, ДР- фармакорезистентное, ГСД – гестационный сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет, ВГИ – врожденный гиперинсулинизм

1.3 Эпидемиология

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

1.4 Кодирование по МКБ 10

E15 — Недиабетическая гипогликемическая кома

E16.1 — Другие формы гипогликемии

E16.2 — Гипогликемия неуточненная

E16.8 — Другие уточненные нарушения внутренней секреции поджелудочной железы

E16.9 — Нарушение внутренней секреции поджелудочной железы неуточненное

Примеры:

(E 16.1) Врожденный гиперинсулинизм, diaзоксид-чувствительное течение.

(E 16.1) Врожденный гиперинсулинизм, diaзоксид-резистентное течение, диффузная форма. Состояние после субтотальной панкреатэктомии (05.06.2017). Осложнения: задержка психомоторного развития.

(E16.1) Синдром Бэквита-Видемана: врожденный гиперинсулинизм, омфалоцеле, макроглоссия.

1.5 Классификация

ВГИ является гетерогенным заболеванием как этиологически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. Основные принципы классификации гиперинсулинизма приведены в таблице 2 [1,3, 12, 17].

Таблица 2. Классификация врожденного гиперинсулинизма

По длительности заболевания	
Транзиторный ВГИ	Персистирующий ВГИ
Этиологические варианты	

Моногенные формы ВГИ: мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: <i>KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, HNF4A, HNF1A, SLC16A1, UCP2, HK1, PGM1, PMM2, CACNA1D, FOXA2</i>	Синдромальные формы ВГИ: ✓ синдром Беквита-Видемана ✓ синдром Сотоса ✓ синдром Кабуки ✓ синдром Шерешевского-Тернера ✓ врожденные дефекты гликозилирования и др.	Вторичный ВГИ вследствие осложнения внутриутробного и перинатального периодов развития (асфиксия при рождении, диабетическая фетопатия, задержка внутриутробного развития, внутриутробный сепсис)
По провокатору гипогликемии		
Протеин-индуцированная форма ВГИ	Физически-индуцированная форма ВГИ	
По ответу на терапию диазоксидом		
Диазоксид-чувствительное течение	Диазоксид-резистентное течение	
По гистологической форме		
Диффузная форма ВГИ	Фокальная форма ВГИ	Атипичная форма ВГИ

1.6 Клиническая картина

Как правило, ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуется внутривенная (в/в) инфузия глюкозы в крайне высоких дозах. Однако, встречаются и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до трехлетнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемии наблюдаются нотошак, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста [7, 18, 19].

Клинические проявления гипогликемии неспецифичны и делятся на адренергические или нейрогликопенические. К первым относится плаксивость, раздражительность, повышенная потливость. Нейрогликопенические симптомы проявляются снижением концентрации внимания, слабостью, отказом от еды, сонливостью, нарушением сознания. Более чем в половине случаев в дебюте заболевания ВГИ проявляется судорогами у детей, также у новорожденных детей отмечается нарушение

дыхания вплоть до апноэ. Стоит отметить, что у пациентов также может отмечаться хорошее самочувствие и нормальная активность на фоне гипогликемии. Данный феномен связывают с адаптацией организма к персистирующей гипогликемии.

Характерные черты лица и сопутствующие заболевания отмечаются у пациентов с синдромальными формами заболевания. **Синдром Беквита-Видемана:** макросомия, гемигиперплазия, макроглоссия, омфалоцеле, развитие эмбриональных опухолей [20]. **Синдром Кабуки:** дисморфия лица по типу маски Кабуки, снижение интеллекта, скелетные аномалии, пороки сердечно-сосудистой системы [21]. **Синдром Сотоса:** аномальные черты лица (длинное вытянутое лицо, большой лоб, маленький заострённый подбородок), ускорение роста (гигантизм), нарушения формирования скелета, умственная отсталость [22]. **Синдром Шерешевского Тернера с кольцевой X-хромосомой:** низкорослость, гипергонадотропный гипогонадизм, пороки сердечно-сосудистой системы [23]. **Врожденные дефекты гликозилирования:** полиорганные нарушения, перераспределение подкожно-жировой клетчатки с жировыми отложениями в области ладоней и стоп [24].

Персистирующие гипогликемии приводят к необратимым повреждениям клеток головного мозга. У пациентов могут наблюдаться следующие осложнения: задержка психомоторного и речевого развития, эпилепсия, нарушения зрения, формирование синдрома ДЦП, нарушения глотания [3,25].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Своевременная диагностика заболевания позволяет снизить риски развития неврологических осложнений ВГИ. Основным критерием постановки диагноза ВГИ является наличие повышенного уровня инсулина (инсулин в крови более 2,0 мкМЕ/мл) на фоне гипокетотической (3-гидроксibuтират в крови менее 1,0 ммоль/л) гипогликемии (глюкоза в крови менее 3,0 ммоль/л) [26, 27]. Частыми затруднениями в постановке диагноза являются неспецифичность клинической картины гипогликемии, первичная установка диагноза эпилепсии на фоне судорог без контроля гликемии, а также необходимость оценки уровня инсулина исключительно на фоне гипогликемии и без учета референсных значений лаборатории.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется сбор анамнеза у пациентов с клиническими проявлениями гипогликемии**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром (фокальные/генерализованные судороги);
- мышечная гипотония (в неонатальном периоде);
- потеря сознания, угнетение сознания, летаргия;
- Нарушения дыхания: апноэ, брадипноэ (характерно для неонатального периода)
- повышенный аппетит, прогрессирующее увеличение массы тела;
- у детей старшего возраста возможны приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании.

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробной инфекции);
- особенности течения беременности (наличие у матери диабета беременных);
- антропометрические показатели при рождении
- наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду;
- наличие близкородственного брака;
- возраст проявления первых симптомов гипогликемии.

- **Рекомендуется подсчет потребности в глюкозе у пациентов с клиническими проявлениями гипогликемии на фоне инфузионной терапии растворами глюкозы**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая потребность в глюкозе (> 8 мг/кг/мин) для поддержания нормального уровня глюкозы крови ($> 3,5$ ммоль/л).

Для подсчета используются стандартные формулы:

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

или

$$\text{Глюкоза в/в (мг/кг/мин)} = (\% \text{ раствора глюкозы} \times \text{мл/ч}) / (6 \times \text{кг}).$$

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется проводить физикальное обследование всем пациентам с клиническими проявлениями гипогликемии**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

При осмотре необходимо обратить внимание на:

- стигмы дисэмбриогенеза (характерны для синдромальных форм ВГИ);
- данные антропометрии (может выявляться макросомия, микроцефалия);
- психомоторное развитие ребенка (возможна задержка);
- состояние сетчатки и диск зрительного нерва (слепота является одним из осложнений тяжелой неонатальной гипогликемии).
- наличие врожденных пороков сердца, пороков почек (характерно для синдромальных форм ВГИ)

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется проведение мониторингирования гликемии каждые 2-3 часа перед едой у пациентов с клиническими признаками гипогликемии**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендован суточный мониторинг уровня глюкозы в крови, который может проводиться посредством портативного глюкометра и/или системами суточного

мониторирования (Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)). Оценивать таким образом гликемический профиль рекомендуется в течение как минимум 1—3 сут.

Комментарии: При мониторинге уровня глюкозы важно выяснить когда и как часто у пациента развиваются гипогликемии: происходит ли это натощак или после еды, уточнить после какой пищи это происходит чаще, через какое время после еды, есть ли зависимость между гипогликемиями и физической нагрузкой [28, 29].

Подтвердить диагноз врожденного гиперинсулинизма можно только по лабораторным данным.

Комментарии: NB! В случае неонатальной манифестации заболевания, лабораторное обследование целесообразно проводить после 48 часов жизни (не ранее 3 суток жизни), что минимизирует ложные результаты, которые могут быть связаны с периодом адаптации.

- **Забор крови для лабораторной верификации диагноза необходимо проводить на фоне гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л). Список анализов представлен в таблице 3. В случае если исследования не были проведены на фоне спонтанной гипогликемии, показано проведение провокационных проб (см ниже).**
- **Диагноз подтверждается при наличии основного критерия и 1 или более дополнительных критериев из таблицы 4.**

Таблица 3

Материал для исследования	Параметр
Венозная кровь	<ul style="list-style-type: none">• Глюкоза*;• Электролиты• Биохимический анализ крови• инсулин*,• С-пептид,• кортизол,• СТГ,• ИФР1,

	<ul style="list-style-type: none"> • ТТГ, свТ4; • Кетоновые тела (3-гидроксибутират)*, **; • свободные жирные кислоты, • аммоний** • спектр аминокислот и ацилкарнитинов (тандемная массспектрометрия)**. • Анализ метаболитов сульфонилмочевины в крови (для исключения ятрогенной гипогликемии – более характерно в старшем возрасте)
Капиллярная кровь	<ul style="list-style-type: none"> • Кетоновые тела (3-гидроксибутират)*, ** • Лактат • Аммоний** • Спектр аминокислот и ацилкарнитинов (ТМС)
Моча	<ul style="list-style-type: none"> • Кетоновые тела • Спектр органических кислот в моче (хроматография)

**- необходимые для диагностики исследования, ** - анализ может быть взят как из венозной, так и из капиллярной крови*

Комментарии: в норме у ребенка на фоне снижения гликемии инсулин и С-пептид не должны определять в крови, а кетоновые тела должны адекватно нарастать, что отражает нормальную физиологию систем глюконеогенеза и гликогенолиза. При ВГИ на фоне гипогликемии инсулин имеет определяемые значения (т.е. более 2 мкЕд/мл), хотя формально может не превышать референсные значения лаборатории. Параллельное исследование уровня С-пептида необходимо для исключения ятрогенной гипогликемии. В случае резко повышенного уровня инсулина и неопределяемого уровня С-пептида можно предположить ятрогению (введение экзогенного инсулина). Показатели кортизола у пациентов с ВГИ часто могут быть относительно невысокими (менее 250 нмоль/л), что не должно расцениваться как надпочечниковая недостаточность [30].

Таблица 4. Критерии постановки диагноза

Основной критерий	
Инсулин на фоне на фоне спонтанной или спровоцированной* гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л)	>2 мкЕд/мл

<i>Дополнительные критерии</i>	
Кетоновые тела (3-гидроксibuтират) на фоне спонтанной или спровоцированной* гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л)	<1,5 ммоль/л
Скорость утилизации глюкозы для поддержания эугликемии (мг/кг/мин)	>8 (у детей от 0 до 6 мес) >3 (у детей старше 6 мес)
Реакция на введение глюкагона (0,05 мг/кг)	Подъем гликемии более чем на 1,7 ммоль/л от исходного.

*См раздел провокационные пробы

Провокационные пробы

- **Диагностическая проба с голоданием**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Проба с голоданием является «золотым стандартом» для диагностики ВГИ [26-29, 31].

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

- дети в возрасте 3 дней-30 дней с весом менее 3 мг/кг/сут — 2,5—3 ч;
- дети в возрасте от 3 дней до 30 дней с весом более 3 кг — 3,5—4 ч;
- дети в возрасте 1—3 мес — 6 ч;
- дети в возрасте 3—12 мес — 8 ч;
- дети в возрасте 1—2 лет — 12 ч;
- дети в возрасте от 2 лет и старше — 18 ч.

В ходе пробы должен проводиться мониторинг самочувствия и уровня глюкозы в крови всем пациентам, также желателен контроль кетонемии. У новорожденных с потребностью во в/в инфузии глюкозы контроль уровня гликемии необходим каждые 30 мин, у детей более старшего возраста уровень глюкозы можно измерять каждые 60 минут. Контроль кетонемии следует проводить не реже одного раза в 6 часов.

Проба прекращается:

- при гликемии менее 3,0 ммоль/л, либо
- кетонемии более 1,5 ммоль/л, либо
- выраженном ухудшении состоянии ребенка.

Комментарии: NB! Проба с голоданием должна проводиться в условиях стационара, под наблюдением квалифицированного медицинского персонала, только при наличии венозного доступа. Если ребенок в момент обследования получает инфузию глюкозы, резко прекращать ее не рекомендуется: необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора (на 2-5 мл/ч каждые 15 мин).

NB! У новорожденных с ВГИ гипогликемия может развиваться стремительно, с минимальными клиническими проявлениями. С учетом этого при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор глюкозы для болюсного введения, а также глюкагон, введение которого может быть необходимым при потере венозного доступа.

- **Проба с глюкагоном у пациентов с выявленной гипогликемией**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Может быть использована как дополнительный подтверждающий метод диагностики и завершать пробу с голоданием. Пациенту п/к или в/в вводится глюкагон в дозе 0,05 мг/кг (не более 1 мг). Уровень глюкозы в крови оценивается через 5, 10, 15 и 30 мин.

Комментарии: NB! После пробы с глюкагоном через 60-90 минут у пациентов может отмечаться ребаунд-гипогликемия. В случае выраженного нарастания кетоновых тел на фоне гипогликемии, введение Глюкагона нецелесообразно.

- **Проба с нагрузкой белком пациентам с подозрением на постпрандиальную гипогликемию по данным анамнеза**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Проведение пробы желательно после 3—6 ч голодного промежутка (если есть такая возможность). Расчет белковой смеси 1 г белка на 1 кг веса, дается перорально. Уровень капиллярной гликемии исследуется до начала пробы, а затем через 30, 60, 90 и 120 мин. В этих же точках проводится забор венозной крови на инсулин и глюкозу.

Проба останавливается при гипогликемии менее 3,0 ммоль/л или через 120 минут.

Комментарии: NB! Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием. У детей с протеинзависимым ВГИ при проведении данного теста могут развиваться крайне тяжелые гипогликемии, требующие длительной инфузионной терапии раствором глюкозы.

- **Проба с нагрузкой глюкозой пациентам с подозрением на постпрандиальную гипогликемию по данным анамнеза**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Проведение пробы желательно после 3—6 ч голодного промежутка (если есть такая возможность). Расчет раствора глюкозы производится по формуле 1,75 г на 1 кг веса. дается перорально. Уровень гликемии исследуют в начальный момент, а затем через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин.

Проба останавливается при гипогликемии менее 3,0 ммоль/л или через 180 минут, после чего исследуют уровни гликемии и инсулинемии венозной крови.

Комментарии: NB! Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием.

➤ **Рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования.**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Генетическое исследование показано всем пациентам с ВГИ, за исключением детей с явными клиническими признаками транзиторного течения (ЗВУР, асфиксия в

родах и др). В первую очередь необходимо исследование генов *KCNJ11* и *ABCC8*, так как это позволяет с высокой долей вероятности определить морфологическую форму заболевания [21]. При отсутствии мутаций в указанных генах – рекомендован расширенный генетический анализ (исследование панели генов, ответственных за развитие ВГИ и/или секвенирование экзома).

*Комментарии: Выбор методики генетического исследования зависит от возможностей лаборатории. Интерпретация результатов генетического обследования должна проводится врачом генетиком или врачом эндокринологом с учетом всех особенностей заболевания (тип наследования, клиническая картина, чувствительность к терапии и др). Отсутствие мутаций **не исключает** диагноза ВГИ [1,3]. При наличии характерных стигм дисэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходимы консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена [1,3,24].*

2.4 Инструментальная диагностика

Инструментальные методы исследования проводятся для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм ВГИ.

Позитронно-эмиссионная томография с 18F-ДОФА (ПЭТ с 18F-ДОФА) является единственным методом диагностики, позволяющим визуализировать очаг гиперсекреции инсулина [32-34]. Такие методы исследования как УЗИ, МРТ, КТ с контрастированием, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой не позволяют провести дифференциальную диагностику между диффузной и фокальной формами заболевания. Данное исследование проводят у пациентов с диазоксид-резистентным течением заболевания. В случае подтверждения фокальной формы ВГИ возможно проведение резекции участка гиперсекреции инсулина с сохранением нормально функционирующей ткани поджелудочной железы. При диффузной форме заболевания решается вопрос либо о продолжении медикаментозной терапии препаратами второй и третьей линии, либо о необходимости проведения субтотальной резекции поджелудочной железы с удалением до 95-98% ткани. Таким образом, результаты ПЭТ с 18F-ДОФА являются критическими в решении о тактике ведения пациентов с диазоксид-резистентным течением.

- **Рекомендуется выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-L-дигидроксифенилаланином (18F-ДОФА) пациентам с диазоксид-резистентным течением заболевания и пациентам с подозрением на фокальную форму ВГИ по результатам молекулярно-генетической диагностики для проведения дифференциальной диагностики между диффузной и фокальными формами ВГИ, а также для визуализации патологического участка при наличии фокальной формы**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

При подготовке пациентов к исследованию следует отменить терапию инсулиностатическими препаратами (диазоксид, октреотид, глюкагон) как минимум за 48 часов до ПЭТ с 18F-ДОФА. Поддержание эугликемии осуществляется с помощью в/в инфузии раствора глюкозы. Исследование проводится под медикаментозной седацией. Регистрация данных ПЭТ проводится на серии временных интервалов. Для объективной оценки используют показатель панкреатического индекса (ПИ), что представляет собой отношение стандартизированных уровней накопления 18F-ДОФА в разных отделах поджелудочной железы, а также визуальную оценку, полученную в режиме 3D-реконструкции.

Интерпретация результатов: в случае ПИ менее 1,3 и визуально равномерном захвате радиофармпрепарата более вероятно наличие диффузной формы заболевания; при ПИ более 1,5 и визуальном локальном повышении захвата радиофармпрепарата более вероятно наличие фокальной формы ВГИ.

***Комментарии:** Захват изотопа 18F-ДОФА бета-клетками при диффузной форме ВГИ будет практически идентичен таковому у здорового ребенка. Таким образом, применение ПЭТ с 18F-ДОФА возможно только для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм, когда диагноз врожденного гиперинсулинизма не вызывает сомнения (чувствительность ПЭТ с 18F-ДОФА составляет от 88 до 94%, а специфичность — 100%) [32-34].*

2.5 Иная диагностика

- **Рекомендуется выполнение экспресс-гистологического исследования ткани поджелудочной железы всем пациентам с подтвержденным ВГИ в случае проведения оперативного вмешательства**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Пациентам с диффузной формой ВГИ в случае отсутствия положительного эффекта от консервативной терапии и пациентам с подозрением на фокальную форму по результатам ПЭТ с 18F-ДОФА проводится оперативное вмешательство. Однако в связи с разными объемами операции специалистам необходимо подтвердить гистологическую форму заболевания с помощью экспресс-гистологии до выполнения резекции ткани. После получения результатов экспресс-гистологического исследования ткани поджелудочной железы возможно принятие окончательного решения об объеме оперативного вмешательства.

Методика проведения экспресс-гистологического исследования: ткань поджелудочной железы, взятую из головки, тела и хвоста окрашивают гематоксилином и эозином и оценивают ее морфологические характеристики.

Интерпретация результатов: Диффузная форма устанавливается при наличии относительно равномерного распределения островков Лангерганса, наличии гигантских ядер в 10% бета-клеток эндокринных островков и увеличенного объема цитоплазмы бета-клеток [30]. Фокальная форма заболевания устанавливается при наличии очага слияния островков Лангерганса с небольшим количеством бета-клеток с гигантскими ядрами и относительно нормальной морфологической картиной ткани поджелудочной железы вне фокуса [31,32].

Комментарии: Экспресс-гистологическое исследование ткани поджелудочной железы должно проводиться опытным специалистом.

- **Рекомендуется выполнение гистологического исследования ткани поджелудочной железы всем пациентам с подтвержденным ВГИ в случае проведения оперативного вмешательства**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Послеоперационное гистологическое исследование срезов ткани поджелудочной железы позволяет окончательно установить форму заболевания, что необходимо для прогноза и принятия решения о тактике ведения пациента.

Методика проведения гистологического исследования послеоперационной ткани поджелудочной железы: ткань поджелудочной железы из различных отделов окрашивают гематоксилином и эозином, а также проводят иммуногистохимическое исследование с антителами к инсулину или хромогранину А и оценивают ее морфологические характеристики.

Интерпретация результатов: Диффузная форма устанавливается при наличии относительно равномерного распределения островков Лангерганса, наличии гигантских ядер в 10% бета-клеток эндокринных островков и увеличенного объема цитоплазмы бета-клеток [35]. Фокальная форма заболевания устанавливается при наличии очага слияния островков Лангерганса с небольшим количеством бета-клеток с гигантскими ядрами и относительно нормальной морфологической картиной ткани поджелудочной железы вне фокуса [36,37].

Комментарии: гистологическое исследование ткани поджелудочной железы должно проводиться опытным специалистом.

/

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

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 [12, 16, 19, 26, 28, 31].

Учитывая особенность ВГИ, при котором гипогликемии носят гипокетотический характер, любое, даже субклиническое снижение уровня сахара крови в детском возрасте, может приводить к тяжелым неврологическим осложнениям [16, 25]. При наблюдении детей с ВГИ, рекомендовано поддерживать уровень гликемии выше 3,5-4 ммоль/л независимо от времени приема пищи [26].

3.1 Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

- *Если ребенок в сознании и может пить и есть* - «Гипостоп» (гель с высоким содержанием глюкозы ИЛИ 20-40% раствор глюкозы ИЛИ таблетка глюкозы) per os, затем накормить
- *При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания:*
 - при 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, увеличивать скорость и/или концентрацию раствора глюкозы по уровню гликемии
 - при отсутствии венозного доступа – ввести глюкагон 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) п/к или в/м.

Комментарии: при введении глюкагона может отмечаться ребаунд-гипогликемия. Как правило она развивается через 60-120 мин после инъекции. Необходим учащенный контроль гликемии после подколки глюкагона.

3.2 Инфузионная терапия глюкозой

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

При наличии персистирующей гипогликемии показано инициировать непрерывное в/в введение глюкозы. В старте рекомендовано применять 10% глюкозу и вводить ее со скоростью 3 мл/кг/час. Коррекция скорости и концентрации вводимого раствора должна проводиться по уровню гликемии. Показан контроль гликемии не реже, чем каждые 3 часа (перед кормлениями). Целевые значения гликемии $> 3,5$ ммоль/л [38].

Комментарии: следует учитывать, что при ВГИ скорость утилизации глюкозы может достигать крайне высоких значений (15-20 мг/кг/мин), для достижения эугликемии

может понадобиться высококонцентрированный раствор глюкозы (20% и более). В случае если концентрация раствора составляет более 12,5 % - рекомендована постановка центрального венозного катетера (ЦВК). **ВАЖНО!** Объем инфузионной терапии растворами глюкозы и концентрация препаратов определяется исключительно по уровню гликемии. Целевые показатели гликемии при ВГИ > 3,5 ммоль/л.

3.3. Медикаментозная терапия ВГИ

Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Основные препараты, используемые для лечения ВГИ приведены в таблице 5. Препаратом первой линии является Диазоксид, однако, учитывая его способность вызывать ретенцию жидкости в организме, детям, получающим большой объем инфузии глюкозой (более 200 мл/кг/сут), рекомендовано начинать лечение с препаратов Соматостатина и/или Глюкагона [26, 31, 39].

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 дня от начала лечения и лишь после этого оценивать его эффективность [3, 31].

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. Лабораторным критерием медикаментозной компенсации является адекватное нарастание уровня кетоновых тел и подавление секреции инсулина на фоне продленного голодного промежутка (контрольная проба с голоданием) [3, 16, 26, 31].

3.3.1 Консервативная терапия первой линии. Диазоксид*.

[16, 31, 39-44]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Диазоксид является препаратом выбора у пациентов с ВГИ. Стартовая доза составляет 5 мг/кг/сут для детей с нормальной или крупной массой тела при рождении и 3 мг/кг/сут для младенцев с явлениями задержки внутриутробного развития. Применяется перорально 2-4 раза в сутки в равных дозах. Диазоксид имеет кумулятивный эффект. Оценивать эффективность препарата стоит не ранее чем через 3 дня от начала от его приема. В случае отсутствия эффекта, доза может быть постепенно повышена максимально до 20 мг/кг/сут. Констатировать резистентность к Диазоксиду можно в случае отсутствия эффекта от максимальных терапевтических доз и не ранее чем через 6 дней от начала лечения.

Основными побочными эффектами от терапии диазоксида являются:

- задержка жидкости в организме. В связи с этим всем пациентам показано превентивное назначение диуретиков. Предпочтительно применение препаратов гидрохлортиазида, оказывающего потенцирующее действие на Диазоксид. В случае больших объемов инфузии (более 200 мл/кг/сут), целесообразно до начала терапии Диазоксидом, добавить в инфузию глюкагон, что позволит снизить объем вводимой глюкозы и избежать отеков.
- Диспепсия, анорексия, срыгивания, рвоты. Данный побочный эффект носит дозозависимый характер. В некоторых случаях бывает транзиторным. В случае выраженной дисфагии и отказа от еды, целесообразно инициировать зондовое кормление.
- Острая легочная гипертензия. Это редкое и грозное осложнение. Чаще описано у пациентов с наличием ВПС и ЗВУР. Показано проведение ЭХО-КГ всем детям до начала терапии и через 3-5 дней после инициации лечения. В случае явлений острой легочной гипертензии Диазоксид должен быть отменен.
- Гипертрихоз. Данный побочный эффект реализуется в течение первых 6-12 месяцев от начала терапии. Имеет дозозависимый и обратимый характер. Диазоксид не влияет на секрецию андрогенов, потому явления гипертрихоза не требуют дополнительного гормонального обследования. При применении у детей (особенно девочек) подросткового возраста, явления гипертрихоза могут вызывать психологические трудности и приводить к снижению комплаентности.
- Гиперурикемия. Чаще встречается у пациентов старшего возраста. В некоторых случаях может потребовать отмены терапии.

- Тромбоцитопеническая пурпура. Встречается крайне редко. Требует отмены препаратов. После нормализации уровня тромбоцитов, может быть рассмотрен вопрос о повторной попытке терапии Диазоксидом со сменой производителя.
- Лейкопения. Встречается редко. Носит субклинический характер. Не требует специфического наблюдения.
- Гипергликемия и кетоацидоз. Могут отмечаться при передозировке. Кроме того, данные явления могут быть спровоцированы ОРВИ или иной инфекцией у пациентов, получающих адекватную дозу Диазоксид. Детям с ВГИ показан учащенный контроль глюкозы и кетонов в крови/моче на фоне инфекционных заболеваний. В случае явлений значимой гипергликемии (более 8 ммоль/л и более 10 после еды) и/или кетоза, Диазоксид следует отменить на период инфекции.

**Комментарии: Диазоксид не зарегистрирован на территории РФ. При назначении данного препарата по жизненным показаниям, необходимо взять информированное согласие у законных представителей пациента и провести врачебную комиссию.*

Диазоксид является агонистом АТФ-зависимых калиевых каналов, потому его эффект реализуется лишь у пациентов с сохранными каналами. Большинство случаев ВГИ, ассоциированных с мутациями в генах KCNJ11 и ABCC8, а также все случаи фокальной формы ВГИ, характеризуются диазоксид-резистентным течением. Таким образом, назначение Диазоксид имеет также и диагностическую ценность.

Продолжительность лечения зависит от формы заболевания. В случае, если есть основания предполагать транзиторное течение (пациенты со ЗВУР, синдром Бэквита-Видемана и др), через 3-6-12 месяцев возможна пробная отмена лечения (см раздел Динамическое наблюдение).

3.3.2 Консервативная терапия второй линии. Аналоги соматостатина.**

[16, 26, 39, 45-47]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

В случае отсутствия эффекта от Диазоксид или его непереносимости, показан терапия аналогами Соматостатина (Октреотид). Октреотид назначается в стартовой дозе 3

мкг/кг/сут в виде мелких подкожных инъекций каждые 6 часов или в виде непрерывной подкожной инфузии (с применением инсулиновой помпы). При отсутствии эффекта, доза может быть постепенно увеличена. Максимальная терапевтическая доза составляет 30 мкг/кг/сут.

Для октреотида характерна тахифилаксия. В большинстве случаев в старте терапии отмечается повышение уровня гликемии, однако, в течение 1-3 дней потребность в инфузионной терапии может возобновиться.

Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются:

- Диспепсия, диарея, стеаторрея, колики. Может потребовать назначения ферментотерапии.
- Желчно-каменная болезнь. Более характерно для пациентов старшего возраста. Редко встречается у детей первого года жизни. Требуется контроль УЗИ органов брюшной полости.
- Острый некротический энтероколит. Редкое и фатальное осложнение. Описано только у детей первых дней и недель жизни. Октреотид противопоказан детям с явлением НЭК в анамнезе.
- Снижение темпов роста, подавление секреции СТГ. Показан контроль антропометрии и уровня ИФР1 при длительном применении октреотида.
- Гипотироксинемия. В редких случаях может отмечаться при применении высоких доз октреотида. Показан контроль тиреоидного профиля (ТТГ, свТ4) в динамике.

*Комментарии: Аналоги соматостатина** не зарегистрированы для применения у пациентов младше 18 лет. При его назначении необходимо подписать информированное согласие у законных представителей пациента и провести врачебную комиссию.*

При применении октреотида, предпочтительно его непрерывное подкожное введение, что позволяет добиться стойкой концентрации препарата в крови и минимизировать вариабельность гликемии в течение дня.

У пациентов с диффузной формой и наличии хорошего эффекта от Октреотида, целесообразно рассмотреть вопрос о переводе их на пролонгированные аналоги соматостатина (Ланреотид или Сандостатин ЛАР), что существенно повышает качество жизни больных.

Таблица 5. Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ.

Уровень доказательности	Препарат Коммерческое название Форма выпуска	Способ приема. Кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
А	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 (отеки), диспепсия, анорексия. Редко: гиперурикеми, эозинофилия, лейкопения, гипотония, кетоацидоз, тромбоцитопеническая пурпура, острая	Большой объем инфузионной терапии (>200 мл/кг/сут), индивидуальная непереносимость.	1-ая линия терапии Не зарегистрирован в РФ

					легочная гипертензия (чаще у младенцев со ЗВУР и ВПС).		
А	Гидрохлортиази д (ГИПОТИАЗИД) применяется в комбинации с Диазоксидом	Перорально. 2 раза в сутки	2-10 мг/кг/сут	Тиазидный диуретик Активирует работу АТФ- зависимых К- каналов. Потенцирует эффект Диазоксида	Гипонатриемия, гипокалиемия, артериальная гипотония, полиурия	Гипокалиемия, гипонатриемия	Не эффективен в монотерапии
В	Нифидипин таблетки	Перорально. 3 раза в сутки	0,25-2,5 мг/кг/сут	Блокатор Ca^{2+} - каналов	Гипотония (редко)		Ограниченные данные об эффективности . Не эффективен в монотерапии.

А	Глюкагон Раствор для инъекций (1 мг/мл)	Как неотложная помощь однократно, болюсно, в/м или п/к	0,1 мг/кг (максимум 1 мг)	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Часто: тошнота, рвота, ребаунд-гипогликемия.		
		В виде в/в инфузии	1-5 мкг/кг/час		Часто: тошнота, рвота. Редко: мигрирующая эритема		Разводится в 5% растворе глюкозы или на физиологическом растворе. Нельзя смешивать с парентеральным питанием, Необходим дополнительный венозный доступ

В	Аналоги соматостатина (Октреотид) Раствор для инъекций 100 мкг; 50 мкг; 500 мкг	П/к 3-4 раза в сутки (каждые 6-8 часов); Постоянная подкожная инфузия;	3-30 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. Очень редко – острый некротический энтероколит (у новорожденны х с инфекциями ЖКТ)	Заболевания ЖКТ	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярн ых гормонов, что усугубляет течение гипогликемии. В/в введение аналогов соматостатина не рекомендовано в связи с высокими
----------	---	---	-----------------	--	--	--------------------	--

	введения 10 мг/20 мг/30 мг						
--	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--

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

3.4. Оперативное лечение ВГИ

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Показания:

- а. фокальная форма ВГИ (всегда)
- б. 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.** [16, 48-50]*
2. При диффузных формах – субтотальная панкреатэктомия (95-98%). *Исход операции – в первые годы после оперативного лечения эуликемия (50-60%), гипогликемии (30-40%), сахарный диабет (10%-20%); при отдаленных наблюдениях более 10 лет – **сахарный диабет до 95%.** Экзокринная недостаточность. [48-50]*

Комментарии: Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом. Операция должна проводиться опытным хирургом. В ходе оперативного вмешательства показано проведение экспресс биопсии для дополнительной верификации морфологической формы и оценки радикальности хирургического лечения при фокальной форме.

При диффузных формах возможно проведение частичной резекции (70-80%), которая не позволяет добиться полного выздоровления, однако, в послеоперационном периоде может быть контролируема инсулинозаместительными препаратами. Объем оперативного вмешательства при диффузной форме должен обсуждаться коллегиально в каждом конкретном случае.

4. Динамическое наблюдение за пациентами с ВГИ

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Дети с ВГИ должны регулярно обследоваться с целью оценки компенсации заболевания и эффективности проводимого лечения. Многими исследователями было отмечено, что течение 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, синдромальные формы ВГИ). Такие пациенты, как правило, могут полностью уйти с терапии в течение первых 3-12 месяцев жизни [16, 26, 51]

4.1 Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии, синдромальные формы):

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

-эндокринолог

-невролог

-педиатр

-офтальмолог

- 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, показана попытка отмены Диазоксид. Через 3-4 дня после полной отмены 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.

4.2 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)

-осмотр глазного дна (наблюдение офтальмолога)

-наблюдение логопеда

- Лабораторные обследования:

-Гликемический профиль 1-3 дня на фоне терапии.

-Контрольная проба с голоданием на фоне терапии с оценкой уровня гликемии, кетонемии, инсулина.

-Общеклинический анализ крови (для пациентов, получающих Диазоксид)

-Биохимический анализ крови: электролиты, мочевая кислота (для пациентов получающих Диазоксид), АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза (для пациентов получающих аналогами соматостатина).

-гормональный профиль: ТТГ, свТ4, ИФР1 (для пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина)

Комментарии: 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.

- инструментальное обследование

-УЗИ органов брюшной полости (для пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина)

-МРТ головного мозга (по показаниям)

-ЭХО-кардиография (по показаниям)

4.3. 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
- Оценка экзокринной функции поджелудочной железы (копрология, эластаза 1 в анализах кала), решение вопроса о присоединении ферментотерапии.

5. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Учитывая высокие риски неврологических осложнений у пациентов с неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией всем детям с ВГИ рекомендовано наблюдение невролога, реабилитолога, офтальмолога и логопеда. Объем и продолжительность реабилитационных мероприятий определяются степенью гипогликемического повреждения ЦНС и выставляются неврологом [52, 53].

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) впервые выявленная гипогликемия у ребенка с целью проведения обследования и уточнения диагноза
- 2) гипогликемия у пациентов с ВГИ, сопровождающаяся судорогами/потерей сознания для купирования острого состояния и подбора/коррекции терапии
- 3) проведение ПЭТ с 18ФДОФА
- 4) проведение хирургического лечения ВГИ
- 5) плановая госпитализация пациентов с ВГИ для проведения контрольных проб с целью коррекции проводимого лечения

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) наличие клинико-лабораторной медикаментозной компенсации по результатам обследования
- 2) наличие клинико-лабораторной ремиссии заболевания по результатам обследования.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Анализ клинической картины и данных анамнеза	A	3
2.	Проведения мониторинга гликемии	A	3
3.	Проведение диагностической пробы с голоданием	A	3
4.	Проведение молекулярно-генетического исследования	A	3
5.	Проведение ПЭТ\КТ с ¹⁸ FДОФА при подозрении на фокальную форму ВГИ	A	3
6.	Проведение инфузионной терапии раствором глюкозы до достижения эугликемии	A	3
7.	Назначение инсулиностатической терапии	A	3
8.	Проведение контрольной пробы с голоданием для оценки эффективности проводимой терапии	A	3
9.	Проведение динамического обследования	A	3

Список литературы

1. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 Mar;82(2):F79-86.
2. Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SRM. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell Metab.* 2013 Aug 6;18(2):162–85.
3. Vajravelu ME, De León DD. Genetic Characteristics of Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Aug;30(4):568–75.
4. Thomas P, Cote G, Wohllk N, Haddad B, Mathew P, Rabl W, Aguilar-Bryan L, Gagel R, Bryan J: Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268:426-429.
5. Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C: KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011;20:18-22.
6. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin Y-W, Hanna C, Thornton P, Ganguly A, Shyng S-L, Stanley CA: Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *The Journal of Clinical Investigation* 2008;118:2877-2886
7. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, Bonnefont JP, Brusset MC, Brunelle F, Robert JJ, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Junien C: Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *The Journal of Clinical Investigation* 1997;100:802-807.
8. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2012;35: 589–601
9. Tung JY-L, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(5):910–6.
10. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, Fiermonte G, Steinkrauss LJ, Topor LS, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 01;102(3):942–9.
11. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, Stokes D, Sasson A, Mackiewicz K, et al. Dominant Form of Congenital Hyperinsulinism Maps to HK1 Region on 10q. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2013 [cited 2020 Apr 8];80(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876732/>
12. De Leon DD, Stanley CA. CONGENITAL HYPOGLYCEMIA DISORDERS: NEW ASPECTS OF ETIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND OUTCOMES. *Pediatr Diabetes.* 2017 Feb;18(1):3–9.
13. Cabezas OR, Flanagan SE, Stanescu H, García-Martínez E, Caswell R, Lango-Allen H, et al. Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2017;28(8):2529–39.
14. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, Caswell R, Laver TW, Lango Allen H, et al. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(4):320–3.

15. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, Scagliotti V, McNamara P, Peak M, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2017 15;26(22):4315–26.
16. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение. Диссертация доктора медицинских наук. 2019 год, с 311.
17. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C: Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000;82:F108-F112.
18. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Oct 3;6:63.
19. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem.* 2008 Feb;54(2):256–63.
20. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010 Aug 15;154C(3):343–54.
21. Subbarayan A, Hussain K. Hypoglycemia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164(2):467–71.
22. Nakamura Y, Takagi M, Yoshihashi H, Miura M, Narumi S, Hasegawa T, et al. A case with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: It is a characteristic complication of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 May;167A(5):1171–4.
23. Cappella M, Graziani V, Pragliola A, Sensi A, Hussain K, Muratori C, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycaemia in a Turner Syndrome with Ring (X). *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 24];2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429216/>
24. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev.* 2009;14:95–113.
25. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, Meissner T, Marquard J, Holl R, et al. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg.* 2011 Feb 1;20(1):45–9.
26. Thornton PS, Stanley CA, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167: 238–45
27. Stanley CA, De Leon DD, editors. Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders [Internet]. S. Karger AG; 2012. (Frontiers in Diabetes; vol. 21). Available from: <http://www.karger.com/Book/Home/255677>
28. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2019;36(1):9–21.

29. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009 Jun;94(6):450–7.
30. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep;88(9):4342–
31. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Feb;5(2):101–12.
32. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66(1):40–2.
33. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4706–11.
34. Meintjes M, Endozo R, Dickson J, Erlandsson K, Hussain K, Townsend C, et al. 18F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist's perspective. *Nucl Med Commun*. 2013 Jun;34(6):601–8.
35. Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Histopathology of congenital hyperinsulinism: retrospective study with genotype correlations. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2003 Aug;6(4):322–33.
36. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011 Feb 1;20(1):3–12.
37. Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS, Ganguly A, Ruchelli ED, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006 Jan;19(1):122–9.
38. Hussain, K., Blankenstein, O., De Lonlay, P., & Christesen, H. T. (2007). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Archives of disease in childhood*, 92(7), 568–570. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.115543>
39. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, James RF, Milla PJ, Aynsley-Green A, Dunne MJ: Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:1888-1893.
40. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 1998;157: 628–33
41. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD: Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103:4365-4372.
42. Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Yilmaz M, Yüksel B: Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Advances in Therapy* 2008;25:515.

43. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS: Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatric Cardiology* 2017;38:1247-1250.
44. Adachi J, Mimura M, Minami I, Kakihana K, Watanabe T: Thrombocytopenia Induced by Diazoxide in a Patient with an Insulinoma. *Internal Medicine* 2014;53:759-762.
45. Theodoropoulou M, Stalla GK: Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2013;34:228-252.
46. Shah P, Rahman SA, McElroy S, Gilbert C, Morgan K, Hinchey L, Senniappan S, Levy H, Amin R, Hussain K: Use of Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in an Adolescent with Diazoxide-Responsive Congenital Hyperinsulinism and Its Psychological Impact. *Hormone Research in Paediatrics* 2015;84:355-360.
47. awkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD: Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Hormone research in paediatrics* 2016;86:131-136.
48. Pierro A, Nah SA: Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Seminars in Pediatric Surgery* 2011;20:50-53.
49. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, Stanley CA: Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *Journal of Pediatric Surgery* 2019;54:27-32.
50. Beltrand J, Caquard M, Arnoux J-B, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray J-M, Robert J-J, de Lonlay P: Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes care* 2012;35:198-203.
51. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, Kapoor RR. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Jul;98(4):F356-8. doi: 10.1136/archdischild-2012-302880. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362136; PMCID: PMC3686249.
52. Helleskov A, Melikyan M, Globa E, Shcherderkina I, Poertner F, Larsen A-M, Filipsen K, Brusgaard K, Christiansen CD, Hansen LK, Christesen HT: Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Frontiers in endocrinology* 2017;8:156-156.
53. Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H: Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. 2007;157:491

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Меликян Мария Арменаковна - доктор медицинских наук, заведующая отделением эндокринопатий раннего детского возраста ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Губаева Диляра Наилевна - кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения эндокринопатий раннего детского возраста ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Болмасова Анна Викторовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринопатий раннего детского возраста ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Петряйкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ г. Москвы "Детская городская клиническая больница им. Святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы", главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО

Никитина Ирина Леоровна – доктор медицинских наук, заведующий НИЛ детской эндокринологии, научный руководитель отделения педиатрии №2 (ДЛРК), заведующий кафедрой детских болезней Института медицинского образования Центра Алмазова, член профильной комиссии по детской эндокринологии Минздрава России

ЭКСПЕРТЫ:

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо- Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств: обзоры опубликованных клинических исследований и систематических обзоров.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – детские эндокринологи;
2. Врачи – педиатры;
3. Врачи - неонатологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

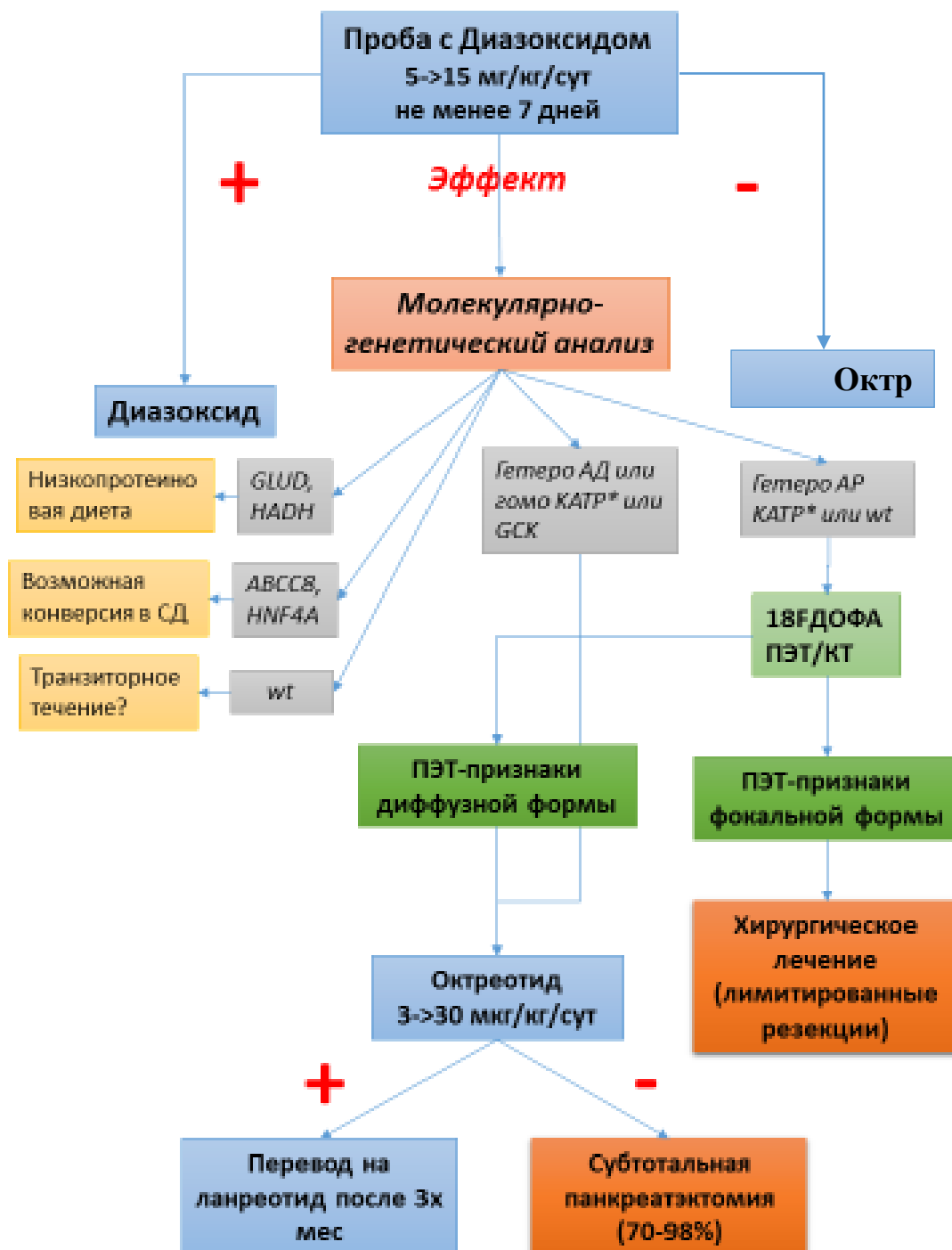
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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



Приложение В. Информация для пациента

- 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 высококонцентрированных 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

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей» Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР " Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР " Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей " соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР " Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес melikian.maria@gmail.com в срок до «08» октября 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.