

Клинические рекомендации

Недиабетические гипогликемии

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E15/E16.0/E16.1/E16.2/E16.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Российская ассоциация эндокринологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	16
2.1 Жалобы и анамнез	17
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования	28
2.5 Иные диагностические исследования	32
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	34
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	41

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	41
6. Организация оказания медицинской помощи.....	43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	44
Критерии оценки качества медицинской помощи	45
Список литературы	47
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	73
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	74
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	77
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	79
Приложение В. Информация для пациента	81
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	86

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСЗК	– артериально-стимулированный венозный забор крови
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ	– антитела
ГИ	– гликемический индекс
ЗП	– забрюшинное пространство
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
И	– инсулин (гормон)
ИАС	– инсулиновый аутоиммунный синдром
ИФР-I	– инсулиноподобный ростовой фактор I
ИФР-II	– инсулиноподобный ростовой фактор II
К	– контрастирование
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЭН1	– множественная эндокринная неоплазия 1 типа
НПГ	– неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия
НДГ	– недиабетическая гипогликемия
НН	– надпочечниковая недостаточность
НЭО	– нейроэндокринные опухоли
ОБП	– органы брюшной полости
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПБЗ	– панкреатобилиарная зона
ПЖ	– поджелудочная железа
ПГГ	– постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия
пПГТТ	– пролонгированный пероральный глюкозотолерантный тест
Про-ИФР-II	– про-инсулиноподобный ростовой фактор II
ПЭТ/КТ	– позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией
СД	– сахарный диабет
СТГ	– соматотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование

Термины и определения

β -гидроксibuтират – кетонное тело, синтезируемое в печени из жирных кислот и являющееся источником энергии при несоответствии запасов глюкозы энергетическим потребностям организма, например, в периоды длительных физических упражнений, голодания или отсутствия поступления углеводов с пищей.

Артериально-стимулированный венозный забор крови (АСЗК) – инвазивный метод диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ), основанный на последовательной внутриартериальной стимуляции различных отделов органа с последующим определением гормонального ответа в правой печеночной вене.

Артифициальная гипогликемия – преднамеренное применение инсулинов (И) и их аналогов или других гипогликемических препаратов с целью снижения уровня глюкозы крови.

Гиперинсулинемическая гипогликемия – гипогликемия, сопровождающаяся относительной гиперинсулинемией.

Гипогликемическая кома – состояние резкого торможения высшей нервной деятельности, характеризующееся глубокой потерей сознания, нарушением функций всех анализаторов (двигательного, кожного, зрительного, слухового, обонятельного) и внутренних органов, развившееся вследствие гипогликемии.

Гипогликемия у лиц без сахарного диабета (СД) – снижение гликемии менее 3 ммоль/л, развивающееся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови и, как правило, вызывающее неврологические симптомы и признаки, вплоть до жизнеугрожающего нарушения функции головного мозга (комы).

Гипоинсулинемическая гипогликемия – гипогликемия, не сопровождающаяся гиперинсулинемией.

Гликемия – концентрация глюкозы в крови.

Глюкоза – простой углевод, который является одним из основных источников энергии в организме человека.

Инсулин (И) – гормон, в физиологических условиях секретируемый β -клетками островков Лангерганса ПЖ и регулирующий уровень глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы тканями.

Инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС, болезнь Хирата) – вариант аутоиммунной гипогликемии, обусловленный формированием антител (АТ) к И.

Инсулинома – наиболее частая функционирующая опухоль ПЖ, происходящая из β -клеток островков Лангерганса и проявляющаяся гиперинсулинемической гипогликемией.

Инсулиноподобный ростовой фактор I (ИФР-I) — пептид, секретируемый в печени и других тканях под действием соматотропного гормона (СТГ).

Инсулиноподобный ростовой фактор II (ИФР-II) – пептид, секретируемый в печени и других тканях независимо от СТГ.

Инсулинорезистентность типа В – вариант аутоиммунной гипогликемии, обусловленный формированием АТ к рецептору И.

КТ ангиография – неинвазивный метод визуализации, с применением контрастирования (К), позволяющий оценить сосудистое русло и кровоток.

Манифестная гипогликемия – снижение уровня глюкозы <3 ммоль/л в венозной крови и/или снижение уровня глюкозы $\leq 2,8$ ммоль/л в капиллярной крови при наличии симптомов нейрогликопении или снижение уровня глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л в капиллярной крови вне зависимости от наличия симптомов нейрогликопении.

Множественный микроаденоматоз – диффузная гипертрофия и гиперплазия β -клеток ПЖ, приводящая к развитию гиперинсулинемической гипогликемии.

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) – синдром, характеризующийся развитием опухолей в двух и более гормонпродуцирующих тканях.

МЭН1 — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, причиной которого является мутация в гене *MEN1*, характеризующееся сочетанным опухолевым поражением как минимум двух из трех эндокринных органов: околощитовидных желез, аденогипофиза и эндокринной части ПЖ.

Неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия (НПГ) – гипогликемия, вызванная функциональной автономией β -клеток или экстраорганный гиперстимуляцией (как опухолевого, так и не опухолевого происхождения) всех β -клеток поджелудочной железы, которая в дальнейшем может привести к автономии β -клеток.

Потенциальная гипогликемия – уровень глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л, но ≥ 3 ммоль/л в венозной крови и/или $\leq 3,9$ ммоль/л, но $> 2,8$ ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов нейрогликопении или $\leq 2,8$ ммоль/л, но $> 2,2$ ммоль/л в капиллярной крови при отсутствии симптомов нейрогликопении.

Проинсулин – полипептидный прогормон, синтезируемый β -клетками ПЖ и являющийся предшественником И.

Про-инсулиноподобный ростовой фактор II (про-ИФР-II) - высокомолекулярный предшественник ИФР-II.

C-пептид — один из продуктов биосинтеза И, образующийся при протеолитическом расщеплении молекулы предшественника И — проинсулина.

Туберозный склероз – наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах-супрессорах *TSC1* и *TSC2* и проявляющееся поражением центральной нервной системы (корковые и субэпендимальные опухоли, аномалии белого вещества мозга, судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения), доброкачественными гамартомами и опухолями почек, легких, ПЖ, а также изменениями со стороны кожи (гипомеланотические макулы, ангиофибромы, «шагреновая кожа» и др.).

Хромогранин А – гликопротеин, секретируемый большинством НЭО.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Недиабетическая гипогликемия (НДГ) – снижение гликемии менее 3 ммоль/л у лиц без сахароснижающей терапии, развивающееся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови и, как правило, вызывающее неврологические симптомы и признаки, вплоть до жизнеугрожающего нарушения функции головного мозга (комы) [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные причины гипогликемии приведены в таблице 1. Лекарственные препараты с гипогликемическим эффектом представлены в таблице 2 [2-12].

Таблица 1. Причины недиабетической гипогликемии у взрослых [1] (модифицировано авторами).

1. Лекарства/продукты
Алкоголь
Хинин-содержащие продукты (лимонад и пр.)
Прочие (таблица 2)
2. Тяжелые заболевания
Печеночная, почечная или сердечная недостаточность (на поздних стадиях заболевания)
Сепсис
Кахексия
3. Дефицит гормонов

Кортизол
Соматотропный гормон (у детей)
4. Неостровковые (небетаклеточные) опухоли с супрессией инсулина (ИФР-омы)
5. Эндогенный гиперинсулинизм
Инсулинома
Неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия
-постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия вследствие операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (поздний демпинг-синдром)
-опухолевая и неопухолевая патологическая гиперсекреция глюкагонподобного пептида-1 и других гормонов ¹
-некоторые наследственные нарушения метаболизма глюкозы (гипогликемия, индуцированная физической нагрузкой и пр.)
Инсулиновый аутоиммунный синдром
-болезнь Хирата
-моноклональная аутоиммунная гипогликемия (вследствие гемобластоза)
6. Артифициальная гипогликемия (инсулины и их аналоги, производные сульфонилмочевины или репаглинид**)
7. Прочие наследственные нарушения метаболизма глюкозы

Таблица 2. Препараты, которые могут вызвать развитие гипогликемии (за исключением препаратов для лечения сахарного диабета; из зарегистрированных в РФ) [2] (модифицировано авторами).

Очень часто
Хинин и его производные
Индометацин
Глюкагон**
Часто
Лития карбонат
Препарат из группы производных дифенилпропиламина
Редко
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II
Бета-адреноблокаторы
Левифлоксацин**
Мифепристон
Сульфаметоксазол+Триметоприм**
Гепарин натрия**
Меркаптопурин**
Парацетамол**

Лекарственная гипогликемия может быть случайной или умышленной (артифициальной) [3,9-11,13,14], в том числе при тайном вмешательстве сторонних лиц,

¹ Гиперсекреция ряда гормонов может проявляться не только гипогликемией, но и гипергликемией

когда условно здоровые индивидуумы принимают препараты для лечения СД. Артифициальная гипогликемия [13,15-18] наиболее часто встречается у лиц с медицинским образованием и/или доступом к препаратам для лечения СД. Провоцировать развитие гипогликемии может также прием алкоголя [3,5,6].

Гипогликемия может развиваться при сепсисе и других тяжелых заболеваниях, включая почечную или печеночную недостаточность, и редко при надпочечниковой недостаточности (НН) [3].

В редких случаях встречается НППГ вследствие функциональной автономии β -клеток или экстраорганный гиперстимуляции всех β -клеток ПЖ, которая в дальнейшем может привести к функциональной автономии β -клеток [19-22]. Гипогликемия при НППГ чаще постпрандиальная (на ранних стадиях), чем тощаковая (на поздних стадиях заболевания). Патоморфологическое исследование подтверждает диффузное поражение β -клеток поджелудочной железы: их гипертрофию и гиперплазию, с увеличенными и гипохромными ядрами или множественный микроаденоматоз (или инсулиноматоз) [23-26]. Ранее такие изменения называли «незидиобластозом», но в последние годы этот термин применяется только в отношении похожего заболевания у новорожденных. Причина заболевания до сих пор неизвестна, предполагаются функциональная и структурная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с нарушением секреции инкретиновых гормонов, наследственные дефекты обмена глюкозы. Кроме того, сообщалось о развитии микроаденоматоза вследствие длительного артифициального потребления производных сульфонилмочевины, а также у пациентов после бариатрических операций [27,28].

Необходимо отметить, что функциональная автономия β -клеток у постбариатрических пациентов может развиваться через достаточно продолжительное время после хирургического вмешательства в случае систематического нарушения рекомендаций по питанию в послеоперационный период. При этом НППГ проявляется т.н. постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемией (ППГ; или поздний демпинг-синдром). Приступы, манифестирующие натошак вскоре после бариатрической операции, подозрительны на предсуществующую инсулиному [29-33]. Преобладание женщин с гипогликемией после бариатрических операций отражает гендерный дисбаланс среди пациентов бариатрических врачей-хирургов. Существует множество теорий о патогенетических основах постбариатрической гипогликемии, но точный механизм этого состояния все еще требует уточнения [28,34,35].

Неостровковая опухолевая гипогликемия обычно, но не всегда, ассоциирована с большими мезенхимальными опухолями, секретирующими избыточное количество про-ИФР-II [3,9-11,36-38]. В связи с супрессией СТГ, определяется низкий уровень ИФР-I (обычно менее 100 нг/мл [39]) [40,41]. При неостровковой опухолевой гипогликемии секреция И, соответственно, подавляется [42].

Гипогликемия вследствие формирования антител (АТ) к эндогенному И (ИАС) не всегда диагностируется, так как часто протекает бессимптомно [43,44]. С высоким риском развития ИАС ассоциирован гаплотип HLA-DR4 [44], при котором у генетически предрасположенных пациентов, в большинстве случаев, на фоне приема препаратов, в структуре которых содержится сера (например, тиамазол**, тиоктовая кислота**, пропилтиоурацил, амлодипин**, каптоприл**, пропранолол** [46]) может манифестировать заболевание. Указанные препараты при взаимодействии с молекулой инсулина разрушают ее дисульфидные связи, вследствие чего И становится аутоантигеном. АТ активно связываются с И, при этом в раннем постпрандиальном периоде могут регистрироваться высокие показатели глюкозы крови. В позднем постпрандиальном периоде происходит распад комплекса И-АТ, с манифестацией гипогликемии на фоне неадекватно высокого уровня И и нормальным или незначительно повышенным уровнем С-пептида. Выраженность гипогликемии варьирует от незначительной, поддающейся коррекции изменениями в питании, до тяжелой степени, при которой эффективно исключительно прием/введение глюкозы. Диагноз без труда устанавливается на основании обнаружения высокого уровня АТ к И. Схожее гипогликемическое заболевание описано у пациентов с моноклональными гаммапатиями, при которых парапротеин имеет высокую аффинность к И. Зачастую гипогликемические состояния являются первым клиническим проявлением гемобластоза [47]. Пациенты с ИАС часто имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания.

Наиболее частой причиной НДГ, с которой сталкивается эндокринолог, является инсулин-продуцирующая опухоль. Инсулинома характеризуется гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей в первую очередь натощак и реже – постпрандиально [48-50]. Инсулинома встречается во всех этнических группах, в любом возрасте и несколько чаще у женщин. 8% пациентов имеют множественные опухоли [51]. Инсулинома с низкой степенью дифференцировки и/или экстрапанкреатическим локорегиональным

распространением, метастазами в лимфатические узлы или отдаленными метастазами² («злокачественная инсулинома») встречается в 13% случаев [52]. Низкодифференцированная инсулинома может быть множественной и редко является проявлением наследственных синдромов [53,54]: сообщалось о нескольких случаях в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1) и об одном случае в рамках нейрофиброматоза 1 типа [51,54-62].

Инсулинома вследствие герминальной мутации, наиболее часто описана в рамках синдрома МЭН1 (синдрома Вермера). Основными компонентами данного синдрома, помимо панкреато-дуоденальных НЭО (инсулинома и др. функционирующие или нефункционирующие опухоли), являются первичный гиперпаратиреоз и опухоли гипофиза. Первичный гиперпаратиреоз выявляется почти в 100% случаев, фенотипическая пенетрантность для панкреато-дуоденальных НЭО и опухолей аденогипофиза составляет 30-90% и 30-40%, соответственно. Кроме того, проявлениями синдрома МЭН1 могут быть: новообразования надпочечников (20-40%), НЭО желудка, тимуса, легких или бронхов (3-10%), и, как показали последние исследования, опухоли молочной железы (около 7%) [63].

Синдром МЭН1 диагностируется у 5% пациентов с инсулиномой. В то же время, у пациентов с синдромом МЭН1 инсулинома выявляется в 10-20% случаев. Возраст при постановке диагноза обычно составляет 30–35 лет, что на 10 лет раньше, чем при спорадической инсулиноме [64-66]. По данным Davì MV и соавт. [64], инсулинома является первым проявлением МЭН1 у половины пациентов, но при этом в 90% случаев уже имеет место бессимптомный гиперпаратиреоз [67].

В редких случаях инсулинома является проявлением туберозного склероза (болезни Бурневилля) [68-77]. Клинические проявления заболевания:

- множественные поражения кожно-слизистой оболочки: аденома слюнных желез, околоногтевая фиброма, акрохордон, гипомелановые пятна, поражения слизистой оболочки (узловые опухоли, фибромы или папилломы);
- гамартомы головного мозга;

² Термин «злокачественной инсулиномы» неправомошен. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2019г., после патоморфологического исследования НЭО классифицируются по степени их дифференцировки, принимается во внимание также наличие метастазов и инвазия в соседние органы.

- факома сетчатки;
- рабдомиома сердца;
- ангиомиолипомы печени, почек, надпочечников или ПЖ;
- феохромоцитомы;
- легочный лимфангиолейомиоматоз;
- другая панкреато-дуоденальная НЭО.

Также, описано немало случаев наследственных нарушений метаболизма глюкозы у взрослых пациентов [78-83]. Например, гиперинсулинемическая гипогликемия, может ассоциироваться с мутацией гена рецептора к И *INSR* [82] или промотора гена *SLC16A1*, при котором гипогликемия индуцируется физической нагрузкой [83].

В связи с эффективностью защитных физиологических механизмов, предупреждающих снижение концентрации глюкозы крови [84], гипогликемия у здоровых лиц почти никогда не развивается [3,85]. При тщательном анализе описанных случаев гипогликемии у «здоровых» отмечено отсутствие достаточного объема данных полноценного обследования, что не позволяет подтвердить гипотезу «здоровой гипогликемии» [3,9-11].

Глюкоза необходима для жизнедеятельности всего организма, но в основном утилизируется головным мозгом, а также мозговым веществом почек, эритроцитами и мышцами. Глюкоза не синтезируется в головном мозге, но является облигатным источником энергии для него (в отличие от других тканей), поэтому должна практически непрерывно поступать из кровотока [84,86]. При отсутствии поступления углеводов извне, относительно небольшие углеводные запасы в организме (гликоген), а также альтернативные виды энергии (при условии их физиологических концентраций в крови), не могут обеспечивать потребность в течение длительного времени. Контррегуляторные механизмы эффективно предотвращают и чрезвычайно быстро корректируют гипогликемию [84]. К ним относятся: 1) снижение секреции И при низконормальном уровне глюкозы; 2) увеличение секреции глюкагона; 3) увеличение секреции адреналина. Последние два механизма запускаются при уровне глюкозы, незначительно ниже референсного диапазона. При пролонгации гипогликемии начинает повышаться секреция кортизола и СТГ. При уровне глюкозы 3 ммоль/л и ниже секреция И супрессируется практически полностью [84,87]: И в крови составляет менее 3 мкЕд/мл, С-пептид – менее 0,6 нг/мл [10]. Если данные механизмы неэффективны, то уровень глюкозы продолжает снижаться. Таким образом, гипогликемия развивается в том случае, если утилизация глюкозы превышает ее поступление [3,9-11].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По некоторым данным [88], частота гипогликемии у пациентов без СД составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год. При этом в 46% случаев причиной НДГ являются тяжелая органная недостаточность (печеночная, почечная или сердечная недостаточность на поздних стадиях заболевания) и сепсис, в 29,7% - прием алкоголя, в 5,4% - онкологические заболевания. Распространенность искусственной гипогликемии составляет до 10,8%, и на прочие причины НДГ приходится 8,1% [88]. Однако эпидемиологические данные напрямую зависят от выборки пациентов в исследовании (многопрофильный стационар, эндокринологическое отделение, отделение реанимации), поэтому нередко противоречат друг другу. Кроме того, часто встречается НДГ сочетанной этиологии.

Заболеваемость инсулиномой составляет примерно 1-4 случая на 1 млн. населения в год [90]. Некоторые авторы отмечают увеличение заболеваемости инсулиномой за последние годы [91].

Распространенность ИАС в общей популяции оценивается в 0,017 случаев на 100 тыс. населения [92]. Однако вследствие того, что заболевание в легкой форме часто не диагностируется, предполагается, что распространенность данной нозологии гораздо выше. В Японии, где ИАС является третьей по распространенности причиной НДГ, зарегистрировано 380 пациентов с данной патологией, в Китае зафиксировано 142 случая, а в Европе и Америке 70 [93]. В РФ, согласно опубликованным данным, болезнь Хирата диагностирована у 6 пациентов [94].

Инсулинорезистентность типа В является крайне редким заболеванием – в литературе в общей сложности описано 115 пациентов, в основном у афроамериканцев [95].

Точная распространенность небетаклеточной опухолевой гипогликемии неизвестна [39,96,97]. Согласно некоторым данным, синдром встречается в 4 раза реже инсулиномы [94].

ППГ как следствие оперативных вмешательств на верхних отделах ЖКТ – достаточно частое состояние. По данным различных источников, распространенность постбариатрических ППГ варьирует от 10% до 75% [28].

Заболеваемость НППГ также неизвестна: диффузная автономия бета-клеток поджелудочной железы (или множественный микроаденоматоз, ранее обозначали как «незидиобластоз») описана у взрослых пациентов в единичных случаях [19-21,27].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Недиабетическая гипогликемическая кома (E15).

Другие нарушения внутренней секреции поджелудочной железы (E16):

E16.0 – Медикаментозная гипогликемия без комы;

E16.1 – Другие формы гипогликемии;

E16.2 – Гипогликемия неуточненная;

E16.9 – Нарушение внутренней секреции поджелудочной железы неуточненное.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Традиционно выделяют гипогликемию, возникающую после еды (реактивную или постпрандиальную) и натощак (тощаковую). В первом случае гипогликемия возникает только в ответ на прием пищи, тогда как во втором требуется голодание не менее 5 ч. Нужно отметить, что это разделение достаточно условное, так как, например, у пациентов с гипогликемией натощак (особенно у лиц с инсулиномой) гипогликемия может проявляться и после еды, а у пациентов после гастростомирования, которые обычно имеют постпрандиальную гипогликемию, могут отмечаться симптомы при голодании (обычно через несколько месяцев и позже после оперативного вмешательства). Кроме того, некоторые состояния, например, искусственная гипогликемия или гипогликемия вследствие приема некоторых медикаментов, не могут быть классифицированы по данному принципу [10,48].

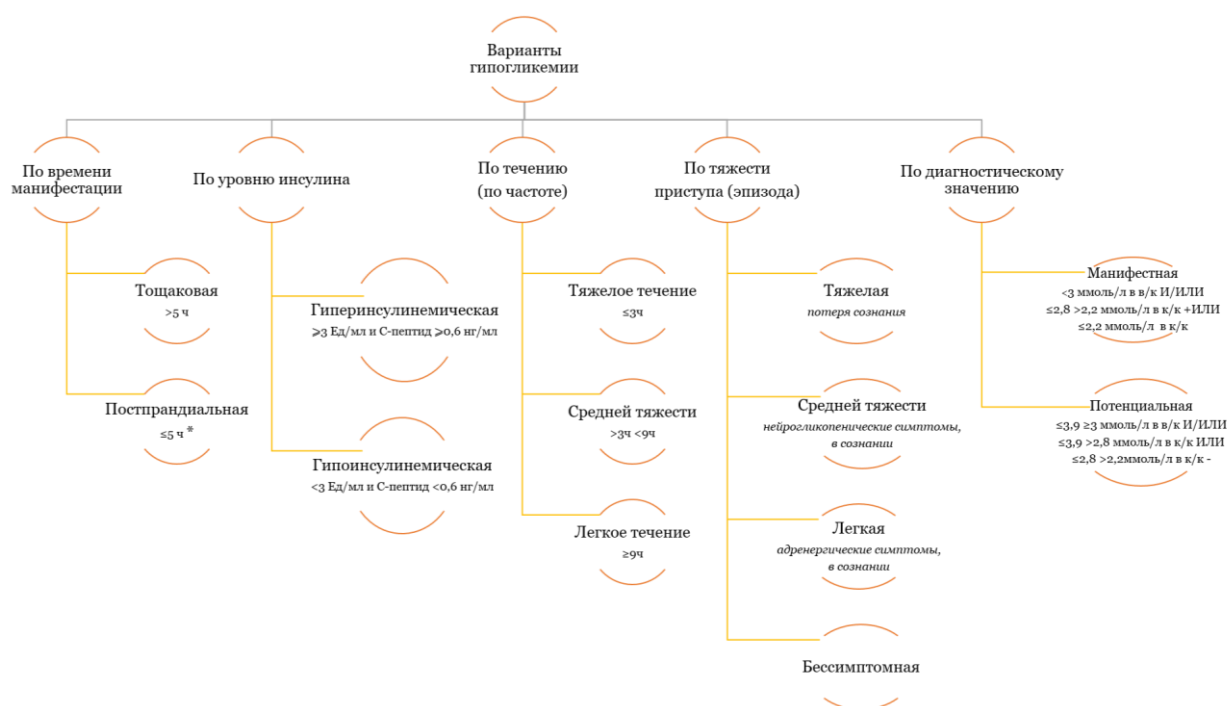
Гипогликемия может возникать как на фоне гиперинсулинемии, так и на фоне сниженной концентрации инсулина (И) крови, что важно для дифференциальной диагностики.

В зависимости от длительности эугликемического периода без приема пищи, которая определяется в ходе пробы с голоданием, течение заболевания у пациентов с тощаковой гипогликемией классифицируется по степени тяжести (по частоте гипогликемий). Различают НДГ (или гипогликемический синдром) легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. Данная классификация имеет важное практическое значение, так как позволяет осуществлять дифференцированный подход к назначению медикаментозного лечения пациентам с НДГ [98].

Эпизод гипогликемии может дифференцироваться по степени тяжести приступа, которая определяется выраженностью ее симптомов. Так, при непродолжительной легкой

гипогликемии обычно нарушаются только общие когнитивные функции, при средней тяжести – отмечают нарушение речевоспроизведения, психические расстройства, потерю ориентации в пространстве, помутнение сознания, тяжелую гипогликемию отличает полная потеря сознания. Эпизод тяжелой гипогликемии или частые эпизоды легкой или средней тяжести, могут вызвать значительное повреждение нейронов головного мозга (рисунок).

Для упрощения обсуждения диагностически значимой гипогликемии было введено определение манифестного ее варианта (снижение уровня глюкозы <3 ммоль/л в венозной крови и/или снижение уровня глюкозы $\leq 2,8$ ммоль/л в капиллярной крови при наличии симптомов нейрогликопении или снижение уровня глюкозы $\leq 2,2$ ммоль/л в капиллярной крови вне зависимости от наличия симптомов нейрогликопении) и потенциального (уровень глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л, но ≥ 3 ммоль/л в венозной крови и/или $\leq 3,9$ ммоль/л, но $> 2,8$ ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов нейрогликопении или $\leq 2,8$ ммоль/л, но $> 2,2$ ммоль/л в капиллярной крови при отсутствии симптомов нейрогликопении).



*условно, +симптомы есть, -симптомов нет, в/к – венозная кровь, к/к – капиллярная кровь

Рисунок. Классификация НДГ.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Различают нейрогликопенические (в результате депривации головного мозга глюкозой) и вегетативные (являются проявлением активации симпатoadреналовой системы) симптомы гипогликемии (таблица 3) [99,100]. Вегетативные симптомы могут быть адренергическими (сердцебиение, тремор, возбуждение, беспокойство) и холинергическими (потливость, чувство голода и парестезии) [99]. Спектр нейрогликопенических симптомов варьирует от выраженной слабости до жизнеугрожающих: поведенческих нарушений, спутанности сознания, судорог и комы [86,99]. Как правило, все симптомы купируются после повышения уровня глюкозы, однако в тяжелых случаях восстановление функционирования головного мозга происходит не сразу или не происходит вовсе [86]. У здоровых лиц симптомы гипогликемии развиваются обычно при уровне глюкозы крови 3 ммоль/л [84]. Однако у пациентов с рецидивирующей гипогликемией гликемический порог, при котором возникают симптомы, смещается в сторону более низких значений [84,101-103]. Кроме того, нейрогликопенические симптомы могут длительно отсутствовать у пациентов с кетогенной (в большинстве случаев гипоинсулинемической³) гипогликемией, в связи с доставкой в головной мозг альтернативных циркулирующих источников энергии [84].

Таблица 3. Симптомы гипогликемии [104].

Вегетативные	Нейрогликопенические
Сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность, потливость, чувство голода, тошнота, парестезии	Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения, нарушения координации, фокальные или генерализованные судороги, поведенческие нарушения, кома

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

Основополагающими для установления диагноза НДГ являются результаты лабораторного обследования. Клинические проявления НДГ неспецифичны, поэтому обычно диагноз подтверждается наличием триады Уиппла [105]: симптомы/признаки гипогликемии, низкая концентрация глюкозы в крови, купирование симптомов/признаков гипогликемии после нормализации уровня глюкозы. Однако, в некоторых ситуациях, как отмечено выше, проявление симптомов/признаков гипогликемии отсутствует вплоть до

³ Вопросы кетогенеза разъяснены ниже.

крайне низких значений глюкозы. В таких случаях основополагающей является именно лабораторная диагностика.

2.1 Жалобы и анамнез

- Инициировать обследование в отношении НДГ рекомендуется для лиц, у которых возникают симптомы/признаки гипогликемии (сердцебиение, тремор, возбуждение, потливость, чувство голода, парестезии, поведенческие нарушения, выраженная слабость, спутанность сознания, судороги и кома), купирующиеся после перорального или парентерального поступления углеводов, и/или зарегистрирован низкий уровень глюкозы капиллярной или венозной крови ($<3,0$ ммоль/л минимум однократно или <4 , но $\geq 3,0$ ммоль/л минимум двукратно) [3,106-108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Тщательный анализ особенностей приступов, уточнение специфических симптомов, времени их возникновения и длительности, провоцирующих или, наоборот, купирующих, факторов играет важную роль в определении диагностического алгоритма.*

Отсутствие симптомов при регистрации гипогликемии может быть подозрительно относительно феномена «псевдогипогликемии», возникающего, в связи с продолжающимся метаболизмом глюкозы форменными элементами крови в пробирке. Такая ситуация может иметь место в случае, если забор крови из вены осуществлен в пробирки, не содержащие ингибитор гликолиза, и, если отделение сыворотки от форменных элементов проведено несвоевременно, особенно в условиях эритроцитоза, лейкоцитоза или тромбоцитоза [3].

- У пациентов с подозрением на НДГ в первую очередь рекомендуется проанализировать анамнез, данные визуального исследования и доступных результатов лабораторно-инструментального обследования, которые могут указывать на причину заболевания [1,32,41,109,110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

В первую очередь требуется проанализировать анамнез (в том числе прием лекарственных препаратов), данные визуального исследования, внимательно

изучить доступные результаты лабораторно-инструментального обследования. В некоторых случаях, на основании анализа этих данных, причина НДГ оказывается более чем очевидна (например, перенесенная операция на верхних отделах ЖКТ или алкогольное отравление) (таблица 1).

2.2 Физикальное обследование

У пациентов с НДГ часто отмечается избыточный вес, вплоть до морбидного ожирения. Кроме того, могут быть выявлены когнитивные нарушения и прочие признаки энцефалопатии, особенно при длительном течении заболевания [104]. Также, при физикальном обследовании могут определяться симптомы гипогликемии (см. таблицу 3).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на НДГ (вне ургентной ситуации) рекомендовано проведение первичного лабораторного обследования после ночного голодания в течение комфортного для пациента времени, включая: исследование уровня глюкозы, И, С-пептида, общего белка, креатинина, общего кортизола, адренокортикотропного гормона, ИФР-I в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, определение содержания АТ к И в крови [1,19,111-124].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Первичное лабораторное обследование проводится с несколькими целями. Во-первых, в некоторых случаях удастся зафиксировать сразу манифестную гипогликемию [51,111-113] и, на основании уровней И и С-пептида в крови, определить ее вариант (гипер- или гипоинсулинемический (таблица 4)) [1], во-вторых, на основании первичного обследования можно определить текущее состояние пациента и срочность госпитализации, а иногда и установить предварительный диагноз (почечная, печеночная недостаточность и НН, ИАС, ИФР-ома).

Важно отметить, что первичная диагностическая концепция должна подкрепляться подтверждающими тестами. Исключением может являться только регистрация манифестной гиперинсулинемической гипогликемии без повышения уровня АТ к И в крови. В таких случаях для поиска инсулиномы сразу инициируется визуализирующая диагностика (подробный алгоритм представлен далее). При повышении уровня АТ к И в крови на начальном этапе важно

исключить гемобластоз, проводятся дополнительные исследования: исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации [47,121]. Важно отметить, что последовательность обследования пациентов с повышением АТ к И не является жестко регламентированной, в некоторых случаях первично возможно выполнение визуализирующей диагностики инсулин-продуцирующей опухоли методами 1-го ряда (см. далее).

При ИАС в 31% случаев имеет место тощаковая гипогликемия, а в 24% - как постпрандиальная, так и тощаковая [117]. Таким образом, отсутствие постпрандиальной гипогликемии не исключает диагноз ИАС [118], в связи с чем, требуется проведение пробы с голоданием. Несмотря на специфические лабораторные признаки болезни Хирата, в том числе генетические (ассоциация с гаплотипом HLA-DR4), у пациентов с ИАС данное заболевание может быть установлено только после исключения гемобластоза. Важно отметить, что повышение АТ к И также может быть обнаружено и у здоровых людей (до 2% [31]) или даже у пациентов с инсулиномой [115].

Аспекты диагностики органной недостаточности, в том числе надпочечниковой, изложены в соответствующих методических руководствах. Следует учесть, что низкий уровень кортизола крови во время эпизода гипогликемии (и даже в ходе пробы с инсулиновой гипогликемией) не является достаточным основанием для диагностики НН у пациентов с рецидивирующей гипогликемией, т.к. гликемический порог, стимулирующий секрецию кортизола, у них значительно смещается в сторону более низких значений [103].

Таблица 4. Интерпретация результатов лабораторного обследования при завершении пробы с голоданием или при манифестной гипогликемии [1] (модифицировано авторами).

Диагностическая интерпретация	Симптомы и/или признаки	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕд/мл	C-пептид, нг/мл	Проинсулин, пмоль/л	β -гидроксibuтират, ммоль/л	Прирост гликемии после однократного в/в медленного введения 1 мг #глюкагона**, ммоль/л	Циркулирующие субстанции производных сульфонилмочевины/ #репаглинида**	Антитела к инсулину
Норма	Нет	≥ 3	< 3 ИЛИ $\leq N$	$< 0,6$ ИЛИ $\leq N$	< 5 ИЛИ $\leq N$	$> 2,7$	$< 1,4$	Нет	- (редко +)
Введение препаратов инсулина (#человеческого генно-инженерного** (растворимого, изофан, двухфазного), для препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью – уточнение в тексте)	Да/Нет	< 3	$>> 3$	$< 0,6$	< 5	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Нет	- (+)
Инсулинома, неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия	Да/Нет	< 3	≥ 3	$\geq 0,6$	≥ 5	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Нет	- (редко +)
Прием производных сульфонилмочевины/ #репаглинида**	Да/Нет	< 3	≥ 3	$\geq 0,6$	≥ 5	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Да	- (редко +)
Инсулиновый аутоиммунный синдром	Да/Нет	< 3	$>> 3$	$\geq 0,6$	> 5	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Нет	+++
Опухоли, продуцирующие	Да/Нет	< 3	< 3	$< 0,6$	< 5	$\leq 2,7$	$\geq 1,4$	Нет	- (редко+)

<i>инсулиноподобный ростовой фактор</i>									
<i>Надпочечниковая недостаточность, некоторые наследственные нарушения метаболизма глюкозы, тяжелая органная недостаточность и пр.</i>	<i>Да/Нет</i>	<i><3</i>	<i><3</i>	<i><0,6</i>	<i><5</i>	<i>>2,7</i>	<i><1,4</i>	<i>Нет</i>	<i>- (редко +)</i>

- В случае отсутствия у пациентов с подозрением на НДГ констатации манифестной гипогликемии или для уточнения ее причины, а также при любых сомнительных случаях, рекомендуется проведение пробы с голоданием в условиях стационара (таблица 5) [1,3,10,11,51,111-113,116,125-137].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Проба с голоданием, продолжительность которой может достигать 72 часов, позволяет воссоздать условия, которые могут привести к гипогликемии [3,10,11]. Необходимо отметить, что у подавляющего большинства пациентов с инсулиновой гипогликемией развивается в первые часы голодания [93,1078,109]: 65–85% в течение 24 часов [125,127,128] и 90–94% [125] в течение 48 часов; однако у некоторых лиц с инсулиновой гипогликемией может развиться только на 3-й день голодания [116,129-131]. Тест с голоданием является «золотым стандартом» диагностики гипогликемии у лиц, не страдающих СД. Этот тест направлен на исследование целостности всех биологических систем, участвующих в адаптации организма к интенсивному и продолжительному ограничению питания. Проба, с одной стороны, помогает продемонстрировать гипогликемию, а с другой стороны, позволяет определить основные патогенетические механизмы [1,10,112,116,125,127,132].*

Голодание должно продолжаться до тех пор, пока не будет зафиксирована манифестная гипогликемия [11,127,128], но не более 72 часов. Известно, что хроническая гипогликемия может протекать бессимптомно, так как чувствительность к низким показателям глюкозы крови, как и у пациентов с СД, снижается [116]. Поэтому показатели глюкометра крайне важны. Особенно опасны тяжелые гипогликемические эпизоды для пациентов с сердечно-сосудистой патологией и для пожилых [1].

Недавние исследования подтверждают целесообразность определения уровня глюкозы в крови (в интерстиции) методом непрерывного мониторинга с помощью портативного устройства в режиме «реального времени», особенно в первые сутки голодания, когда еще может наблюдаться эугликемия [133-135,138]. В таких условиях проба проходит более комфортно как для пациента, так и для контролирующего медицинского персонала, в связи с уменьшением частоты взятия крови из пальца [136]. При тенденции к снижению гликемии (менее 3,9 ммоль/л) целесообразно проводить контроль только с помощью глюкометра, в

связи с увеличением частоты отклонений, по данным системы непрерывного мониторингирования, при низких значениях гликемии. Вместе с тем, желательно не снимать систему для последующего анализа гликемии, при подборе медикаментозного лечения.

Таблица 5. Протокол проведения пробы с голоданием [1,137] (модифицировано авторами).

Выполнить катетеризацию кубитальной или (при необходимости) других периферических вен
Зафиксировать время последнего приема пищи как время начала голодания. Разрешается употребление достаточного количества простой воды
Прекратить прием всех медикаментов, за исключением жизненно необходимых
На протяжении всего периода пробы пациенту желательно оставаться активным
В ходе теста предусматривается исследование уровня глюкозы в крови глюкометром каждые 3 ч. При достижении гликемии $\leq 3,0$ ммоль/л исследование проводится каждые 30-60 минут. Голодание продолжается не более 72 часов или пока не будет зафиксирована манифестная гипогликемия по данным глюкометра: при достижении гликемии $\leq 2,8$ ммоль/л при наличии симптомов нейрогликопении или $\leq 2,2$ ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов нейрогликопении. Для пациентов пожилого возраста, а также с тяжелой сопутствующей патологией ключевые вышеперечисленные показатели капиллярной крови составляют 3,2, 3 и 2,8 ммоль/л, соответственно
При завершении пробы в обязательном порядке проводится взятие крови из периферической вены для лабораторного исследования уровня инсулина, С-пептида, глюкозы в крови; сыворотка сохраняется для дополнительных исследований при необходимости (исследование уровня лекарственных препаратов в крови методом tandemной масс-спектрометрии (субстанции производных сульфонилмочевины, #репаглинида**, препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью) ⁴ , исследование уровня проинсулина в крови в сомнительных случаях, исследование уровня инсулина в крови высокочувствительным набором при подозрении на преднамеренное введение препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью). В качестве диагностического эталона принимаются результаты исследования уровня глюкозы только в венозной крови (сыворотке или плазме)
Далее пациенту внутривенно вводится лекарственный препарат (40% раствор

⁴ исследование уровня лекарственных препаратов в крови методом tandemной масс-спектрометрии (субстанции производных сульфонилмочевины, #репаглинида**, препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью) доступно в единичных центрах, в связи с чем, рекомендуется выполнять при отрицательных результатах методов визуализации инсулиномы 1-го ряда (пациенты маршрутизируются в специализированные стационары) [1,3,9-11,13-18,108,139-141].

*#декстрозы** 40-60 мл), либо при удовлетворительном самочувствии пациент принимает пищу. Контрольное исследование уровня глюкозы в крови глюкометром через 10 минут*

*При необходимости (см. ниже), в конце голодания выполняется взятие капиллярной крови для исследования уровня β -гидроксibuтирата и проводится проба с 1 мг #глюкагона** (внутривенное медленное! введение лекарственного препарата (#глюкагон**) в дозе 1 мг, и взятие крови из периферической вены исходно и через 10, 20, 30 минут для исследования уровня глюкозы). С учётом риска развития гипогликемии в течение 180 минут после введения лекарственного препарата, следует рекомендовать пациенту в этот период принимать углеводсодержащую пищу каждый час, а при необходимости, провести исследование уровня глюкозы в капиллярной крови*

- Во время эпизода манифестной гипогликемии или при завершении пробы с голоданием рекомендуется у пациентов с подозрением на НДГ исследование уровня глюкозы, И, С-пептида в венозной крови. Концентрация глюкозы в крови <3 ммоль/л подтверждает наличие гипогликемии, а $I \geq 3$ Ед/мл и С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл подтверждает гиперинсулинемический вариант гипогликемии [1,3,9-11,107,127,131,142-146].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Полученные результаты исследования уровня И и С-пептида в венозной крови на фоне гипогликемии позволят дифференцировать относительную гиперинсулинемию от гипоинсулинемии (таблица 4).

Ключевой патофизиологической особенностью эндогенного гиперинсулинизма является отсутствие снижения И до очень низких значений при уменьшении концентрации глюкозы до гипогликемических уровней [143]. Так, уровень $I \geq 3$ мкЕд/мл и С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл подтверждает гиперинсулинемический вариант гипогликемии. Из этого следует, что для констатации гиперинсулинемической гипогликемии уровни И и С-пептида необязательно должны быть высокими относительно нормальных эугликемических уровней [3,9-11]. Представленные диагностические критерии характеризуются высокой точностью: 0.91 (0.81–0.96); чувствительность составляет 0.94 (0.73–1.00), а специфичность – 0.89 (0.76–0.96) [142]; и позволяют подтвердить наличие гиперинсулинемической гипогликемии в большинстве случаев. При этом уровень проинсулина, а также соотношение И и глюкозы не имеют обычно дополнительной диагностической ценности [131].

Для получения достоверных результатов исследования уровней глюкозы и И в крови, необходимо категорически избегать гликолиза и гемолиза [144,145]. Чтобы

обойти эту проблему в часы, когда не работает лаборатория, желательно отделить сыворотку от форменных элементов крови (отцентрифугировать кровь) сразу после взятия пробы и разместить в холодильник при температуре приблизительно 8°C [146]. В отличие от исследования уровня И в крови, результаты исследования уровня С-пептида в крови не зависят от гемолиза. Однако, наличие почечной недостаточности может оказать влияние на интерпретацию результатов (почечная элиминация С-пептида) [116].

- В случаях сомнительных результатов пробы с голоданием пациентам с подозрением на НДГ при повторной пробе рекомендуется исследование уровня β -гидроксibuтирата в капиллярной крови и/или проведение пробы с #глюкагоном** при завершении голодания. При этом гиперинсулинемическая гипогликемия подтверждается при уровне β -гидроксibuтирата в капиллярной крови $\leq 2,7$ ммоль/л и приросте уровня глюкозы в крови $\geq 1,4$ ммоль/л после в/в введения 1 мг раствора #глюкагона** [1,57,111,116,128,147-162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В случаях сомнительных результатов пробы с голоданием (например, в редких случаях И может быть <3 Ед/мл, а С-пептид при этом $\geq 0,6$ нг/мл) показатели β -гидроксibuтирата при завершении пробы с голоданием в капиллярной крови $\leq 2,7$ ммоль/л и прирост глюкозы в крови $\geq 1,4$ ммоль/л после однократного в/в медленного введения раствора 1 мг #глюкагона** исключают процессы кетогенеза, которые обычно запускаются в период голодания и подтверждают сохранность запасов гликогена в печени, что говорит об ингибирующем влиянии относительно высокого уровня И или (про-)ИФР-II [128,157-162].

Однако, при коротких промежутках между приемами пищи, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Диагностический порог β -гидроксibuтирата при завершении пробы с голоданием $\leq 2,7$ ммоль/л позволяет диагностировать инсулиному [61]. Однако, отмечено, что у некоторых пациентов с инсулиномой уровень β -гидроксibuтирата в ходе голодания может превышать 2,7 ммоль/л [148-150]. По данным исследования, проведенного в РФ, чувствительность, специфичность и точность определения β -гидроксibuтирата в ходе голодания в диагностике автономной гиперинсулинемии составляет 97,3%,

72,7% и 88,1%, соответственно, а пробы с #глюкагоном** – 94,6% 100%, 96,6%, соответственно [151].

Обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом является альтернативным доступным и недорогостоящим методом обследования пациентов с НДГ [154]. В отличие от исследования уровня β -гидроксибутирата в капиллярной крови, недостатком обнаружения кетоновых тел в моче являются технические трудности сбора образца при завершении пробы, при этом исследования накануне завершения теста могут быть диагностическими.

Как исследование β -гидроксибутирата в капиллярной крови, так и обнаружение кетоновых тел в моче экспресс-методом может применяться каждые 6 часов во время пробы с голоданием с целью оценки комплаентности пациента [116]. Учитывая физиологические особенности запуска кетогенеза при отсутствии поступления глюкозы, наиболее оптимальным временем инициации проведения обоих исследований является 18 ч после начала пробы с голоданием [155].

Также, может возникнуть необходимость в исследовании проинсулина, например, при сомнительных результатах основных показателей И и С-пептида, когда невозможно четко определить вариант НДГ: гипер- или гипоинсулинемический.

У пациента с документированной гипоинсулинемической гипогликемией и отсутствием признаков наличия НН и ИФР-омы, следует исключить преднамеренное введение препаратов группы И с модифицированной аминокислотной последовательностью (артифициальная гипогликемия), которые могут не определяться большинством наборов (что следует уточнить в конкретной лаборатории). В таких случаях необходимо сыворотку на момент гипогликемии проанализировать набором, чувствительным к препаратам группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью (#И лизпро**, #И аспарт**, #И гдулизин**, #И гларгин**, #И детемир**, #И деглудек**) [152,153]. Гипогликемия при преднамеренном введении #человеческого генно-инженерного** И (растворимого, изофан, двухфазного) может быть диагностирована при повышенных показателях И и супрессированном уровне С-пептида в крови на фоне гипогликемии [116]. Важно отметить, что пограничные результаты гормональных анализов крови на фоне гипогликемии всегда требуют настороженности в отношении ее артифициального генеза (например, незначительная гиперинсулинемическая гипогликемия может выявляться при введении препаратов группы И с модифицированной аминокислотной

последовательностью [156]). Кроме того, как при гипо-, так и при гиперинсулинемической гипогликемии всегда необходимо расспрашивать пациента об употреблении каких-либо лекарственных препаратов в течение минимум двух недель до регистрации снижения глюкозы крови, а также ряда продуктов (например, хинин-содержащих).

- Пациентам с подозрением на НДГ с отрицательной пробой с голоданием рекомендовано проведение пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста (пПГТТ, таблица 6) для исключения постпрандиальной гипогликемии [1,35,49,116,153,163,164].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Постпрандиальная гипогликемия у пациентов с отрицательной пробой с 72-часовым голоданием всегда гиперинсулинемическая. Гипоинсулинемическая гипогликемия в ходе пПГТТ подозрительна на преднамеренное введение препаратов группы И с модифицированной аминокислотной последовательностью. При интерпретации данных (таблица 4) следует помнить, что тест может оказаться положительным у 10% здоровых индивидуумов [35].

Таблица 6. Протокол проведения пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста.

Тест проводится после ночного голодания под строгим наблюдением медицинского персонала. Все медикаменты отменяются, за исключением жизненно необходимых препаратов. Пациент записывает и обсуждает с врачом все симптомы, начиная с приема пищи
В ходе теста проводится катетеризация кубитальной или (при необходимости) других периферических вен, взятие крови из периферической вены для исследования уровня глюкозы: исходно, через 120 минут после перорального приема стандартизированного раствора 75 г декстрозы**, и далее каждые 30 минут до достижения 5 часов, если гипогликемия в венозной крови не будет зарегистрирована ранее. Исследование уровней инсулина и С-пептида проводится в образце крови с диагностированной гипогликемией. Сыворотка сохраняется для дополнительных исследований при необходимости (исследование уровня лекарственных препаратов в крови методом tandemной масс-спектрометрии (субстанции производных сульфонилмочевины, #репаглинида**, препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью), исследование уровня проинсулина в крови в сомнительных случаях, исследование уровня инсулина в крови высокочувствительным набором при подозрении на преднамеренное введение препаратов группы инсулинов с модифицированной аминокислотной последовательностью)

*При завершении пробы и удовлетворительном самочувствии пациент принимает пищу. При необходимости внутривенно вводится лекарственный препарат (40% раствор #декстрозы** 40-60 мл). Контрольное исследование уровня глюкозы в крови глюкометром через 10 минут*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Цели визуализирующей диагностики инсулиномы следующие:

- определить локализацию опухоли в пределах ПЖ;*
- измерить расстояние между опухолью и вирсунговым протоком для определения возможности проведения энуклеации;*
- уточнить наличие патологии остальной части ПЖ и определить, является ли опухоль солитарной;*
- уточнить наличие метастазов в лимфатические узлы или отдаленных метастазов.*

Преимущество следует отдавать наименее инвазивным, с меньшей лучевой нагрузкой и более эффективным методам.

При отсутствии сомнений в диагнозе ППГ у пациентов с ИАС и перенесших бариатрическую операцию визуализирующая диагностика инсулиномы не проводится.

- У пациента с документированной гиперинсулинемической гипогликемией на фоне голодания рекомендуется проведение стандартных визуализирующих исследований для поиска инсулиномы: МРТ ОБП и ЗП (с в/в К по показаниям) и УЗИ ОБП (комплексное), а КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К – при отсутствии подтверждения идентичной локализации двумя основными методами 1-го ряда. В сомнительных случаях УЗИ может быть дополнено К или проведено по технологии S-F. Наличие идентичной локализации опухоли должно быть подтверждено минимум двумя методами [1,165-177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

УЗИ ОБП (комплексное) – простой, общедоступный метод визуализации. КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К и МРТ ОБП и ЗП, как показали недавние исследования, имеют практически идентичную эффективность [166-168]. А исследование Zhu L. и соавт. выявило значимые преимущества МРТ ОБП и ЗП без К по сравнению с КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К [169,177]. При этом метод МРТ ОБП и ЗП не обладает лучевой нагрузкой, а потребность в К возникает в редких случаях. Поэтому в первую очередь при документированной гиперинсулинемической

гипогликемии и отсутствии АТ к И целесообразно выполнять МРТ ОБП и ЗП (с в/в К по показаниям) и УЗИ ОБП (комплексное), а КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К – при отсутствии подтверждения двумя методами 1-го ряда. Несмотря на то, что опыт и профессиональная компетенция в отношении визуализирующих методов отличаются в каждом конкретном медучреждении, КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К, МРТ ОБП и ЗП и УЗИ ОБП (комплексное) позволяют выявить большинство инсулином, а также метастазы злокачественной опухоли [14,170-173].

В ряде стран в последние годы получила широкое распространение технология мультимодальной визуализации Fusion («слияние») [174], которая позволяет синхронизировать изображения, полученные при УЗИ ОБП (комплексного) в реальном времени, с данными томографических исследований [175]. Метод позволяет уточнить топический диагноз, особенно в тех случаях, когда необходимо четко определить локализацию опухоли в смежных областях ПЖ, например, в хвосте и теле органа. Применение технологии мультимодальной визуализации Fusion продемонстрировало высокую чувствительность при инсулиноме [176].

- У пациента с документированной гиперинсулинемической гипогликемией на фоне голодания, при отсутствии визуализации или идентичной локализации опухоли по данным стандартных методов (минимум двух), исключении гемобластоза (у пациентов с повышением АТ к И), а также искусственной гипогликемии, рекомендуется продолжить инструментальное обследование с помощью визуализирующих методов 2-го ряда: эндосонография ПБЗ и/или сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ или ПЭТ совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», меченные радиоактивной меткой) в режиме "все тело" [1,3,9-11,13-18,51,108,139-141,171,172,178-202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Отрицательный результат методов визуализации 1-го ряда не исключает наличие опухоли, диаметр которой часто составляет не более 1 см (чувствительность КТ ОБП и ЗП с в/в болюсным К 94,4% [178], а МРТ ОБП и ЗП 92,4% [179]) [153].

При отрицательных результатах визуализирующих исследований 1-го ряда, помимо исключения искусственной гипогликемии, рекомендуется исследование

уровня проинсулина в крови для дифференциальной диагностики инсулиномы с другими причинами гиперинсулинемической НДГ, при этом диагностический порог составляет 5 пмоль/л и более (чувствительность и специфичность 87,1% и 100,0%, соответственно) [201].

Сцинтиграфия с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (пентетреотид) в режиме "все тело" выявляет инсулиному примерно у половины пациентов, в том числе эктопическую [180,181,192,193,195]. Однако лиофилизат для приготовления данного диагностического радиофармацевтического средства, в настоящее время, в РФ не производится [194]. Вместе с тем, успешно применяется #технеция (^{99m}Tc) гидразиноникотинамид-октреотид. Кроме того, после сцинтиграфии в режиме сканирования «всего тела», для более детального изучения выявленных патологических очагов повышенного накопления диагностического радиофармацевтического средства, выполняется ОФЭКТ с рентгеновской КТ (ОФЭКТ, совмещенная с КТ с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», меченные радиоактивной меткой)) интересующей области [187-189].

По некоторым сообщениям, сцинтиграфия [196], а также сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с #технеция (^{99m}Tc) гидразиноникотинамид-октреотидом [197] (сканирование выполняется через 4 часа после однократного в/в введения 500–900 МБк препарата [194,202]) обладают высокой чувствительностью при инсулиноме, в том числе при отрицательных результатах других исследований [196]. При интерпретации этих данных важно учитывать небольшое число пациентов в представленных отчетах; требуется проведение уточняющих исследований. Однако, необходимо отметить, что метод продемонстрировал высокую чувствительность (80-88,4%) в исследованиях на больших когортах различных НЭО [198,199].

Еще одним высокочувствительным (90%) методом, основанным на визуализации рецепторов к соматостатину, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с (^{68}Ga) 1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой (DOTA)–октреотатом (DOTA конъюгат рецепторов соматостатина) [190,191,200]. Таким образом, оба метода, сопоставимые по чувствительности, основаны на накоплении диагностического радиофармацевтического средства в опухолевой ткани, экспрессирующей

рецепторы к соматостатину, поэтому могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

Эндосонография ПБЗ с возможностью тонкоигольной аспирационной биопсии (необходимость в пункции возникает в исключительных случаях, например, при подозрении на нефункционирующую опухоль) является инвазивным методом с обязательным применением анестезиологического пособия. Преимущество данного исследования – высокая чувствительность, достигающая в некоторых центрах более 90% [182-184]. Также, с целью визуализирующей диагностики инсулиномы возможно (в зависимости от доступности в медицинском учреждении) применение УЗИ ПЖ с К. Метод характеризуется высокой чувствительностью (89,2%) и специфичностью (86,5%) [186].

- У пациента с документированной гиперинсулинемической гипогликемией на фоне голодания при отсутствии визуализации или идентичной локализации опухоли методами 1-го и 2-го ряда (минимум двух) рекомендуется продолжить инструментальное обследование с помощью визуализирующих методов 3-го ряда: АСЗК из правой печеночной вены (со стимуляцией препаратом кальция) и/или ПЭТ/КТ всего тела с другими радиотрейсерами, содержащими L-фенилаланин и/или L-тирозин и/или флудезоксиглюкозу [^{18}F] [1,11,19-27,32,35,64-67,203-223].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: АСВЗК часто позволяет определить локализацию инсулиномы, когда результаты визуализирующих методов неоднозначные или отрицательные, и является единственным методом функциональной визуализации при множественных опухолях ПЖ (для уточнения локализации именно инсулин-продуцирующей), а также при НППГ [19-22]. Прирост И в два раза и более при АСЗК [207,208] позволяет определить локализацию инсулиномы с чувствительностью до 93% [203,204,208,209,216-218].

Перспективным и надежным методом диагностики фокальной или диффузной формы гиперсекреции И, в том числе эктопической [211], является ПЭТ/КТ всего тела с применением аналогов глюкагонподобных пептидов-1 (GLP-1) [205,206]. Однако в настоящее время, предлагаются менее эффективные прочие диагностические радиофармацевтические средства, содержащие L-фенилаланин и L-тирозин [212,215,219-223]. При низкодифференцированной инсулиноме

возможно проведение ПЭТ/КТ всего тела с флудезоксиглюкозой [^{18}F] (международное непатентованное название) [213].

При определении очередности проведения визуализирующих методов одного ряда важно учитывать их доступность в медицинском учреждении/регионе проживания.

Визуализирующее исследование с отрицательным результатом при необходимости может быть выполнено повторно в другом медицинском учреждении более высокого экспертного уровня, чем предыдущее.

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с инсулиномой до оперативного лечения рекомендовано определение хромогранина А в крови для оценки эффективности данного маркера в контроле относительно рецидива опухоли в послеоперационном периоде [53,54,214].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В настоящее время лучшего маркера за контролем персистенции инсулиномы, кроме как гиперинсулинемическая гипогликемия, нет. Известно, что хромогранин А повышен в 10-50% случаев, поэтому его следует определять до операции [53,54,214]. В случае повышения хромогранина А в крови до операции, показано регулярное определение данного показателя в крови в послеоперационном периоде помимо исследования уровня глюкозы, И и С-пептида в крови после ночного голодания. Кроме того, исследование Хромогранина А может быть полезно для диагностики других НЭО в рамках МЭН1.

- Всем пациентам с инсулиномой рекомендовано исследование паратиреоидного гормона, ИФР-I и пролактина в крови для выявления первичного гиперпаратиреоза, соматотропиномы и пролактиномы в рамках МЭН1 [54-56,64-67,224-226].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Исследование уровня пролактина и ИФР-I в крови для скрининга МЭН1 обосновано, в связи с тем, что пролактиномы и соматотропиномы преобладают среди аденом гипофиза у пациентов с данным синдромом. Кроме того, увеличение уровня пролактина может указывать на наличие гормонально-неактивной аденомы гипофиза, что может потребовать проведения МРТ

гипофиза. Однако рутинное выполнение данного визуализирующего исследования пациентам с инсулиномой, но без доказанного синдрома МЭН1 нецелесообразно по финансовым соображениям. Про диагностическую эффективность определения ИФР-I в выявлении ИФРомы написано выше.

Также, необходимо отметить, что представленный алгоритм обследования не может рассматриваться для всех пациентов с подозрением на МЭН1, а исключительно для пациентов с инсулиномой.

- У пациентов с НДГ вследствие инсулиномы рекомендовано провести молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *MEN1* в крови для исключения наследственной причины заболевания при наличии следующих критериев (одного и более):
 - семейный анамнез МЭН1;
 - наличие других МЭН1-ассоциированных опухолей;
 - манифестация заболевания до 30 лет;
 - множественная панкреато-дуоденальная НЭО [63,67-77,227-230].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Генетически детерминированная инсулинома имеет ряд особенностей по сравнению со спорадической опухолью, которые необходимо учитывать при выборе стратегии обследования и лечения: в случае множественных опухолей ПЖ в рамках МЭН1 рекомендуется рассмотрение вопроса о проведении АСЗК для дифференцирования инсулин-продуцирующих опухолей [227,228]. Также, требуется полноценное обследование для исключения опухолей других локализаций; при хирургическом лечении необходимо учитывать высокий риск мультифокального поражения (80-90% случаев). Необходимо отметить, что у 10%-30% пациентов с фенотипом МЭН1 не выявляются герминальные мутации *MEN1*. Предполагается, что в данной когорте могут быть обнаружены герминальные мутации *MEN1* в тех участках, которые не исследуются доступными методами генетического тестирования (нетранслируемые, интронные или регуляторные элементы) или соматический мозаицизм (постзиготные мутации *MEN1*). Также, в 5%-10% случаев у таких пациентов могут выявляться герминальные мутации в других генах, отвечающих за развитие МЭН1-подобных состояний – фенокопий синдрома. В связи с чем, при отсутствии мутации в гене *MEN1* у пациентов без генетически подтвержденного

синдрома МЭН1 в семейном анамнезе, требуется исследование мутаций в генах *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET* и *AIP* в крови [229]. Кроме того, инсулинома описана при других наследственных синдромах и заболеваниях, в связи с чем, при подозрении на генетически-детерминированный процесс целесообразно исследование расширенной панели генов: *VHL*, *TSC1*, *TSC2*, *NF1*, *K-Ras*, *p16INK4a*, *MLH1*, *ADCY1*, *CACNA2D2*, *DAXX*, *ATRX*, *PTEN* [230].

- Пациентам с документированной гиперинсулинемической гипогликемией на фоне голодания, при отсутствии визуализации инсулиномы с применением всех возможных методов инструментальной диагностики, а также пациентам с документированной гипоинсулинемической гипогликемией неуточненного генеза рекомендуется рассмотрение вопроса о проведении генетического скрининга наследственно обусловленных заболеваний обмена глюкозы [1,19-27,29-31,34-35,51,55-56,64-83,180-218,224-227].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Целесообразно проведение экзомного секвенирования с последующим анализом таргетных генов. На сегодняшний день известны следующие гены, мутации в которых ассоциированы с наследственно обусловленными нарушениями обмена глюкозы: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *INS*, *INSR*, *FBP1*, *GCK*, *SLC16A1*, *PMM2*, *ALG3*, *PGM1*, *MPI*, *ALDOB*, *AGL*, *ACADM*, *ETFDH*, *CPT1A*, *CPT2*, *ETFA*, *ETFB*, *FLAD1*, *SLC52A1*, *SLC52A2*, *SLC52A3*, *SLC25A32*, *HMGCL*, *GALT*, *GALK1*, *GALE*, *DLD*. По мере появления новых литературных данных, в панель могут включаться и другие гены. При условии проведения полноценного обследования (за исключением генетического исследования с учетом его малодоступности) и отсутствии установленного диагноза, констатируется идиопатическая гипогликемия.

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

- После установления диагноза для всех пациентов с НДГ рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении патогенетической и симптоматической терапии. Всем пациентам с НДГ при назначении симптоматической (медикаментозной)

терапии рекомендуется учитывать степень тяжести течения гипогликемического синдрома, основываясь на результатах пробы с голоданием [1,3,9-11,54,98,165,231-289].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Предотвращение гипогликемии требует патогенетического и симптоматического лечения [3,9-11] (таблица 1). Лекарственные препараты, провоцирующие гипогликемию, должны быть отменены или их доза уменьшена. При НН назначается заместительная терапия. Удаление (или частичная резекция) неостровковых опухолей (ИФРом) при помощи хирургического лечения, проведение радио- или химиотерапии позволит нивелировать гипогликемию или уменьшить их выраженность. При неоперабельной неостровковой опухоли и тяжелой гипогликемии дополнительно назначаются лекарственные препараты: глюкокортикоиды [232] и иногда группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги».

Хирургическое и медикаментозное лечение НЭО ПЖ подробно описано в соответствующих клинических рекомендациях [289]. Хирургическое вмешательство при инсулиноме практически всегда приводит к излечению. Существует несколько методов оперативного лечения инсулином, которые определяются степенью биологической агрессивности и локализацией опухоли. При инсулиноме G1, G2 операцией выбора является энуклеация опухоли лапароскопическим или робот-ассистированным доступами [168,233,234]. В случаях, когда опухоль прилежит к протоку ПЖ (а также при инсулиноме G3) показаны резекционные варианты операций (резекция головки ПЖ, дистальная резекция с сохранением селезенки). Непосредственно перед удалением опухоли проводится УЗИ ПЖ интраоперационное [233]. После успешного оперативного лечения прогноз, как правило, благоприятный [62]. Частота рецидива после оперативного лечения у пациентов без синдрома МЭН1 составляет 7%, и 20% при синдроме МЭН1 [76,77]. Рецидив в течении 4х лет после удаления опухоли почти всегда предполагает нерадикальное выполнение первичной операции [231]. Обязательно выполнение патолого-анатомического исследования операционного материала с применением иммуногистохимических методов с целью подтверждения диагноза и определения степени дифференцировки опухоли (G, GRADE; в соответствии с классификацией Всемирной организации

здравоохранения, 2019г.) [283]. Необходимо отметить, что в редких случаях слабая экспрессия инсулина при иммуногистохимическом исследовании может быть обусловлена быстрой секрецией гормона и уменьшением его содержания в цитоплазме и не исключает инсулиному [284], при этом может выявляться положительная экспрессия проинсулина [287].

Контроль гипогликемии до операции может проводиться с помощью коррекции питания и медикаментозно. Первично пациенту рекомендуется ограничить прием простых углеводов (с высоким гликемическим индексом (ГИ)), но допускается прием в ургентных ситуациях; питание, сбалансированное по калориям, белкам, жирам и углеводам (сложным), не менее 6 раз в день. Данные рекомендации не учитывают индивидуальные особенности конкретного пациента и не могут экстраполироваться на всех пациентов.

Различают симптоматическую и противоопухолевую медикаментозную терапию инсулиномы. Симптоматическое лечение препаратами группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги» (октреотид**, #ланреотид**), в том числе с антипролиферативной целью, может применяться при подготовке к оперативному вмешательству или невозможности его проведения или при нерадикальной операции (например, при метастатической инсулиноме), а также у пациентов с тяжелой НПГ [235]. Показано, что от 24% до 60% инсулином [237-243] экспрессируют соматостатиновые рецепторы подтипа 2 и могут отвечать на лечение. Также, инсулинома часто экспрессирует соматостатиновые рецепторы подтипа 5, что может служить основанием для применения таких препаратов группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», как #пасиреотид** [237,238,244-245]. Однако, #пасиреотид** не зарегистрирован для коррекции гипогликемии, поэтому его назначение «off label» возможно только по решению врачебной комиссии. Лечение октреотидом** представляет собой многократные подкожные (п/к) инъекции препарата короткого действия или введение препарата длительного действия [239,243,247-255]. У 60% пациентов при терапии в краткосрочном периоде (менее 6 месяцев) отмечается полный контроль гликемии, а у остальных пациентов гипогликемии сохраняются, но с меньшей частотой (частичный ответ). Суточная доза препарата короткого действия подбирается индивидуально и варьирует от 50 мкг до 600 мкг, но в исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы. Эффективность лечения определяется исследованием уровня глюкозы крови,

частота контрольного анализа зависит от исходного уровня гликемии, обычно каждый час в течение 6 часов (пациент в этот период не ест) [236]. Инициация терапии должна проводиться в условиях стационара, учитывая сообщения о парадоксальной гипогликемии [254-259] (усугубление течения гипогликемического синдрома на фоне терапии предположительно обусловлено более выраженным ингибированием секреции глюкагона [255]). После подтверждения эффективности препаратов группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги» пациент может быть переведен на октреотид** длительного действия в дозе 20-30 мг или #ланреотид** в дозе 60-120 мг каждые 4 недели, которые вводятся внутримышечно (в/м) [54,254,255,260]. При необходимости, можно уменьшить интервал между инъекциями препаратов группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги» длительного действия до 3 или даже 2 недель [280]. При долгосрочном лечении может потребоваться коррекция дозы. Побочные эффекты (боли в животе, диарея, гипокальциемия, дефицит витамина В12) развиваются редко. Длительное применение октреотида** может приводить к образованию камней в желчном пузыре. Если камни в желчном пузыре выявлены перед началом лечения, вопрос о применении октреотида** решается индивидуально, в зависимости от соотношения потенциального лечебного эффекта препарата и возможных факторов риска, связанных с наличием камней в желчном пузыре [255,260]. Для своевременного выявления прочих побочных эффектов терапии рекомендован мониторинг: общий (клинический) анализ крови, определение активности АСТ и АЛТ в крови, исследование уровня общего билирубина, натрия, калия, общего кальция в крови, скорректированного на альбумин, креатинина в крови через месяц и затем через 3 месяца после инициации терапии; исследование уровня витамина В12 (цианокобаламин), 25-ОН витамина Д, тиреотропного гормона в крови ежегодно [279].

Некоторые специалисты перед назначением препаратов данной группы рекомендуют проведение сцинтиграфии с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», меченные радиоактивной меткой) в режиме "все тело". Так, если препараты группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги» планируется назначать с целью достижения антипролиферативного эффекта, необходимо обязательно доказать экспрессию рецепторов к соматостатину методами визуализации [281]. Однако, по данным French Endocrine Society, результаты

сцинтиграфии плохо коррелируют с ответом на лечение (несоответствие в 50% случаев) и не должны приниматься во внимание при отборе пациентов [236]. Таким образом, необходимы дополнительные научные исследования для уточнения наличия корреляций между визуализацией соответствующих рецепторов и эффективностью терапии препаратами группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги». В клинической практике, в настоящее время, требуется разработка индивидуальной стратегии по отношению к каждому пациенту.

В краткосрочный период возможно назначение глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды (#преднизолон**, #дексаметазон**) назначаются перорально при неэффективности вышеперечисленных методов лечения. Результаты применения данной группы препаратов неоднозначны [267]: их быстрое действие позволяет контролировать симптомы гипогликемии; однако побочные эффекты (включая иммуносупрессию и повышенный риск развития сепсиса) требуют поиска альтернативных методов [54,268]. Дозы #преднизолон** подбираются индивидуально, начиная с минимальных (желательно не более 10 мг в сутки, в течение не более 3х недель) [280]. Назначение #дексаметазона** возможно в эквивалентных дозах. Для поддержания нормогликемии у пациентов с инсулиномой, а также в некоторых случаях НПП и ППГ, большинство экспертов рекомендуют препарат V03AH01 (согласно классификации АТХ [288]) [1].

Патогенетическое назначение глюкокортикоидов возможно в тяжелых случаях ИАС. Однако аутоиммунные гипогликемии в большинстве случаев могут купироваться после коррекции питания и/или отмены провоцирующих препаратов, а также после лечения гемобластоза.

Противоопухолевую медикаментозную терапию инсулиномы назначают врачи-онкологи. При низкодифференцированных инсулиномах, вызывающих тяжелую гипогликемию, могут применяться ингибиторы протеинкиназы, такие как #эверолимус** [236,261,269-272]. Назначение данного препарата обосновано, в связи с противоопухолевым и метаболическим эффектом [261,269,271-276]. Для симптоматического контроля гликемии при доброкачественной неоперабельной инсулиноме, с учётом высокой токсичности, #эверолимус** назначается только при неэффективности или непереносимости предыдущих лекарственных средств. Следует также учитывать, что длительная терапия глюкокортикоидами является противопоказанием к назначению #эверолимуса**, по данным

исследования RADIANT [54,268]. Для контроля симптомов, также может назначаться #интерферон альфа-2b** по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю п/к, постоянно длительно [279,289].

У пациентов с НПГ или после бариатрических операций некоторые специалисты рекомендуют ингибиторы альфа-глюкозидазы, особенно в сочетании с диетотерапией. Однако, прием данных препаратов сопряжен с риском гипогликемии, которую зачастую сложно скорректировать пероральными углеводами, в таких случаях возможно только парентеральное назначение либо раствора глюкагона** 1 мг п/к (в/м), либо 40% раствора #декстрозы** 40-60 мл в/в. При ППГ также возможно назначение октреотида** и других препаратов группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги». В тяжелых случаях пациентам, которые не отвечают на диетотерапию или медикаментозное лечение, может быть предложена частичная или субтотальная панкреатэктомия, а постбариатрическим пациентам - реконструктивные операции [279].

При идиопатической НДГ пациенту рекомендуется коррекция питания, ведение дневника питания и приема медикаментов.

Назначение симптоматической (медикаментозной) терапии должно основываться на степени тяжести течения заболевания. При НДГ легкого течения медикаментозное лечение не назначают; пациенту рекомендуют питание 6 раз в день с обязательным включением в рацион сложных углеводов. При НДГ среднетяжелого течения медикаментозное лечение назначают при наличии дополнительных факторов, увеличивающих риск развития гипогликемической комы (нарушении распознавания гипогликемий; наличии тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе тех, течение которых может осложниться вследствие частых эпизодов снижения уровня глюкозы крови; невозможности коррекции питания). При НДГ тяжелого течения медикаментозное лечение назначают в обязательном порядке [99].

В ургентных ситуациях возможно п/к или в/м введение раствора глюкагона** в дозе 1 мг. Препарат следует держать пациенту всегда при себе, а доверенные лица должны знать место его хранения. Необходимо помнить об отсутствии эффекта от введения раствора глюкагона** при гиперкетонемии (в основном при гипoinsулинемии) и алкогольной интоксикации. В ургентных ситуациях также возможно в/в введение 40% раствора #декстрозы** 40-60 мл или прием до 10

таблеток декстрозы^{**}. Кроме того, в случаях тяжелой гипогликемии может потребоваться непрерывное в/в введение лекарственного препарата (раствора декстрозы^{**}) через инфузомат (обычно на краткосрочный период, например, перед оперативным вмешательством) [277,278]. Возможно применение следующих режимов инфузионной терапии: непрерывное в/в введение лекарственного препарата (раствор #декстрозы^{**} 20%) со скоростью 300-400 мл/ч в течение 15 минут или непрерывное в/в введение лекарственного препарата (раствор #декстрозы^{**} 10%) со скоростью 600-800 мл/ч в течение 15 минут. Далее рекомендовано исследование уровня глюкозы в крови – при показателе менее 4 ммоль/л необходимо повторное непрерывное в/в введение лекарственного препарата в том же объеме. После достижения уровня глюкозы в крови ≥ 4 ммоль/л, в зависимости от состояния пациента, рекомендовано продолжить непрерывное в/в введение лекарственного препарата (раствор #декстрозы^{**} 10%) со скоростью 100 мл/ч до стабилизации состояния или прием сложных углеводов (особенно в случае терапии глюкагоном^{**} для восстановления запасов гликогена в печени). Рекомендовано продолжить регулярное исследование уровня глюкозы в капиллярной крови в течение 24-48 часов [285].

Также, следует обучить доверенных лиц (близких или членов семьи пациента) технике исследования уровня глюкозы в крови глюкометром, распознаванию симптомов гипогликемии и принципам ее купирования [54,260].

Эффективность профилактики гипогликемий желательно регулярно оценивать с помощью исследования уровня глюкозы в крови (в интерстиции при помощи портативного устройства) методом непрерывного мониторингирования [236,262-265]. В педиатрической практике экспертами рекомендуется нижняя граница целевого уровня гликемии более 3,5 ммоль/л [282]. Однако, учитывая более низкие концентрации глюкозы в крови у детей в норме [1], а также нижнюю границу референсного интервала уровня глюкозы (3,9 ммоль/л), утвержденную Всемирной Организации Здравоохранения [286], целесообразно использовать именно этот критерий в качестве целевого, особенно у пожилых пациентов. Гликемия у пациентов с НДГ на фоне лечения не должна превышать референсных значений. 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 может

*быть рассмотрен вопрос о госпитализации с целью в/в введения раствора декстрозы**.*

Всем пациентам с НДГ рекомендуется иметь идентификационную карточку (браслет идентификационный для пациента) с минимальной информацией о заболевании и лечении, в том числе ургентном, а также с телефоном доверенного лица.

*Принципы обезболивающей терапии у пациентов с НДГ не отличаются от лиц общей популяции. Анестезиологическое пособие при оперативном лечении инсулиномы должно включать препараты, предпочтительно назначение пропофола**, который не оказывает влияния на секрецию И и метаболизм глюкозы [266].*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Не предусмотрено.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики⁵

- *Всем пациентам с ранее диагностированной НДГ вследствие инсулиномы после оперативного лечения рекомендовано динамическое наблюдение с учетом степени дифференцировки опухоли и исходов хирургического вмешательства для своевременной диагностики прогрессии заболевания/рецидива НДГ или других нарушений углеводного обмена [54,92,290,291].*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *алгоритм наблюдения пациентов с инсулиномой после оперативного лечения представлен в таблице 7.*

⁵ Подробно рассмотрены в клинических рекомендациях по НЭО [289].

Таблица 7. Алгоритм наблюдения пациентов с инсулиномой после оперативного лечения (модифицировано авторами) [54,290,291].

	Солитарная, G1-G2, полностью резецирована	Локализованная или метастатическая, G1-G2, полностью не резецирована	G3 полностью резецирована/не резецирована
Определение хромогранина А в крови	В случае повышения до операции: через 3-6 месяцев	В случае повышения до операции: через 3-6 месяцев	В случае повышения до операции: через 3 месяца
Исследование уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после ночного голодания	Через 3-6 месяцев, далее 1 раз в год	1 раз в 3-6 месяцев	1 раз в 3 месяца
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием (предпочтительнее) / магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства / ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	-	1 раз в 3-6 месяцев	1 раз в 2-3 месяца
Сцинтиграфия с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», меченные радиоактивной меткой) в режиме "все тело" / позитронная эмиссионная томография	-	1 раз в год при положительном результате до операции	1 раз в 1-2 года при положительном результате до операции

совмещенная с компьютерной томографией с радиофармацевтическими препаратами для диагностики новообразований (группы АТХ-классификации «соматостатин и аналоги», меченные радиоактивной меткой)			
Позитронная эмиссионная томография всего тела совмещенная с компьютерной томографией всего тела с флудезоксиглюкозой [¹⁸ F] (вместо визуализации рецепторов к соматостатину)	-	-	1 раз в 1-2 года при положительном результате до операции
Проведение перорального глюкозотолерантного теста	Через 3-6 месяцев однократно	-	Через 3-6 месяцев однократно (если полностью резецирована)
Дополнительно	При развитии симптомов гипогликемии – проба с голоданием; при подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии – проведение визуализирующих исследований	При подозрении на прогрессию – проведение визуализирующих исследований	При подозрении на прогрессию – проведение других визуализирующих исследований

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. От 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (форма – экстренная, условия – стационарно):

- 1) гипогликемическая кома;
- 2) подозрение на гипогликемическую кому;
- 3) тяжелая гипогликемия, рефрактерная к в/в введению раствора декстрозы**.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (форма – плановая, условия – стационарно):

- 1) проведение пробы с голоданием;
- 2) проведение АСЗК;
- 3) оперативное лечение инсулиномы;
- 4) назначение лекарственных препаратов и контроль эффективности лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) стойкое улучшение состояния (удовлетворительное общее самочувствие) и нормальные показатели гликемии, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях;
- 2) завершение обследования, которое являлось целью госпитализации при условии соблюдения п.1 показаний к выписке пациента;
- 3) при необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения;
- 4) грубое нарушение госпитального режима;
- 5) по письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Описаны случаи тощачовой гипогликемии с адекватно супрессированным С-пептидом и неадекватно повышенным уровнем И и АТ к рецептору И – синдром инсулинорезистентности тип В [95]. Механизм гипогликемии, как предполагается, может быть связан как со стимуляцией, так и с блокированием антителами рецепторов к И. Описаны пациенты афроамериканского происхождения, женского пола, часто с сопутствующей тяжелой аутоиммунной патологией (системная красная волчанка, склеродермия, первичный билиарный цирроз и т. д.) [291]. Недавно проведенная работа с

исследованием 104 пациентов с подозрением на НДГ в выборке российской популяции данный синдром не выявила ни в одном случае [293]. Более того, носительство АТ к рецептору И выявлено у 11% здоровых индивидуумов [165]. Поэтому рутинное исследование данного показателя не рекомендовано [117].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен анализ анамнеза, данных визуального исследования и доступных результатов лабораторно-инструментального обследования у пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию	Да/нет
2.	Проведено (вне ургентной ситуации) первичное лабораторное обследование (включающее исследование уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, общего белка, креатинина, общего кортизола, адренокортикотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора I в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, определение содержания антител к инсулину в крови) у пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию	Да/нет
3.	Проведена проба с голоданием тем пациентам, у которых после первичного лабораторного обследования не подтверждена манифестная недиабетическая гипогликемия или подтверждена манифестная недиабетическая гипогликемия, но не уточнена причина гипогликемического расстройства, а также при любых сомнительных случаях	Да/нет
4.	Выполнено исследование уровня глюкозы, инсулина, С-пептида в венозной крови у пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию при завершении пробы с голоданием или во время эпизода манифестной гипогликемии	Да/нет
5.	Выполнен пролонгированный пероральный пероральный глюкозотолерантный тест у пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию с отрицательной пробой с голоданием	Да/нет
6.	Выполнены стандартные визуализирующие исследования для поиска инсулиномы (магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), при отсутствии подтверждения идентичной локализации двумя основными методами 1-го ряда— компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием) у пациента с документированной гиперинсулинемической гипогликемией на фоне голодания	Да/нет
7.	Проведено определение хромогранина А в крови пациенту с инсулиномой до оперативного лечения	Да/нет
8.	Пациенту с инсулиномой проведено исследование уровня паратиреоидного гормона, инсулиноподобного ростового фактора I и пролактина в крови	Да/нет
9.	Проведена оценка необходимости назначения патогенетической и	Да/нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
	симптоматической терапии пациентам с недиабетической гипогликемией	

Список литературы

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-728.
2. Murad MH, Coto Yglesias F, Wang AT, Mullan RJ, Elamin M, Sheidaee N, Erwin PJ, Montori VM. Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:741–745.
3. Cryer P. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 11th ed. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.; 2008;1503–1533.
4. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *N Engl J Med.* 1986;315:1245–1250.
5. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol.* 1985;17:421–430.
6. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555–577.
7. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, Dresser L, Low DE, Mamdani MM. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med.* 2006;354:1352–1361.
8. Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthc Risk Manag.* 1998;18:16–27.
9. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:753–766.
10. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332:1144–1152.
11. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:501–517.
12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27:553–591.
13. Marks V, Teale JD. Hypoglycemia: factitious and felonious. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:579–601.

14. Bates DW. Unexpected hypoglycemia in a critically ill patient. *Ann Intern Med* 2002;137:110–116.
15. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann Intern Med*. 1988;108:252–257.
16. Jordan RM, Kammer H, Riddle MR. Sulfonylurea-induced factitious hypoglycemia. A growing problem. *Arch Intern Med*. 1977;137:390–393.
17. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, Blix PM, Goldman J, Horwitz DL, Tager H, Jaspan JB, Stjernholm MR, Olefsky JM. Factitious hypoglycemia. Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies. *N Engl J Med*. 1977;297(19):1029–32.
18. Service FJ, Palumbo PJ Factitial hypoglycemia. Three cases diagnosed on the basis of insulin antibodies. *Arch Intern Med*. 1974;134:336–340.
19. Starke A, Saddig C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome. *World J Surg*. 2006;30:670–679.
20. Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Lloyd RV, Natt N, van Heerden JA, Grant CS. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: an update in 10 surgically treated patients. *Surgery*. 2000;128:937–944; discussion, 944–945.
21. Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, Lin HD, Burcus N, Pittenger G, Vinik A. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):566–78.
22. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, Lorenz E, Terzic A, Lloyd RV. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1582–1589.
23. Kloppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol*. 2008;39:3–8.
24. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Niederle B. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:488–492.

25. Witteles RM, Straus IF, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg*. 2001;136:656–663.
26. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, Kruse ML, Fottner C, Knoefel WT, Monig H, Heitz PU, Kloppel G. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):524–33.
27. Rayman G, Santo M, Salomon F, Almog S, Paradinas FJ, Pinkhas J, Reynolds KW, Wise PH. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to chlorpropamide-induced nesidioblastosis. *J Clin Pathol*. 1984;37:651–654.
28. Юкина М.Ю., Чернова М.О., Трошина Е.А., Евдошенко В.В., Платонова Н.М. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1). *Альманах клинической медицины*. 2021;49.
29. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353:249–254.
30. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, Hanto DW, Callery M, Arky R, Nose V, Bonner-Weir S, Goldfine AB. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancre. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236–40.
31. Goldfine AB, Mun E, Patti ME. Hyperinsulinemic hypoglycemia following gastric bypass surgery for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006;13:419–424.
32. Belligoli A, Sanna M, Serra R, Fabris R, Pra' CD, Conci S, Fioretto P, Prevedello L, Foletto M, Vettor R, Busetto L. Incidence and Predictors of Hypoglycemia 1 Year After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017;27(12):3179–3186.
33. Vella A, Thompson GB, Grant CS, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal surgery. Program and Abstracts, The Endocrine Society's 89th Annual Meeting, p. 697 (Abstract P4–P121).
34. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4678–85.

35. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia—primary problem or red herring *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4563-4565.
36. Miraki-Moud F, Grossman AB, Besser M, Monson JP, Camacho-Hubner C. A rapid method for analyzing serum pro-insulin-like growth factor-II in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3819–3823.
37. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R147-57.
38. Yu J, Liang X, Chen Y, Huang F, Fan W, Xue J, Li C. Hepatocellular carcinoma with worsened hypoglycemia after transarterial chemoembolization: a case report and systematic review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(12):3167-3173.
39. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:713-722.
40. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, Morita J, Kurimoto M, Okubo Y, Takano K. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16:211–216.
41. Daughaday WH. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1616.
42. Tsai C-Y, Chou S-C, Liu H-T, Lin J-D, Lin Y-C. Persistent hypoglycemia as an early, atypical presentation of hepatocellular carcinoma: A case report and systematic review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(4):1810-1814.
43. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, Wakasugi H, Takahashi I, Sakani H, Tanaka M, Kawano H, Kanesaka T. Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. *J Japan Diab Soc.* 1970;13:312–320.
44. Basu A, Service FJ, Yu L, Heser D, Ferries LM, Eisenbarth G. Insulin autoimmunity and hypoglycemia in seven white patients. *Endocr Pract.* 2005;11:97–103.
45. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsalabouri S, Vinceti M, Cappellani D, Ijzerman R, Van Loveren H, Titz A, Maciuk A. Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid (thioctic acid) and the risk of insulin autoimmune syndrome. *EFSA Journal* 2021;19(6):6577.
46. Patel M, Shah R, Ramteke-Jadhav S, Patil V, Patel SK, Lila A, Shah N, Bandgar T. Management of Insulin Autoimmune Hypoglycaemia: Single-centre experience from

- Western India with systematic review of world literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):409-420.
47. Соловьев М.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Гипогликемический синдром у пациентов с моноклональными гаммапатиями. *Проблемы эндокринологии*. 2019;6(65):474-480.
 48. Service FJ. Endocrine causes of postprandial hypoglycemia. In: Andreani D, Marks V, Lefebvre PJ, eds. *Serono Symposia*. New York: Raven Press. 1987;45–54.
 49. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznek RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4733–4736.
 50. Power L. A glucose-responsive insulinoma. *JAMA*. 1969;207:893–896.
 51. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, Castillo CF-d. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg*. 2008;247(1):165-72.
 52. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, Camacho CP, Lourenço Jr DM, Rocha MS, Bacchella T, Jureidini R, Machado MCC, Almeida MQ, Pereira MAA. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology*. 2018;18(3):298-303.
 53. Begu-Le Corroller A, Valero R, Moutardier V, Henry JF, Le Treut YP, Gueydan M, et al. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: a retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab*. 2008;34(4 Pt 1):343–8.
 54. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Niederle B, Nieveen van Dijkum E, O'Toole D, Pascher A, Reed N, Sundin A, Vullierme MP, Antibes Consensus Conference Participants, Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. 2017;105(3):310-319.
 55. Perren A, Wiesli P, Schmid S, Montani M, Schmitt A, Schmid C, et al. Pancreatic endocrine tumors are a rare manifestation of the neurofibromatosis type 1 phenotype: molecular analysis of a malignant insulinoma in a NF-1 patient. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(8):1047-51.
 56. Hasani-Ranjbar S, Amoli MM, Ebrahim-Habibi A, Gozashti MH, Khalili N, Sayyahpour FA, et al. A new frameshift MEN1 gene mutation associated with familial malignant insulinomas. *Fam Cancer*. 2011;10(2):343–8.

57. Queiroz Almeida M, Machado MC, Correa-Giannella ML, Giannella-Neto D, Albergaria Pereira MA. Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia: diagnostic strategies, predictive features of malignancy and long-term survival. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(8):679–87.
58. Starke A, Saddig C, Mansfeld L, Koester R, Tschahargane C, Czygan P, et al. Malignant metastatic insulinoma-postoperative treatment and follow-up. *World J Surg.* 2005;29(6):789–93.
59. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(7):711–9.
60. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, Cong L, Dai MH, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2010;103(2):169–74.
61. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res.* 1998;17(4):379–88.
62. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069–73.
63. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630.
64. Davì MV, Boninsegna L, Dalle Carbonare L, Toiari M, Capelli P, Scarpa A, et al. Presentation and outcome of pancreaticoduodenal endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Neuroendocrinology.* 2011;94:58–65.
65. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Luzi E, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare dis.* 2006;1:38.
66. Libé R, Chanson P. Endocrine tumours of the pancreas (EPTs) in multiple endocrine neoplasia (MEN1): up-date on prognostic factors, diagnostic procedures and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2007;68(Suppl. 1):1–8.
67. Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie É, Pattou F, French Endocrine Society. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):200-2.

68. Comninou AN, Yang L, Abbara A, et al. Frequent falls and confusion: recurrent hypoglycemia in a patient with tuberous sclerosis complex. *Clin Case Rep*. 2018;6(5):904–909.
69. Boubaddi NE, Imbert Y, Tissot B, Chapus JJ, Dupont E, Gallouin D, Masson B, Mascarel AD. Secreting insulinoma and Bourneville's tuberous sclerosis. *Case Reports Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(4):343.
70. Saredo AT, Flores A, Giaccaglia S, Parias R, Jorro F, Dadvison B, Gonzalez J, Bastianello M, Korman L, Bielsky L, Sol B, Bujan MM, Burdet S, Sandra T. Association of Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and Insulinoma in a Pediatric Patient. *ESPE Abstracts*. 2019;92:P1-240.
71. Gutman A, Leffkowitz M. Tuberous Sclerosis Associated with Spontaneous Hypoglycaemia. *Br Med J*. 1959;2(5159):1065–1068.
72. Kang MY, Yeoh J, Pondicherry A, et al. Insulinoma and Tuberous Sclerosis: A Possible Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) Pathway Abnormality? *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1:1120-1123.
73. Eledrisi MS, Stuart CA, Alshanti M. Insulinoma in a patient with tuberous sclerosis: is there an association? *Endocr Pract*. 2002;8(2):109-12.
74. Kim H, Kerr A, Morehouse H. The association between tuberous sclerosis and insulinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(7):1543-4.
75. Davoren PM, Epstein MT. Insulinoma complicating tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1209.
76. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol*. 2008;7:657–65.
77. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg*. 2006;93:264–75.
78. Chandran S, Yap F, Hussain K. Genetic Disorders Leading to Hypoglycaemia. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013;4:192.
79. Douillard C, Jannin A, Vantyghem M-C. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):110-117.
80. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2018;4:66-73.

81. Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau J-L, Saudubray J-M, Vantyghem M-C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:26.
82. Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, Pedersen O, Beck-Nielsen H. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes.* 2004;53:1592–1598.
83. Meissner T, Friedmann B, Okun JG, Schwab MA, Otonkoski T, Bauer T, Bartsch P, Mayatepek E. Massive insulin secretion in response to anaerobic exercise in exercise-induced hyperinsulinism. *Horm Metab Res.* 2005;37:690–694.
84. Cryer P. The prevention and correction of hypoglycemia. In: Jefferson L, Cherrington A, Goodman H, eds. *Handbook of physiology; Section 7, the endocrine system. Volume II. The endocrine pancreas and regulation of metabolism.* New York: Oxford Universit. 2001.
85. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:2272–2279.
86. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007;117:868–870.
87. Heller SR, Cryer PE. Hypoinsulinemia is not critical to glucose recovery from hypoglycemia in humans. *Am J Physiol.* 1991;261:E41—E48.
88. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384.
89. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=97279
90. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2021 Jan-.
91. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Kiviniemi U, Vornanen M, Sand J, Laukkarinen J, Tiikkainen M, Schalin-Jäntti C, Arola J, Sirén J, Piironen A, Soinio M, Nuutila P, Söderström M, Hämäläinen H, Moilanen L, Laaksonen D, Pirinen E, Sundelin F, Ebeling T, Salmela P, Mäkinen MJ, Jaatinen P. Characteristics and Outcomes of 79 Patients with an Insulinoma: A Nationwide Retrospective Study in Finland. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:2059481.
92. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:963-978.

93. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная гипогликемия. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых. Под редакцией И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 264с.: ил.
94. Yukina M, Nuralieva N, Troshina E, Vasilyev E. HLA Typing in Autoimmune Hypoglycemia Diagnosis. The abstract book of the 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism. 2020;366 (P-119).
95. Martins LM, Fernandes VO, de Carvalho DMM, Gadelha DD, de Queiroz PC, Junior RMM. Type B insulin resistance syndrome: a systematic review. Arch Endocrinol Metab. 2020;64(4):337-348.
96. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. Endocr Rev. 2013;34:798–826.
97. Groot JWB De, Rikhof B, Doorn J Van, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia : a review of the literature including two new cases. Endocrine-Related Cancer. 2007;14:979-993.
98. Способ выбора тактики медикаментозного лечения недиабетической гипогликемии (НДГ). Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф. Патент на изобретение RU 2732687 C1, 21.09.2020. Заявка №2019145352/14 от 31.12.2019
99. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. Diabetes. 1993;42:1791–1798.
100. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E32–E41.
101. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. Diabetes. 1988;37:901–907.
102. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med. 1988;318:1487–1492.
103. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, Gerich J, Bolli G. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. N Engl J Med. 1993;329:834–839.

104. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). Проблемы эндокринологии. 2017;63(4):245-256.
105. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir.* 1938;3:237–276.
106. Jacobs M A, B Salobir, C Popp-Snijders, H Ader, R J Heine. Counterregulatory hormone responses and symptoms during hypoglycaemia induced by porcine, human regular insulin, and Lys(B28), Pro(B29) human insulin analogue (insulin Lispro) in healthy male volunteers. *Diabet Med.* 1997;14(3):248-57. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199703)14:3<248::AID-DIA337>3.0.CO;2-0.
107. Boyle P J, R J Nagy, A M O'Connor, S F Kempers, R A Yeo, C Qualls. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(20):9352-6. doi: 10.1073/pnas.91.20.9352.
108. Joy NG, Tate DB, Davis SN. Counterregulatory responses to hypoglycemia differ between glimepiride and glyburide in non diabetic individuals. *Metabolism.* 2015;64(6):729-37.
109. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, Tsujimoto T, Goto A, Yanai H. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus: A retrospective study using a national inpatient database in Japan, 2008-2012. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7271.
110. Shoar S, Nguyen T, Ona MA, Reddy M, Anand S, Alkuwari MJ, Saber AA. Roux-en-Y gastric bypass reversal: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(7):1366-1372.
111. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):75-83.
112. Marks V. Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(4):309-16.
113. Iglesias P, Lafuente C, Almendra MÁM, Guzmán AL, Castro JC, Díez JJ. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983-2014). *Endocrinol Nutr.* 2015;62(7):306-13.

114. Ismail AAA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(11).
115. Fushimi H, Tsukuda S, Hanafusa T, Matsuyuki Y, Nishikawa M, Ishihara S, et al. A case of insulin autoimmune syndrome associated with small insulinomas and rheumatoid arthritis. *Endocrinol Jpn*. 1980;27:679–87
116. Agin A, Charrie A, Chikh K, et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):174-184.
117. Tinmanee R, Buranagan R, Ploybutr S, et al. Rare Cause of Recurrent Hypoglycemia: Insulin Autoimmune Syndrome. *Case Reports in Endocrinology*. 2017;2017.
118. Yuan T, Li J, Li M, Li N, Duan L, Ping F, Li W, Wang L, Zhao W. Insulin Autoimmune Syndrome Diagnosis and Therapy in a Single Chinese Center. *Clin Ther*. 2019;41(5):920-928.
119. Church D, Cardoso L, Kay RG, Williams CL, Freudenthal B, Clarke C, Harris J, Moorthy M, Karra E, Gribble FM, Reimann F, Burling K, Williams AJK, Munir A, Jones TH, Führer D, Moeller LC, Cohen M, Khoo B, Halsall D, Semple RK. Assessment and Management of Anti-Insulin Autoantibodies in Varying Presentations of Insulin Autoimmune Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3845-3855.
120. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Zuraeva ZT, Nikankina LV. Autoimmune hypoglycemia: Hirata disease. *Endocrine Abstracts*. 2020;70:EP192.
121. Множественная миелома. Клинические рекомендации. 2020г.
122. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, Morita J, Kurimoto M, Okubo Y, Takano K. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(4):211-6.
123. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kovesdy CP. Evaluation and management of diabetic and non-diabetic hypoglycemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):8-15.
124. Anno T, Kaneto H, Shigemoto R, Kawasaki F, Kawai Y, Urata N, Kawamoto H, Kaku K, Okimoto N. Hypoinsulinemic hypoglycemia triggered by liver injury in elderly subjects with low body weight: case reports. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:17-0155.

125. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3222–6.
126. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:45–74.
127. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3973–4.
128. Service F, O'Brien P. Increasing serum beta-hydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4555–8.
129. van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med*. 2009;67:274–8.
130. Laroche GP, Erris DO, Priestley JT, Scholz DA, Dockerty MB. Hyperinsulinism. Surgical results and management of occult functioning islet cell tumor: review of 154 cases. *Arch Surg*. 1968;96:763–72.
131. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc*. 1976;51:417–29.
132. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:133–6.
133. Lin S-D, Hsu S-R. Glucose changes in a patient with insulin autoimmune syndrome demonstrated by continuous glucose monitoring. *AACE Clin Case Rep*. 2019;5(1):e35-e39.
134. Wang X. Application of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(6):883-6.
135. Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):912-8.
136. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Continuous glucose monitoring during the prolonged fast test for the diagnosis of hypoglycemic diseases: primary data analysis. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:P54.
137. Bansal N, MBBS, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
138. Протокол клинической апробации «Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не

- ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома». Доступно по [ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/039/150/original/%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%E2%84%96_2018-4-12.pdf?1531752188](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/039/150/original/%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%E2%84%96_2018-4-12.pdf?1531752188).
139. Witt CRD, Heard K, Waksman JC. Insulin & C-peptide levels in sulfonylurea-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Med Toxicol.* 2007;3(3):107-18.
 140. Giurgea I, Ulinski T, Touati G, Sempoux C, Mochel F, Brunelle F, Saudubray JM, Fekete C, de Lonlay P. Factitious hyperinsulinism leading to pancreatectomy: severe forms of Munchausen syndrome by proxy. *Pediatrics.* 2005;116:e145—e148.
 141. Manning PJ, Espiner EA, Yoon K, Drury PL, Holdaway IM, Bowers A. An unusual cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia syndrome. *Diabet Med.* 2003;20:772–776.
 142. Dauben L, Simon M-C, Strassburger K, Burkart V, Weber KS, Schinner S, Roden M, Müssig K. Comparison of the diagnostic accuracy of the current guidelines for detecting insulinoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(6):381-386.
 143. Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, Mandarino LJ, Miles JM, Service FJ, Gerich JE. Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin. *Diabetes.* 1981;30:377–381.
 144. O’Rahilly S, Burnett MA, Smith RF, Darley JH, Turner RC. Haemolysis affects insulin but not C-peptide immunoassay. *Diabetologia.* 1987;30:394–6.
 145. Marcovina S, Bowsher RR, Miller WG, Staten M, Myers G, Caudill SP, et al. Standardization of insulin immunoassays: report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem.* 2007;53:711–6.
 146. Sacks D. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 4th Ed. Saint Louis: Elsevier Saunders. 2006:837–902.
 147. Murtha TD, Lupsa BC, Majumdar S, Jain D, Salem RR. A Systematic Review of Proinsulin-Secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(8):1335-1341.
 148. Soh AW, Kek PC. Insulinoma in a patient with normal results from prolonged fast and glucagon-induced hypoglycemia. *Endocr Pract.* 2010;16:838–41.

149. Wiesli P, Brandle M, Zapf J, Seiler H, Zwimpfer C, Spinas GA, et al. Assessment of hyperinsulinaemia at the termination of the prolonged fast. *Clin Chim Acta*. 2004;342:227–31.
150. Buffet A, Vezzosi D, Maiza JC, Grunenwald S, Bennet A, Caron P. Increased plasma β -hydroxybutyrate levels during the fasting test in patients with endogenous hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):91-7.
151. Yukina M, Nuralieva N, Troshina E. Comparative analysis of the methods for differential diagnosis of nondiabetic hypoglycemia (NDH): Beta-hydroxybutyrate and glucagon test. *Endocrine abstracts*. 2021;73:AEP193.
152. Parfitt C, Church D, Armston A, et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. *Clin Biochem*. 2015;48:1354-1357.
153. Yukina M, Nuralieva N, Troshina E, Malysheva N, Zuraeva Z, Bratchikova A. Clinical Case of Surreptitious Hypoglycemia Due to Deliberate Insulin Analog Administration. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2021;14:1–5.
154. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
155. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Первый опыт применения анализа бета-гидроксibuтирата капиллярной крови в диагностике недиабетических гипогликемий у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2022. Принято к печати. Doi: 10/14341/omet12822/
156. Yukina M, Katsobashvili I, Platonova N, Troshina E, Mel'nichenko G. Clinical case of Factitious Hypoglycemia Due to Deliberate Insulin Analog Administration and Spontaneous Hyperglycemia in a Patient with Hypothyroidism. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1585614/v1.
157. O'Brien T, O'Brien PC, Service FJ. Insulin surrogates in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):448-51.
158. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer*. 1998;82(8):1585-92.
159. Ohneda A, Maruhama Y, Itabashi H, Horigome K, Yanbe A. Diagnostic value of intravenous glucagon test in insulinoma. *Tohoku J Exp Med*. 1975;116(3):205-11.
160. Ohneda A, Sakai T, Kobayashi T, Nihei J. Insulin and C-peptide in plasma and tumor of insulinoma patients. *Tohoku J Exp Med*. 1983;139(1):73-81.

161. Sakai T, Ohneda A, Nihei J, Kobayashi T. Analysis of insulin secretion based on changes in plasma insulin and C-peptide in man. *Tohoku J Exp Med.* 1982;138(4):427-40.
162. Ohneda A, Kobayashi T, Nihei J. Plasma insulin response to various secretagogues in insulinoma. *Tohoku J Exp Med.* 1982;136(4):447-57.
163. https://rscf.ru/prjcard_int?17-75-30035.
164. Yukina M, Nuralieva N, Troshina E. Prolonged oral glucose tolerance test in the diagnosis of postprandial non-diabetic hypoglycaemia. *Endocrine abstracts.* 2022;81:EP1177. DOI: DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1177.
165. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-86.
166. Jyotsna VP, Pal S, Kandasamy D, Gamanagatti S, Garg PK, Raizada N, Sahni P, Bal CS, Tandon N, Ammini AC. Evolving management of insulinoma: Experience at a tertiary care centre. *Indian J Med Res.* 2016;144(5):771.
167. Hasanov R, Samadov E, Bayramov N, Ünlü A, Petrone P. Surgical management of insulinomas at the Azerbaijan Medical University: a retrospective study of 21 cases over a 10-year period. *Turk J Med Sci.* 2020;50(5):1262-1269.
168. de Carbonnières A, Challine A, Cottureau AS, Coriat R, Soyer P, Ali EA, Prat F, Terris B, Bertherat J, Dousset B, Gaujoux S. Surgical management of insulinoma over three decades. 2021;S1365-182X(21)00113-1.
169. Zhu L, Xue H, Sun Z, Li P, Qian T, Xing X, Li N, Zhao Y, Wu W, Jin Z. Prospective comparison of biphasic contrast-enhanced CT, volume perfusion CT, and 3 Tesla MRI with diffusion-weighted imaging for insulinoma detection. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(6):1648-1655.
170. Grossman AB, Reznick RH. Commentary: imaging of islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:241–243.
171. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458–511.
172. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:195–211.

173. Taieb D, Legmann P, Prat F, Chevallier P, Tenenbaum F, French Endocrine Society. Topographic diagnosis: respective roles of morphological and functional imaging. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):185-90.
174. Ewertsen C, Săftoiu A, Gruionu LG, et al. Real-Time Image Fusion Involving Diagnostic Ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:W249–W255.
175. Stoll J. Ultrasound fusion imaging. *Perspectives in Medicine*. 2012;1:80—81.
176. Soldatova TV, Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF. The first experience of using of ultrasound with multimodal imaging technology for the diagnosis of pancreatic insulinoma. *Endocrine Abstracts*. 2018;56 P154.
177. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Парнова В.А., Васильев И.А., Лежинский Д.В. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(1):21-27.
178. Fu J, Zhang J, Wang Y, Yan J, Yuan K, Wang M. Comparison of angio-CT versus multidetector CT in the detection and location for insulinomas. *Clin Radiol*. 2020;75(10):796.e11-796.e16.
179. He M, Xu J, Sun Z, Wang X, Wang J, Feng F, Xue H, Jin Z. Prospective Comparison of Reduced Field-of-View (rFOV) and Full FOV (fFOV) Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in the Assessment of Insulinoma: Image Quality and Lesion Detection. *Acad Radiol*. 2020;27(11):1572-1579.
180. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:213–227.
181. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging*. 2004;29:696–702.
182. Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound and neuroendocrine tumours of the pancreas. *JOP*. 2004;5:273–281.
183. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localization of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:177–193.
184. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du J-L. Diagnostic value of endoscopic ultrasound for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206099.

185. Wild D, Christ E, Caplin ME, Kurzawinski TR, Forrer F, Brändle M, Seufert J, Weber WA, Bomanji J, Perren A, Ell PJ, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1073-8.
186. An L, Li W, Yao KC, et al. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):675-680.
187. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(5):565-73.
188. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol*. 2015;2(2):159-168.
189. Jacene HA, Goetze S, Patel H, Wahl RL, Ziessman HA. Advantages of Hybrid SPECT/CT vs SPECT Alone. *The Open Medical Imaging Journal*, 2008;2:67-79.
190. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics*. 2015;35(2):500-16.
191. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(4):R79-R92.
192. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2005;4:206-212.
193. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Седов А.Ю. Современная диагностика и хирургическая тактика при инсулиномах поджелудочной железы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(1):6-9.
194. Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(2):44-49.
195. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61(1):6-32.

196. Hubalewska-Dydejczyk A, Kulig J, Szybinski P, et al. Radio-guided surgery with the use of [99mTc-EDDA/HYNIC]octreotate in intra-operative detection of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1545-55.
197. Pusuwan P, Tocharoenchai C, Sriussadaporn S, et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy in Localization of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Preliminary Study. *Siriraj Med J*. 2010;62:53-56.
198. Sepúlveda-Méndez J, de Murphy CA, Pedraza-López M, et al. Specificity and sensitivity of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotide (^{99m}Tc-TOC) for imaging neuroendocrine tumors. *Nucl Med Commun*. 2012;33(1):69-79.
199. Artiko V, Afgan A, Petrović J, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):99-103.
200. Nockel P, Babic B, Millo C, et al. Localization of Insulinoma Using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):195–199.
201. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Исследование проинсулина в диагностике недиабетических гипогликемий. Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”», 22-25 сентября 2021. – М.: 2021. – 249с.
202. Fetticha J, Repsea S, Snojb M, Zitko-Krhinb M, Markovica S. ^{99m}Tc EDDA/HYNIC-TOC is a suitable radiopharmaceutical for radioguided surgery of neuroendocrine tumours. Book of extended synopses of International Symposium on trends in radiopharmaceuticals. 14-18 November 2005. – Vienna; 2005: IAEA-CN-130/015.
203. Wang H, Ba Y, Xing Q, Cai R-C. Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224928.
204. Morera J, Guillaume A, Courtheoux P, Palazzo L, Rod A, Joubert M, Reznik Y. Preoperative localization of an insulinoma: selective arterial calcium stimulation test performance. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):455-63.
205. Shah R, Garg R, Majmundar M, Purandare N, Malhotra G, Patil V, Ramteke-Jadhav S, Lila A, Shah N, Bandgar T. Exendin-4-based imaging in insulinoma localization: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021.
206. Luo Y, Pan Q, Yao S, Yu M, Wu W, Xue H, Kiesewetter DO, Zhu Z, Li F, Zhao Y, Chen X. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for

- Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med.* 2016;57(5):715-20.
207. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, Shawker TH, Skarulis MC, Alexander HR. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery.* 1997;122:1189–1193.
 208. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology.* 1991;178:237–241.
 209. Wiesli P, Brandle M, Schmid C, Krahenbuhl L, Furrer J, Keller U, Spinas GA, Pfammatter T. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15(11):1251-6.
 210. Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:229–239.
 211. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, Teale JD, HalesCN, GlaserM, Watkins S, Seckl JR. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med.* 1999;341:733–736.
 212. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Gullichsen R, Salonen A, Alanen K, Parkkola R, Solin O, Bergman J, Sane T, Salmi J, Valimaki M, Nuutila P. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1237-44.
 213. Kauhanen S, Seppanen M, Minn H, Nuutila P. Clinical PET imaging of insulinoma and beta-cell hyperplasia. *Curr Pharm Des* 2010;16(14):1550–60.
 214. Ángel J, Pérez D, Freixes MC. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(7):386–395.
 215. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-244.
 216. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Пашкова И.Л., Майорова Е.М. Ангиография и артериальностимулированный забор крови в топической диагностике

- органического гиперинсулинизма. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2008;2(1):13-28.
217. Егоров А.В., Васильев И.А., Парнова В.А., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А. Современное состояние диагностики и лечения гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Высокотехнологическая медицина*. 2017;1(4):32-42.
 218. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg*. 1998;22(6):593-7; discussion 597-8.
 219. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1237-44.
 220. Imperiale A, Sebag F, Vix M, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(3):409-18.
 221. Nakuz TS, Berger E, El-Rabadi K, et al. Clinical Value of 18 F-FDOPA PET/CT With Contrast Enhancement and Without Carbidopa Premedication in Patients with Insulinoma. *Anticancer Res*. 2018 Jan;38(1):353-358.
 222. Imperiale A, Boursier C, Sahakian N, et al. Values of 68 Ga-DOTATOC and Carbidopa-assisted 18 F-DOPA PET/CT for insulinoma localization. *J Nucl Med*. 2021 Jul 16;jnumed.121.262401.
 223. Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. Premedication with carbidopa masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in [(18)F]-dihydroxy-phenylalanine positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5307-8; author reply 5308-9.
 224. Trouillas J, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(4):534-543.
 225. Giusti F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-359.
 226. Ростомян Л.Г. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики. Дис.... кандидат медицинских наук. М, 2011.

227. Ratnayake CBB, Loveday BP, Windsor JA, Lawrence B, Pandanaboyana S. Patient characteristics and clinical outcomes following initial surgical intervention for MEN1 associated pancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review and exploratory meta-analysis of the literature. *Pancreatology*. 2019;19(3):462-471.
228. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
229. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133-170. doi: 10.1210/endrev/bnaa031.
230. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):149-155.
231. Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2:467–470.
232. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):491-8.
233. Carrère N, Mathonnet M, Mirallié É, Pattou F, Sa-Cunha A, French Endocrine Society. Surgical treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):191-5.
234. Su A-P, Ke N-W, Zhang Y, Liu X-B, Hu W-M, Tian B-L, Zhang Z-D. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2014;186(1):126-34.
235. Wauters L, Arts J, Caenepeel P, Holvoet L, Tack J, Bisschops R, Vanuytsel T. Efficacy and safety of lanreotide in postoperative dumping syndrome: A Phase II randomised and placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8):1064-1072.
236. Tabarin A, Goichot B, French Endocrine Society. Treatment: symptomatic treatment of hypoglycaemia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):196-9.
237. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5353–60.

238. Kulaksiz H, Eissele R, Rossler D, Schulz S, Holtt V, Cetin Y, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut*. 2002;50(1):52–60.
239. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and antisst5 antibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(5):757-67.
240. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20(8):716–31.
241. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology*. 1997;112(2):583–90.
242. Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. 111In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med*. 2000;41(3):459–62.
243. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P. Short- and longterm somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol*. 2008;68(6):904–11.
244. de Sa SV, Correa-Giannella ML, Machado MC, de Souza JJ, Pereira MA, Patzina RA, et al. Somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) mRNA expression is related to histopathological features of cell proliferation in insulinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):69.
245. Siddiqui M, Vora A, Ali S, Abramowitz J, Mirfakhraee S. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *J Endocr Soc*. 2020;5(1):bvaa171.
246. Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, Nir K, Talmor Y, Shimon I. Pasireotide for malignant insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016;15(2):271-276.
247. Craig CE, Gallen IW. Possible functional regression of insulinoma with prolonged octreotide. *Postgrad Med J*. 2002;78(924):623–4.
248. Izumiyama H, Gotyo N, Fukai N, Ozawa N, Doi M, Yoshimoto T, et al. Glucose-responsive and octreotide-sensitive insulinoma. *Intern Med*. 2006;45(8):519–24.

249. Katabami T, Kato H, Shirai N, Naito S, Saito N. Successful long-term treatment with once-daily injection of low-dose octreotide in an aged patient with insulinoma. *Endocr J.* 2005;52(5):629–34.
250. Kishikawa H, Okada Y, Hirose A, Tanikawa T, Kanda K, Tanaka Y. Successful treatment of insulinoma by a single daily dose of octreotide in two elderly female patients. *Endocr J.* 2006;53(1):79–85.
251. Kondo T, Tomita S, Adachi H, Motoshima H, Taketa K, Matsuyoshi A, et al. A case of hyperinsulinemia of undetermined origin, successfully treated with long-acting octreotide. *Endocr J.* 2005;52(5):511–7.
252. Romeo S, Milione M, Gatti A, Fallarino M, Corleto V, Morano S, et al. Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. *Horm Res.* 2006;65(3):120-5.
253. Sugiyama T, Kouyama R, Tani Y, Izumiyama H, Akashi T, Kishimoto S, et al. Giant malignant insulinoma which developed from a nonfunctioning pancreatic tumor over a long period of time. *Intern Med.* 2010;49(15):1573–9.
254. Usukura M, Yoneda T, Oda N, Yamamoto Y, Takata H, Hasatani K, et al. Medical treatment of benign insulinoma using octreotide LAR: a case report. *Endocr J.* 2007;54(1):95–101.
255. Wade AN, Cheng G, Teitelbaum U, Patel AA, Alavi A, Rickels MR. Amelioration of hypoglycemia with octreotide therapy in metastatic insulinoma with positive octreotide scan. *Pancreas.* 2011;40(1):173–5.
256. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997;73(864):640–1..
257. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, Hackeng WH, Naafs MA. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the longacting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(1):34–40.
258. Gama R, Marks V, Wright J, Teale JD. Octreotide exacerbated fasting hypoglycaemia in a patient with a proinsulinoma; the glucostatic importance of pancreatic glucagon. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):117–20 [discussion 20–2].
259. Healy ML, Dawson SJ, Murray RM, Zalcborg J, Jefford M. Severe hypoglycaemia after long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma. *Intern Med J.* 2007;37(6):406–9.

260. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D, Scoazec J-Y, Cadiot G, Cao FB-CCD, Société française d'endocrinologie; Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5-6):523-33.
261. Bourcier ME, Sherrod A, DiGuardo M, Vinik AI. Successful control of intractable hypoglycemia using rapamycin in an 86-year-old man with a pancreatic insulin-secreting islet cell tumor and metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3157–62.
262. Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol*. 2008;68(6):912–8.
263. Soare A, Khazrai YM, Fontana L, Toro RD, Lazzaro MC, Rosa CD, Buldo Anton, Fioriti E, Maddaloni E, Angeletti S, Mauro AD, Gesuita R, Skrami E, Tuccinardi D, Fallucca S, Pianesi M, Pozzilli P. Treatment of reactive hypoglycemia with the macrobiotic Ma-pi 2 diet as assessed by continuous glucose monitoring: The MAHYP randomized crossover trial. *Metabolism*. 2017;69:148-156.
264. Saxon DR., McDermott MT., Michels AW. Novel Management of Insulin Autoimmune Syndrome with Rituximab and Continuous Glucose Monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):1931–1934
265. Suminaga K, Murakami T, Yabe D, Sone M, Sugawa T, Masui T, Uza N, Yoshizawa A, Ogura M, Yasoda A, Inagaki N. Factory-calibrated continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in a case with insulinoma: usefulness and possible pitfall under chronic hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J*. 2020;67(3):361-366.
266. Goswami J, Somkuwar P, Naik Y. Insulinoma and anaesthetic implications. *Indian J Anaesth*. 2012;56(2):117–122.
267. Novotny J, Janku F, Mares P, Petruzalka L. Symptomatic control of hypoglycaemia with prednisone in refractory metastatic pancreatic insulinoma. *Support Care Cancer*. 2005;13(9):760–2.
268. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):69.

269. Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH, Links TP, Remkes WS, Hospers GA, et al. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist*. 2011;16(6):783–7.
270. Ferrer-Garcia JC, Tolosa-Torrens M, Hernando-Melia C, Arribas-Palomar L, Sanchez-Juan C. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. *Endocr Pract*. 2011;17(2):e17–20.
271. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009;360(2):195–7.
272. Ong GS, Henley DE, Hurley D, Turner JH, Claringbold PG, Fegan PG. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):1001–8.
273. Fraenkel M, Ketzinil-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):945–57.
274. Houde VP, Brule S, Festuccia WT, Blanchard PG, Bellmann K, Deshaies Y, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*. 2010;59(6):1338–48.
275. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli-Sire P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):665–74.
276. Klumpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, Schellens JH. Inhibitors of mTOR. *Oncologist*. 2010;15(12):1262–9.
277. Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens)*. 2016;15(4):489–499.
278. Cheah SK, Halsall D, Barker P, Grant J, Mathews A, Seshadri S, Krishnan S. Refractory spontaneous hypoglycaemia: a diagnostic conundrum. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0049.
279. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):266–280.
280. Юкина М.Ю., Давтян Д.А., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная гипогликемия. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):9–13.

281. de Miguel Novoa P, Vela ET, García NP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. *Endocrinol. Nutr.* 2014; 61(suppl.1): S1–35.
282. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):568-70.
283. Scoazec J-Y, Couvelard A, Leteurtre E, Terris B, French Endocrine Society. Pathology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):203-6.
284. Qian SY, Hare MJL, Pham A, Topliss DJ. Insulinoma presenting with post-prandial hypoglycaemia following fundoplication. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports.* 2018;ID:17-0131:1-6.
285. Walden E, Stanisstreet D, Graveling A. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus. 3rd edition. 2018.
286. <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380>
287. Azzoni C, D'Adda T, Tamburrano G, Coscelli C, Madsen OD, Scopsi L, Bordi C. Functioning human insulinomas. An immunohistochemical analysis of intracellular insulin processing. *Virchows Arch.* 1998;433(6):495-504.
288. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
289. Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации. 2020г.
290. Neves JS, Teles L, Guerreiro V, Lau E, Oliveira AI, Graça L, Lopes JM, Freitas P, Carvalho D. Clinical characteristics and incidence of glucose metabolism disorders during the follow-up of surgically treated insulinomas. *Endocrine.* 2021;71(2):351-356.
291. van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM, Borel Rinkes IHM, Valk GD (on behalf of the DutchMEN study group); Vriens MR, International MEN1 Insulinoma Study Group. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related insulinoma: long-term outcomes in a large international cohort. *Br J Surg.* 2020;107(11):1489-1499.
292. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:603–18 [vii].
293. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Malysheva NM, Nikankina LV. Antibodies to insulin receptor in the diagnosis of non-diabetic hypoglycemia. *Endocrine Abstracts.* 2020;70:AEP314.

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

РУКОВОДИТЕЛИ:

Дедов И.И., д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Президент Российской ассоциации эндокринологов.

Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.

Мельниченко Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, вице-президент Российской ассоциации эндокринологов.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.

Юкина М.Ю., к.м.н., Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.

Нуралиева Н.Ф., Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.

ЭКСПЕРТЫ, ПРИНИМАВШИЕ УЧАСТИЕ В ОБСУЖДЕНИИ И ОДОБРЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

- 1. Васильев И.А., к.м.н., Москва**
- 2. Гринева Е.Н., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, член Российской ассоциации эндокринологов.**
- 3. Егоров А.В., д.м.н., профессор, Москва**
- 4. Кригер А.Г., д.м.н., профессор, Москва**
- 5. Кузнецов Н.С., д.м.н., профессор, Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.**
- 6. Майоров А. Ю., д.м.н., профессор, Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.**
- 7. Платонова Н.М., д.м.н., Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.**
- 8. Фадеев В.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва, член Российской ассоциации эндокринологов.**

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач-эндокринолог;
2. врач-терапевт;
3. врач-терапевт участковый;
4. врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
5. врач общей практики (семейный врач);
6. врач здравпункта;
7. врач скорой медицинской помощи;
8. старший врач станции (отделения) скорой медицинской помощи;
9. врач-анестезиолог-реаниматолог;
10. врач-акушер-гинеколог;
11. врач-акушер-гинеколог цехового врачебного участка;
12. врач-хирург;
13. врач-диабетолог;
14. врач-диетолог;
15. врач-генетик;
16. врач-гастроэнтеролог;
17. врач-гематолог;
18. врач клинической лабораторной диагностики;
19. врач - клинический фармаколог;
20. врач-невролог;
21. врач-онколог;
22. врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению;
23. врач-психиатр;
24. врач-психиатр участковый;
25. врач-психотерапевт;
26. врач-радиолог;
27. врач-радиотерапевт;
28. врач-рентгенолог;
29. врач ультразвуковой диагностики.

Таблица А2.1. 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 А2.2. 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 А2.3. 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.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Инструкция по применению #преднизолона**
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bb36449-e307-43d1-ad5a-7171d992c66a&t= .
2. Инструкция по применению #дексаметазона**
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=750062c9-62ff-45c8-aa44-98d2dba6d6f8&t=.
3. Инструкция по применению #глюкагона**
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b735c6c-6854-4f5b-81fd-cdffb0eaa2c7&t=.
4. Инструкция по применению #эверолимуса**
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e139384-b3ef-42d9-a6af-33d20aac36f1&t=.
5. Инструкция по применению октреотида**
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0ecf6fc8-ed6a-4def-9209-4aee2aa536ce&t=, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=563b14eb-583b-49bd-a979-7c7c73a39359&t=.
6. Инструкция по применению #ланреотида**
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dace2721-e173-40c9-adbd-ffa5cde3c053&t=.
7. Инструкция по применению #пасиреотида**
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53948bd7-6607-40a4-abd8-afd2cab1641e&t=.
8. Инструкция по применению #декстрозы**
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c5dc1585-0021-475f-90a0-3a075fcd5c2f&t=, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bf96d544-e346-4eb8-a75a-b9a253410344&t=,
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1610e85d-09bb-42f5-8639-f281d00c1b7c&t=, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0e956a64-c1e8-405a-a30c-a0b1261b7990&t=,

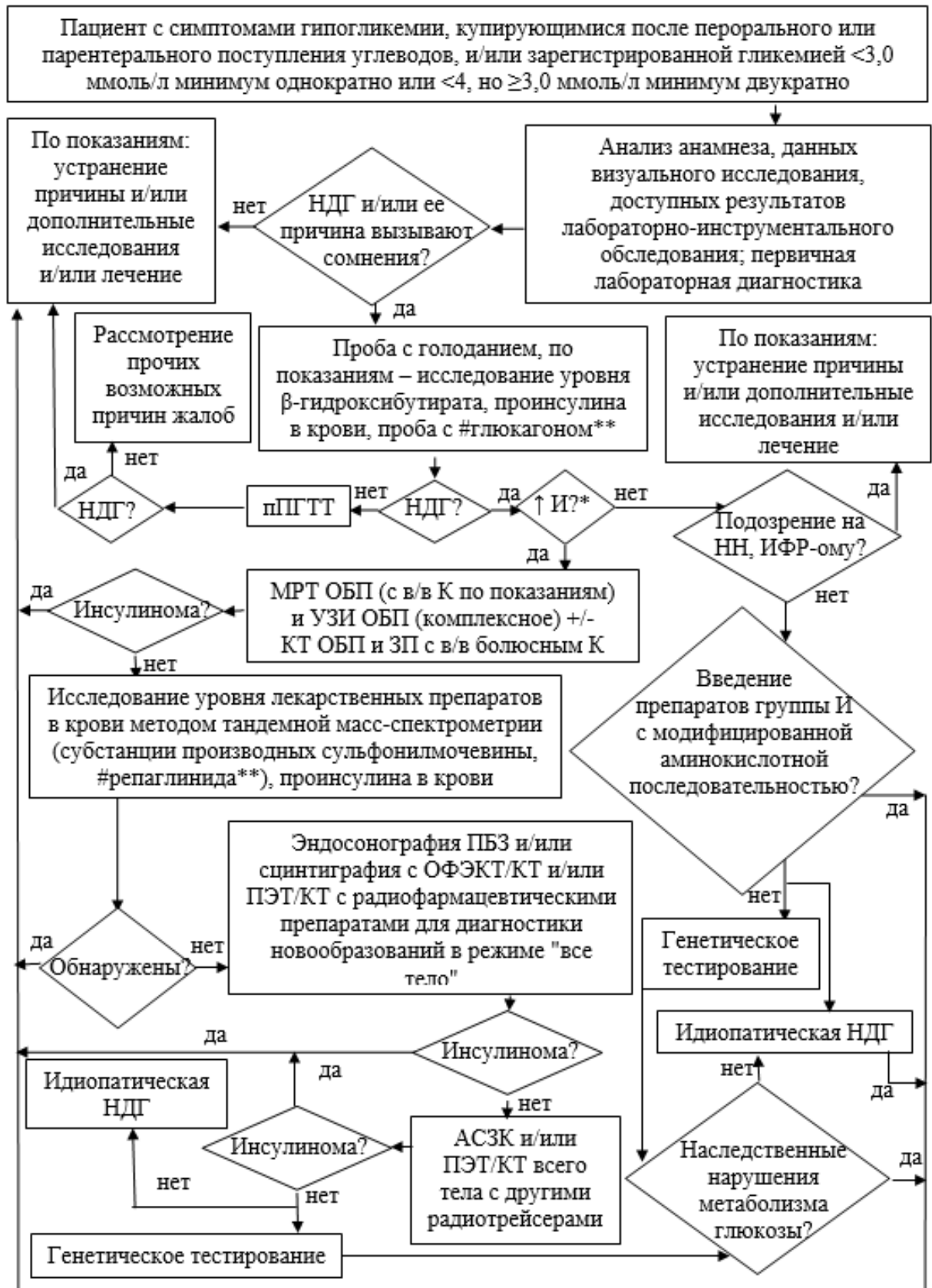
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=10a069ac-0893-4279-a5f1-8f072e65f981&t=.

9. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "эндокринология" (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 899н) <https://base.garant.ru/70293326/>.

10. Номенклатура должностей медицинских работников и фармацевтических работников (Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 01.08.2014)) <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20122012-n-1183n/>.

11. Номенклатура медицинских услуг (Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н) <https://minjust.consultant.ru/documents/37309?items=1&page=1>.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



* Вероятность наличия гипогликемии (как гиперинсулинемической, так и гипоинсулинемической), индуцированной лекарственными препаратами и продуктами, всегда анализируется в первую очередь. При этом тактика относительно искусственной гипогликемии рассматривается отдельно.

Приложение В. Информация для пациента

Гипогликемия является опасным для жизни и здоровья состоянием. Пациентам с диагностированной гипогликемией крайне важно предупреждать снижение уровня глюкозы крови. Если же снижение уровня глюкозы произошло, следует как можно быстрее его поднять.

Для поддержания нормального уровня глюкозы крови рекомендуется в первую очередь скорректировать режим питания и поменять рацион. Необходимо частое питание продуктами с высоким содержанием углеводов. При этом включение продуктов в рацион питания определяется их гликемическим индексом (ГИ).

ГИ — показатель влияния продуктов питания после их употребления на уровень сахара в крови. ГИ является отражением сравнения реакции организма на продукт с реакцией организма на чистую глюкозу, у которой ГИ равен 100. Гликемические индексы всех остальных продуктов сравниваются с гликемическим индексом глюкозы, в зависимости от того, как быстро они усваиваются.

ГИ продукта зависит от нескольких факторов:

- вид углеводов (если углеводы простые, значит, у них высокий ГИ, если сложные, значит, низкий),
- количество клетчатки (чем меньше клетчатки, тем выше ГИ),
- способ термической обработки (любая тепловая обработка повышает),
- содержание белков и жиров (чем их меньше, тем выше ГИ).

Различают низкий, средний и высокий ГИ.

Низкий и средний ГИ продуктов означает, что при их употреблении уровень сахара в крови поднимается медленно (продукты с медленно усваиваемыми углеводами). Высокий ГИ продуктов означает, что при их употреблении уровень сахара в крови поднимается быстро (продукты с легко усваиваемыми углеводами). Чем выше ГИ, тем быстрее поднимается уровень сахара в крови после употребления продукта. Быстрое повышение сахара крови необходимо в случае развития гипогликемии для ее купирования (в ургентных ситуациях). Однако, вслед за быстрым повышением сахара возможно резкое его падение, вплоть до развития гипогликемии, поэтому потребление продуктов с высоким ГИ рекомендуется исключить вне ургентных ситуаций (то есть при отсутствии гипогликемии). Пациентам с гипогликемиями предпочтителен прием продуктов с низким ГИ, после приема которых, за счет медленного всасывания, длительное время сохраняется нормальный уровень глюкозы в крови.

ГИ наиболее часто потребляемых продуктов представлены в таблицах 1-4.

Таблица 1. Продукты, которые рекомендуется исключить (вне urgentных ситуаций; с высоким ГИ, содержащие легко усваиваемые углеводы).

Продукт	ГИ	Продукт	ГИ
Кукурузный сироп	115	Пиво	110
Сахар	100	Крахмальная патока	100
Крахмал	100	Пшеничный сироп, рисовый сироп	100
Жареный картофель, картофельная запеканка	95	Картофельная мука (крахмал)	95
Картофель, приготовленный в духовке	95	Рисовая мука	95
Безглютеновый белый хлеб	90	Сельдерей корневой (приготовленный)	85
Клейкий рис	90	Булочки для гамбургера	85
Морковь (приготовленная)	85	Быстрорастворяющийся/пропаренный рис	85
Кукурузные хлопья	85	Воздушный рис	85
Мед	85	Рисовый пудинг на молоке	85
Маис (кукурузный крахмал)	85	Репка, турнепс (приготовленные)	85
Поп-корн (без сахара)	85	Белая пшеничная мука	85
Рисовый пирог/пудинг	85	Картофельное пюре	80
Белый бутербродный хлеб	85	Лазанья (мягкая пшеница)	75
Кормовые бобы, конские бобы (приготовленные)	80	Рисовая молочная каша с сахаром	75
Пончики	75	Вафли (с сахаром)	75
Тыква	75	Бублики	70
Кабачки/патиссоны	75	Печенье (бисквитное)	70
Арбуз	75	Брюква	70
Багет (французский длинный батон)	70	Газированные напитки	70
Булочка	70	Круассан (рогалик)	70
Шоколадный батончик (с сахаром)	70	Просо, сорго	70
Кукурузная мука	70	Маисовая каша	70
Финики	70	Отварной картофель без кожуры	70
Маца (белая мука)	70	Банан приготовленный	70
Патока	70	Картофельные чипсы, хрустящий картофель	70
Лапша (мягкие сорта пшеницы)	70	Равиоли (мягкая пшеница)	70
Перловая крупа	70	Рисовый хлеб	70
Кукурузная каша (полента)	70	Сухарики	70
Амарант	70	Стандартный рис	70
Очищенные зерновые завтраки (с сахаром)	70	Белый сахар (сахароза)	70
Рисотто	70	Свекла (приготовленная)	65
Тако (маисовая лепешка)	70	Темный дрожжевой хлеб	65
Коричневый сахар	70	Кленовый сироп	65
Кускус, манка	65	Шоколадные батончики «Марс», «Сникерс», «Натс» и т.п.	65
Джем (с сахаром)	65	Плод хлебного дерева	65
Мармелад (с сахаром)	65	Айва (варенье/желе с сахаром)	65
Мюсли (с сахаром или медом)	65	Ржаной хлеб (30% ржи)	65
Ананас (консервированный)	65	Сладкая кукуруза	65

Изюм (красный и желтый)	65	Ямс (батат, сладкий картофель)	65
Сорбет (с сахаром)	65	Абрикосы (консервированные с сиропом)	60
Тамаринд, индийский финик (сладкий)	65	Ячмень шелушенный	60
Неочищенный картофель, отварной или приготовленный на пару	65	Манная крупа из твердой пшеницы	60
Цельнозерновой хлеб	65	Лазанья (твердая пшеница)	60
Банан (спелый)	60	Майонез (промышленный, подслащенный)	60
Каштан	60	Пицца	60
Мороженое (обычное с добавлением сахара)	60	Равиоли (твердая пшеница)	60
Длиннозерный рис	60	Масляное, песочное печенье (мука, масло, сахар)	55
Дыня (мускусная, мускатная и др.)	60	Слива японская, локва	55
Овсяная каша	60	Краснозерный рис	55
Ароматный рис (жасмин и т.д.)	60	Персики (консервированные с сиропом)	55
Какао-порошок (с сахаром)	60	Спагетти (хорошо проваренные)	55
Папайя (свежая)	55	Суши	55
Кетчуп	55	Горчица (с добавлением сахара)	55

Таблица 2. Продукты, которые рекомендуется ограничить (со средним ГИ, содержащие медленно усваиваемые углеводы).

Продукт	ГИ	Продукт	ГИ
Рис басмати	50	Бисквит (из цельной муки без сахара)	50
Зерновой батончик без сахара	50	Топинамбур	50
Киви	50	Личи (китайская слива)	50
Макароны (твердая пшеница)	50	Манго	50
Мюсли без сахара	50	Хурма	50
Сладкий картофель	50	Хлеб из пшеницы спельта	50
Макароны из цельной пшеницы	50	Коричневый неочищенный рис	50
Ячмень неочищенный	45	Коричневый рис басмати	45
Клюква	45	Кокос	45
Виноград, зеленый и красный	45	Цельнозерновой кускус, цельнозерновая манная крупа	45
Зеленый горошек (консервированный)	45	Рожь (цельная, мука и хлеб)	45
Ананас	45	Томатный соус (с сахаром)	45
Банан	45	Цельнозерновые завтраки (без сахара)	45
Тост из цельного хлеба	45	Бобы (сырые)	40
Дрожжевой хлеб, на 100% состоящий из цельной крупы	40	Сушеные абрикосы	40
Гречка (каша, мука или хлеб из цельного зерна)	40	Сушеные сливы/чернослив	40
Кокосовое молоко	40	Фасоль (консервированная)	40
Пшеница английская (камут)	40	Маца (цельная мука)	40
Макароны из цельной пшеницы «аль»	40	Овсяная крупа	40

денте» (отваренные в течение 5 минут)			
Лактоза	40	Дынная груша	40
Овсяные хлопья (не вареные)	40	Айва (консервированная/желе без сахара)	40
Арахисовое масло (без добавления сахара)	40	Песочное тесто (из цельной муки без сахара)	40
Ржаной хлеб из непросеянной муки грубого помола	40		

Таблица 3. Разрешенные продукты (с низким ГИ, содержащие медленно усваиваемые углеводы).

Продукт	ГИ	Продукт	ГИ
Фасоль адзуки	35	Дикий рис	35
Яблочное пюре	35	Яблоко (свежее)	35
Мясное ассорти с бобами	35	Гиацинтовые бобы (лобия)	35
Мука из нута	35	Сельдерей корневой (сырой)	35
Китайская лапша/вермишель (из твердой пшеницы)	35	Турецкий горох, нут (консервированный)	35
Сушеные яблоки	35	Паста/пюре из очищенного миндаля (без сахара)	35
Хлеб из пророщенных зерен	35	Сушеные томаты	35
Мороженое (с фруктозой)	35	Зеленый горошек (свежий)	35
Фасоль	35	Кукуруза, маис	35
Нектарины	35	Кунжут (семена)	35
Персики	35	Апельсин (свежий)	35
Гранат	35	Слива (свежая)	35
Томатный сок	35	Айва (свежая)	35
Турецкие бобы	35	Соевый йогурт (фруктовый вкус)	35
Дрожжи	35	Семена подсолнечника	35
Миндальное молоко	30	Томатный соус (натуральный, без сахара)	35
Свекла (сырая)	30	Йогурт	35
Морковь (сырая)	30	Соевое молоко	30
Китайская лапша/вермишель из сои или золотистой фасоли	30	Абрикос	30
Чеснок	30	Коричневая чечевица	30
Джем (без сахара)	30	Турецкий горох (нут)	30
Молоко (любой жирности)	30	Фасоль волокнистая	30
Мандарин	30	Грейпфрут, помелло (свежий)	30
Репа (сырая)	30	Мармелад (без сахара)	30
Ежевика, шелковица	25	Груша	30
Вишня	25	Творог	30
Зеленая чечевица	25	Томаты	30
Золотистая фасоль	25	Желтая чечевица	30
Малина (свежая)	25	Голубика, черника, брусника	25
Тыквенные семечки	25	Темный шоколад (более 70% какао)	25
Колотый горох	25	Пюре из нута	25
Паста/пюре из цельного миндаля (без	25	Арахисовая паста/пюре (без сахара)	25

сахара)			
Шоколад без добавок (>85% какао)	20	Красная смородина	25
Капустная пальма	20	Соевая мука	25
Какао-порошок (без сахара)	20	Клубника, земляника	25
Настоящая фруктоза, фруктовый сахар	20	Паста/пюре из цельного фундука (без сахара)	25
Соевый соус (без сахара)	20	Крыжовник	25
Спаржа	15	Баклажан	20
Отруби (овса, пшеницы и т.п.)	15	Лимонный сок (без сахара)	20
Брюссельская капуста	15	Побеги бамбука	20
Порошок из плодов рожкового дерева	15	Соевый йогурт (без добавок)	20
Цветная капуста	15	Миндаль	15
Пророщенные зерновые (ростки сои, золотистой фасоли и т.п.)	15	Черная смородина	15
Перец чили	15	Брокколи	15
Огурец	15	Капуста кочанная	15
Имбирь	15	Кешью	15
Лук-порей	15	Сельдерей	15
Оливки	15	Цикорий	15
Арахис	15	Кабачки, цуккини	15
Кедровые орехи	15	Фундук	15
Редис	15	Грибы	15
Турецкие бобы	15	Лук репчатый	15
Квашеная капуста	15	Соленые/маринованные огурцы	15
Щавель	15	Фисташки	15
Свекла листовая (мангольд)	15	Салат-латук	15
Пророщенные семена	15	Лук-шалот	15
Тофу, соевый творог	15	Соя	15
Авокадо	10	Шпинат	15
Ракообразные	5	Грецкий орех	15
Специи (петрушка, базилик, орегано, корица, ванилин и т.п.)	5	Сладкий перец (красный, зеленый), паприка	15

Таблица 4. Продукты, рекомендуемые для потребления в urgentных ситуациях (при развитии гипогликемии; с высоким ГИ, содержащие легко усваиваемые углеводы).

Продукт	ГИ	Продукт	ГИ
Кукурузный сироп	115	Коричневый сахар	70
Пиво	110	Джем (с сахаром)	65
Глюкоза (декстроза)	100	Мармелад (с сахаром)	65
Крахмал	100	Сорбет (с сахаром)	65
Пшеничный сироп, рисовый сироп	100	Кленовый сироп	65
Мед	85	Айва (варенье/желе с сахаром)	65
Белый сахар (сахароза)	70		

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не предусмотрено.