

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

(Обзор литературы)

Перминова А.А.¹

1 – ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ // Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул.

Аккуратова, д. 2. Тел 8 (812) 702-37-06. Perminova_aa@almazovcentre.ru

Резюме

Врожденный гиперинсулинизм – одна из наиболее частых причин гипогликемии у детей в возрасте до 1 года. При отсутствии адекватной фармакологической коррекции гипогликемических приступов возможно развитие необратимых изменений в центральной нервной системе с последующей инвалидизацией таких больных. Однако из-за неэффективности консервативной терапии во многих случаях требуется хирургическое вмешательство, объем которого зависит от формы заболевания.

Обзор составлен в целях объединения имеющихся в англоязычной литературе данных о врожденном гиперинсулинизме, которые несмотря на свою немногочисленность отличаются крайней разрозненностью.

В данном обзоре представлены данные об этиологии, патогенезе и методах диагностики врожденного гиперинсулинизма, а также о возможностях его медикаментозной коррекции. В частности, описаны различные мутации и патогенетические механизмы, возможности и трудности предоперационной и интраоперационной диагностики, тактика и возможности лекарственной терапии врожденного гиперинсулинизма.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, гиперинсулинизм, незидиобластоз, гиперинсулинемическая гипогликемия, островки Лангерганса.

CONGENITAL HYPERINSULINISM: ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT

(Review)

Perminova A.A.¹

1 – Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation // 2 Akkuratova street, St. Petersburg 197341

Russia. 8 (812) 702-37-06. Perminova_aa@almazovcentre.ru

Abstract

Congenital hyperinsulinism is one of the most common causes of hypoglycemia in infants. Because of absence of adequate pharmacological correction of hypoglycemic attacks, the development of irreversible changes in the central nervous system with the subsequent disability of such patients is possible. Due to the ineffectiveness of conservative therapy, in many cases surgical intervention is required.

The review was compiled in order to combine the available data in the English literature on congenital hyperinsulinism, which, despite their fewness, are extremely fragmented.

This review presents data on the etiology, pathogenesis, and diagnostic methods of congenital hyperinsulinism, as well as the possibilities for its medical correction. In particular, various mutations and pathogenetic mechanisms, possibilities and difficulties of preoperative and intraoperative diagnostics, tactics and possibilities of drug therapy of congenital hyperinsulinism are described.

Keywords: congenital hyperinsulinism, hyperinsulinism, nesidioblastosis, hyperinsulinaemic hypoglycaemia, pancreatic islets.

Введение

Врожденный гиперинсулинизм представляет собой достаточно редкую патологию поджелудочной железы. При этом приступы гипогликемии при врожденном гиперинсулинизме не только приводят к последующей инвалидизации больных детей, но и являются жизнеугрожающим состоянием. Несмотря на тяжесть состояния больных, диагностика врожденного гиперинсулинизма невозможна с применением лишь физикальных и лабораторных методов — требуется генетическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования, а также проведение позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивной меткой.

Вследствие вышеозначенных особенностей данной патологии ее первые описания были сделаны только в середине XX века, а исследования этиологии, патогенеза, подходов к диагностике и лечению продолжают до сих пор.

Врожденный гиперинсулинизм представляет собой группу клинически, генетически и морфологически гетерогенных расстройств, характеризующихся нарушением регуляции инсулиновой секреции, которое приводит к развитию выраженной персистирующей гипогликемии [1]. Персистирующая гипогликемия, в свою очередь,

может приводить к повреждению коры головного мозга с последующей инвалидизацией. Ранее в отношении врожденного гиперинсулинизма использовался морфологический термин «незидиобластоз» [2], однако гистологическую картину незидиобластоза можно наблюдать в поджелудочной железе не только при врожденном гиперинсулинизме, но и у здоровых детей в возрасте до 1 года. Другой термин, «персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия у младенцев (в ориг. — infancy)», тоже не является удачным, поскольку у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом гипогликемия может быть связана не с абсолютным избытком инсулина в плазме крови, а с недостаточным подавлением его секреции в условиях низкого уровня гликемии [3].

Врожденный гиперинсулинизм является относительно редкой патологией: в европейской популяции он встречается приблизительно у 1 из 50000 новорожденных детей [4], однако в некоторых странах с относительно большим числом близкородственных браков (например, в Саудовской Аравии) этот показатель может достигать 1:2500 [5]. При этом помимо моногенных форм врожденного гиперинсулинизма встречается также транзиторный гиперинсулинизм, связанный с перинатальным стрессом либо как часть одного из синдромов (Беквита-Видемана, Шерешевского-Тернера, Сотоса, Кабуки) [6].

Этиология и патогенез

Уже в середине XX века было известно, что к первичному увеличению секреции инсулина приводит либо гиперплазия и гипертрофия островков Лангерганса (затрагивающая β -клетки), либо опухоль из β -клеток (инсулинома). Но в то же время было установлено, что в младенческом возрасте гиперплазия возникает намного чаще, чем инсулинома. Кроме того, при описании случаев врожденного гиперинсулинизма I. McQuarrie в 1954 г. обратил внимание на то, что при возникновении этого заболевания в 44% случаев прослеживалась связь с наследственностью [7].

На сегодняшний день известно, что к возникновению врожденного гиперинсулинизма приводят мутации в 4-х группах генов. Это гены, кодирующие: 1) компоненты АТФ-зависимого калиевого канала (ABCC8 и KCNJ11); 2) компоненты других каналов или белков-переносчиков (SLC16A1, SLC16A1D, KCNQ1); 3) ферменты (GLUD1, GCK, HADH, UCP2, PGM1, HK1, PMM2) и 4) факторы транскрипции (HNF4A, HNF1A, FOXA2) [8]. Продукты всех вышеуказанных генов задействованы в разных звеньях регуляции инсулиновой секреции β -клетками поджелудочной железы.

В нормальной β -клетке островка Лангерганса благодаря поступлению глюкозы, аминокислот, жирных кислот и пирувата происходит синтез АТФ. Увеличение количества молекул АТФ в β -клетке приводит к инактивации АТФ-зависимых калиевых каналов, что, в свою очередь, вызывает деполяризацию клеточной мембраны и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Поступление кальция в β -клетку стимулирует экзоцитоз мембранных пузырьков, содержащих инсулин и, соответственно, повышение уровня инсулина в плазме крови [9]. В условиях гипогликемии АТФ-зависимый калиевый канал остается активным, вызывая гиперполяризацию мембраны β -клеток и препятствуя секреции инсулина.

Наиболее часто к развитию врожденного гиперинсулинизма приводят мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, которые расположены в коротком плече 11-й хромосомы (11p15.1). Эти гены кодируют белки SUR1 и Kir6.2, являющиеся компонентами АТФ-зависимых калиевых каналов (эти каналы состоят из 4-х регуляторных субъединиц SUR1 и 4-х структурных субъединиц Kir6.2). В результате мутации на поверхности β -клеток либо вовсе отсутствуют АТФ-зависимые калиевые каналы, либо их функция значительно нарушена, что приводит не только к неконтрольной инсулиновой секреции, но и к отсутствию эффекта от терапии агонистом калиевых каналов диазоксидом [8, 10, 11]. Мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11* могут быть как рецессивными (встречаются чаще), так и доминантными. При одноаллельной доминантной и биаллельной рецессивной мутациях поражение калиевых каналов затрагивает все β -клетки поджелудочной железы, и развивается диффузная форма врожденного гиперинсулинизма. При этом если в случае биаллельной рецессивной мутации АТФ-зависимые калиевые каналы в β -клетках отсутствуют вовсе и терапия диазоксидом оказывается абсолютно неэффективной, то при одноаллельной доминантной мутации чувствительность к диазоксиду зависит от степени нарушения функции этих калиевых каналов. Если же рецессивная мутация в генах *ABCC8* или *KCNJ11* захватывает только 1 отцовский аллель и сочетается с последующей соматической потерей наследуемого по материнской линии нормального 11p15.1-5 хромосомного участка (которая компенсируется дисомией мутантной отцовской хромосомы), то возникает очаговая форма врожденного гиперинсулинизма [5, 12]. Для предоперационной дифференциальной диагностики оказалось значимым наличие одиночной мутации в отцовской хромосоме в гене *ABCC8* или *KCNJ11*, которая в 94% случаев является признаком очаговой формы врожденного гиперинсулинизма [13], однако такие изменения генотипа обнаруживаются только в 30-40% случаев очаговой формы

врожденного гиперинсулинизма [14].

Ген KCNQ1 кодирует субъединицу потенциалзависимого калиевого канала. Мутации в этом гене приводят к синдрому удлиненного QT, поскольку потенциалзависимые калиевые каналы располагаются не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в сердце. Вместе с тем, было установлено, что пациенты с синдромом удлиненного QT, обусловленного мутациями в гене KCNQ1, страдают также врожденным гиперинсулинизмом [15].

Ген CACNA1D кодирует одну из субъединиц потенциалзависимого кальциевого канала, участвующего в процессе инсулиновой секреции. Активирующая мутация в этом гене вызывает открытие кальциевого канала при более низком, чем в норме, мембранном потенциале, что приводит к повышению уровня инсулиновой секреции [16]. Мутация в гене CACNA1D была обнаружена у пациента с гиперинсулинизмом, патологией сердца и тяжелой гипотонией [17]. Не исключено, что для лечения таких пациентов наиболее эффективным средством окажутся блокаторы кальциевых каналов.

Ген SLC16A1 кодирует монокарбоксилатный транспортер 1 (MCT1 – monocarboxylate transporter 1), катализирующий быстрый захват пирувата и лактата β -клетками. Пируват, включаясь в цикл Кребса, приводит к повышению количества АТФ в β -клетке и экзоцитозу инсулина. Таким образом, в случае активирующей мутации в гене SLC16A1 в β -клетках резко увеличивается количество пирувата, что, в свою очередь, вызывает повышение уровня секреции инсулина. Интересно заметить, что при такой форме врожденного гиперинсулинизма приступы гипогликемии связаны с физической нагрузкой, поскольку именно в ходе последней происходит накопление в организме пирувата и лактата [18].

Активирующие мутации в гене GLUD1, кодирующем фермент глутаматдегидрогеназу, вызывают синдром гипераммониемии-гиперинсулинизма, поскольку глутаматдегидрогеназа в норме катализирует переход глутамата в α -кетоглутарат. Так как глутаматдегидрогеназа участвует в регуляции стимулированной аминокислотами секреции инсулина, то приступы гипогликемии связаны не только с голоданием, но и с поступлением в организм белков. Поэтому синдром гипераммониемии-гиперинсулинизма называют еще протеин/лейцин чувствительной формой врожденного гиперинсулинизма [19]. Поскольку при этой форме врожденного гиперинсулинизма АТФ-зависимые калиевые каналы остаются интактными, то чувствительность к терапии диазоксидом сохраняется. Еще одной характерной особенностью протеин/лейцин

чувствительной формы врожденного гиперинсулинизма является частое наличие неврологических нарушений (в т.ч. эпилепсии), тяжесть которых может быть напрямую не связана с гипогликемией или гипераммониемией [20].

Вследствие инактивации в результате мутации гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (HADH — 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase, она же SCHAD — short chain of 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) снимается ее ингибирующий эффект на глутаматдегидрогеназу и развивается форма врожденного гиперинсулинизма, патогенетически похожая на ту, которая возникает при активирующей мутации в гене GLUD1. Однако, при врожденном гиперинсулизме, вызванном мутацией в гене HADH, гипераммониемия не развивается, поскольку гиперактивация глутаматдегидрогеназы происходит только в островках Лангерганса [21].

Белок UCP2 (uncoupling protein 2) обеспечивает перенос протонов по внутренней мембране митохондрий в β -клетке. Белок UCP2 уменьшает синтез АТФ и, соответственно, уровень инсулиновой секреции. При нокауте гена UCP2 происходит возрастание глюкозоопосредованной секреции инсулина и развитие врожденного гиперинсулинизма [22].

Активирующие мутации в генах глюкокиназы (GCK – glucokinase) и гексокиназы 1 (HK1 - hexokinase) приводят к нарушению опосредованной глюкозой секреции инсулина и к врожденному гиперинсулизму различной степени тяжести, который в большинстве случаев поддается медикаментозной терапии [23].

Фосфоглюкомутаза-1 (PGM-1 – phosphoglucomutase 1) – фермент, участвующий в синтезе и деградации гликогена. При инактивации этого фермента развивается гипогликемия вследствие снижения порога опосредованной глюкозой инсулиновой секреции [8].

Фермент фосфоманномутаза 2 (PMM2 – phosphomannomutase 2) участвует в синтезе гликопротеинов. По данным некоторых исследований, мутации в промоторе гена PMM2 приводят к развитию гиперинсулинизма, сочетающегося с врожденным поликистозом почек [24].

Мутации, затрагивающие печеночные ядерные факторы транскрипции 4 α и 1 α (HNF – hepatic nuclear factor), являются причиной врожденного гиперинсулинизма, который через несколько лет жизни ребенка в связи с нарастающей недостаточностью β -клеток переходит в MODY-диабет 1 и 3-го типов (maturity-onset diabetes of the young) [25].

В последнее время также появились сообщения о том, что мутации в

транскрипционном факторе FOXA2 (forkhead box A2), который задействован в дифференцировке α -клеток поджелудочной железы, тоже вызывают врожденный гиперинсулинизм. Показано, что эта форма гиперинсулинизма может сочетаться с врожденным гипопитуитаризмом. Кроме того, транскрипционный фактор FOXA2 участвует в регуляции экспрессии генов ABCC8 и KCNJ11 [26].

Этиология описанной в последние годы атипичной формы врожденного гиперинсулинизма до сих пор неизвестна: согласно одним данным, мутации в генах ABCC8, KCNJ11, GCK у пациентов с атипичной формой врожденного гиперинсулинизма обнаружены не были [27], согласно другим — при атипичной форме могут быть обнаружены соматические мозаичные мутации в гене ABCC8 [28].

Недавно в исследованиях *in vitro* было показано, что в мезенхимальных стволовых клетках поджелудочной железы, полученных от пациентов с очаговой, диффузной и атипичной формами врожденного гиперинсулинизма, была нарушена регуляция клеточного цикла в виде повышения уровня CDK1(cyclin dependent kinase 1 — циклин зависимая киназа 1) и снижения уровня $p27^{Kip1}$. CDK1 и $p27^{Kip1}$, наряду с некоторыми другими белками, регулируют переход между фазами клеточного цикла G1 и S. Нарушения в регуляции клеточного цикла могут хотя бы отчасти объяснять повышенную пролиферацию островковой ткани поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме [29].

Клиническая картина

Многие врачи в середине XX века были практически не осведомлены о существовании врожденного гиперинсулинизма у младенцев. Отчасти это было связано с «размытой» клинической картиной и отсутствием четких признаков, выявляемых при осмотре пациента. При этом в случае вторичной природы гипогликемии такие признаки существовали, но они были идентичны симптомам основного заболевания (например, бронзовый оттенок кожи при болезни Аддисона или гепатомегалия при гликогенозах). В связи с этим неудивительно, что в трех из четырех описанных I. McQuarrie случаев наличие «идиопатической спонтанно возникающей гипогликемии» было заподозрено самими матерями этих младенцев, поскольку у тех уже были больные братья или сестры. При отсутствии лечения у таких пациентов начинались серии судорожных припадков [30], которые врачи трактовали как проявление эпилепсии, обусловленной интранатальной травмой, падением или перенесенным нераспознанным энцефалитом. Только после

многочисленных безуспешных попыток купирования судорог возникало подозрение на существование у ребенка персистирующей гипогликемии, однако зачастую подходящее для лечения время было уже упущено, поскольку в головном мозге успели развиться необратимые изменения [7].

С тех пор описание симптомов врожденного гиперинсулинизма изменилось мало. Манифестация этого заболевания может быть как в неонатальном периоде через несколько часов или дней после рождения, так и спустя несколько месяцев или даже лет после рождения. В случае более тяжелых форм врожденного гиперинсулинизма симптомы проявляются раньше, в случае более легких форм — позже. В период новорожденности клинические проявления включают в себя судороги, гипотонию, плохой аппетит, апноэ. Также обращает на себя внимание макросомия и высокая потребность в инфузиях глюкозы (более 10 мг/кг/мин). Более поздний дебют врожденного гиперинсулинизма также проявляется судорогами, однако возможно и длительное бессимптомное течение [5]. При отсутствии эффективного лечения из-за длительной гипогликемии происходит повреждение головного мозга, вследствие чего развивается задержка психомоторного развития разной степени тяжести и эпилепсия [7].

Недавно был описан клинический случай, при котором у брата и сестры (разница в возрасте — 2 года) с диффузной формой врожденного гиперинсулинизма и мутацией в гене ABCC8 клинические проявления, несмотря на схожий генотип, имели разную степень тяжести: в частности, у одного из сиблингов явные неврологические нарушения отсутствовали, в то время как у второго развились неврологический дефицит и эпилепсия [31].

Диагностика

На сегодняшний день для постановки диагноза врожденного гиперинсулинизма при исследовании плазмы крови, помимо персистирующей гипогликемии, существует целый ряд лабораторных критериев: определяемый в крови инсулин, повышение уровня С-пептида свыше 0,5 нг/мл, концентрация связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 белка (IGFBP1 – insulin-like growth factor binding protein 1) менее 110 нг/мл, снижение уровня β-гидроксибутирата менее 1,8 мМ, снижение уровня свободных жирных кислот менее 1,7 мМ, позитивный гликемический ответ на инъекцию 1 мг глюкагона (подъем уровня гликемии более чем на 30 мг/дл) [32].

L-DOPA (L-дигидроксифенилаланин) — предшественник катехоламинов,

превращаемый ферментом ароматической аминокислотной декарбоксилазой в дофамин. Захват L-DOPA и его декарбоксилирование характерны для нейроэндокринных клеток. В то же время, в опытах на животных было показано, что поглощение L-DOPA осуществляется и эндокринными клетками поджелудочной железы [33]. Эти данные позволили предположить эффективность использования ПЭТ-КТ с ^{18}F -fluoro-L-DOPA для определения локализации поражения поджелудочной железы при врожденном гиперинсулизме.

На сегодняшний день ПЭТ-КТ с ^{18}F -fluoro-L-DOPA является единственным методом, широко используемым для дифференциальной диагностики между очаговой и диффузной формами врожденного гиперинсулизма на предоперационном этапе [34]. Одним из преимуществ этого метода исследования является то, что на его результаты не влияет прием октреотида и диазоксида, что позволяет не делать перерывов в лечении. Но несмотря на достаточно высокую чувствительность (85%) и специфичность (96%) ПЭТ-КТ с ^{18}F -DOPA, у некоторых пациентов неверно диагностируется либо мофрологическая форма врожденного гиперинсулизма, либо локализация очагового поражения. Причины такой погрешности пока остаются до конца неизученными, однако предполагают, что это может быть связано с индивидуальными анатомическими особенностями поджелудочной железы, локализацией поражения (особенно в хвосте), опытом интерпретирующего результаты исследования врача. Помимо ^{18}F -DOPA для определения локализации очаговой формы врожденного гиперинсулизма методом ПЭТ-КТ пробуют использовать и другие вещества, такие как Ga-68 DOTATATE (производное октреотида) [35].

Поиск возможных мишеней и соответствующих препаратов для неинвазивной визуализации β -клеток поджелудочной железы по-прежнему продолжается: в частности, для визуализации методами МРТ, ПЭТ-КТ, ОФЭКТ (SPECT – single-photon emission computed tomography – однофотонная эмиссионная компьютерная томография) в качестве возможных мишеней предложены кальциевые каналы, рецептор глюкагоноподобного пептида 1, дофаминовый рецептор 2-го типа, рецептор сульфонилмочевины 1-го типа, а также некоторые другие мембранные эпитопы и транспортные белки [36].

В связи с вышеуказанными проблемами окончательная дифференциальная диагностика между различными формами врожденного гиперинсулизма, а также установление точной локализации пораженного участка поджелудочной железы в случае очаговой формы проводится при гистологическом исследовании врачами-патологоанатомами.

Изменения поджелудочной железы, описанные G. F. Laidlaw [2] в 1938 г. в ходе изучения незидиобласто́за, представляли собой увеличение в размерах островков Лангерганса и незначительное нарушение гистоархитектоники с формированием длинных полос эндокринной ткани. Однако такая морфологическая картина на сегодняшний день признана нормальным этапом развития панкреатической ткани в раннем постнатальном периоде.

В своем первом описании «идиопатической спонтанно возникающей гипогликемии у младенцев» I. McQuaglie в 1954 г. [7] не обнаружил в биопсийном материале поджелудочной железы каких-либо значимых патологических изменений, кроме некоторого просветления ядер β -клеток.

В настоящее время, хотя представления о гистопатологии врожденного гиперинсулинизма существенно изменились и расширились, окончательный взгляд на данную патологию всё еще не сформирован.

Что касается морфологической классификации, то сегодня принято выделять три гистологические формы врожденного гиперинсулинизма в зависимости от объема поражения: диффузную, очаговую (она аденоматозная или фокальная) и атипичную (мозаичную) [37]. Для очаговой формы характерна гиперплазия β -клеток и слияние островков Лангерганса в ограниченной области поджелудочной железы; при этом за пределами пораженного участка островки имеют нормальное строение и даже несколько уменьшаются в размерах. При диффузной форме врожденного гиперинсулинизма в большинстве островков Лангерганса наблюдается гиперплазия β -клеток. В случае же атипичной формы появляется морфологический мозаицизм: в поджелудочной железе сосуществуют два типа островков: крупные островки с крупными β -клетками с увеличенными ядрами и мелкие островки с мелкими β -клетками с небольшими ядрами. Интересно заметить, что при атипичной форме может поражаться часть поджелудочной железы, но при этом отсутствует аденоматозная гиперплазия эндокринной ткани (которая характерна для очаговой формы).

Различные формы врожденного гиперинсулинизма встречаются с неодинаковой частотой: диффузная форма составляет 60-70% случаев, очаговая — 30-40%, атипичная — около 10% [37].

Недавно было обнаружено, что у пациентов с очаговой формой врожденного гиперинсулинизма степень выраженности клинических проявлений может отличаться в зависимости от наличия или отсутствия капсулы вокруг пораженного участка: наличие

соединительнотканной капсулы было связано с более поздним дебютом заболевания и с большей эффективностью хирургического лечения по сравнению с теми пациентами, у которых капсула вокруг очагов аденоматозного поражения отсутствовала [38].

Дифференциальная диагностика между различными гистологическими формами врожденного гиперинсулинизма принципиально важна уже на этапе предоперационного обследования, поскольку от этого напрямую зависит объем хирургического лечения и дальнейший прогноз: в случае очаговой формы резекция измененных участков поджелудочной железы приводит к выздоровлению, в то время как при диффузной форме требуется субтотальная резекция ткани поджелудочной железы с последующей пожизненной заместительной терапией инсулином и ферментами.

Несмотря на широкое использование ПЭТ-КТ с ^{18}F -DOPA для визуализации пораженных участков поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме [35], в настоящее время окончательная дифференциальная диагностика между его очаговой и диффузной формами всё еще возможна только при гистологическом исследовании. Но из-за зависимости хирургической тактики от той или иной формы врожденного гиперинсулинизма проводить эту дифференциальную диагностику требуется уже на этапе срочного интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов.

Но в связи с тем, что в замороженных микропрепаратах крайне плохо визуализируются обычные для парафиновых срезов различия между экзо- и эндокринной частями поджелудочной железы, требуется четкий морфологический признак, который позволил бы различать эти части (чтобы определять их архитектуру и соотношение в исследуемом микропрепарате) либо сразу отличать одну форму врожденного гиперинсулинизма от другой. В качестве одного из таких признаков некоторыми исследователями предлагается строение ядер: принято считать, что только для диффузной формы врожденного гиперинсулинизма характерны полиморфные, гиперхромные, увеличенные в 2-3 раза по сравнению с нормой ядра β -клеток [39]. При этом не во всех увеличенных ядрах β -клеток обнаруживается экспрессия Ki-67, что говорит о том, что такие изменения морфологии ядер могут быть и не связаны с пролиферативными процессами [40]. Кроме того, как показывает практика, увеличенные гиперхромные ядра эндокринных клеток практически с одинаковой частотой встречаются как при диффузной, так и при очаговых формах врожденного гиперинсулинизма.

Таким образом, требуется другой, более достоверный критерий (либо несколько критериев), который позволил бы проводить четкую дифференциальную диагностику

между диффузной и очаговой формами врожденного гиперинсулинизма на этапе срочного гистологического исследования. Возможно, что для достижения этой цели потребуется использовать не стандартное окрашивание срезов гематоксилином и эозином, а другие гистохимические окраски.

Лечение и его перспективы

Пациентов с врожденным гиперинсулинизмом лечат в первую очередь терапевтически, хирургическую операцию выполняют только в тех случаях, когда медикаментозная терапия оказывается неэффективной либо когда может быть четко определена локализация очагового поражения поджелудочной железы [41]

В середине XX века для консервативной терапии врожденного гиперинсулинизма с переменным успехом применяли кортикотропин и глюкокортикоиды, являющиеся индукторами инсулиновой резистентности [42]. В настоящее время терапия врожденного гиперинсулинизма кортикостероидами признана неэффективной. В крайних случаях пытались использовать аллоксан [43], который приводит к деструкции β -клеток и, соответственно, по крайней мере, к временному «излечению» от врожденного гиперинсулинизма. Однако аллоксан обладает выраженной гепато- и нефротоксичностью, что делает его непригодным для широкого терапевтического применения.

Помимо вышеназванных препаратов, с 60-х годов XX века и до сих пор в качестве ингибитора инсулиновой секреции применяется diazoxide, эффективность которого обусловлена активацией АТФ-зависимых калиевых каналов в β -клетках [44]. Однако, при длительном лечении врожденного гиперинсулинизма diazoxide возможно развитие побочных эффектов в виде задержки жидкости, легочной гипертензии и тромбоцитопении [5]. Кроме того, как было сказано выше, наиболее частые мутации, приводящие к развитию врожденного гиперинсулинизма, затрагивают АТФ-зависимые калиевые каналы, что часто делает терапию diazoxide и его аналогами неэффективной.

Несколько позднее в качестве терапевтического средства стали использовать соматостатин. Но нативный соматостатин оказался неудобен в клинической практике, поскольку у него короткий период полураспада и он пригоден лишь для внутривенного введения. В связи с этим для лечения врожденного гиперинсулинизма начали применять его синтетические аналоги, такие как октреотид и ланреотид [45]. Вместе с тем установлено, что терапия октреотидом ассоциирована с некротическим энтероколитом, поэтому его применение у детей первых 6-8 недель жизни противопоказано. Кроме того,

одним из негативных эффектов соматостатина и его аналогов является ингибирование глюкагоновой секреции, в связи с чем с целью повышения эффективности терапии пытаются совместно применять глюкагон и аналоги соматостатина, однако возможности терапии глюкагоном оказываются ограниченными из-за того, что при подкожном введении происходит его кристаллизация [46]. Соматостатин и его аналоги также снижают выработку соматотропного гормона, что может приводить к задержке роста при отсутствии заместительной соматотропиновой терапии, но на практике такой побочный эффект наблюдается редко [45]. Несмотря на ограниченную эффективность, на сегодняшний день аналоги соматостатина являются наиболее широко используемыми лекарственными средствами для терапии врожденного гиперинсулинизма.

Блокатор потенциалзависимых кальциевых каналов нифедипин способен ингибировать секрецию инсулина за счет уменьшения входа кальция в β -клетку, однако его клиническая эффективность оказывается невысокой [47].

Сиролимус — еще один препарат, предложенный для лечения врожденного гиперинсулинизма. Этот препарат относится к группе ингибиторов серин/треониновой киназы mTOR, под действием которой активизируется синтез белка [48]. Сиролимус также подавляет глюкозоопосредованную инсулиновую секрецию и повышает резистентность тканей к инсулину. Однако, эффективность сиролимуса как терапевтического агента при врожденном гиперинсулинизме на сегодняшний день изучена недостаточно. Кроме того, у этого препарата имеется ряд серьезных побочных эффектов: нефро- и гепатотоксичность, респираторные, метаболические и гематологические нарушения.

В последние годы появились также данные о том, что антагонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP1) exendin-(9-39) позволяет предотвратить гипогликемию и стабилизировать уровень глюкозы в плазме крови у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, обусловленным мутациями в генах, кодирующих компоненты АТФ-зависимого калиевого канала [49]. Известно, что глюкагоноподобный пептид 1, постпрандиально секретируемый L-клетками тонкой кишки, связывается со своим рецептором, расположенным на мембране β -клетки и активирует секрецию инсулина. Таким образом, применение антагониста рецепторов GLP1 препятствует этому механизму. Однако клиническая эффективность антагонистов рецептора GLP1 до сих пор широко не изучалась.

К хирургическому лечению врожденного гиперинсулинизма прибегают в двух случаях. Во-первых, при очаговой форме, когда резецируется только пораженный участок

поджелудочной железы. При этом для определения границ пораженного участка, как уже было сказано ранее, используют ПЭТ-КТ и срочное интраоперационное гистологическое исследование. Во-вторых, субтотальную резекцию поджелудочной железы производят при диффузной форме врожденного гиперинсулинизма, когда консервативная терапия оказывается неэффективной [5]. Впервые субтотальная резекция поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме была проведена Е.А. Graham и А.Ф. Hartmann в 1934 году [50].

После хирургического лечения выздоровление наступает у 94% детей с очаговой формой и у 25% детей с диффузной формой врожденного гиперинсулинизма, в то время как остальные пациенты продолжают страдать от приступов гипогликемии либо гипергликемии. В течение первых двух десятилетий жизни у более 90% пациентов, перенесших субтотальную резекцию поджелудочной железы, развивается инсулинзависимый сахарный диабет [51].

Заключение

На сегодняшний день установлено, что к возникновению врожденного гиперинсулинизма приводит множество мутаций. Несмотря на это, многие звенья патогенеза этого заболевания остаются до сих пор не изученными, что делает возможности таргетной терапии весьма ограниченными. Вследствие неэффективности медикаментозной коррекции многие пациенты подлежат хирургическому лечению, большой объем которого может приводить к пожизненной потребности в заместительной терапии инсулином и ферментами.

Таким образом, для поиска новых эффективных методов терапии врожденного гиперинсулинизма требуются дальнейшие исследования.

Список использованной литературы

1. De León D.D., Stanley C.A. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3: 57–68.
2. Laidlaw G.F. Neisidioblastoma, the islet tumour of pancreas. *Am J Pathol.* 1938; 14:125–139.
3. Stanley C.A. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4857–9.
4. James C, Kapoor RR, Ismail D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009;46(5):289–99.
5. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C. et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:63.
6. Lord K., De León, D.D. Hyperinsulinism in the neonate. *Clinics in Perinatology*, 2018; 45(1): 61–74. doi:10.1016/j.clp.2017.10.007
7. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants Clinical Significance of Problem and Treatment. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 1954; 87(4): 399-428. doi:10.1001/archpedi.1954.02050090387001
8. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S. and Hussain K. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 111.
9. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(1):25-53.
10. Thomas P., Ye Y., Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996;5(11):1809–12.
11. Thomas P.M., Cote G.J., Wohllk N. et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995; 268(5209):426–9.
12. Verkarre V., Fournet J.C., De Lonlay P. et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102(7): 1286–91.
13. Snider K.E., Becker S., Boyajian L. et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):E355–63.
14. Damaj L., le Lorch M., Verkarre V., Werl C. et al. Chromosome 11p15 paternal isodisomy in focal forms of neonatal hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;

93:4941–47. doi: 10.1210/jc.2008-0673

15. Torekov S.S., Iepsen E., Christiansen M., Linneberg A. et al. KCNQ1 long QT syndrome patients have hyperinsulinemia and symptomatic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014; 63:1315–25. doi: 10.2337/db13-1454
16. Scholl U.I., Goh G., Stolting G., de Oliveira R.C. et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet*. 2013; 45:1050–54. doi: 10.1038/ng.2695
17. Flanagan S.E., Franco E., Allen H.L., Zerah M. et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell Metabolism*. 2014; 19: 146–154.
18. Otonkoski T., Kaminen N., Ustinov J., Lapatto R. et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes*. 2003;52:199–204. doi: 10.2337/diabetes.52.1.199
19. Stanley C.A. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab*. 2004; 81:45–51. doi: 10.1016/j.ymgme.2003.10.013
20. Bahi-Buisson N., Roze E., Dionisi C. et al. Neurological aspects of hyperinsulinismhyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(12):945–9.
21. Heslegrave A.J., Hussain K. Novel insights into fatty acid oxidation, amino acid metabolism, and insulin secretion from studying patients with loss of function mutations in 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:496–501. doi: 10.1210/jc.2012-3134
22. Ferrara C.T., Boodhansingh K.E., Paradies E., Giuseppe F. et al. Novel hypoglycemia phenotype in congenital hyperinsulinism due to dominant mutations of Uncoupling Protein 2 (UCP2). *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102:942–49. doi: 10.1210/jc.2016-3164
23. Henquin J.C., Sempoux C., Marchandise J., Godecharles S. et al. Congenital hyperinsulinism caused by hexokinase I expression or glucokinase-activating mutation in a subset of beta-cells. *Diabetes*. 2013;62:1689–96. doi: 10.2337/db12-1414
24. Cabezas O.R., Flanagan S.E., Stanescu H., García-Martínez E. et al. Polycystic kidney disease with hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a promoter mutation in

- phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:2529–39. doi: 10.1681/ASN.2016121312
25. Kapoor R.R., Locke J., Colclough K. et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. *Diabetes* 2008;57(6):1659–63.
26. Vajravelu M.E., Chai J., Krock B., Baker S. et al. Congenital hyperinsulinism and hypopituitarism attributable to a novel mutation in FOXA2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:1042–47. doi: 10.1210/jc.2017-02157
27. Sempoux C., Capito C, Bellanne-Chantelot C., Verkarre V. et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12): 3785–3793. doi: 10.1210/jc.2010-3032
28. Houghton J., Banerjee I., Shaikh G., Jabbar Sh. et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J Pathol Clin Res.* 2019; published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). Doi: 10.1002/cjp2.144
29. Kellaway S.G., Mosinska K., Mohamed Z., Ryan A. et al. Increased proliferation and altered cell cycle regulation in pancreatic stem cells derived from patients with congenital hyperinsulinism. *PLoS ONE.* 2019;14(9): e0222350. doi: 10.1371/journal.pone.0222350
30. Darrow D.C. Mental deterioration associated with convulsions and hypoglycemia. *Am. J. Dis. Child.* 1936; 51:575.
31. Sousa-Santos F., Simões H., Castro-Feijóo L., Rodríguez P.C., et al. Congenital hyperinsulinism in two siblings with ABCC8 mutation: same genotype, different phenotypes. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2018;62(5): 560–565. doi:10.20945/2359-3997000000077
32. Ferrara C., Patel P., Becker S., Stanley C.A. Et al. (2016). Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. *The Journal of Pediatrics.* 2016;168:212–219. doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.045
33. Borelli M.I., Villar M.J., Orezza A., Gagliardino J.J. Presence of DOPA decarboxylase and its localisation in adult rat pancreatic islet cells. *Diabetes Metab.* 1997;23:161–163.
34. Hussain K., Seppänen M., Näntö-Salonen K., Adzick N.S. Et al. The diagnosis of ectopic focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2839–2842.

35. Christiansen C.D., Petersen H., Nielsen A.L., Detlefsen S. et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017; 45(2): 250–261.
36. Jodal A., Schibli R., Béhé M. Targets and probes for non-invasive imaging of β -cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:712–727. doi: 10.1007/s00259-016-3592-1
37. Han B., Mohamed Z., Estebanez M.S., Craigie R.J. et al. Atypical forms of congenital hyperinsulinism in infancy are associated with mosaic patterns of immature islet cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9): 3261–3267.
38. Craigie R.J., Salomon-Estebanez M., Yau D., Han B. et al. Clinical diversity in focal congenital hyperinsulinism in infancy correlates with histological heterogeneity of islet cell lesions. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 619.
39. Sempoux Ch., Guiot Y., Jaubert F., Rahier J. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis. *Endocrine Pathology*. 2004; 15(3): 241–246.
40. Han B., Newbould M., Batra G., Cheesman E. et al. Enhanced islet cell nucleomegaly defines diffuse congenital hyperinsulinism in infancy but not other forms of the disease. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145: 757–768.
41. Arya V., Mohammed Z., Blankenstein O., De Lonlay P., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res*. 2014; 46 (3):157–70.
42. Young F.G.: Diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts. *Biochem. J*. 1938; 32(3):513–523.
43. Talbot N.B.; Crawford J.D., Bailey C.C. Use of mesoxalyl urea (alloxan) in treatment of an infant with convulsions due to idiopathic hypoglycemia. *Pediatrics*. 1948; 1(3):337–45.
44. Braun M. et al. Somatostatin release, electrical activity, membrane currents and exocytosis in human pancreatic delta cells. *Diabetologia*. 2009;52:1566–78.
45. Gillis D. Familial Hyperinsulinism. 2003 Aug 19 [Updated 2019 Mar 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
46. Mohnike K., Blankenstein O., Pfuetzner A., Pötzsch S. et al. Long-term non-surgical therapy of severe persistent congenital hyperinsulinism with glucagon. *Horm Res*. 2008; 70:59–64.

47. Guemes M., Shah P., Silvera S. et al. Assessment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the ABCC8 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):822–30.
48. Cosio A.P., Thornton P. Current and emerging agents for the treatment of hypoglycemia in patients with congenital hyperinsulinism. *Pediatric Drugs*.2019; 21:123–136. doi: 10.1007/s40272-019-00334-w
49. Calabria A.C., Li C., Gallagher P.R. et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes*. 2012;61:2585-2591.
50. Graham E.A., Hartmann A.F. Subtotal resection of pancreas for hypoglycemia. *Surg., Gynec. & Obst.* 1934;59:474.
51. Lord K., Radcliffe J., Gallagher P.R. et al. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(11):4133–9.