



Гипогликемический синдром у пациентов с моноклональными гаммапатиями

© М.В. Соловьев*, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Одной из причин развития гипогликемии является синтез аутоиммунных антител к инсулину или его рецептору – инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС). Наибольшее число случаев данного синдрома описано в японской популяции. Синтезируемые АТ к инсулину наиболее часто являются поликлональными иммуноглобулинами. При моноклональной гаммапатии неопределенного значения и множественной миеломе секретируемый патологический моноклональный иммуноглобулин может обладать сродством к человеческому инсулину, что индуцирует развитие ИАС. Длительная персистенция эпизодов гипогликемии неясного генеза требует исключения моноклональной природы секретируемых АТ к инсулину. Нередко наличие патологической секреции длительное время не распознается ввиду отсутствия иных проявлений заболевания. Манифестация гаммапатий представлена широким спектром симптомов и синдромов, требующих совместной работы врачей различных специальностей. В настоящем обзоре суммированы литературные данные об ИАС у пациентов с моноклональными гаммапатиями, заболевание у которых дебютировало с эпизодов спонтанной гипогликемии. Закономерно, что при достижении ремиссии гемобластоза (когда секреция патологического белка минимальна или не определяется) показатели глюкозы, инсулина, АТ к инсулину нормализуются, а при развитии рецидива множественной миеломы возобновляются и эпизоды гипогликемии. Дебют заболевания с клиники ИАС может рассматриваться в качестве нового критерия симптоматической множественной миеломы, диктующего необходимость начала специфической терапии.

Ключевые слова: инсулиновый аутоиммунный синдром, множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, моноклональные антитела к инсулину, гипогликемия

Hypoglycemic syndrome in patients with monoclonal gammopathy

© Maxim V. Solovyev*, Marina Yu. Yukina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

One of the reasons for the development of hypoglycemia is the synthesis of autoimmune antibodies to insulin or its receptor – insulin autoimmune syndrome (IAS). The largest number of cases of this syndrome is described in the Japanese population. The antibodies to insulin are most often polyclonal immunoglobulins. In monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma secreted pathological monoclonal immunoglobulin may have an affinity for human insulin, which induces the development of IAS. The prolonged persistence of episodes of hypoglycemia of unknown origin requires the exclusion of the monoclonal nature of secreted antibodies to insulin. Often the presence of pathological secretion for a long time is not recognized due to the absence of other manifestations of the disease. The manifestation of gammopathy is represented by a wide range of symptoms and syndromes requiring the collaboration of doctors of various specialties. This review summarizes the literature on IAS in patients with monoclonal gammopathy, whose disease debuted from episodes of spontaneous hypoglycemia. When hemoblastosis remission is achieved (when the secretion of the pathological protein is minimal or not determined), the glucose, insulin, and antibodies levels of insulin normalize, and when multiple myeloma recurs, episodes of hypoglycemia resume. The onset of the disease from the IAS can be considered as a new criterion for symptomatic multiple myeloma, dictating the need for the initiation of specific therapy.

Keywords: insulin autoimmune syndrome, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, insulin antibodies, hypoglycemia.

Введение

Существует множество причин развития гипогликемии у пациентов, не страдающих сахарным диабетом. Гипогликемия может быть обусловлена наличием инсулиномы, незидиобластоза (трансформация протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки), различных опухолевых заболеваний, секретирующих инсулиноподобный фактор роста-2, синтезом аутоиммунных антител к инсулину или его рецептору, следствием эндокринных заболеваний и полиорганной недостаточности. Гипогликемия нередко индуцирована приемом лекарственных средств, пищевых токсинов. Реже причиной гипо-

гликемии являются врожденные нарушения метаболизма и некоторые генетические аномалии. В данной статье речь пойдет об инсулиновом аутоиммунном синдроме, который наблюдается у пациентов с моноклональными гаммапатиями.

Моноклональные гаммапатии (МГ)

МГ – это гетерогенная группа заболеваний и состояний, при которых наблюдается секреция плазматическими клетками моноклонального белка – парапротеина (М-компонента). В эту группу входят злокачественные заболевания: множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, солитарная плаз-

моцитомы, ряд синдромов: POEMS-синдром, AESOP-синдром, TEMPI-синдром, синдром Шницлера, а также бессимптомно протекающая моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ). Секреция моноклонального иммуноглобулина может определяться у пациентов с лимфомами, миелодиспластическим синдромом, болезнью Гоше. Описаны случаи болезни Виллебранда у пациентов с МГНЗ, а также наблюдения приобретенной гемофилии у больных ММ и МГНЗ [1–3]. Манифестация гаммапатий представлена широким спектром симптомов и синдромов, требующих совместной работы врачей различных специальностей для уточнения диагноза и подбора терапии. Так, МГ могут дебютировать с неврологической симптоматики, изменений кожных покровов, геморрагического синдрома. Системные проявления моноклональных гаммапатий обусловлены химико-физическими свойствами секретируемого моноклонального иммуноглобулина и/или активностью антител, направленных против собственных белков — аутоантигенов.

Вопрос, почему моноклональный иммуноглобулин иногда имитирует аутоиммунное антитело и обладает сродством к эпитопу того или иного нормального белка в организме человека, остается невыясненным до настоящего времени. В патогенезе развития полинейропатии при МГ большая роль отводится наличию моноклональных аутоантител к компонентам миелиновой оболочки (миелин-ассоциированному гликопротеину — MAG, гликолипидам — сульфатидам и ганглиозидам) [4]. Также в литературе представлено описание клинических наблюдений пациентов с моноклональной IgG-гаммапатией и высокими значениями трансферрина при отсутствии гиперферритинемии и признаков перегрузки железом. Авторы полагают, что данные изменения вызваны активностью моноклональных анти-трансферриновых антител [5]. Приобретенная болезнь Виллебранда при множественной миеломе (ММ) характеризуется наличием моноклональных АТ к фактору VIII, а при наличии моноклональных антител к тироксину развивается гипотиреоз [6].

Одним из таких редких ситуаций является спонтанная гипогликемия, обусловленная выработкой моноклональных ауто-АТ к инсулину у пациентов с МГ.

Инсулиновый аутоиммунный синдром (ИАС)

ИАС или болезнь Хирата — это аутоиммунная гипогликемия, возникающая вследствие выработки антител к инсулину. Впервые синдром описан в Японии в 1970 г. доктором Хирата и коллегами [7]. В Восточной Азии (особенно среди японцев) синдром встречается примерно в 10 раз чаще, чем у лиц европеоидной расы. В 1990 г. авторы из Японии суммирова-

ли данные, полученные более чем из 2000 клиник за период 1979–1981 гг. и 1985–1987 гг. [8]. Результаты исследований показали, что ИАС является третьей по значимости причиной спонтанной гипогликемии в Японии. Обнаружена закономерность между развитием ИАС и наличием определенного аллеля гена *HLA-DRB1*. Так, у представителей Японии прослежена ассоциация ИАС с аллелем *HLA-DRB1*04:06*, а у лиц европеоидной расы описано несколько случаев связи с аллелем *HLA-DRB1*04:03* [9]. Антитела к инсулину у лиц японской популяции, как правило, поликлональны. Так, по данным работы из Японии, из 51 случая ИАС только у одного пациента антитела к инсулину были представлены моноклональным белком [10].

Синдром может развиваться у пациентов, получавших препараты, содержащие сульфгидрильные группы. Это широкий спектр лекарств, куда входят тиреостатические средства — метимазол, пропилтиоурацил, ингибитор АПФ — каптоприл, противотуберкулезный препарат — изониазид, антиоксидант — α -липоевая (тиоктовая) кислота, антиаритмик — прокаинамид, иммунодепрессант — пеницилламин. Механизм развития синдрома обусловлен тем, что сульфгидрильные группы лекарственных средств расщепляют дисульфидные связи инсулина, в результате чего иммунная система синтезирует антитела к его молекуле. Как правило, синтезируемое антитело имеет поликлональную природу. Но в случае МГ секретируемый моноклональный иммуноглобулин имитирует ауто-антитело, которое связывается с молекулой человеческого инсулина. Инактивация инсулина антителом приводит к ранней постпрандиальной гипогликемии. Это сопровождается реактивным повышением секреции инсулина и последующим падением концентрации глюкозы. Через несколько часов происходит диссоциация инсулина из комплекса антиген-антитело (АГ-АТ), в результате чего в несколько раз повышается концентрация свободного инсулина и, как следствие, возникает клиника гипогликемии. Для ИАС, как правило, характерны признаки тяжелой гипогликемии — нейрогликопенические симптомы: судороги, зрительные, речевые, поведенческие нарушения, потеря сознания, кома.

Таким образом, при ИАС наблюдается постпрандиальная гипогликемия, однако в связи с непредсказуемым временем диссоциации комплекса АГ-АТ гипогликемия может развиваться значительно позже после приема пищи. Приступы гипогликемии быстро купируются приемом высокоуглеводной пищи или введением глюкозы, а профилактика, соответственно, включает в себя частое дробное питание.

Лабораторное обследование во время приступа гипогликемии при ИАС выявляет очень высокую концентрацию инсулина с непропорциональным повышением С-пептида или нормальным его значением и наличие антител к инсулину.

Если ИАС вызван приемом лекарственных препаратов, отмена последних может уменьшить частоту приступов гипогликемии. Для синдрома характерны спонтанные ремиссии, даже на фоне продолжения терапии препаратом, вызвавшим синтез ауто-антител.

Феномен приобретенного ИАС у пациентов с МГНЗ и ММ — литературные данные

Первое упоминание о спонтанной гипогликемии у пациентки с ММ относится к 1972 г. У больной 61 года заболевание дебютировало эпизодами нарушения сознания без какой-либо сопутствующей неврологической патологии. В клинике зафиксировано 2 эпизода потери сознания с левосторонним параличом, концентрация глюкозы в это время составляла 1,0 и 1,9 ммоль/л, симптомы купированы введением глюкозы. Последующее обследование выявило наличие у больной ММ IgA-типа. Однако эпизоды гипогликемии расценены как следствие метаболических нарушений при ММ [11].

Через 14 лет в 1986 г. в Нидерландах зафиксирован первый случай гипогликемии, ассоциированный с антителами к инсулину при МГ у 63-летнего мужчины [12]. В течение пяти лет отмечались приступы головокружения, повышенного потоотделения, головной боли и ухудшения зрения. Также у пациента фиксировались эпизоды потери сознания, однако он научился их избегать, принимая богатую углеводами пищу при первых признаках ухудшения состояния. Тщательное обследование больного выявило наличие в сыворотке моноклонального белка — IgGκ, в костном мозге содержалось до 10% плазматических клеток, но признаков симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, поражение почек, анемия, остеодеструкция) не отмечалось. Таким образом, диагностирована МГНЗ. Методом радиоиммуноэлектрофореза установлено, что антитела к инсулину представлены моноклональным IgGκ. Во время глюкозотолерантного теста выявлены высокие концентрации инсулина, конъюгированного с моноклональным АТ. Моноклональный иммуноглобулин обладал очень высокой способностью связывать инсулин. С целью ингибирования высвобождения инсулина β-клетками проводилась терапия диазоксидом, с последующей химиотерапией для уменьшения клона плазматических клеток, продуцирующих моноклональный белок, однако проводимая терапия не увенчалась успехом.

В 1989 г. описан 2 случай моноклональной гаммапатии, являющейся причиной аутоиммунного инсулинового синдрома у 64-летнего мужчины [13]. Клинически отмечались эпизоды повышенного потоотделения, сонливости, учащенного сердцебиения, реже развивался судорожный синдром. Во время очередного приступа зафиксирована гипогликемия менее 2 ммоль/л, после внутривенного введения глюкозы состояние больного быстро нормализовалось. При электрофорезе белков сыворотки выявлен мо-

ноклональный белок — IgGλ, дальнейшее обследование позволило исключить ММ. Антитела к инсулину состояли из моноклонального IgGλ.

Моноклональные ауто-антитела к инсулину обладают низкой аффинностью (то есть низкой прочностью связывания с АГ), но высокой способностью к связыванию. Низкая аффинность способствует диссоциации комплекса АГ-АТ, в результате чего «освобождается» свободный инсулин, индуцирующий позднюю гипогликемию.

В 1990 г. опубликовано клиническое наблюдение эпизодов гипогликемии у 53-летнего мужчины, страдающего ММ с новообразованием крестца [14]. Клинически приступы проявлялись повышенным потоотделением, тремором, чувством голода и наблюдались несколько раз в неделю. По данным иммунохимического исследования крови выявлена секреция моноклонального белка — IgGκ. Биопсия опухоли крестца выявила плазмоклеточную природу новообразования. Противоопухолевое лечение включало проведение локальной лучевой терапии на область мягкотканого компонента крестца с последующей терапией мелфаланом и преднизолоном. Авторы указали, что при достижении ремиссии ММ, когда парапротеин Gκ не определялся в сыворотке крови, прекратились и эпизоды гипогликемии.

В 1992 г. описан случай тяжелых приступов гипогликемии (с развитием судорог, нарушения сознания) у 73-летнего мужчины, купируемых введением глюкозы [15]. Диагностирована постпрандиальная гипогликемия с очень высокой концентрацией инсулина по данным радиоиммунного анализа. Дальнейшее обследование выявило инфильтрацию костного мозга плазматическими клетками, секрецию моноклонального парапротеина Gλ-типа в сыворотке, наличие признаков симптомокомплекса CRAB; таким образом, установлен диагноз ММ. В сыворотке больного выявлены АТ к инсулину, представленные моноклональным парапротеином Gλ. Авторы подчеркнули, что АТ обладали низкой аффинностью к инсулину, но высокой способностью к его связыванию.

В тот же год немецкие авторы представили наблюдение за 78-летним мужчиной, у которого отмечались эпизоды поздней постпрандиальной гипогликемии и высокие титры иммунореактивного инсулина [16]. У больного обнаружили наличие АТ к инсулину и установили диагноз ИАС. Позже заподозрена ММ, обследование выявило моноклональную секрецию IgGκ, наличие инфильтрации костного мозга плазматическими клетками, CRAB-синдром, что позволило подтвердить диагноз. С учетом вновь выявленных данных, врачи исследовали секретируемые АТ к инсулину и доказали их моноклональную природу.

В 1993 г. авторами из Швеции опубликован случай ИАС, ассоциированного с МГ у женщины 48 лет [17]. Симптомы появились за 6 мес до обращения за медицинской помощью, включали в себя потли-

вость, тремор, потерю сознания и возникали через 2–3 ч после еды. Пациентка старалась избегать синкопальных состояний, вовремя принимая высокоуглеводную пищу при подозрении на ухудшение состояния. В связи с экстренной госпитализацией в клинику после очередного приступа, сопровождавшегося потерей сознания, больная была тщательно обследована. Глюкозотолерантный тест выявил нормальные цифры глюкозы натощак, гипергликемию после приема глюкозы и длительную позднюю гипогликемию. Концентрация как инсулина, так и проинсулина натощак были значительно повышенной. По данным инструментальных методов исследования (УЗИ и КТ брюшной полости), заподозрена опухоль поджелудочной железы. Выполнена резекция поджелудочной железы, но инсулинома не обнаружена. У пациентки продолжались гипогликемические приступы, несмотря на удаление 90% поджелудочной железы. Дальнейшее обследование позволило выявить секрецию моноклонального IgG, однако данные за симптоматическую миелому получены не были, диагностирована МГНЗ. При проведении комбинированного электрофореза в агарозном геле в сочетании с автордиографией показано, что моноклональный IgG связывает инсулин — доказана моноклональная природа антитела.

Сообщение из Новой Зеландии появилось в 2004 г. о диагностике гипогликемии у 83-летней женщины [18]. У нее отмечены эпизоды неадекватного вождения автомобиля, головокружения, дисфории, купирующиеся приемом еды. После автомобильной аварии, случившейся по ее вине, госпитализирована в клинику. Обследование во время очередного приступа выявило тяжелую гипогликемию, очень высокую концентрацию общего и свободного инсулина и высокие титры ауто-АТ к инсулину. По данным иммунохимии, в сыворотке обнаружена секреция моноклонального белка — IgGk, в миелограмме — 3% плазматических клеток. Продолжался онкопоиск, однако не отмечено поражения костей, вовлечения почек, анемии или гиперкальциемии — характерных признаков миеломы; установлен диагноз МГНЗ. Меченный радиоактивным йодом инсулин (^{125}I -инсулин) связался с секретируемым моноклональным белком Gk

(АТ), при этом моноклональные АТ обладали низкой аффинностью и высокой способностью к связыванию инсулина.

В табл. 1 представлены данные по концентрации инсулина, глюкозы, АТ к инсулину, С-пептида у больных во время приступа гипогликемии. Как видно из таблицы, во время эпизода гипогликемии многократно повышена концентрация иммунореактивного инсулина при нормальных (около нормальных) значениях С-пептида; критериями диагноза ИАС служит обнаружение антител к инсулину, высокой концентрации инсулина во время эпизода гипогликемии.

В 2007 г. опубликован очередной клинический случай необычного дебюта ММ у мужчины 72 лет [19]. Пациент поступил в клинику с генерализованными судорогами, нарушением сознания. Во время приступов зафиксирована гипогликемия (глюкоза крови: 1,4–2,4 ммоль/л), в несколько сот раз превышено содержание инсулина при относительно низкой концентрации С-пептида. Выполнено КТ исследование брюшной полости, исключена опухоль поджелудочной железы, однако выявлен деструктивный процесс в костях. При дальнейшем обследовании в сыворотке обнаружена моноклональная секреция Ak, доказана инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, диагностирована ММ. В крови выявлены АТ к инсулину, представленные моноклональным белком Ak. Моноклональные АТ обладали низкой аффинностью к инсулину, но высокой способностью к связыванию. Было начато противоопухолевое лечение ММ препаратами винкристин + циклофосфан + адриамицин + дексаметазон. После 6 курсов терапии достигнута полная ремиссия миеломы, моноклональный белок не идентифицировался, а эпизоды гипогликемии не повторялись. Спустя 4 мес противоопухолевый ответ был утерян и вновь начались нейрогликопенические симптомы. Дальнейшее лечение мелфаланом, преднизолоном, талидомидом не привело к успеху, и пациент скончался вследствие прогрессии миеломы.

В 2011 г. появилось сообщение из Польши о пациенте, страдающим ИАС, симптомы которого развились задолго до диагностики мегалобластной анемии, болезни Грейвса и ММ. Авторы акцентируют

Таблица 1. Показатели инсулина, глюкозы, С-пептида, анти-инсулиновых АТ у пациентов во время приступа гипогликемии

Пациент	Концентрация			
	инсулин	глюкоза	АТ к инсулину	С-пептид
№1	300 мкЕД/мл (N<15)	1,5 ммоль/л (N>3,3)	103,6 ЕД/мл (N<10,0)	6,7 нг/мл (N 1,1–5)
№2	114,6 мкЕД/мл (N<15)	2,3 ммоль/л (N>3,3)	75,4%	2,7 нг/мл (N 1,1–5)
№3	1010 мкЕД/мл (N<15)	2,1 ммоль/л (N>3,3)	1829 мкЕД/мл (N 0–5)	924 пкмоль/л (N 297–1419)
№4	15300 пкмоль/л (N<60)	1,4 ммоль/л (N>3,3)	—	174 пкмоль/л (N 297–1419)

внимание на том, что пациентов с рецидивирующей гипогликемией неясной этиологии следует тщательно дообследовать для исключения МГ или аутоиммунного заболевания [20].

В 2012 г. исследователи из США представили клиническое наблюдение за мужчиной 63 лет, у которого наблюдались приступы нечеткого зрения, потливости, нарушения сознания через 4–8 ч после еды, купирующиеся приемом пищи богатой углеводами [21]. Пациент обследован во время приступа, констатирована гипогликемия, отмечалось значительное повышение содержания инсулина, выявлены АТ к инсулину; патология поджелудочной железы исключена. Пациенту установили диагноз ИАС. В то же время в лабораторных данных выявлено повышение активности печеночных трансаминаз, дальнейшее обследование включало вирусологическое исследование крови, биопсию печени, в результате чего диагностирован гепатит С. При электрофорезе белков сыворотки выявлена моноклональная секрция Gk и, кроме того, секрция λ-свободных легких цепей (СЛЦ). Врачи расценили наличие моноклональной секрции в сыворотке больного как проявление иммунной реактивности при активном гепатите С. Через несколько месяцев появился болевой синдром в ребрах, обследование выявило остеодеструкции в

костях скелета, заподозрен парапротеинемический гемобластоз. Гистологическое исследование биоптата ребра подтвердило плазмоклеточную инфильтрацию опухоли, в миелограмме более 10% плазматических клеток, установлен диагноз ММ. Дальнейшее обследование подтвердило моноклональную природу АТ к инсулину (показано, что инсулин связывает как тяжелая цепь IgG, так и СЛЦ λ). В данном клиническом примере приступы гипогликемии начались за год до диагностики ММ.

Следующий случай ИАС, который развился за 2 года до диагностики ММ, был представлен в 2016 г. авторами из Бразилии [22]. Приступы гипогликемии у 59-летней пациентки характеризовались потливостью, судорогами, эпизодами спутанного сознания. Больная не страдала сахарным диабетом и лекарственных средств, содержащих сульфгидрильные группы, не получала. Поводом для подробного обследования послужила манифестация миеломы с прогрессирующего болевого синдрома в костях, патологического перелома бедренной кости. По данным обследования выявлена секрция парапротеина Gλ, анемия (гемоглобин 50 г/л), повреждение почек (креатинин крови 370 мкмоль/л), плазмоклеточная инфильтрация костного мозга, установлен диагноз ММ. Пока пациентка находилась в клинике, участи-

Таблица 2. Характеристика пациентов с инсулиновым аутоиммунным синдромом, ассоциированным с моноклональными гаммапатиями

Пол	Возраст (годы)	Симптомы гипогликемии	Диагноз	Тип секрции	Лечение	Год, страна, источник
Ж.	61	Потеря сознания	ММ	IgA(тип СЛЦ неизвестен)	Нет данных	1972, Ирландия [11]
М.	48	Нарушение сознания	МГНЗ→ММ	IgGκ	Нет данных	1981, Япония [23]
М.	63	Головокружение, головные боли, потоотделение, потеря сознания	МГНЗ	IgGκ	Диазоксид, цитостатики	1986, Нидерланды [12]
М.	64	Судороги, головокружение, потоотделение, сердцебиение	МГНЗ	IgGλ	Плазмаферез	1989, Япония [13]
М.	53	Тремор, потоотделение, голод	ММ	IgGκ	Лучевая терапия опухоли крестца, курсы МР	1990, Англия [14]
М.	73	Генерализованные судороги, тошнота, бледность, потоотделение	ММ	IgGλ	Стероиды, ХТ	1992, США [15]
М.	78	Потоотделение, головокружение, тремор, голод	ММ	IgGκ	Нет данных	1992, Германия [16]
Ж.	48	Профузный пот, тремор, потеря сознания	МГНЗ	IgG (тип СЛЦ неизвестен)	Резекция поджелудочной железы	1993, Швеция [17]
Ж.	83	Головокружение, дисфория	МГНЗ	IgGκ	Нет данных	2004, Новая Зеландия [18]
М.	72	Нарушение сознания, судороги	ММ	IgAκ	Винкристин, циклофосфан, доксорубин, стероиды	2007, Англия [19]
М.	76	Потеря сознания, судороги	ММ	IgGκ	ХТ	2011, Польша [20]
М.	63	Нечеткое зрение, потоотделение, спутанное сознание	ММ	IgGκ + СЛЦλ	1 линия – Rd 2 линия – PAD	2012, США [21]
Ж.	59	Судороги, спутанное сознание, потоотделение	ММ	IgGλ	VCD Ауто-ТГСК	2016, Бразилия [22]

Примечание. СЛЦ – свободные легкие цепи; ХТ – химиотерапия; ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; курсы: МР – мелфалан, преднизолон; Rd – леналидомид; дексаметазон; PAD – бортезомиб, доксорубин, дексаметазон; VCD – бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон.

лись приступы гипогликемии. При обследовании во время эпизода судорог выявлена гипогликемия, повышенная концентрация инсулина (300 мкЕД/мл при норме 2–17 мкЕД/мл), нормальная концентрация С-пептида (6,7 нг/мл), анти-инсулиновый IgG (103,6 ЕД/мл, при норме <10,0 ЕД/мл). Таким образом, диагностирован ИАС, обусловленный секретацией патологического моноклонального белка G λ . Противоопухолевое лечение включало курсы химиотерапии по схеме VCD с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. После 3 курсов химиотерапии по данным электрофореза белков сыворотки секреция парапротеина G λ не определялась, что способствовало нормализации концентрации инсулина и анти-инсулиновых АТ. Однако через 6 мес после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентки развился рецидив миеломы, что привело к возобновлению гипогликемического синдрома.

В 2016 г. авторы из Японии опубликовали работу, в которой прослежена динамика за состоянием пациента, диагноз ИАС которому установлен в 1981 г. (наблюдение длилось 32 года) [23]. На момент диагностики пациенту было 48 лет. В 2005 г. отмечено повышение титра моноклональных антител, диагностирована МГ. В 2012 г. констатирована трансформация МГ в ММ. Антитела к инсулину в 2005 г. составляли 75,4% (парапротеин IgG 11,4 г/л), в 2013 г. – 78,8% (IgG 37,6 г/л). Учитывая ассоциацию ИАС у лиц японской популяции с определенным аллелем гена *HLA*, данному больному выполнялось генотипирование, однако аллель *HLA-DRB1*04:06* не выявлен.

В табл. 2 представлена характеристика пациентов с наличием ИАС и МГ.

Заключение

Итак, при МГ иногда парапротеин выступает в качестве ауто-АТ, связывающего инсулин, модели-

руя тем самым ИАС. Основными признаками этого синдрома являются повторяющиеся эпизоды гипогликемии (наиболее часто протекающие в тяжелой форме), быстрый ответ на прием высокоуглеводной пищи или введение глюкозы, высокая концентрация иммунореактивного инсулина плазмы и АТ к инсулину при отсутствии предшествующего лечения экзогенным инсулином. При достижении ремиссии миеломы, когда секреция моноклонального белка минимальна или же не определяется, нормализуются и показатели инсулина, глюкозы, антител. Напротив, при прогрессии опухолевого заболевания крови вновь рецидивировать и приступы гипогликемии.

Как правило, при ИАС с наличием поликлональных АТ клинические проявления купируются спонтанно через несколько месяцев после начала заболевания. Длительная персистенция эпизодов гипогликемии неясного генеза диктует необходимость исключения моноклональной природы АТ к инсулину.

Многообразие неспецифических клинических проявлений моноклональных гаммапатий требуют комплексного подхода к диагностике и взаимодействию врачей различных специальностей. Выявление ИАС, индуцированного моноклональным белком, может способствовать установлению диагноза парапротеинемического гемобластоза и своевременному началу противоопухолевой терапии. Гипогликемический синдром в дебюте заболевания может рассматриваться в качестве нового критерия симптоматической ММ, диктующего необходимость начала специфической терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллекттива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mahapatra M, Mishra P, Makharia G, et al. Acquired von Willebrand's disease associated with gastrointestinal angiodysplasia and monoclonal gammopathy. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:963.
2. Loftus LS, Arnold WN. Acquired hemophilia in a patient with myeloma. *West J Med*. 1994;160(2):173–176.
3. Taher A, Abiad R, Uthman I. Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus*. 2003;12(11):854–856. doi: <https://doi.org/10.1191/0961203303lu463cr>
4. Lozeron P, Adams D. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):536–541. doi: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282ef79e3>.
5. Alyanakian MA, Taes Y, Bensaid M, et al. Monoclonal immunoglobulin with antitransferrin activity: a rare cause of hypersideremia with increased transferrin saturation. *Blood*. 2007;109(1):359–361. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-023762>.
6. Decaux O, Laurat E, Perlat A, et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):457–461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.01.001>
7. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, et al. Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. (In Japanese). *Journal of the Japan Diabetic Society*. 1970;13:312–319.
8. Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, et al. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10(3):211–214. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(90\)90063-y](https://doi.org/10.1016/0168-8227(90)90063-y)
9. Nobile-Orazio E. Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:443–459. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00025-4>
10. Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(3):245–253.

11. Heffernan AG. Unusual presentation of multiple myeloma. *Postgrad Med J*. 1972;48(559):238-240.
doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.48.558.238>
12. Sluiter WJ, Marrink J, Houwen B. Monoclonal gammopathy with an insulin binding IgG(K) M-component, associated with severe hypoglycaemia. *Br J Haematol*. 1986;62(4):679-687.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1986.tb04091.x>
13. Wasada T, Eguchi Y, Takayama S, et al. Insulin autoimmune syndrome associated with benign monoclonal gammopathy. Evidence for monoclonal insulin autoantibodies. *Diabetes Care*. 1989;12(2):147-150.
doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.12.2.147>
14. Russell-Jones DL, Thomas SM, Simpson RD, et al. The first reported case of hypoglycaemia as the presenting feature of invasive plasmacytoma with a paraprotein band and grossly elevated insulin levels. *Br J Haematol*. 1990;76(1):151-153.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1990.tb07854.x>
15. Redmon B, Pyzdrowski KL, Elson MK, et al. Hypoglycemia due to an insulin-binding monoclonal antibody in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1992;326(15):994-998.
doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204093261505>
16. Merlo C, Wimpfheimer C, Muser J, Keller U. Hypoglycemia and multiple myeloma. (In German). *Schweiz Med Wochenschr*. 1992;122(43):1622-1626.
17. Arnqvist HJ, Halban PA, Mathiesen UL, et al. Hypoglycaemia caused by atypical insulin antibodies in a patient with benign monoclonal gammopathy. *J Intern Med*. 1993;234(4):421-427.
doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00766.x>
18. Khant M, Florkowski C, Livesey J, Elston M. Insulin autoimmune syndrome due to IgG kappa paraprotein. *Pathology*. 2004;36(1):86-87.
doi: <https://doi.org/10.1080/00313020310001643624>
19. Halsall DJ, Mangi M, Soos M, et al. Hypoglycemia due to an insulin binding antibody in a patient with an IgA-kappa myeloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2013-2016.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0075>
20. Kasznicki J, Kosmowski M, Makarewicz J, et al. A case of recurrent, spontaneous postprandial and fasting hypoglycemia and insulin autoantibodies in a patient with coexisting Graves' disease, megaloblastic anemia, and multiple myeloma. *Diabetol Dosw i Klin*. 2011;11(2):103-105.
21. Waldron-Lynch F, Inzucchi SE, Menard L, et al. Relapsing and remitting severe hypoglycemia due to a monoclonal anti-insulin antibody heralding a case of multiple myeloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4317-4323.
doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2388>
22. Souto Filho JT, Costa MF, de Abreu GA, et al. Hypoglycemia due to monoclonal anti-insulin antibody in a patient with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1363-1365.
doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2702-2>
23. Ito H, Miyake T, Nakashima K, et al. Insulin autoimmune syndrome accompanied by multiple myeloma. *Intern Med*. 2016;55(16):2219-2224.
doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6267>

Рукопись получена: 09.01.2020

Одобрена к публикации: 12.02.2020

Опубликована online: 14.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Соловьев Максим Валерьевич, к.м.н. [Maxim V. Solovyev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>; eLibrary SPIN: 8939-0286, e-mail: maxsolovej@mail.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Соловьев М.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Гипогликемический синдром у пациентов с моноклональными гаммапатиями. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:474-480. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2266>

TO CITE THIS ARTICLE:

Solovyev MV, Yukina MYu, Troshina EA. Hypoglycemic syndrome in patients with monoclonal gammopathy. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):474-480. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2266>