Check for updates

МЕТОД НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ИНФУЗИИ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

© М.А. Меликян, Д.Н. Губаева*, М.А. Карева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является тяжелым заболеванием с высоким риском развития неврологических осложнений вследствие персистирующей гипогликемии. Применение аналога соматостатина (октреотида) у пациентов с резистентностью к препарату первой линии позволяет избежать хирургического вмешательства. Однако, учитывая незначительную продолжительность действия октреотида, в настоящее время он используется в виде частых дробных инъекций. В данной статье мы приводим собственный опыт применения октреотида в режиме непрерывной подкожной инфузии у пациентов детского возраста с целью улучшения качества жизни.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность режима непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп) у детей с диазоксидрезистентным течением ВГИ.

МЕТОДЫ. Проведено обсервационное одноцентровое динамическое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты детского возраста с ВГИ и доказанным диазоксидрезистентным течением, исходно получавшие терапию октреотидом в виде дробных подкожных инъекций. Сравнивались показатели эффективности и безопасности терапии на фоне дробных инъекций и после перевода на непрерывную подкожную инфузию препарата. Длительность использования каждого из методов введения препарата составила не менее 2 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в исследовании приняли участие 16 пациентов. Медиана общей продолжительности применения октреотида у обследованных пациентов составила 3 месяца. По результатам работы применение дозаторов для непрерывного подкожного введения октреотида позволило более чем в 4 раза снизить количество пациентов, у которых отмечались эпизоды гипогликемии (13/16 против 3/16; p=0,001). Также на фоне непрерывной терапии зафиксировано значимое снижение количества пациентов с эпизодами гипергликемии (4/16 против 0/16; p=0,000) и уменьшение дозы вводимой внутривенно глюкозы (6,8 против 5,2 мг/кг/мин; p=0,042), что указывает на преимущества плавного непрерывного введения препарата перед разовыми инъекциями. Нами не было выявлено значимых побочных эффектов от проводимого лечения. Повышение уровней печеночных ферментов, диспепсические явления и образование желчных камней у некоторых пациентов не потребовали отмены терапии. Гормональные нарушения в виде гипотиреоза и недостаточности соматотропного гормона на фоне непрерывной инфузии октреотида отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, применение октреотида у пациентов с диазоксид-резистентным течением ВГИ в режиме непрерывной подкожной инфузии с применением помп обладает рядом преимуществ перед стандартным методом дробных подкожных инъекций. Данный метод введения позволяет добиться лучшего гликемического контроля и снизить риски от инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы, что, несомненно, положительно влияет на качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; октреотид; аналоги соматостатина.

CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM

© Maria A. Melikyan, Diliara N. Gubaeva*, Maria A. Kareva

Endocrinology research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Congenital hyperinsulinism (CHI) is a severe disease with a high risk of development of neurological complications due to persistent hypoglycemia. The use of an analog of somatostatin (octreotide) in patients with the resistance to the first-line drug allows to avoid surgical intervention. However, the octreotide is currently used in the form of frequent fractional injections due to the short duration of it's effect. We present in this article our own experience of using octreotide in continuous subcutaneous infusion in pediatric patients in order to improve the quality of life.

AIM To evaluate the efficiency and safety of the regime of continuous subcutaneous infusion of octreotide with the use of micro-dispensers (pumps) in children with diazoxide-resistant course of CHI.

MATERIALS AND METHODS: An observational single-centre dynamic research was carried out on the basis of the Federal State Budgetary Institution «Endocrinology Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study

Copyright © 2020 Endocrinology Research Centre. All rights reserved.
Received: 05.05.2020. Accepted: 13.07.2020.

included pediatric patients with CHI and proven diazoxide-resistant course who were initially treated with octreotide in the form of intermittent subcutaneous injections. The researches compared the indicants of efficiency and safety of therapy on treatment of intermittent injections and after transfer to continuous subcutaneous infusion of the drug. The duration of each method of administration was at least 2 weeks.

RESULTS: 16 patients took part in the research. The median for the total duration of octreotide usage in the examined patients was 3 months. According to the results of the work, the use of micro-dispensers for continuous subcutaneous administration of octreotide allowed to reduce the number of patients with episodes of hypoglycemia for more than 4 times (13/16 vs. 3/16); p=0,001). Also, there was a significant decrease in the number of patients with hyperglycemic episodes (4/16 vs. 0/16); p=0.000) and reduced dose of intravenous glucose (6.8 vs 5.2 mg/kg/min; p=0.042) as a result of continuous therapy, which indicates the advantages of smooth continuous administration comparing to single injections. We have not detected any significant side effects of the treatment. Elevated liver enzyme levels, dyspeptic symptoms and gallstone formation in some patients did not require cancellation of therapy. There were no hormonal disorders in the form of hypothyroidism and somatotropic hormone deficiency against the background of continuous octreotide infusion.

CONCLUSIONS: Thus, the use of octreotide in patients with diazoxide-resistant course of CHI in continuous subcutaneous infusion using pumps has a number of advantages over the standard method of intermittent subcutaneous injection. This method of administration allows to achieve better glycemic control and reduce the risks from infusion therapy with highly concentrated glucose solutions, which undoubtedly improves the quality of life of patients.

KEYWORDS: congenital hyperinsulinism; hypoglycaemia; octreotide; somatostatin analogues.

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является главной причиной персистирующих гипогликемий у детей первых лет жизни. Клиническая картина ВГИ обусловлена повышенной секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Вследствие неонатальной манифестации данное заболевание негативно влияет как на выживаемость пациентов при несвоевременной диагностике, так и на риск развития тяжелых неврологических осложнений при неадекватной терапии гипогликемий [1, 2].

Частота встречаемости ВГИ в среднем составляет 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных [3]. Этиологически ВГИ представляет собой крайне гетерогенную группу, что обуславливает вариабельность клинической картины у пациентов. Течение и выраженность гипогликемического синдрома у пациентов с ВГИ, равно как и чувствительность к терапии, во многом зависят от генетического дефекта, лежащего в основе заболевания.

В настоящее время в научной литературе описано 14 генов, мутации в которых могут приводить к развитию заболевания. Наиболее часто развитие ВГИ обусловлено дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8* (от 40 до 60%, по данным литературы). Данные гены кодируют белки, участвующие в работе АТФ-зависимых калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы, которые необходимы для регуляции секреции инсулина [4–6]. Согласно накопленному опыту, консервативная терапия эффективна у 30–40% пациентов с ВГИ [4, 7, 8]. Терапией первой линии при ВГИ является диазоксид. Данный препарат селективно активирует АТФ-зависимые K^+-каналы бета-клеток. В случае невозможности компенсации ВГИ на фоне терапии диазоксидом или при наличии противопоказаний к его применению рекомендовано использование препаратов второй линии – синтетических аналогов соматостатина [9]. Октреотид является аналогом соматостатина и действует на соматостатиновые рецепторы типа 2 и 5, расположенные в ткани поджелудочной железы. Снижение секреции инсулина осуществляется опосредованно, через вышеупомянутые рецепторы и открытие АТФ-зависимых K^+-каналов [10, 11]. Активация соматостатиновых рецепторов 5 типа подавляет активность промотора гена инсулина и ингибирует действие аденилатциклазы, приводя к снижению продукции цАМФ, что, в свою очередь, дополнительно подавляет экзоцитоз инсулина из бета-клетки [10, 12].

Среди побочных эффектов октреотида частыми являются тахифилаксия, различные диспепсические явления. В литературе имеются описания развития синдрома цитолиза, желчнокаменной болезни и снижения скорости роста у детей на фоне длительного применения октреотида. Также у детей описаны случаи развития острого некротического энтероколита [10, 13, 14]. Его развитие связывают со способностью октреотида нарушать мезентериальное кровообращение. Добиться полной компенсации при применении аналогов соматостатина у детей с ВГИ редко представляется возможным, однако частичный эффект от терапии, позволяющий снизить объемы и концентрации вводимой глюкозы, отмечается у большинства больных.

Октреотид является короткодействующим аналогом соматостатина, период его полужизни составляет порядка 100 минут. Учитывая незначительную продолжительность действия, в настоящее время он используется в виде дробных инъекций (каждые 4–6 ч). Рекомендуемые дозы октреотида для терапии пациентов с ВГИ составляют от 3 до 30 мкг/кг/сут [9, 15]. В данной статье мы приводим свой опыт применения аналогов соматостатина у пациентов детского возраста с диазоксид-резистентными формами ВГИ. Для улучшения качества жизни пациентов мы предлагаем введение препарата в режиме непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп).

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность режима непрерывной подкожной инфузии октреотида с использованием портативных дозаторов (помп) у детей с диазоксидрезистентным течением ВГИ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое динамическое исследование, в ходе которого выполнен сравнительный анализ эффективности и безопасности введения октреотида в режиме множественных подкожных инъекций и методом непрерывной подкожной инфузии с использованием помп.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с гормонально и молекулярно-генетически верифицированным диагнозом ВГИ, доказанным диазоксидрезистентным течением, находящиеся на терапии октреотидом, в возрасте до 18 лет, чьи законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 18 лет, отказ от участия в исследовании, наличие противопоказаний к применению октреотида (холестаз, колит, ранее выявленные аллергические реакции на октреотид или другие компоненты препарата).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (г. Москва) в условиях стационарного обследования пациентов в отделении опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с 2014 по 2018 гг. Минимальная запланированная продолжительность наблюдения составляла 4 недели.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз ВГИ устанавливался на основании повышенного уровня инсулина плазмы (более 2,0 мкЕд/мл) на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3,0 ммоль/л), а также по результатам молекулярно-генетического исследования (наличие патогенных мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* или *GCK*).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом массового параллельного секвенирования панели генов, включавшей гены *GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR*. Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Диазоксидрезистентное течение констатировалось по результатам стандартизированной пробы при сохранении гипогликемии менее 3,0 ммоль/л на фоне применения диазоксида в дозе не менее 14 мг/кг/сут в течение не менее 6 дней.

С целью поддержания эугликемии некоторым пациентам проводилась непрерывная инфузия раствора глюкозы через центральный венозный катетер. Объем инфузии и концентрация раствора подбиралась индивидуально до достижения целевых значений уровня глюкозы крови (3,5–8,0 ммоль/л). Гликемия исследовалась портативными глюкометрами в капиллярной крови перед каждым очередным кормлением (не реже 8 раз в сутки). Титрация дозы вводимого раствора глюкозы осуществлялась после каждого очередного исследования капиллярной крови при выходе уровня гликемии за границы установленного интервала.

Все пациенты изначально получали терапию октреотидом в режиме дробных подкожных инъекций каждые 6 ч, после чего осуществлялся перевод на непрерывное подкожное введение октреотида с помощью помпы Medtronic 715 или 722. Длительность использования каждого из методов введения препарата составила не менее 2 недель. Установка и замена канюли и инфузионной системы выполнялись по общепринятой методике не реже чем 1 раз в 3 дня.

Основной исход исследования

Оценка эффективности терапии основывалась на анализе доли пациентов с гипогликемическими эпизодами. В качестве главного критерия безопасности непрерывной подкожной инфузии октреотида был выбран биохимический анализ крови с оценкой щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина.

Дополнительные исходы исследования

Также проводился сравнительный анализ следующих показателей: доза октреотида (мкг/кг/сут) и потребность во внутривенном введении глюкозы до достижения целевых значений гликемии (мг/кг/мин), наличие эпизодов гипергликемий (выше 8 ммоль/л) у детей при дробном режиме инъекций и на фоне непрерывной подкожной инфузии октреотида.

Дополнительно в рамках скрининга побочных эффектов оценивались показатели гормонального профиля (тиреотропный гормон (ТТГ), Т4 свободный, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1)), а также данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости на предмет холелитиаза до начала терапии октреотидом и через 1 месяц на фоне лечения.

Методы регистрации исходов

Контроль гликемии в стационаре проводился портативным глюкометром One touch Verio Pro тест-полосками One touch Verio. Биохимические и гормональные исследования проводились на базе лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами La Roche и методом усиленной электрохемилюминесценции на анализаторе Liason DiaSorin соответственно.

Этическая экспертиза

Применение октреотида в качестве второй линии консервативной терапии для лечения ВГИ, в том числе в режиме непрерывной подкожной инфузии с использованием портативных помп, было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №1 от 22.01.2014). Законные представители пациентов добровольно подписали информированное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica

(StatSoft Inc., USA, version 10.0). Качественные данные выборки представлялись с указанием абсолютной и относительной частот признака. Относительная частота признака выражалась в процентах. Ширина распределения относительной частоты признака была представлена в виде 95% доверительного интервала (ДИ) с указанием нижней и верхней границы, рассчитанного с помощью хи-квадрата. В связи с ненормальным распределением значений данные представлены в виде Me [Q1–Q3]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий принимался при значении p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 16 детей с диазоксидрезистентным течением ВГИ (табл. 1). По результатам молекулярно-генетического исследования у всех пациентов были выявлены мутации в генах АТФ-зависимых калиевых каналов (*ABCC8, KCNJ11*). В 9 случаях были выявлены отцовские гетерозиготные мутации в генах калиевых каналов, свидетельствующие в пользу фокальной формы заболевания (56%; 95% ДИ 31–79%). В остальных случаях были выявлены гомозиготные, компаундные гетерозиготные или доминантные гетерозиготные мутации, указывающие на диффузную форму ВГИ.

Все пациенты исходно получали терапию октреотидом в виде дробных подкожных инъекций не менее 1 месяца. У всех обследуемых инъекции проводились с интервалом 6 ч (4 раза в сутки). Доза октреотида корректировалась по уровню гликемии до достижения целевых значений. При переводе пациентов на режим непрерывного подкожного введения препарата с помощью дозаторов использовалась исходная суточная доза, скорость введения октреотида через дозаторы была равномерно распределена в течение суток. В дальнейшем доза корректировалась по уровню гликемии: контроль гликемического профиля на протяжении всего исследования проводился портативными глюкометрами каждые 2–3 ч перед кормлениями.

Основные результаты исследования

В ходе исследования отмечалось выраженное снижение количества пациентов с эпизодами гипогликемии при использовании дозатора. На фоне применения множественных дробных инъекций эпизоды гипогликемии отмечались у 81% детей (13/16). Переход на непрерывное введение препарата с помощью дозатора позволил снизить данный показатель до 19% (3/16) (p<0,001).

В качестве основных критериев безопасности терапии октреотидом были выбраны биохимические показатели: ЩФ, АЛТ, АСТ и общий билирубин. Повышение уровня печеночных трансаминаз более 2 норм было отмечено у 4 из 16 детей (25%; 95% ДИ 8–53%) в течение 1-й недели с начала терапии октреотидом. Зависимости между дозой октреотида, продолжительностью его применения и развитием синдрома цитолиза выявлено не было (табл. 2). Лабораторные изменения во всех случаях носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии. Во всех случаях уровни печеночных ферментов нормализовались к моменту перевода пациентов на непрерывную подкожную инфузию октреотидом. Повышения уровней ЩФ и билирубина за пределы референсных значений на протяжении всего исследования ни у одного из пациентов не отмечалось.

Дополнительные результаты исследования

Помимо снижения количества пациентов с эпизодами гипогликемии, на непрерывном введении октреотида с помощью помп также отмечались отсутствие

Таблица 1. Характеристики пациентов и деятельности терапии, Me [Q1-Q3]

М:Ж	4:12
Возраст манифестации ВГИ, дни	1 [1–2]
Уровень инсулина на фоне гипогликемии на момент постановки диагноза ВГИ, мкЕд/мл	16,1 [10,1–28,1]
Возраст включения в исследование, мес	2 [2–6]
Общая продолжительность применения октреотида, мес	3 [1–9]
Продолжительность терапии октреотидом в режиме множественных инъекций, мес	1,0 [0,7–1,9]
Продолжительность применения помп для введения октреотида, мес	2,0 [0,5–6,0]

Таблица 2. Сравнение дозы и продолжительности терапии у пациентов с наличием и отсутствием синдрома цитолиза

	Наличие синдрома цитолиза	**Отсутствие синдрома цитолиза**	**p**
Количество пациентов, n	4	12	
Доза октреотида, мкг/кг/сут, Me [Q1–Q3]	12,7 [7,9–23]	12 [10–26]	0,89
Продолжительность применения октреотида, мес, Me [Q1–Q3]	2,5 [1,5–4,5]	3 [1–18]	0,60

Таблица 3. Сравнительный анализ доз и эффективности лечения на фоне различных режимов введения октреотида (n=16)

	Дробные подкожные инъекции	Непрерывная подкожная инфузия с помощью помп	p
Количество пациентов с эпизодами гипогликемии, n, % (95% ДИ)	13/16, 81 (54–95)	3/16, 19 (5–46)	0,001
Количество пациентов с эпизодами гипергликемии, n, % (95% ДИ)	4/16, 25 (7–52)	0/16, 0 (0–21)	0,000
Количество пациентов с потребностью в инфузионной терапии, n, % (95% ДИ)	7/16, 44 (21–69)	7/16, 44 (21–69)	1
В/в дотация глюкозы, мг/кг/мин, Me [Q1–Q3]	6,8 [4,8–8,7]	5,15 [2,54–8,1]	0,042
Доза октреотида, мкг/кг/сут, Me [Q1–-Q3]	18,3 [12,8–28,95]	12 [9,7–27,1]	0,051

гипергликемии, меньшая потребность во внутривенном введении глюкозы и некоторое снижение суточной дозы препарата (табл. 3). Тем не менее у детей, изначально получавших инфузию растворами глюкозы, полностью отменить данную терапию не удалось даже на фоне максимальных доз октреотида (15–30 мкг/кг/сут), так как попытки отмены приводили к гипогликемии.

По результатам исследования было отмечено, что при непрерывном подкожном введении октреотида через помповый дозатор отмечалось некоторое снижение эффективной дозы (рис. 1). Более того, наблюдалось значимое снижение потребности во внутривенном введении глюкозы (рис. 2) и уменьшалось количество гипер- и гипогликемических эпизодов.

Помимо биохимических показателей, безопасность терапии октреотидом оценивалась по субъективным жалобам, УЗИ органов брюшной полости и гормональным исследованиям (ТТГ, Т4 свободный, инсулиноподобный фактор роста-1). Явления диспепсии (снижение аппетита, тошнота, рвота) отмечались у 6 из 16 пациентов (38%; 95% ДИ 16–64%) еще на начальном этапе многократных подкожных инъекций октреотидом.

Ультразвуковые признаки камнеобразования в желчном пузыре были выявлены у 3 детей (19%; 95% ДИ 4–46%). Медиана длительности терапии октреотидом при выявлении холелитиаза была равна 2 месяцам [0,5–6]. Показатели тиреоидного профиля и уровня ИФР1 оставались в пределах референсных значений у всех пациентов на всем протяжении исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с диазоксидрезистентными формами ВГИ представляют собой наиболее сложную категорию больных. Необходимость длительной непрерывной инфузии высококонцентрированных растворов глюкозы обуславливает целый ряд осложнений (склонность к инфекциям, анемия, гипопротеинемия) у данной когорты пациентов [16, 17]. Применение октреотида в качестве инсулиностатической терапии является целесообразным в случае неэффективности диазоксида, так как позволяет уменьшить объем инфузионной терапии, нормализовать уровень гликемии и тем самым снизить риски неврологических осложнений.

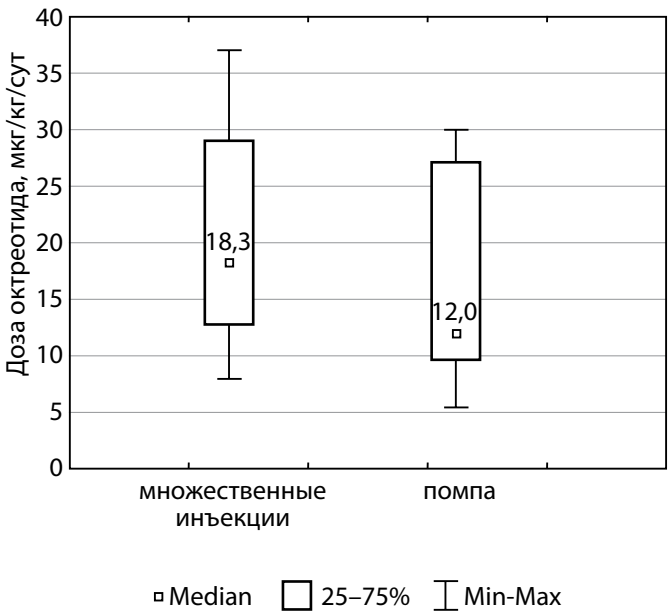

Рисунок 1. Доза октреотида на фоне дробного режима введения и на фоне непрерывной подкожной инфузии с помощью помпы

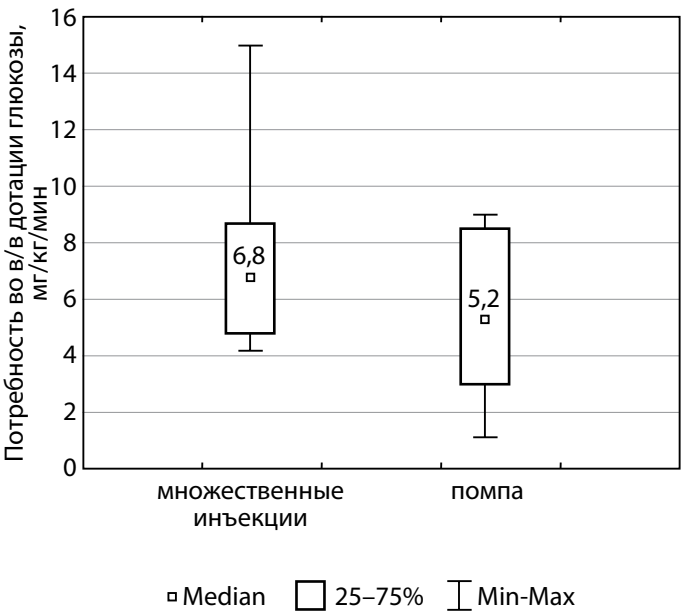

Рисунок 2. Потребность во внутривенном введении глюкозы (мг/кг/мин) у пациентов на фоне разных режимов введения октреотида

Особенностью фармакокинетики октреотида является его короткий период полужизни, что требует частых подкожных инъекций и ведет к резким изменениям концентрации препарата в крови. В своем исследовании мы продемонстрировали преимущества режима непрерывного подкожного введения октреотида с помощью помпового дозатора. Данный метод позволяет не только минимизировать количество инъекций и улучшить гликемический профиль, но и обладает рядом терапевтических преимуществ. В первую очередь необходимо отметить, что при переходе на непрерывное введение октреотида количество пациентов с гипогликемическими эпизодами снизилось более чем в 4 раза. Снижение рисков гипогликемии является наиболее важной задачей при лечении пациентов с ВГИ, так как это неизменно связано с улучшением неврологического прогноза [18, 19]. Более того, на фоне непрерывной терапии с помощью дозаторов отмечалось значимое снижение количества пациентов с эпизодами гипергликемии, что указывает на преимущества плавного непрерывного введения препарата перед разовыми инъекциями. В научной литературе описано только одно исследование с данными по использованию помп для непрерывной подкожной инфузии октреотида у 15 пациентов [20]. Таким образом, в настоящее время отмечается дефицит информации по эффективности и безопасности данного метода введения препарата.

Несмотря на невозможность полной отмены инфузионной терапии растворами глюкозы у ряда пациентов, нами было отмечено снижение потребности в дополнительном введении глюкозы. Известно, что высокие концентрации глюкозы повышают риски инфицирования в области катетера, а большие объемы инфузии увеличивают нагрузку на сердечно-сосудистую систему. Таким образом, снижение объема вводимой глюкозы является дополнительным бонусом при применении помпы для введения октреотида. Более того, нами было отмечено некоторое снижение дозы октреотида в случае перехода на непрерывную подачу препарата, что также было продемонстрировано в ранее опубликованной работе [20].

По результатам проведенного исследования нами не было выявлено значимых побочных эффектов от проводимого лечения. У 25% пациентов отмечался синдром цитолиза. Тем не менее повышение уровней печеночных ферментов не являлось жизнеугрожающим и не требовало отмены терапии. Данные литературы касательно развития нарушения функции печени разнятся, доля пациентов детского возраста с синдромом цитолиза на фоне терапии октреотидом варьирует от 0 до 47% [10, 15]. Тем не менее у подавляющего большинства пациентов показатели печеночных ферментов вернулись к нормальным значениям без необходимости в отмене терапии как по результатам представленного исследования, так и по данным других исследований [15]. Октреотид-индуцированный гепатит описан в единичных случаях [21, 22]. Явления диспепсии, наиболее вероятно, были связаны с побочными явлениями самого октреотида, а не с методами его введения, так как их манифестация отмечалась примерно на 1–2-е сутки от начала терапии и имела транзиторный характер. В нашем исследовании признаки билиарного сладжа или образования желчных камней были зафиксированы у 19% пациентов, что соответствует ранее опубликованным данным [15]. Сделать однозначные выводы о риске развития холелитиаза у детей на фоне помповой терапии октреотидом представляется сложным ввиду недостаточной длительности наблюдения на фоне каждого из режимов введения аналога соматостатина.

В нашей группе пациентов не отмечалось гормональных нарушений на фоне непрерывного подкожного введения октреотида. Теоретически применение октреотида у пациентов с ВГИ может привести к подавлению ТТГ, СТГ и ИФР1. Однако на практике такие явления у пациентов с ВГИ описываются редко [20, 23].

Ограничениями исследования являлись небольшая выборка и малая продолжительность наблюдения. Стоит также отметить, что непрерывная терапия аналогом соматостатина проводилась нами в стационаре под контролем медицинского персонала. В условиях же повседневного использования вне стационара могут возникнуть некоторые трудности, принимая во внимание возраст пациентов. Высокая подвижность и естественное любопытство детей первого года жизни могут привести к отказу родителей от использования помповых дозаторов. Родители пациентов данного возраста обоснованно опасаются, что ребенок может нечаянно повредить инфузионную систему помпы, что приведет к приостановке подачи лекарства и развитию гипогликемии. В настоящий момент представляется актуальным проведение более масштабных исследований по двум направлениям. Во-первых, требуется продолжить изучение непрерывного подкожного введения октреотида. Во-вторых, необходимо изучить использование аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с диазоксидрезистентным течением ВГИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение октреотида у пациентов с диазоксидрезистентным течением ВГИ в режиме непрерывной подкожной инфузии с применением помп обладает рядом преимуществ перед стандартным методом дробных подкожных инъекций. Данный метод введения позволяет добиться лучшего гликемического контроля и снизить риски инфузионной терапии высококонцентрированными растворами глюкозы, что, несомненно, положительно влияет на качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная научная работа проведена в рамках государственного задания.

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

Участие авторов. Все авторы принимали непосредственное участие в диагностике и лечении пациентов, включенных в исследование, а также в проведении непосредственно самого исследования и подготовке статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.Н., и др. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2015. — Т.7. — №2. — С. 49–52. [Shchederkina IO, Melikyan MA, Zavadenko AN, et al. Neurological paroxysmal disorders in children with hypoglycemia in congenital hyperinsulinism: polymorphism of clinical implications. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015;7(2):49–52. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.2.049-058.
2. Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, et al. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(4):451–457. doi: 10.1111/dmcn.14039.
3. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(1):57–68. doi: 10.1038/ncpendmet0368.
4. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E355–363. doi: 10.1210/jc.2012-2169.
5. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):557–564. doi: 10.1530/EJE-12-0673.
6. Vajravelu ME, de León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):568–575. doi: 10.1097/MOP.0000000000000645.
7. Salomon-Estebanez M, Flanagan SE, Ellard S, et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):163. doi: 10.1186/s13023-016-0547-3.
8. Stanley CA, de Leon DD, ed. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia disorders. *Frontiers in Diabetes*. 2012. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9944-3.
9. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, et al. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9–21. doi: 10.1111/dme.13823.
10. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, de Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):26–31. doi: 10.1002/pds.4144.
11. Katz MD, Erstad BL. Octreotide, a new somatostatin analogue. *Clin Pharm*. 1989;8(4):255–273.
12. Doyle ME, Egan JM. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):105–131. doi: 10.1124/pr.55.1.7.
13. Laje P, Palladino AA, Bhatti TR, et al. Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2013;48(12):2511–2516. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.016.
14. Van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):82–89. doi: 10.1159/000485184.
15. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):69–87. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S007.
16. Yau D, Salomon-Estebanez M, Chinoy A, et al. Central venous catheter-associated thrombosis in children with congenital hyperinsulinism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1). doi: 10.1530/EDM-19-0032.
17. Edelson JB, Orenstein EW, Zaoutis LB, Copelovitch L. Intravenous fluid management in the pediatric hospital setting: is isotonic fluid the right approach for all patients? *Curr Treat Options Pediatr*. 2015;1(1):90–99. doi: 10.1007/s40746-014-0006-0.
18. Avatapalle B, Padidela R, Randell T, Banerjee I. Drug-induced hepatitis following use of octreotide for long-term treatment of congenital hyperinsulinism. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006271. doi: 10.1136/bcr-2012-006271.
19. Jack M, Greer R, Thomsett M, et al. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: Early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:355–364. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01725.x.
20. Yorifuji T, Kawakita R, Hosokawa Y, et al. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):891–897. doi: 10.1111/cen.12075.
21. Koren I, Riskin A, Barthlen W, Gillis D. Hepatitis in an infant treated with octreotide for congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(1-2):183–185. doi: 10.1515/jpem-2012-0372.
22. Ben-Ari J, Greenberg M, Nemet D, et al. Octreotide-induced hepatitis in a child with persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(1-2):179–182. doi: 10.1515/jpem-2012-0349.
23. Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr*. 1993;123(4):644–650. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80970-9.

Рукопись получена: 05.05.2020. Одобрена к публикации: 13.07.2020. Опубликована online: 27.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Губаева Диляра Наилевна** [**Diliara N. Gubaeva**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3922-2869; eLibrary SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.ru

Меликян Мария Арменаковна, к.м.н., в.н.с. [Maria A. Melikyan, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1491-2460; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: melikian.maria@gmail.com.
Карева Мария Андреевна, д.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, PhD]; ORCID: http://orcid.org/ 0000-0003-1320-6561; eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Меликян М.А., Губаева Д.Н., Карева М.А. Метод непрерывной подкожной инфузии аналогов соматостатина в терапии пациентов с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №3. — С. 81–87. doi: https://doi.org/10.14341/probl12421

TO CITE THIS ARTICLE:

Melikyan MA, Gubaeva DN, Kareva MA. Continuous subcutaneous infusion of somatostatin analogues in the treatment of congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):81–87. doi: https://doi.org/10.14341/probl12421