# ТРАНЗИТОРНЫЕ ВАРИАНТЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ



© А.В. Болмасова<sup>1,2\*</sup>, М.А. Меликян<sup>2</sup>, Н.А. Крылова<sup>1</sup>, О.В. Ионов<sup>1</sup>, И.И. Рюмина<sup>1</sup>, Е.Л. Бокерия<sup>1</sup>, Н.А. Пекарева<sup>1</sup>, А.В. Дегтярева<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Врожденный гиперинсулинизм — редкое заболевание, характеризующееся неадекватно высокой секрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, приводящее к развитию гипогликемии. Выделяют персистирующие и транзиторные формы гиперинсулинизма.

Транзиторные варианты врожденного гиперинсулинизма являются наиболее частой причиной развития тяжелых гипогликемий в раннем неонатальном периоде. Этиология данного заболевания до конца не изучена, при этом выделяют факторы риска развития транзиторного гиперинсулинизма: асфиксия при рождении, недоношенность, сахарный диабет у матери, низкий или крупный вес к сроку гестации. Учитывая тяжелое течение гиперинсулинических гипогликемий, необходимы ранняя диагностика и адекватная терапия, направленные на поддержание стойкой эугликемии особенно в период новорожденности.

В статье описаны 3 клинических случая развития транзиторного гиперинсулинизма у детей разного гестационного возраста с сопутствующей патологией. Всем детям проводилась инсулиностатическая терапия диазоксидом с положительным эффектом в виде развития эугликемии и отмены дополнительной дотации глюкозы. У всех детей инсулиностатическая терапия была впоследствии отменена. На момент публикации статьи физическое и психомоторное развитие детей соответствует возрасту.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогликемия; новорожденные, транзиторный гиперинсулинизм; клинический случай.

## TRANSIENT HYPERINSULINISM IN NEONATES

© Anna V. Bolmasova<sup>1,2\*</sup>, Marya A. Melikian<sup>1</sup>, Natalya A. Krylova<sup>1</sup>, Oleg V. Ionov<sup>1</sup>, Irina I. Ryumina<sup>1</sup>, Ekaterina L. Bockeria<sup>1</sup>, Natalya A. Pekareva<sup>1</sup>, Anna V. Degtyareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology research Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Congenital hyperinsulinusm is rare disease characterized high secretion of insulin by pancreatic beta cells leading to the development of hypoglycemia. Persistent and transient forms of hyperinsulinism are distinguished. Transient hyperinsulinism are the most common cause of severe hypoglycemia in newborns. The etiology of this disease is not known. There are risk factors for the development of transient hyperinsulinism: asphyxia at birth, prematurity, maternal diabetes, low or large weight by gestation. Hypoglycemia with hyperinsulinism is severe. Therefore, early diagnosis and therapy especially during the neonatal period, are necessary.

The article describes 3 clinical cases of transient hyperinsulinism in children with different gestational age and concomitant pathology. All children recevied insulinostatic therapy with diazoxide with a positive effect: euglycemia without glucose requirement. In all children, therapy was completed subsequently. At the time of publication of the article, the physical and psychomotor development of children is normal.

KEYWORDS: Hypoglycemia; neonates; transent hyperinsulinism, case report.

#### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Гипогликемия является частым осложнением неонатального периода, требующим своевременной диагностики и терапии. Клинические проявления гипогликемии крайне вариабельны: от асимптоматических состояний

до нейрогликопении, с развитием судорог, эпизодов апноэ, комы. Существует множество причин развития гипогликемий в раннем неонатальном периоде. Одной из самых распространенных является врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина клетками

поджелудочной железы. Тяжесть ВГИ обусловлена неврологическими последствиями, вызванными нейрогликопенией и подавлением кетоновых тел, которые головной мозг не может использовать в качестве альтернативного источника энергии для сохранения функции в отсутствие глюкозы.

Частота этого заболевания в российской популяции составляет 1:50 638 [1]. ВГИ — этиологически и клинически гетерогенное заболевание. В основе персистирующих форм лежат дефекты генов калиевых каналов (ABCC8, KCNJ11), а также мутации гена GLUD1, приводящие к развитию лейцинчувствительных гипогликемий.

Транзиторные варианты ВГИ (транзиторный гиперинсулинизм) являются наиболее частой причиной гипогликемии в периоде новорожденности и встречаются с частотой 1:12 000 [2]. Этиология и патогенез данного заболевания до конца не известны. Выделяют следующие факторы риска: внутриутробная гипоксия плода, асфиксия при рождении, недоношенность, малый или крупный вес к сроку гестации, сахарный диабет у матери. Транзиторный гиперинсулинизм (ТГ) следует подозревать у новорожденных с гипогликемией, сохраняющейся первые 2-3 суток жизни, особенно у маловесных к сроку гестации или имевших перинатальный стресс [2, 3, 4].

Диагностировать гиперинсулинизм только на фоне низких значений гликемии — ниже 3,0 ммоль/л [5]. При этом проводится дифференциальный диагноз с другими эндокринными и метаболическими причинами гипогликемий. Диагностическими критериями гиперинсулинизма являются наличие определяемого (выше 2,0 мкЕд/мл) уровня инсулина, нормальный или повышенный уровень С-пептида, низкие значения кетонов, нормальный уровень кортизола, соматотропного гормона (СТГ), лактата, определяемые на фоне гипогликемии. При гиперинсулинизме содержание аммония крови может быть нормальным или повышенным, а уровень аминокислот и ацилкарнитинов — нормальным.

Основным критерием ТГ является наличие спонтанной ремиссии в течение первых 12 месяцев жизни. Продолжительность течения ТГ вариабельна: от нескольких дней до нескольких месяцев, поэтому дифференцировать транзиторную и персистирующую формы в период новорожденности крайне затруднительно и достоверно различить возможно при выявлении характерных мутаций по результатам молекулярно-генетического исследования, а также при длительном наблюдении. Дети с данным заболеванием, как правило, требуют дополнительной внутривенной дотации углеводов. В ряде случаев, при высокой скорости утилизации глюкозы, продолжительном течении необходимо проведение инсулиностатической терапии. Препаратом выбора для лечения ВГИ является диазоксид [6, 7]. Механизм его действия основан на подавлении высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы путем активации АТФ-чувствительного калиевого канала и поддержания плазматической мембраны в гиперполяризованном состоянии.

Наиболее клинически значимым побочным эффектом терапии является задержка жидкости ввиду снижения экскреции натрия и воды, поэтому диазоксид назначают совместно с тиазидными диуретиками (гипотиазидом). Кроме задержки жидкости, может отмечаться легочная гипертензия, что ограничивает применение данного препарата у детей с некоторыми пороками сердца. К частым побочным эффектам также относят развитие нейтропении, тромбоцитопении, гипертрихоза [7, 8, 9].

Прогноз у детей с гиперинсулинизмом напрямую зависит от своевременной диагностики и адекватной терапии гипогликемий, особенно в период новорожденности [10].

#### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

На базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ было обследовано 3 детей с транзиторным гиперинсулинизмом, родившихся с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. Пациентам проводилось комплексное обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. Диагноз гиперинсулинизма во всех случаях был установлен на основании оценки уровня инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии. У всех больных методом тандемной масс-спектрометрии были исключены врожденные нарушения обмена аминоацидурии, аминоацидопатии, дефекты бета-окисления. Одному ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование методом параллельного секвенирования («Панель гипогликемии»).

Во всех случаях у матерей отмечался отягощенный акушерский анамнез. Двое детей родились недоношенными на 33–34-й неделе гестации и маловесными к сроку гестации с очень низкой массой тела. У всех детей отмечались нормальный уровень лактата крови в динамике, отсутствие повышения кетоновых тел в моче, нормальные уровни тиреоидных гормонов в плазме крови, нормальные или умеренно сниженные уровни кортизола.

Всем пациентам проводилось лечение диазоксидом в комбинации с гидрохлортиазидом. Диазоксид не разрешен к применению в детском возрасте и был назначен на основании Федерального консилиума и с письменного согласия законных представителей пациентов.

Основные клинико-лабораторные характеристики, а также данные по терапии диазоксидом приведены в таблице 1.

# Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

#### Пациент 1

Ребенок родился от 1-й самопроизвольной беременности у матери 37 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом: первичное бесплодие в течение 2,5 года, страдающей поликистозом яичников, полипом эндометрия. С 34 недель настоящей беременности отмечено появление артериальной гипертензии. На сроке 40 недель была проведена экстренная операция кесарева сечения в связи с нарастанием хронической внутриутробной гипоксии плода (признаки гипоксии по данным кардиотокографии, уровень скальп-лактата 7,7 ммоль/л). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Длина тела при рождении составила 52 см, масса 2990 г. После рождения мальчик наблюдался в отделении физиологии новорожденных, однако в возрасте 12 ч жизни было отмечено резкое ухудшение состояния в виде дыхательных нарушений

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов.

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	М	ж	М
Срок гестации, недели	40	34	34
Масса тела при рождении, г	2990	1170	1640
SDS массы тела	-1,59	-2,37	-1,6
Длина тела при рождении, см	50	39	41
SDS длины тела	0,7	-2,7	-2,4
Оценка по шкале Апгар, баллы	8/9	7/8	7/8
Сопутствующая патология	нет	РДС, НЭК	ЛГ, ЖК
Возраст манифестации гипогликемии, сутки жизни	1	1	1
Минимальная гликемия, ммоль/л	1,1	1,0	0,9
Симптомы в дебюте гипогликемии	Апноэ	Нет	Нет
Скорость утилизации глюкозы сверх энтеральной нагрузки, мг/кг/мин	8	6,5	16,5
Возраст обследования, сут	9	5	3
Гликемия при гормональном обследовании, ммоль/л	2,9	2,3	2,2
Инсулин на фоне гипогликемии, мкЕд/мл	6,5	11,9	151
С-пептид на фоне гипогликемии, нг/мл	Не исследовался	3,62	10,4
Кортизол на фоне гипогликемии, нмоль/л	468	27	59,6
Возраст начала терапии диазоксидом, сут	16	13	11
Эффективная доза, мг/кг/сут	7	8*	6
Побочные эффекты от терапии	Гипертрихоз	Отечный синдром	Не отмечалось
Возраст ремиссии, сут	90	38	18

<sup>\*</sup>пациент получал данную дозу до развития НЭК.

и развития гипогликемии (1,1 ммоль/л). Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводились коррекция гипогликемии, респираторная поддержка с постоянным положительным давлением (СРАР). На фоне полного энтерального питания грудным молоком проводилась непрерывная инфузия раствора глюкозы (скорость утилизации глюкозы сверх энтерального кормления составила 8 мг/кг/мин). При попытке снижения инфузии отмечались рецидивы гипогликемии.

В возрасте 9 суток был диагностирован врожденный гиперинсулинизм (на фоне гипогликемии 2,8 ммоль/л, уровень инсулина составил 6,5 мкЕд/мл).

На 16-е сутки жизни инициирована терапия диазоксидом в стартовой дозе 3 мг/кг/сут с постепенным повышением до 7 мг/кг/сут в комбинации с гипотиазидом 3 мг/кг/сут. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде нормализации гликемии.

По результатам молекулярно-генетического исследования (панель «Гипогликемии») патогенных вариантов не выявлено.

Ребенок был выписан в возрасте 1 месяца, с рекомендацией продолжить терапию диазоксидом и гипотиазидом.

После выписки из стационара на фоне лечения отмечалась стойкая эугликемия. Через месяц от начала терапии отмечалось развитие гипертрихоза как побочного эффекта терапии.

В 3 месяца мальчик проходил плановое обследование. Рост составлял 58,5 см, SDS роста — -0,61. Вес 5,1 кг. SDS веса — -1,72. ИМТ — 14,9 кг/м². SDS ИМТ — -1,42. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, содержание глюкозы в крови было в пределах нормы. Была проведена постепенная отмена терапии. Результаты пробы с голоданием на фоне полной отмены препарата показали адекватное нарастание кетонов и подавление инсулина до 1,81 мкЕд/мл, что свидетельствовало о клинико-лабораторной ремиссии.

#### Пациент 2

Девочка родилась от 1-й беременности дихориальной диамниатической двойней. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания на всем протяжении. С 32–33 недель отмечалась селективная задержка роста 2-го плода, угроза преждевременных родов. Девочка родилась путем экстренной операции кесарева сечения на 34-й неделе гестации с массой 1170 г, длиной тела 39 см, оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Сразу после рождения переведена в ОРИТН в связи с развитием респираторного дистресс-синдрома. Первый эпизод

РДС — респираторный дистресс-синдром;

НЭК — некротизирующий энтероколит;

ЛГ — легочная гипертензия;

ЖК — желудочное кровотечение.

гипогликемии — 1,0 ммоль/л возник через 2 ч после рождения, протекал бессимптомно и был купирован внутривенным введением раствора глюкозы. Проводилась респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) Biphasic и далее СРАР. На 2-е сутки жизни у ребенка отмечался повторный эпизод бессимптомной гипогликемии до 1,9 ммоль/л, что также потребовало коррекции внутривенным введением глюкозы. На 6-7-е сутки жизни на фоне расширения объема энтерального питания потребность в парентеральной дотации глюкозы сохранялась до 13 мг/кг/мин. В возрасте 5 суток на фоне гипогликемии 2,3 ммоль/л было выявлено повышение уровня инсулина до 11,96 мЕ/мл, С-пептида — 3,62 нг/мл, уровень кортизола при этом составил 27 нмоль/л.

В дальнейшем нарастала потребность в парентеральной дотации глюкозы до 15 мг/кг/мин, ребенку была начата инсулиностатическая терапия диазоксидом в стартовой дозировке 3 мг/кг/сут с последующим повышением до 6 мг/кг/сут и диуретическая терапия гидрохлортиазидом 4 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалась пастозность мягких тканей в области наружных гениталий и голеней, в связи с чем увеличена доза гидрохлортиазида до 5 мг/кг/сут. На фоне полного энтерального питания сохранялась потребность в дотации р-ра глюкозы (7,3 мг/кг/мин), на 19-е сутки жизни доза диазоксида увеличена до 8 мг/кг/сут.

На 20-е сутки жизни состояние ребенка резко ухудшилось в связи с развитием некротизирующего энтероколита (НЭК) 2а степени. Отмечалась гипергликемия до 11,0 ммоль/л. Ребенок вновь был переведен в ОРИТН. Пероральный прием препаратов был прекращен, проводилась инфузионная терапия. Скорость утилизации глюкозы составляла 11 мг/кг/мин. Через 13 суток (33-и сутки жизни (с.ж.)) явления были полностью купированы. Состояние пациента стабилизировалось, отмечалось уменьшение потребности во введении глюкозы до 6 мг/кг/мин, ребенок начал получать энтеральное питание. Терапия диазоксидом не проводилась. Внутривенная дотация углеводов была полностью прекращена на 38-е с.ж. на фоне расширения энтерального питания. Девочка была выписана домой на 40-е с.ж. Наблюдалась детским эндокринологом амбулаторно, отмечалась стойкая нормогликемия (4,2–5,9 ммоль/л — по дневнику самоконтроля); моторное и психо-предречевое развитие соответствовало скорректированному возрасту — 1 месяцу жизни.

## Пациент 3

Недоношенный мальчик родился у матери 34 лет с отягощенным акушерским анамнезом (1-я беременность внематочная, тубэктомия справа, 2 беременность — неразвивающаяся, 4 недели). Беременность протекала на фоне артериальной гипертензии. Родоразрешение было проведено путем экстренного кесарева сечения, в связи с ухудшением состояния плода на 34-й неделе гестации. Масса тела составляла 1640 г, длина — 41 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. После рождения отмечались дыхательные нарушения, ребенок был переведен в ОРИТН, где проводилась респираторная поддержка ИВЛ Biphasic и далее CPAP, в дальнейшем диагностирована врожденная пневмония. Учитывая антропометрические данные при рождении, находящиеся ниже 10 перцентили по шкале Intergrowth-21, проводился мониторинг уровня гликемии. Через 2 ч после рождения отмечалась асимптоматическая гипогликемия до 0,9 ммоль/л, проводилось внутривенное болюсное введение глюкозы. В дальнейшем, учитывая стойкий характер гипогликемии, потребовалась постоянная в/в дотация глюкозы со скоростью утилизации до 16,5 мг/кг/мин. У ребенка отмечалась артериальная гипотония, проводилась волюмэспандерная терапия с положительным эффектом.

По данным Эхо-КГ, в динамике прогрессировала асимметричная гипертрофия миокарда правого желудочка с внутрижелудочковой обструкцией в области верхушки. В первые 3-е суток у мальчика отмечалось желудочное кровотечение, в связи с чем проводилось парентеральное питание.

На 3-и с.ж. было проведено обследование, подтвердившее наличие гиперинсулинизма (при гликемии 2,2 ммоль/л инсулин — 151,0 мкMe/мл, C-пептид — 10,44 нмоль/л). Уровень лактата находился в пределах нормы. Учитывая наличие желудочного кровотечения, легочной гипертензии у недоношенного ребенка, от терапии диазоксидом и сандостатином решено было воздержаться. На 5-е с.ж. ребенку был назначен глюкагон в стартовой дозировке 1 мкг/кг/ч с постепенным увеличением дозы до 5 мкг/кг/ч в связи с отсутствием выраженного эффекта. Скорость утилизации глюкозы при этом составляла 15 мг/кг/мин. При контрольной Эхо-КГ у мальчика отмечалась положительная динамика, данных за наличие легочной гипертензии не получено. Желудочное кровотечение было купировано. С 11-х с.ж. начата терапия диазоксидом в дозировке 3 мг/кг/сут и гипотиазидом в дозировке 3 мг/кг/сут. Проводилось постепенное увеличение дозы диазоксида, и через 6 суток на фоне приема диазоксида в дозе 6 мг/кг/сут удалось полностью отменить инфузионную терапию. Побочные эффекты на фоне лечения не наблюдались. В дальнейшем на 18-е с.ж., учитывая тенденцию к гипергликемии, диазоксид был постепенно отменен. Проводился контроль уровня сахара крови каждые 6 ч; при уровне гликемии 3,2 ммоль/л получены низкие значения инсулина (1,72 мкМЕ/мл) и С-пептида (0,854 нг/мл).

Мальчик был выписан на 29-е с.ж. в удовлетворительном состоянии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Транзиторный вариант гиперинсулинизма (ТГ) многофакторное заболевание, при котором в группу риска попадают недоношенные маловесные дети, дети, родившиеся у матерей с сахарным диабетом, перенесшие внутриутробный сепсис или тяжелую гипоксию при рождении. Кроме этого, существует целый ряд генетических синдромов, в частности синдром Беквита-Видемана, Сотоса, Кабуки, Ашера, для которых характерно наличие гиперинсулинизма с развитием в последующем спонтанной ремиссии.

В нашем наблюдении у всех детей был отягощенный перинатальный анамнез (хроническая или острая гипоксия плода), двое детей родились недоношенными с очень низкой массой тела (ОНМТ) и маловесными к сроку гестации. Можно предположить, что хроническая плацентарная недостаточность была основным фактором в развитии ТГ, т.к. пациенты 2 и 3 родились недоношенными с ОНМТ и маловесными к сроку гестации, а у матери 1 пациента беременность протекала на фоне артериальной гипертонии, роды проведены путем экстренного кесарева сечения в связи с нарастающей гипоксией плода. Сахарного диабета во время беременности не наблюдалось ни у одной матери. Клинических данных за синдромальную форму также выявлено не было.

Патогенез развития ТГ при хронической внутриутробной гипоксии остается до конца не изученным. Возможно, перинатальный стресс приводит к срыву адаптации, в результате чего у ребенка с хроническим дефицитом нутриентов наблюдается избыточная секреция инсулина [11]. В своем исследовании Ное F.M. и соавт. обследовали 11 новорожденных с ТГ и не выявили у них характерных для пациентов с персистирующим ВГИ изменений секреции инсулина в ответ на введение лейцина, кальция, глюкозы и толбутамида. В то же время авторы отметили, что среди обследованных ими больных преобладали дети с малым весом по отношению к сроку гестации, а также рожденные путем экстренного кесарева сечения, подчеркивая роль гипоксии и перинатального стресса в развитии ТГ [12]. Ранее в исследованиях было показано, что гипоксия может приводить к изменению экспрессии ряда генов, в том числе гена гексокиназы, через фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа [13, 14].

Асимптоматическая гипогликемия отмечалась у двоих детей, у одного ребенка гипогликемия имела клинические проявления в виде апноэ. Гипогликемия развивалась в течение 1-х суток после рождения и характеризовалась высокой скоростью утилизации глюкозы (табл. 1). Схожие наблюдения были ранее описаны в литературе, подчеркивая сложность дифференциальной диагностики транзиторных и перманентных форм ВГИ на ранних этапах [15].

В ходе дифференциальной диагностики гипогликемии у детей были исключены наследственные нарушения обмена — дефекты бета-окисления, аминоацидурии, аминоацидопатии. Нормальные уровни тиреоидных гормонов и кортизола свидетельствовали об отсутствии гипопитуитаризма. У одного ребенка (Пациент 2) изначальный уровень кортизола был низким, однако отсутствовали другие признаки надпочечниковой недостаточности и отмечалось повышение кортизола в динамике (с 27 нмоль/л до 61,8 нмоль/л). Отсутствие гиперергического адреналового ответа на гипогликемию у детей с ВГИ является характерным и, по мнению большинства авторов, отражает недостаточность секреции адренокортикотропного гормона на фоне стремительно развивающейся гипогликемии у новорожденных, а также истощение контринсулярной активности гипофиза в условиях хронической гипогликемии [16].

У всех детей отсутствовало адекватное подавление уровня инсулина в ответ на гипогликемию, что подтверждало наличие гиперинсулинизма. Обращает на себя внимание разброс показателей (табл. 1). При этом зависимости между уровнем инсулина и эффективной дозой диазоксида нами замечено не было, что соотносится с данными литературы [15].

В большинстве случаев терапия ТГ сводится к внутривенной дотации глюкозы и ее постепенной отмене при расширении энтерального питания и стойкой эугликемии. Однако в ряде случаев высокая и длительно сохраняющаяся потребность в дотации углеводов или ее увеличение в динамике требуют назначения инсулино-

статической терапии. Результаты крупного рандомизированного исследования, опубликованные в 2018 г., свидетельствуют о высокой эффективности диазоксида и его хорошей переносимости у маловесных пациентов с данным заболеванием [17].

По результатам исследования Davidov A.S. et al. (2020), среди 141 новорожденного с ТГ 34 (24%) получали терапию диазоксидом в возрасте 13 (5–35) с.ж. в связи с повышенной скоростью утилизации глюкозы по сравнению с детьми без терапии диазоксидом (16,6 $\pm$ 3,4 $\times$ 10,4 $\pm$ 4,0 мг/кг/мин, p<0,01). Интересно отметить, что в данном исследовании у детей, получавших диазоксид, изначально отмечался более высокий уровень С-пептида на фоне гипогликемии (1,4 $\pm$ 0,9 против 0,08 $\pm$ 0,5 нг/мл, p<0,01) [18].

Всем детям из нашего наблюдения потребовалась терапия диазоксидом на 11–16-е с.ж. ввиду отсутствия динамики по снижению скорости утилизации глюкозы (табл. 1). Несмотря на многолетний опыт использования данного препарата за рубежом, в настоящий момент он не зарегистрирован на территории Российской федерации и не имеет других аналогов. Все пациенты из нашего наблюдения получали диазоксид согласно протоколу «Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с врожденным гиперинсулинизмом» [5].

В последнее время в литературе стало появляться все больше указаний на развитие острой легочной гипертензии на фоне приема диазоксида у детей первых месяцев жизни [19, 20]. В опубликованном в 2018 г. группой авторов из детского госпиталя Филадельфии (США) ретроспективном исследовании острая легочная гипертензия отмечалась у 6 из 288 пациентов, что составило 2,1%. Авторы выделили недоношенность, явления дыхательных нарушений и врожденные пороки сердца как основные факторы риска развития данного состояния, тогда как зависимости между дозой диазоксида, продолжительностью его приема, объемом инфузии, дозой диуретиков и развитием легочной гипертензии отмечено не было [9]. В наших наблюдениях, несмотря на наличие факторов риска, развития легочной гипертензии на фоне применения диазоксида отмечено не было.

У всех обследованных нами пациентов отмечался ответ на проводимую терапию диазоксидом. Возраст детей на момент клинико-лабораторной ремиссии варьировал от 18 суток до 3 месяцев жизни (табл. 1).

Одному ребенку (Пациент 2) ввиду высоких рисков развития осложнений (легочная гипертензия) исходно проводилась терапия глюкагоном, эффекта от которой получено не было, что, возможно, связано с недостаточным запасом гликогена вследствие недоношенности и задержки внутриутробного развития и подтверждается раннее проводимыми исследованиями [21].

Кроме этого, у данного пациента на 20-е с.ж. развился НЭК, в связи с чем пероральный прием препаратов был невозможен и терапия диазоксидом была прекращена.

НЭК является многофакторным заболеванием, этиология данного заболевания до конца не известна. Предрасполагающими факторами считаются повышенная проницаемость и морфофункциональная незрелость кишечника, а главным звеном патогенеза является ишемический инсульт слизистой кишечника, который приводит к повышению проницаемости и бактериальному

воспалению. В нашем случае у ребенка имелись факторы риска развития данного заболевания (недоношенность, малый вес к сроку гестации, фетоплацентарная недостаточность). После купирования симптомов НЭК на фоне полного энтерального питания необходимости в продолжении инсулиностатической терапии не было.

Врожденный гиперинсулинизм ассоциируется с очень высокой частотой неврологических нарушений. До 20% детей с этим заболеванием могут иметь стойкие неврологические нарушения [22].

В исследовании Muukkonen L. et al. (2018 г.) в группах детей с персистирующим и транзиторным гиперинсулинизмом была схожа распространенность легких (22% и 18%) и тяжелых (5% и 7%) неврологических нарушений [23]. Таким образом, именно ранний неонатальный период является наиболее критичным для развития осложнений, что свидетельствует о важности своевременной диагностики этого состояния и адекватной тактики.

В нашем наблюдении на момент выписки неврологический статус детей соответствовал возрастной норме, однако требуется обследование в динамике для оценки возможных неврологических нарушений.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Детям с неонатальной гипогликемией из группы риска необходимо проведение обследования для исключения гиперинсулинизма как одной из частых причин гипогликемического синдрома.

Своевременная диагностика и адекватное лечение транзиторных форм гиперинсулинизма в раннем неонатальном периоде позволяют эффективно купировать гипогликемический синдром и снизить риск возможных неврологических осложнений.

# дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена на личные средства авторов.

**Согласие пациента.** Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 1. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2019. 42 с. [Melikyan MA. Vrozhdennyy giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskiye osobennosti i personalizirovannoye lecheniye. [dissertation abstract] Moscow; 2019. 42 р. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/aut\_melikyan.pdf. Ссылка активна на 15.07.2020.
- Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-fordates infants with hypoglycaemia. *Lancet*. 1984;2 (8398):311–313. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92685-0.
- Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т.60. — №2. — С. 31–41. [Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. Problems of Endocrinology. 2014;60(2):31–41. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460231-41.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82(2):F98–F107. doi: 10.1136/fn.82.2.f98.
- Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1247–1250. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety
   Communication: FDA warns about a serious lung condition in infants
   and newborns treated with Proglycem (diazoxide) [cited 2015
   July 16]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about serious-lung-condition-infants-and-newborns-treated.
- Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4365–4372. doi: 10.1210/jc.2018-01613.

- Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:60. doi: 10.3389/fendo.2013.00060.
- 11. Mizumoto H, Uchio H, Yamashita S, Hata D. Transient neonatal hyperinsulinism with adaptation disorders: a report of three cases. *J Pediatr Endocr Met*. 2015;28(3-4):337–340. doi: 10.1515/jpem-2014-0106.
- 12. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2006;148(2):207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: control of oxygen homeostasis in health and disease. *Pediatr Res.* 2001;49(5):614–617. doi: 10.1203/00006450-200105000-00002.
- Mathupala SP, Rempel A, Pederson PL. Glucose catabolism in cancer cells: Identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions. *J Biol Chem.* 2001;276(46):43407–43412. doi: 10.1074/jbc.M108181200.
- Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, et al. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98(4):F356–F358. doi: 10.1136/archdischild-2012-302880.
- Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A: Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4342–4347. doi: 10.1210/jc.2003-030135.
- Balachandran B, Mukhopadhyay K, Sachdeva N, et al. Randomised controlled trial of diazoxide for small for gestational age neonates with hyperinsulinaemic hypoglycaemia provided early hypoglycaemic control without adverse effects. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):990–995. doi: 10.1111/apa.14252.
- Davidov A, Elkon-Tamir E, Haham A, et al. Higher C-peptide levels and glucose requirements may identify neonates with transient hyperinsulinism hypoglycemia who will benefit from diazoxide treatment. Eur J Pediatr. 2020;179(4):597–602. doi: 10.1007/s00431-019-03544-z.
- Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, et al. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. Adv Ther. 2008;25(5):515. doi: 10.1007/s12325-008-0049-3.
- 20. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, et al. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1247–1250. doi: 10.1007/s00246-017-1652-3.

- 21. Le Dune MA. Response to glucagon in small-for-dates hypoglycaemic and non-hypoglycaemic newborn infants. *Arch Dis Child*. 1972;47(255):754–759. doi: 10.1136/adc.47.255.754.
- Meissner T, Brune W, Mayatepak E. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemic of infancy: therapy, clinical outcome and mutational analysis. Eur J Pediatr. 1997;156(10):754–757. doi: 10.1007/s004310050706.
- 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.

Рукопись получена: 13.08.2020. Одобрена к публикации: 03.09.2020. Опубликована online: 26.09.2020.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX [AUTHORS INFO]

\*Болмасова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Bolmasova, MD, PhD], адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [address: (4, Oparin street, Moscow, Russian Federation)];
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3127-5974, eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: anna\_bolmasova@mail.ru

**Меликян Мария Арменаковна**, к.м.н. [Maria A. Melikyan, MD, PhD]; e-mail: melikian.maria@gmail.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1491-2460; eLibrary SPIN: 4184-4383

**Крылова Наталья Анатольевна**, детский эндокринолог [Natalya A. Krylova, MD]; e-mail: nataliya\_2007\_78@mail.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3788-0887; eLibrary SPIN: 6289-2376

Ионов Олег Вадимович, к.м.н. [Oleg V. Ionov, MD, PhD]; e-mail: o\_ionov@oparina4.ru,

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4153-133X; eLibrary SPIN: 3492-6281

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н. [Irina I. Ryumina, MD, PhD prof]; e-mail: i\_ryumina@oparina4.ru,

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1831-887X; eLibrary SPIN: 1054-8996

**Бокерия Екатерина Леонидовна**, д.м.н. [Ekaterina L. Bockeria, MD, PhD prof]; e-mail: e-bockeria@mail.ru;

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8898-961; eLibrary SPIN: 7367-6290

**Пекарева Наталья Аркадьевна**, д.м.н. [Natalya A. Pekareva , MD, PhD]; e-mail: n\_pekareva@oparina4.ru, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6931-9672, eLibrary SPIN: 5304-2544

**Дегтярева Анна Владимировна**, д.м.н., профессор [Anna V. Degtyareva MD, PhD prof]; e-mail: annadim@yahoo.com, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0822-751X, eLibrary SPIN: 2361-9978

## цитировать:

Болмасова А.В., Меликян М.А., Крылова Н.А., Ионов О.В., Рюмина И.И., Бокерия Е.Л., Пекарева Н.А., Дегтярева А.В. Транзиторные варианты врожденного гиперинсулинизма у новорожденных детей // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т.66. — №4. — С. 61–67. doi: https://doi.org/10.14341/probl12572

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Bolmasova AV, Melikian MA, Krylova NA, Ionov OV, Ryumina II, Bockeria EL, Pekareva NA, Degtyareva AV. Transient hyperinsulinism in neonates. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):61–67. doi: https://doi.org/10.14341/probl12572