Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом

К.м.н. М.А. МЕЛИКЯН

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий. При отсутствии лечения, гипогликемии в детском возрасте могут приводить к развитию судорог и тяжелым неврологическим осложнениям. Ранняя диагностика и своевременное начало адекватной терапии необходимы для предотвращения поражения ЦНС. ВГИ является гетерогенным заболеванием, как этилогически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. В настоящий момент в литературе описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого, существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемические гипогликемии. В данном обзоре литературы нами представлены основные принципы класификации ВГИ, описана клиническая вариабельность течения заболевания, а также даны рекомендации по диагностике и подходам к лечению различных форм ВГИ.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, гипогликемии у детей, гиперинсулинемическая гипогликемия.

Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism

M.A. MELIKYAN

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Congenital hyperinsulinism (CHI) is characterized by disregulated insulin hypersecretion with pancreatic b-cells, which lead to hypoglycemia. Untreated hypoglycemia in infancy can lead to seizures and severe brain injury. Early diagnosis and appropriate management are vital to prevent brain damage. CHI is a heterogeneous disorder in terms of its etiological factors, clinical presentation and morphological forms. Mutations in nine genes have been identified to date in patients with CHI. In addition, few syndromic forms have been described which might present with hyperinsulinemic hypoglycemia. This review gives an overview of the classification and clinical presentation of CHI and provides guidelines for diagnostic approaches and management of patients with different forms of HI.

Key words: congenital hyperinsulinism, hypoglycemia in infancy, hyperinsulinaemic hypoglycemia.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

— поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой **(табл. 1)**.

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры публикуемых метаанализов;

— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Ответственный автор:
e-mail: melikian.maria@gmail.com

doi: 10.14341/probl201460231-41

***Таблица 1*. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Уровень	Описание
	Сила рекомендации
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
	Уровень доказательности
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

***Таблица 2*. Классификация врожденного гиперинсулинизма**

С точки зрения течения гипогликемий		
транзиторные		персистирующие
	Этиологические варианты	
Дефекты генов, участвующих в регуляции секреции инсулина:	Синдромальные формы:	Осложнения внутриутробного и перинатального периодов:
мутации генов *KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16A1*	синдром Беквита—Видемана синдром Ашера синдром Сотоса синдром Кабуки врожденные дефекты гликозилирования	асфиксия при рождении диабетическая фетопатия задержка внутриутробного развития внутриутробный сепсис
	Морфологические формы	
Диффузная форма	Фокальная форма	Атипичная форма

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидизации рекомендаций:

— внешняя экспертная оценка;

— внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (*A—E, I—III*) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетка-

doi: 10.14341/probl201460231-41

ми поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемий.

ВГИ является редким заболеванием. Частота встречаемости ВГИ, по данным европейских авторов, составляет в среднем 1:30 000 — 1:50 000 новорожденных, в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков — 1:2500 новорожденных. В РФ регистр ВГИ не ведется, однако, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Москве в период с 2009 по 2011 г., частота встречаемости ВГИ схожа с таковой в Европе и составляет 1:45 000.

Несмотря на незначительную частоту встречаемости, ВГИ является одной из основных причин персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни.

Классификация

ВГИ является гетерогенным заболеванием как этилогически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. Основные принципы классификации гиперинсулинизма приведены в **табл. 2**.

Этиопатогенез

К настоящему времени в литературе описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых могут входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития.

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина является сложным многоступенчатым процессом, контролируемым различными гормональными и ферментативными системами. В норме при поступлении глюкозы в клетку она фосфорилируется до своего активного метаболита глюкозо-6-фосфата. Данная реакция происходит при активации фермента глюкокиназы. Лейцин также является одним из основных стимуляторов секреции инсулина. Он является специфичным активатором фермента глутаматдегидрогеназы, катализирующей реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглуторат. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ ингибирует работу АТФ-зависимых K^+-каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие вольтажзависимых Ca^{++}-каналов. Вход интерстициального Ca^{++} в клетку стимулирует выброс инсулина **(рис. 1)**.

При снижении уровня глюкозы в крови ее внутриклеточный метаболизм тормозится, что изменяет (уменьшает) соотношение АТФ/АДФ и приводит к открытию К-каналов и закрытию Са-каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Нарушения функции АТФ-зависимых K^+-каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы могут приводить к развитию гиперинсулинемических гипогликемий.

Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8,* коди-

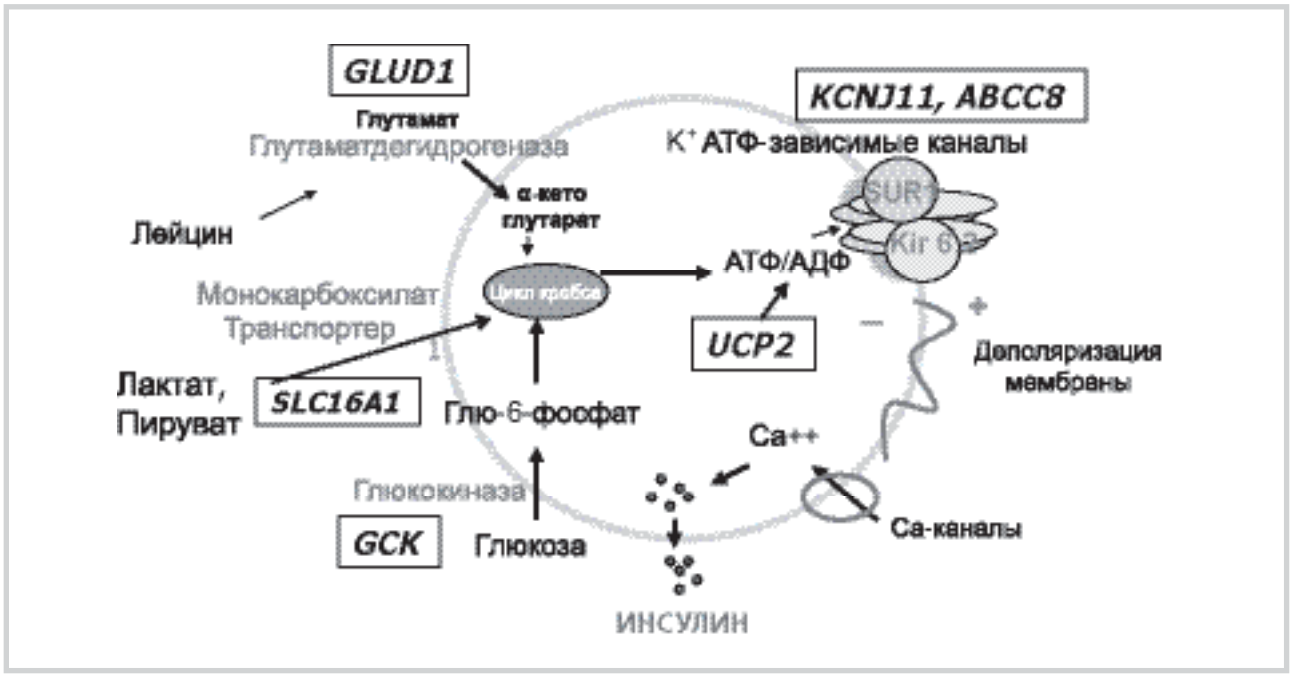

***Рис. 1*. Схема регенерации продукции инсулина.**

doi: 10.14341/probl201460231-41

Таблица 3. **Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики**

Ген	Хромосомная локализация	Белок	Тип наследования	Фенотип
KCNJ11 *ABCC8*	11p15.1	Kir6.2 SUR1	АР АД Импринтинг	Тяжелые гипогликемии, резистентные к терапии. Дебют в первые дни жизни Гипогликемии средней степени тяжести. Возможен эффект от консервативной терапии Фокальные формы. Степень тяжести гипогликемии может варьировать
GCK	7p13	Глюкокиназа	АД	Клиника вариабельна. Может встречаться изолированная постпрандиальная гипогликемия. Большинство случаев с мягким течением. Высокий риск развития СД у взрослых непрооперированных пациентов
GLUD1	10q23.3	Глутамат-дегидрогеназа	АД	Мягкое ФЧ-течение. Гипогликемии после протеиновой нагрузки. Повышен уровень аммиака крови. Характерны различные неврологические осложнения, не связанные напрямую с гипогликемическими приступами
HADH	4q25	3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназа	АР	Мягкое ФЧ-течение. Протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксибутирата в крови и 3-гидроксиглутарата в моче)
HNF4A	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4-альфа	АД	Макросомия при рождении. Мягкое ФЧ-течение. Гипогликемии чаще транзиторные, манифестируют в неонатальный период. У взрослых пациентов отмечается развитие НТГ и СД типа MODY
SLC16A1	1p13.2	Монокарбоксилат транспортер 1-го типа	АД	Гипогликемии после физической анаэробной нагрузки
INSR	19p13.2	Рецептор инсулина	АД	Поздний дебют гипогликемии (3—30 лет), возможно развитие во взрослом возрасте ИР. Течение мягкое, ФЧ
UCP2	11q13.4	Несвязанный протеин 2-го типа	АД	Мягкое ФЧ-течение. Транзиторные гипогликемии

Примечание. АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный, ФЧ — фармакочувствительное, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ИР — инсулинорезистентность.

рующих белки, структурирующие K^+-каналы бета-клеток, которые приводят к уменьшению экспрессии АТФ-зависимых K^+-каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию. Формируется модель, при которой независимо от уровня гликемии мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление Ca^{++} в клетку и гиперсекрецию инсулина.

Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов.

Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1* являются второй наиболее распространенной причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10—15%. Данную форму ВГИ в силу специфической клинической картины называют также гипераммониемийной лейцинчувствительной гипогликемией.

Активирующие мутации гена глюкокиназы (*GCK*), кодирующего одноименный фермент, служат причиной ВГИ в 5—7% случаев.

К редким генетическим причинам ВГИ относятся мутации генов *HADH*, *HNF4A, SLC16A1, INSR, UCP2.* Важно отметить, что более чем в 40% случаев молекулярно-генетический вариант ВГИ установить не удается.

Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в **табл. 3**.

Клиническая картина

Классически ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуются крайне высокие дозы глюкозы, вводимой внутривенно. Однако существуют и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до 3-летнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемии носят тощаковый характер, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста и, при отсутствии адекватной терапии, избыточно набирают массу тела.

Диагностика

План обследования пациента с подозрением ВГИ

А. Клиническое обследование

Характерные жалобы при ВГИ:

— судорожный синдром;

doi: 10.14341/probl201460231-41

— мышечная гипотония (в неонатальный период);

— потеря сознания, летаргия;

— повышенный аппетит, прогрессирующий набор массы тела;

— у детей старшего возраста могут отмечаться приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании.

При осмотре необходимо обратить внимание на:

— стигмы дисэмбриогенеза (характерны для синдромальных форм ВГИ);

— данные антропометрии (может выявляться макросомия).

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

— перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса);

— течение беременности (наличие у матери гестационного диабета);

— наличие у пациента синдрома, одним из компонентов которого может быть ВГИ;

— наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду;

— близкородственный брак;

— возраст манифестации первых симптомов гипогликемии.

Консультации специалистов:

— эндокринолог;

— генетик (при наличии стигм дисэмбриогенеза);

— гастроэнтеролог (при наличии рефлюксной болезни);

— диетолог.

Мониторинг гликемии

При выявлении гипогликемии рекомендован суточный мониторинг гликемии, который может проводиться портативными глюкометрами (измерение гликемии каждые 1—2 ч) и/или системами суточного мониторирования (CGMS). Подобный гликемический профиль рекомендовано регистрировать в течение как минимум 1—3 сут. В ходе мониторинга гликемии важно оценить, в какой момент и с какой частотой у пациента развиваются гипогликемии, носят ли они тощаковый или постпрандиальный характер, есть ли зависимость между гипогликемиями и физической нагрузкой.

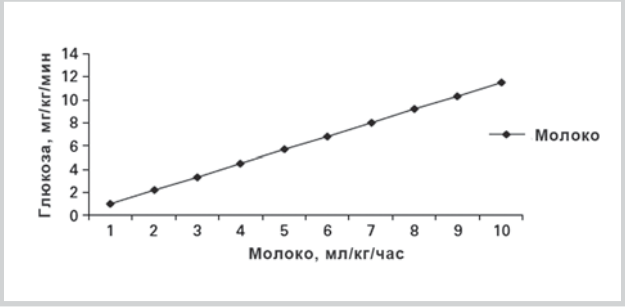

***Рис. 2*. Потребление глюкозы детьми на грудном вскармливании.**

Оценка потребности в глюкозе

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая потребность в глюкозе (>8 мг/кг/сут) для поддержания нормогликемии (более 3,5 ммоль/л). Для пересчета данного показателя в мг/кг/мин используются стандартные формулы:

Глюкоза внутривенно (мг/кг/мин)= (% глюкозы × мл/кг/сут)/144

или

Глюкоза внутривенно (мг/кг/мин)=(% глюкозы × мл/ч)/(6 × кг массы тела).

Данные формулы могут быть использованы только для детей, находящихся на внутривенном введении глюкозы. Если ребенок находится на энтеральном питании, необходимо учитывать содержание углеводов в пище (для грудного молока данный показатель в среднем составляет 7 г на 100 мл, для детской смеси — около 8 мг на 100 мл). Ниже представлен график соотношения потребляемой глюкозы (мг/кг/мин) у детей на грудном вскармливании **(рис. 2).**

Б. Лабораторная диагностика ВГИ

Диагностическая проба с голоданием

Проба с голоданием является золотым стандартом для диагностики ВГИ (III).

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и массы тела ребенка. В настоящий момент не существует стандартизированных протоколов данного диагностического теста у детей. Нами рекомендовано использовать следующие временные промежутки:

— новорожденные с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) — 2,5—3 ч;

— новорожденные с нормальной массой тела — 3,5—4 ч;

— дети 1—3 мес — 6 ч;

— дети 3—6 мес — 8 ч;

— дети 6—12 мес — 10—12 ч;

— дети 1—2 года — 15—18 ч;

— дети 2—7 лет — 20 ч;

— дети старше 7 лет — 24 ч.

Мониторинг гликемии должен проводиться всем больным в ходе пробы. Для новорожденных детей с высокой потребностью во внутривенной инфузии контроль уровня сахара крови необходим каждые 15—20 мин, детям более старшего возраста контроль гликемии можно выполнять каждые 30—60 мин. Проба останавливается в любой момент при наступлении гипогликемии.

На первом этапе обследования базально и на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3 ммоль/л) необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

— уровень инсулина, С-пептида, кортизола, гормона роста в сыворотке;

— уровень кетоновых тел в плазме или в моче;

doi: 10.14341/probl201460231-41

— уровень свободных жирных кислот;

— уровень аммония в сыворотке;

— спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови (только на фоне голодания);

— уровень лактата в крови.

Важно! Проба с голоданием должна проводиться в условиях стационара под наблюдением квалифицированного медицинского персонала, только при наличии венозного доступа. Если ребенок в момент обследования находится на инфузии глюкозой, резко отменять инфузию не рекомендуется, необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора (шаг снижения — 5 мл/ч каждые 15—20 мин). Забор крови для гормонального исследования проводится при снижении уровня гликемии менее 3 ммоль/л.

Важно! У новорожденных с ВГИ гипогликемии могут развиться стремительно с минимальными клиническими проявлениями. Учитывая данное обстоятельство, при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор глюкозы для болюсного введения, а также глюкагон, введение которого может быть необходимым при потере венозного доступа.

Интерпретация результатов пробы с голоданием (D III)

При ВГИ

1. **Инсулин** в крови будет иметь определяемые значения на фоне гипогликемии (>2 мкЕд/мл). Уровень инсулина не обязательно будет высоким и может не выходить за пределы референсных значений.

2. **С-пептид** базально и в момент гипогликемии будет нормальным или повышенным.

3. **Кортизол** в момент гипогликемии может быть менее 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.

4. **СТГ** в момент гипогликемии будет иметь нормальные/высокие значения.

5. **Кетоновые тела и свободные жирные кислоты** на фоне голодания будут низкими и не нарастают при голодании.

6. **Аммоний** крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии).

7. **Аминокислоты и ацилкарнитины** должны сохранять нормальные соотношения.

8. **Лактат крови** — в пределах нормы.

Проба с глюкагоном (*D III*)

Может быть использована как дополнительный подтверждающий метод диагностики и завершать пробу с голоданием. Пациенту внутримышечно или внутривенно вводится глюкагон в дозе 0,3—0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень гликемии оценивается через 5, 10, 15 и 30 мин. Подъем гликемии должен составить не менее 1,7 ммоль/л от исходного значения.

Стимуляционные пробы

В некоторых случаях гипогликемии при ВГИ могут носить постпрандиальный характер и не выявляться при диагностическом голодании. Для диагностики подобных состояний используются следующие стимуляционные тесты.

1. *Проба с нагрузкой белком* (*D III*)

Пробу желательно проводить после 3—6 ч голодного промежутка (если есть такая возможность). Протеиновая смесь дается перорально из расчета 1 г белка на кг массы тела. Проба длится в течение 2 ч. На 0, 30, 60, 90 и 120-й минутах исследуются уровни глюкозы и инсулина в крови. *При развитии гипогликемии в любой точке пробу следует остановить и купировать гипогликемию.*

Важно! Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием. У детей с протеинзависимым ВГИ при проведении данного теста могут развиться крайне тяжелые гипогликемии, требующие длительной инфузионной терапии раствором глюкозы.

Интерпретация результатов

Наличие гипогликемии с читаемым уровнем инсулина на любой минуте теста говорит в пользу протеинзависимого ВГИ.

2. *Пролонгированный ОГТТ* (*D III*)

Раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг перорально. Анализы крови на глюкозу и инсулин проводятся на 0, 30, 60, 90, 120, 150 и 180-й минутах. *При развитии гипогликемии в любой точке пробу следует остановить и купировать гипогликемию.*

3. *Тест с физической нагрузкой* (может быть использован при наличии анамнестических данных, говорящих в пользу гипогликемий, индуцированных физическими упражнениями) (D III).

Упражнения на велотренажере в течение 10 мин, задача — достичь тахикардии 200 уд/мин. Контроль гликемии и инсулина на 10, 20, 30, 40, 50 и 60-й минутах. *При развитии гипогликемии в любой точке пробу следует остановить и купировать гипогликемию.*

Интерпретация результатов

Наличие гипогликемии с читаемым уровнем инсулина на любой минуте теста говорит в пользу ВГИ.

В. Генетическое обследование

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения вариантов транзиторных форм (ЗВУР, асфиксия при рождении) всем детям с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов *KCNJ11* и *ABCC8*. Необходимо полное секвенирование указанных генов, и в случае выявления мутаций оба родителя должны быть обследованы на предмет носительства. Молекулярно-генетическое исследование этих генов принципиально, так как позволяет с высокой долей вероятности определить морфологическую форму заболевания.

Интерпретация результатов (*D III*)

Наличие гомозиготных, а также компаундных гетерозиготных мутаций подтверждает наличие за-

doi: 10.14341/probl201460231-41

болевания и свидетельствует в пользу диффузной формы заболевания.

Гетерозиготные мутации, унаследованные от отца (в случае отсутствия клинической картины ВГИ у отца) подтверждают генетический диагноз ВГИ и свидетельствуют о наличии фокальной формы заболевания.

— Гетерозиготные *de novo* мутации, а также унаследованные от матери (в случае отсутствия клинической картины ВГИ у матери) с высокой долей вероятности подтверждают генетически диагноз, однако могут наблюдаться как при диффузных, так и при атипичных формах ВГИ.

— Отсутствие мутаций в указанных генах не исключает диагноз и не исключает наличия фокальной формы, однако вероятность ее выявления в данной ситуации значительно ниже.

Дети с гипераммониемией и протеинзависимым характером гипогликемий могут быть обследованы на предмет мутаций в гене *GLUD1*.

Дети с постпрандиальными (пост ОГТТ) гипогликемиями могут быть обследованы на предмет мутаций в гене *GCK*.

При наличии характерных стигм дисэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходима консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена.

Г. Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм (*II—III*)

Провести дифференциальную диагностику морфологической формы ВГИ, а также визуализировать патологический участок при наличии фокальной формы, в настоящий момент возможно лишь с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-флюоро-L-дигидроксифенилаланином (^{18}Ф-ДОПА ПЭТ). Леводопа обнаруживается в нейроэндокринных клетках и является предшественником катехоламинов. В бета-клетках поджелудочной железы леводопа конвертируется в допамин при участии фермента допа-карбоксилазы. Захват изотопа ^{18}Ф-ДОПА бета-клетками с высоким уровнем секреции инсулина выше, чем клетками с нормальной активностью. Таким образом, при фокальном ВГИ захват изотопа в области патологического фокуса значительно выше, что дает возможность установить его локализацию. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили информативность данного метода для визуализации фокальных форм. По разным данным, чувствительность ^{18}Ф-ДОПА ПЭТ составляет от 88 до 94%, а специфичность — 100%.

Важно! Стандартные рутинные методы визуализации (такие как МРТ, МСКТ, ангиография) неинформативны для диагностики фокальных форм ВГИ. В настоящий момент изотоп ^{18}Ф-ДОПА на территории РФ не производится, что делает невозможным проведение данного исследования в России.

Лечение больных с ВГИ

Основная задача лечения ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Стоит отметить, что подобного эффекта удается добиться отнюдь не всегда и в таких случаях возможны диетологические манипуляции, например использование обогащенных углеводами смесей, присоединение к пище кукурузного крахмала, а в некоторых ситуациях и гастростомия для возможности непрерывного кормления в ночные часы.

Учитывая особенность ВГИ, при котором гипогликемии носят гипокетотический характер, любое, даже субклиническое снижение уровня сахара крови в детском возрасте, может приводить к тяжелым неврологическим осложнениям. При наблюдении детей с ВГИ рекомендовано поддерживать уровень гликемии выше 3,5—4 ммоль/л независимо от времени приема пищи.

А. Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии:

1. Если ребенок в сознании и может пить и есть — «Гипостоп» (глюкогель/20% раствор глюкозы/таблетка глюкозы) *per os*, затем накормить.

2. При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания и наличии венозного доступа — внутривенно раствор глюкозы 10% 1 мл/кг болюсно (медленно в течение 3 мин), затем наладить внутривенно инфузию 10% раствора глюкозы из расчета 3 мл/кг/ч, увеличивать скорость и/или концентрацию раствора глюкозы по уровню гликемии.

3. В отсутствие венозного доступа — ввести глюкагон 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) подкожно или внутримышечно (*может отмечаться ребаунд-гипогликемия*).

Важно! Объем инфузионной терапии растворами глюкозы и концентрация препаратов определяется по уровню гликемии. Целевые показатели гликемии при ВГИ >4 ммоль/л.

Б. Медикаментозная терапия ВГИ

Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Основные препараты, используемые для лечения ВГИ, приведены в **табл. 4**. Препаратом выбора является диазоксид, однако, учитывая его способность вызывать ретенцию жидкости в организме, детям, получающим большой объем инфузии глюкозой (более 200 мл/кг/сут), рекомендовано начинать лечение с препаратов соматостатина и глюкагона.

Указанные ниже препараты возможно применять в комбинации.

Для оценки эффективности проводимой терапии должен проводится регулярный мониторинг

doi: 10.14341/probl201460231-41

Таблица 4. **Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ**

Уровень доказательности	Препарат. Коммерческое название, форма выпуска	Способ приема, кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
II	Диазоксид (прогликем), суспензия 50 мг/мл, капсулы 25 мг и 100 мг	Перорально 3—4 раза в сутки	5—20 мг/кг/сут, при ВГИ у пациентов с ЗВУР — 3—5 мг/кг/сут	Агонист АТФ-зависимых K^+-каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости, редко: гиперурикемия, эозинофилия, лейкопения, гипотония	Большой объем инфузионной терапии (>200 мл/кг/сут)	1-я линия терапии. Не зарегистрирован в РФ
II	Гидрохлортиазид (гипотиазид) — применяется в комбинации с диазоксидом	Перорально 2 раза в сутки	7—10 мг/кг/сут	Тиазидный диуретик. Активирует работу АТФ-зависимых K-каналов. Потенцирует эффект диазоксида	Гипонатриемия, гипокалиемия, артериальная гипотония, полиурия	Гипокалиемия, гипонатриемия	Неэффективен в монотерапии
III	Нифидепин, таблетки	Перорально 3 раза в сутки	0,25—2,5 мг/кг/сут	Блокатор Ca^{2+}-каналов	Гипотония (редко)		Ограниченные данные об эффективности
II	Глюкагон, раствор для инъекций (1 мг/мл)	Как неотложная помощь однократно, болюсно, внутримышечно	0,1 мг/кг (максимум 1 мг)	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Тошнота, рвота Редко: парадоксальный подъем инсулина — ребаунд-гипогликемия		
		В виде внутривенной инфузии	1—5 мкг/кг/ч				Разводится в 5% растворе глюкозы, нельзя смешивать с парентеральным питанием, необходим дополнительный венозный доступ
II	Аналоги соматостатина — (октреотид). Раствор для инъекций: 100 мкг, 50 мкг, 500 мкг	Подкожно 3—4 раза в сутки. Постоянная подкожная инфузия	5—30 мкг/кг/сут	Активация рецепторов к соматостатину 5-го типа; ингибирует поступление Ca^{2+} в клетку, снижает активность ацетилхолинов	Анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, холелитиаз, подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона, задержка роста. Очень редко — острый некротический энтероколит (у новорожденных с инфекциями ЖКТ)	Заболевания ЖКТ	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярных гормонов, что усугубляет течение гипогликемии. Внутривенное введение аналогов соматостатина не рекомендовано в связи с высокими рисками осложнений

Примечание. СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон.

doi: 10.14341/probl201460231-41

гликемии. Эффект от проводимого лечения может быть достигнут не сразу, так, например, для диазоксида необходимо выждать 3—4 дня после начала лечения и лишь после этого оценивать эффективность терапии.

Критерием эффективности консервативного лечения является в первую очередь возможность достижения стойкой эугликемии (>3,5—4 ммоль/л) на фоне отмены внутривенного введения глюкозы и глюкагона. Дополнительным критерием является способность ребенка выдерживать положенный для его возраста/массы тела или минимальный безопасный голодный промежуток.

В случае клинической эффективности того или иного лечения рекомендовано проведение контрольного голодания на фоне терапии с оценкой уровня инсулина и кетоновых тел (в идеальном варианте, в конце пробы, независимо от продолжительности голода, если достигнута гипогликемия, инсулин должен быть менее 2 ед/л, а кетоновые тела должны адекватно нарастать).

В. Оперативное лечение ВГИ (*D III*)

Показания:

а) фокальная форма ВГИ (**всегда**);

б) диффузные формы ВГИ (**при доказанной фармакорезистентности**).

Виды оперативного лечения

1. При фокальных формах — частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. *Исход операции — полное выздоровление.*

2. При диффузных формах — субтотальная панкреатэктомия. *Исход операции — в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50—60%), гипогликемии (30—40%), сахарный диабет (10—20%); при отдаленных наблюдениях* — **сахарный диабет до 95%.** *Экзокринная недостаточность.*

Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом.

Г. Динамическое наблюдение за пациентами с ВГИ

Дети с ВГИ должны регулярно обследоваться с целью оценки компенсации заболевания и эффективности проводимого лечения. Многими исследователями было отмечено, что течение ВГИ с возрастом становится более мягким, а в некоторых случаях возможна даже полная ремиссия. Это в первую очередь касается детей с транзиторными вариантами (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии). Такие пациенты, как правило, могут полностью уйти с терапии в течение первых 3—6 мес жизни.

Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии):

— кратность: 1 раз в 2—3 мес;

— консультация/осмотр *эндокринологом, неврологом, педиатром.*

Лабораторные обследования:

— гликемический профиль 1—3 дня на фоне терапии;

— контрольная проба с голоданием на фоне терапии.

При отсутствии гипогликемий и адекватной реакции на голод — попытка отмены диазоксида. Терапия отменяется за 3 дня до планируемой госпитализации. При госпитализации ребенку проводится проба с голоданием с оценкой продолжительности выдерживаемого голодного промежутка и уровня инсулина и кетоновых тел на момент завершения пробы. При отсутствии данных о гиперинсулинизме необходимости в дальнейшем лечении таких пациентов нет.

Протокол динамического наблюдения детей с персистирующими фармакочувствительными формами ВГИ:

— кратность: 1 раз в 3 мес в течение первого года жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3 лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год;

— осмотр: антропометрия (особенно прицельно, если ребенок получает терапию аналогами соматостатина); оценка психомоторного развития (наблюдение невролога).

Лабораторные обследования

1) *гликемический профиль 1—3 дня на фоне терапии;*

2) *контрольная проба с голоданием на фоне терапии;*

3) *стимуляционные пробы на фоне терапии (в случае наличия у пациента доказанной специфической формы ВГИ).*

Важно! Коррекция доз терапии должна быть в первую очередь основана на показателях гликемии и результатах обследования, а не быть исключительно расчетной.

В пубертатном периоде может отмечаться декомпенсация заболевания, снижение комплаентности приема препаратов, что требует более внимательного обследования детей, а в некоторых случаях — привлечения психологической поддержки.

Протокол динамического наблюдения детей после субтотальной панкреатэктомии:

— кратность: 1 раз в 3 мес первый год жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3 лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год;

— лабораторные обследования — *комплексное обследование на предмет развития ИЗСД (гликемический профиль, гликированный гемоглобин, ОГТТ);*

— наблюдение эндокринологом, гастроэнтерологом, диетологом;

— оценка экзокринной функции поджелудочной железы (копрология, эластаза 1 в анализах кала), решение вопроса о присоединении ферментотерапии.

Д. Обучение родителей

— Родители/опекуны всех пациентов с ВГИ в обязательном порядке должны владеть техникой ана-

doi: 10.14341/probl201460231-41

лиза гликемии портативным глюкометром. Необходимо дать четкие инструкции по кратности измерения гликемии и целевых значениях сахара крови.

— Необходимо рассказать родителям о возможных клинических проявлениях гипогликемии у детей разного возраста.

— Обязательно в домашней аптечке должны храниться гипергликемические средства для экстренного применения:

1) раствор глюкозы (20—40%), введение которого возможно пероральным путем. Применяется, если у ребенка гипогликемия и он в сознании. Важно предостеречь родителей от попыток самостоятельного парентерального введения раствора глюкозы, так как внутримышечные инъекции высококонцентрированных растворов могут приводить к развитию местных осложнений;

2) глюкогель или таблетки глюкозы (для перорального применения). Применяются, если у ребенка гипогликемия и он в сознании;

3) раствор глюкагона для внутримышечного или подкожного введения. Может применяться при тяжелых гипогликемиях с потерей сознания. Необходимо обучение технике разведения препарата и проведения инъекций.

При поступлении ребенка в детский сад или школу необходимо информировать учителя/воспитателя/медицинскую сестру о его заболевании и путях купирования гипогликемических состояний.

Родители должны быть информированы о том, что в случае развития интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся диареей, рвотой и отказом от еды, гипогликемии могут усугубляться и развиваться даже на фоне проводимого лечения. При подобных состояниях детям с ВГИ может быть рекомендована госпитализация с целью проведения поддерживающей инфузионной терапии растворами глюкозы.

Всем пациентам с ВГИ рекомендуется ношение браслета с указанием имени, рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи и телефона доверенного лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Glaser B, Thornton PS, Otonkoski T, Junien C.* The genetics of neonatal hyperinsulinism. Arch Dis Child 2000; 82: 79—86.
2. *Меликян М.А., Карева М.А., Петряйкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., Коломина И.Г., Гуревич Л.Е., Петеркова В.А., Brusgaard K., Christesen H, Дедов И.И.* Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. Проблемы эндокринологии. 2012; 58(2): 3—9. [*Melikian MA, Kareva MA, Petriakina EE, Volkov IE, Aver'ianova IV, Kolomina IG, et al.* Congenital hyperinsulinism. Results of molecular-genetic investigations in a Russian population. Problemy Endokrinologii 2012; 58(2): 3—9.] doi: 10.14341/probl20125823-9
3. *Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J et al.* Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: 98—107.
4. *Wolfsdorf JI, Weinstein DA.* Hypoglycemia in Children. Ed. 5-th. Pediatr Endocrinol 2007; 1: 291—327.
5. *Thomas PM, Cote GJ, Wohilk N et al.* Mutations in the sulphonylurea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science 1995; 268: 426—429.
6. *Thomas PM, Yuyang Y, Lightner E.* Mutation of the pancreatic islet inward rectifier, Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Hum Mol Genet 1996; 5(11): 1809—1812.
7. *Nestorowicz A, Inagaki N, Gonoi T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B, Landau H, Stanley CA, Thornton PS, Seino S, Permutt MA.* A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. Diabetes 1997; 46: 1743—1748.
8. *Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RF, Johnson PR, Aynsley-Green A, Lu S, Clement JP IV, Lindley KJ, Seino S, Aguilar-Bryan L.* Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. N Engl J Med 1997; 336: 703—706.
9. *Cartier EA, Conti LR, Vandenberg CA, Shyng SL.* Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 2882—2887.
10. *Crane A, Aguilar-Bryan L.* Assembly, maturation, and turnover of K(ATP) channel subunits. J Biol Chem 2004; 279: 9080—9090.
11. *Yan F, Lin CW, Weisiger E, Cartier EA, Taschenberger G, Shyng SL.* Sulfonylureas correct trafficking defects of ATP-sensitive potassium channels caused by mutations in the sulfonylurea receptor. J Biol Chem 2004; 279: 11096—11105.
12. *Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, Ellard S.* Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. Hum Mutat 2009; 30: 170—180.
13. *James C, Kapoor RR, Ismail D.* The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J Med Genet 2009; 46: 289—299.
14. *Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY et al.* Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. N Engl J Med 1998; 338: 1352—1357.
15. *Christesen HB, Tribble ND, Molven A, Siddiqui J, Sandal T, Brusgaard K, Ellard S, Njølstad PR, Alm J, Brock Jacobsen B, Hussain K, Gloyn AL.* Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. Eur J Endocrinol 2008; 159: 27—34.
16. *Cuesta-Munoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gomez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, Lopez-Enriquez S, Garcia-Gimeno MA, Sanz P, Soriguer FC, Laakso M.* Severe Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to a De Novo Glucokinase Mutation. Diabetes 2004; 53: 2164—2168.
17. *Sayed S, Langdon DR, Odili S et al.* Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. Diabetes 2009; 58: 1419—1427.
18. *Bhandari K, Rodríguez-Bada, Heyman M, García-Gimeno, Cobo-Vuilleumier, Sanz, Maclaren, Rahier, Glaser, Cuesta-Muñoz A.*

doi: 10.14341/probl201460231-41

Large Islets, Beta-Cell Proliferation, and a Glucokinase Mutation. N Engl J Med 2010; 363: 2178.

19. *Christesen HB, Jacobsen BB, Odili S, Buettger C, Cuesta-Munoz A, Hansen T, Brusgaard K, Massa O, Magnuson MA, Shiota C, Matschinsky FM, Barbetti F.* The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. Diabetes 2002; 51: 1240—1246.
20. *Gloyn AL, Noordam K, Willemsen MA, Ellard S, Lam WW, Campbell IW, Midgley P, Shiota C, Buettger C, Magnuson MA, Matschinsky FM, Hattersley AT.* Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. Diabetes 2003; 52: 2433—2440.
21. *Wabitsch M, Lahr G, Van de Bunt M, Marchant C, Lindner M, von Puttkamer J, Fenneberg A, Debatin KM, Klein R, Ellard S, Clark A, Gloyn AL.* Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. Diabet Med 2007; 24: 1393—1399.
22. *Baretti F, Cobo-Vuilleumier N, Dionisi-Vici C, Toni S, Ciampalini P, Massa O, Rodriguez-Bada P, Colombo C, Lenzi L, garcia-Gimeno MA, Francisco J, Bermudez S, Rodriguez de Fonseca F, Banin P, Aledo JC, Baixeras E, Pascual Sanz, Cuesta-Munoz AL.* Opposite Clinical Phenotypes of Glucokinase Disease: Description of a Novel Activating Mutation and Contiguous Inactivating Mutations in Human Glucokinase (GCK) Gene. Mol Endocrinol 2009; 23: 1983—1989.
23. *Beer NL, van de Bunt M, Colclough K, Lukacs Ch, Arundel P, Chik C, Grimsby J, Ellard S, Gloyn AL.* Discovery of a Novel Site Regulating Glucokinase Activity following Characterization of a New Mutation Causing Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Humans. J Biol Chem 2011; 21: 19118—19126.
24. *Hussain K, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreou I, Mills P, Ginbey DW, Geboers AJ, Berger R, van den Berg IE, Eaton S.* Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. J Pediatr 2005; 146: 706—708.
25. *Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT.* Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med 2007; 4(4): e118.
26. *Gonza´lez-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanne-Chantelot C et al.* Mutations in UCP2 in Congenital Hyperinsulinism Reveal a Role for Regulation of Insulin Secretion. PLoS ONE 2008; 3(12): e3850. doi:10.1371/journal.pone.0003850
27. *Rahier J, Guiot Y, Sempoux C.* Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 82: F108—F112.
28. *Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K.* Hyperinsulinaemic hypoglycaemia Arch Dis Child 2009; 94: 450—457.
29. *Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA.* Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. Ann Biol Clin (Paris) 2009; 67(3): 245—254.
30. *de Lonlay P, Fournet JC, Touati G et al.* Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. Eur J Pediatr 2002; 161: 37—48.
31. *Kapoor RR, James C, Hussain K.* Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. Nat Clin Pract Endocrinol Metabol 2009; 5(2): 101—112.
32. *Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Gree.* Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. J Clin Endocrinol Metabol 2003; 88(9): 4342—4347.
33. *Davis MR, Shamoon H.* Counter-regulatory adaptation to recurrent hypoglycaemia in normal humans. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 995—1000.
34. *Brun JF, Fedou C, Mercier J.* Postprandial reactive hypoglycemia. Diabet Metabol 2000; 26(5): 337—351.
35. *Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N et al.* Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic Beta cells. Am J Hum Genet 2007; 81: 467—474.
36. *Rahier J, Guiot Y, Sempoux C.* Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. Semin Pediatr Surg 2011; 20(1): 3—12.
37. *Ryan F, Devaney D, Joyce C, Nestorowicz A, Permutt MA, Glaser B, Barton DE, Thornton PS.* Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. Arch Dis Child 1998; 79: 445—447.
38. *de Lonlay P, Simon-Carre A, Ribeiro MJ et al.* Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. J Clin Endocrinol Metabol 2006; 91: 933—940.
39. *Mohnike K, Blankenstein O, Minn H et al.* [F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. Horm Res 2008; 70: 65—72.
40. *Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR et al.* Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92: 4706—4711.
41. *Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT.* Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. Arch Dis Child 2007; 92: 568—570.
42. *Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E.* Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. European journal of endocrinology. Eur Federat Endocr Soc 2003; 149(1): 43—51.
43. *Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW.* Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. J Paediatr 2006; 148(4): 552—555.
44. *Fe´ke´te´ CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM.* The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. J Pediatr Surg 2004; 39(3): 267—269.
45. *Mercimek-Mahmutoglu S, Rami B, Feucht M, Herle M, Rittinger O, Stoeckler-Ipsiroglu S, Schober E.* Long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism in Austria. J Pediatr Endocrinol Metabol 2008; 21(6): 523—532.

doi: 10.14341/probl201460231-41