

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 4—13.

Врожденный гиперинсулинизм: от молекулярной генетики к клинической практике

**А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкава²**¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Стойкая гипогликемия в неонатальный период — это серьезное метаболическое нарушение, которое может вызвать судорожный синдром, кому, необратимое повреждение головного мозга и смерть. Ведущими причинами гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных являются эндогенный транзиторный и врожденный гиперинсулинизм. Транзиторные формы связаны с материнскими факторами, генетическими синдромами и перинатальным стрессом (родовой асфиксией, токсемией матери, внутриутробной задержкой роста, недоношенностью). К наиболее тяжелым вариантам персистирующей гипогликемии у младенцев относится врожденный гиперинсулинизм (ВГИ). Последние достижения в области генетики связывают развитие ВГИ с мутациями в генах, которые играют ключевую роль в регуляции секреции инсулина. Наиболее распространенными мутациями являются дефекты генов АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналов). Последние представляют связующее звено между внутриклеточным метаболизмом глюкозы, мембранным потенциалом островковых клеток поджелудочной железы и секрецией инсулина. Они служат мишенью действия препаратов для лечения гиперинсулинизма. Другие моногенные формы ВГИ включают мутации генов, участвующих во внутриклеточном метаболизме глюкозы и регуляции синтеза АТФ, факторов транскрипции. Гистологически выделяют диффузную и очаговую формы ВГИ. Приведен алгоритм диагностического поиска и лечения при ВГИ. Средством первой линии терапии всех типов гиперинсулинемической гипогликемии является диазоксид. Препарат эффективен при всех формах ВГИ с сохраненной функцией K_{ATP} -каналов. Октреотид (синтетический аналог соматостатина) относится к препаратам второй линии терапии ВГИ. Представлены новые лекарственные средства для лечения ВГИ — сиролимус и антагонисты глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, гипогликемия, АТФ-зависимые калиевые каналы, диазоксид, очаговая форма, диффузная форма.

Гиперинсулинемическая гипогликемия (ГГ) — это клинически, генетически и морфологически гетерогенная группа заболеваний, в основе развития которых лежит дисрегуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [18].

Для того чтобы понимать причины и принципы лечения гиперинсулинизма, следует рассмотреть регуляцию секреции инсулина.

Регуляция секреции инсулина

В норме инсулин секретируется соответственно метаболическим потребностям. Пороговый уровень глюкозы в плазме крови, при котором усиливается его выброс, составляет около 5 ммоль/л. При значениях гликемии 4,4–4,7 ммоль/л выработка инсулина подавляется. Если концентрация глюкозы продолжает снижаться (3,6–3,9 ммоль/л), то секретируются контринсулярные

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2020 р.

Волкава Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova_nv@tut.by

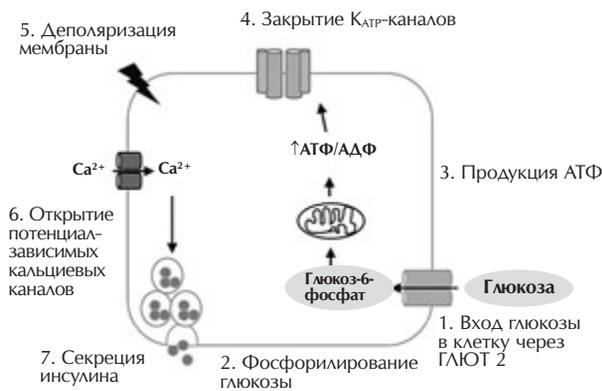


Рис. 1. Механизм секреции инсулина [7]

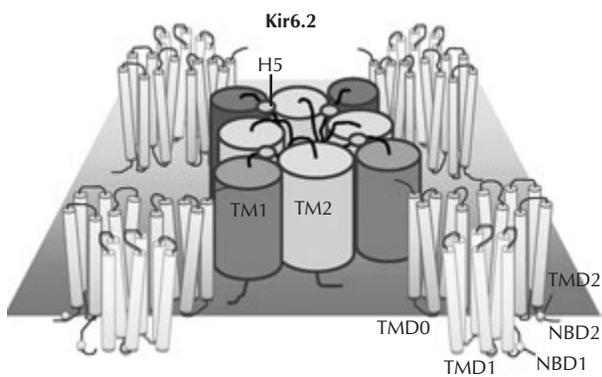


Рис. 2. Схема строения K_{ATP} -канала [21]

гормоны (глюкагон, гормон роста, кортизол, адреналин) [6].

Островковые клетки поджелудочной железы имеют особое кровоснабжение, что позволяет им адекватно реагировать на изменения гликемии. Они пронизаны большим количеством мелких кровеносных сосудов и получают в 10 раз больше крови, чем соседние экзокринные участки железы. Капилляры имеют множество пор (фенестр), которые способствуют быстрому доступу глюкозы и других нутриентов к β -клеткам и свободной диффузии инсулина в кровяное русло [11].

Выделяют несколько «сенсоров» уровня глюкозы β -клеток:

1) глюкозный транспортер-2 (ГЛЮТ-2) — переносчик глюкозы в β -клетки. ГЛЮТ-2 обладает низким сродством к субстрату, поэтому транспорт глюкозы в островковые клетки начинается только при повышении ее концентрации в крови [11];

2) глюкокиназа — фермент, катализирующий АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат — первую лимитирующую реакцию гликолиза в клетках. Особенности энзима являются отсутствие значимого ингибирования фермента конечным продуктом реакции (глюкозо-6-фосфатом) и относительно низкая афинность к субстрату: константа Михаэлиса составляет 6 ммоль/л [23];

3) АТФ-зависимые калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) — связующее звено между внутриклеточ-

ным метаболизмом глюкозы, мембранным потенциалом β -клеток и секрецией инсулина. В результате дальнейшего метаболизма глюкозы (гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла Кребса, глицеролфосфатного челночного механизма, дыхательной цепи) в островковых клетках синтезируется АТФ. Повышение величины соотношения АТФ/АДФ приводит к закрытию K_{ATP} -каналов. Накопление ионов калия внутри клетки вызывает деполаризацию мембраны и открытие кальциевых каналов. Поступившие в клетку ионы кальция стимулируют секрецию инсулина [11] (рис. 1).

Поскольку K_{ATP} -каналы являются мишенью действия препаратов для лечения гиперинсулинизма, рассмотрим структуру и принципы их работы. Вид K_{ATP} -канала сверху напоминает крестообразный цветок с четырьмя субъединицами Kir6.2 в центре и четырьмя субъединицами SUR1 по периферии (рис. 2) [17].

Kir6.2. Субъединицы Kir6.2 состоят из двух трансмембранных доменов (ТМ): ТМ1 и ТМ2, связанных внеклеточно расположенным участком Н5. Четыре домена ТМ2 образуют пору канала, а участки Н5 выполняют роль калий-селективного фильтра. Каждая субъединица Kir6.2 имеет по одному сайту связывания с АТФ, поэтому канал может присоединять четыре такие молекулы. АТФ оказывает мощное ингибирующее действие на K_{ATP} -канал. Пока хотя бы одна из субъединиц Kir6.2 связана с молекулой АТФ, канал остается закрытым [21].

SUR1. Регуляторные субъединицы SUR1 являются членом семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette (ABC)). Каждая субъединица SUR1 имеет 17 трансмембранных участков, организованных в 3 трансмембранных доменах (ТМД). Домены ТМД1 (ТМ6-11) и ТМД2 (ТМ12-17) являются общими для семейства ABC, а домен ТМД0 (ТМ1-5) уникален для SUR и необходим для прикрепления субъединиц Kir6.2. ТМД1 и ТМД2 несут по одному нуклеотид-связывающему домену (NBD1 и NBD2). Каждый NBD содержит по половине каталитического участка для гидролиза АТФ [21].

Механизм открытия K_{ATP} -канала. При истощении запаса молекул АТФ в клетке они отделяются от Kir6.2 и прекращают ингибирующее действие на K_{ATP} -канал. Одновременно увеличивается содержание АДФ. При наличии ионов магния АДФ взаимодействует с NBD-доменами субъединицы SUR1 и вызывает их димеризацию. Это приводит к изменению конформации SUR1 и открытию K_{ATP} -канала. Без ионов магния АДФ может взаимодействовать с NBD1, но при этом не происходит димеризации доменов и нуклеотиды быстро диссоциируют. Препараты сульфонилмочевины связываются с SUR1 таким образом, что препятствуют взаимодействию с NBD [22].

Напротив, активационные агенты, известные как КСОs (K⁺ channel openers), стабилизируют димеризацию NBD и продлевают нахождение канала в открытом положении (рис. 3).

У новорожденных ГГ может быть обусловлена материнскими, перинатальными стрессовыми факторами, моногенными и синдромальными причинами [23].

Транзиторные формы гиперинсулинемической гипогликемии

Транзиторный гиперинсулинизм, вызванный материнскими факторами (чаще с сахарным диабетом), как правило, разрешается через 1–2 сут. Перинатальный стресс-индуцированный, или пролонгированный гиперинсулинизм, обычно связан с родовой асфиксией, токсемией матери, внутриутробной задержкой роста, недоношенностью. По данным литературы, длительность пролонгированного гиперинсулинизма составляет до 6 мес [23].

Синдромальные формы

Гиперинсулинемическая гипогликемия может быть составляющей многих наследственных синдромов. В большинстве случаев патогенез гиперинсулинизма остается неизвестным. К таким синдромам относятся синдром Беквита–Видемана, Сотоса, Симпсона–Голаби–Бехмеля, Перлмана, Шерешевского–Тернера, трисомия 13-й хромосомы, Кабуки, Костелло и др. [12].

Моногенные формы

Известен ряд генных мутаций, ассоциированных с нарушением секреции инсулина. Распространенность моногенных форм ВГИ составляет 1 случай на 50 тыс. населения в общей популяции и может достигать 1 случая на 2500 при близкородственных браках [15].

Самыми распространенными мутациями являются дефекты К_{АТР}-канала (50 % всех случаев ВГИ) [12]. Субъединицы Kir6.2 и SUR1 кодируются генами *KCNJ11* и *ABCC8* соответственно, расположенными на хромосоме 11p15.1. Описаны аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Рecessивные (инактивирующие) мутации приводят к нарушению синтеза, укладки, переноса субъединиц К_{АТР}-каналов с эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи к клеточной мембране и их взаимодействия с АДФ-Mg. При гомозиготном носительстве они являются причиной наиболее тяжелых форм ВГИ, как правило, резистентных к терапии диазоксидом. Доминантные мутации при гетерозиготном носительстве не изменяют синтез субъединиц К_{АТР}-каналов, но уменьшают их способность к открытию (рис. 4). Отличительной чертой большинства доминантных форм ВГИ является чувствительность к диазоксиду из-за сохранения остаточной активности К_{АТР}-каналов

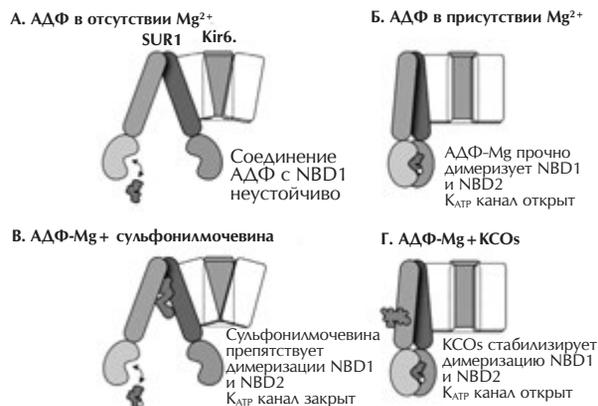


Рис. 3. Механизм открытия К_{АТР}-канала и действия на него препаратов сульфонилмочевины и КСОs [22]

[12]. Описаны также диазоксид-резистентные формы у носителей доминантных мутаций, при которых пропускная способность К_{АТР}-канала значительно нарушена [10].

Гистологически выделяют диффузную и очаговую формы ВГИ. При диффузной форме заболевания патологически активные β-клетки выявляют во всей поджелудочной железе [12]. На долю очаговой формы приходится 30–40 % случаев ВГИ. Она характеризуется узловой гиперплазией островковых клеток среди морфологически неизменной и нормально функционирующей ткани. Формирование очагов происходит при наследовании отцовской гетерозиготной мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11* и соматической потере материнской аллели в регионе 11p15.1. При этом изменяется экспрессия генов в регионе 11p15.5: снижается экспрессия генов *H19* и *P57KIP2c* материнской аллели, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста-2 (ИФР-2) с отцовской аллели. ИФР-2 является мощным фактором клеточной пролиферации [12]. Изменение соотношения экспрессии генов ведет к развитию локальной гиперплазии β-клеток. Очаговые формы в большинстве случаев характеризуются диазоксид-резистентным течением [2]. Проведение сканирования методом позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтор дигидроксифенилаланином (18F-DOPA-PET) позволяет с высокой диагностической точностью установить локализацию очага [19]. Рекомендуемый метод лечения этой формы ВГИ — хирургический (резекция очага) приводит к быстрой и постоянной нормализации уровня гликемии.

Выделяют атипичную форму ВГИ, когда морфологически отмечаемые изменения не соответствуют очаговой или диффузной формам [16].

Другие моногенные формы ВГИ включают мутации генов, участвующих во внутриклеточном метаболизме глюкозы и регуляции синтеза АДФ, факторов транскрипции (табл. 1). Из них наиболее часто встречаются дефекты гена *GLUD*,

Таблица 1
Многоченные причины врожденного гиперинсулинизма [12]

Ген	Белок	Функция	Чувствительность к диазоксиду	Очаговая/ диффузная форма	Тип наследования	Клинические особенности
I. Дефекты транспортных белков						
ABCC8 KCNJ11 (инактивирующая мутация)	SUR1 Kir6.2	Образуют K_{ATP} -канал	+/-	Диффузная	АД	Легкое течение гипогликемии
			Нет	Очаговая	Наследование АР мутации от отца + соматическая потеря материнской аллели на 11p15.1	Тяжелая гипогликемия
			Нет	Диффузная	АР и АД при гомозиготном носительстве	Тяжелая гипогликемия
II. Аномалии обменных процессов						
SACNA1D (активирующая мутация)	Кальциевый канал	Поступающие в клетку ионы кальция стимулируют секрецию инсулина	Да	Диффузная	Спорадический (<i>de novo</i>)	Сочетается с выраженной мышечной гипотонией
SLC16A1 (активирующая мутация)	Монокарбоксилата транспортер-1	Переносит пируват и лактат внутрь клеток, где они включаются в цикл Кребса и увеличивают выработку АТФ	+/-	Диффузная	АД	Вариабельная тяжесть течения гипогликемии после физической нагрузки
GLUD1 (активирующая мутация)	Глутаматдегидрогеназа (GDH)	В β -клетках катализирует реакцию превращения глутамата в аммоний и α -кетоглутарат – субстрат цикла Кребса Лейцин обладает активирующим воздействием на GDH	Да	Диффузная	Спорадический – 80% АД	Гипераммониемия, посттрандуальная гипогликемия Гипогликемии развиваются преимущественно после еды, богатой белком
GSK (активирующая мутация)	Глюкокиназа	Катализирует АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы в β -клетках	+/-	Диффузная	АД	Высокая вариабельность тяжести течения и возраста дебюта заболевания

Продолжение Таблицы 1

HADH (инактивирующая мутация)	3-гидрокси-ацил-КоА дегидрогеназа жирных кислот	Катализирует реакцию β-окисления короткоцепочечных жирных кислот. Ингибирует GDH	Да	Диффузная	AP	Лейцин-чувствительная гипогликемия Изменения ацил-карнитинового профиля (высокое содержание 3-гидроксиглутарата в моче и гидрокси-бутирилкарнитина в крови)
UCP2 (инактивирующая мутация)	Несвязанный протеин 2 типа	Разобщает окислительное фосфорилирование и синтез АТФ в митохондриях, снижает синтез АТФ	Да	Диффузная	АД	Легкое течение, возможность спонтанной ремиссии
HK1 (активирующая мутация)	Гексокиназа-1	Катализирует фосфорилирование глюкозы – первый этап гликолиза. Имеет высокую аффинность к глюкозе. При низком уровне гликемии является основным катализатором фосфорилирования глюкозы	Да	Диффузная	АД	Легкое течение, гипогликемии после длительного голодания
PFM1 (инактивирующая мутация)	Фосфоглюкомутаза-1	Катализирует реакцию взаимопревращения глюкозо-6-фосфата и глюкозо-1-фосфата. Участвует в синтезе гликогена и гликогенолизе	Да	Диффузная	AP	Гиперкетонемическая гипогликемия натощак и гипокетонемическая гипогликемия после еды
PFM2 (инактивирующая мутация)	Фосфоманномутаза-2	Катализирует реакцию превращения маннозо-6-фосфата в маннозо-1-фосфат – один из первых этапов N-гликозилирования протеинов	Да	Диффузная	AP	Сочетается с поликистозом почек и печени
III. Дефекты факторов транскрипции						
HNF4A (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-4	Вместе с другими нуклеарными факторами гепатоцитов регулирует разные этапы развития и функционирования печени и поджелудочной железы	Да	Диффузная	АД	Варибельная, в последующем часто развивается сахарный диабет MODY1
HNF1 (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-1		Да	Диффузная	АД	Варибельная, в последующем часто развивается сахарный диабет MODY3
FOXA2 (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-3β	Важен для дифференцировки α-клеток поджелудочной железы. Регулирует экспрессию генов KCNJ11 и ABCC8, участвует в активации гена HADH	Да	Диффузная	AP	Сочетание с гипопитуитаризмом, стигмами дисэмбриогенеза

Примечание: АД – аутосомно-доминантный; AP – аутосомно-рецессивный; MODY (сахарный диабет взрослого типа у молодых (maturity-onset type diabetes of young people)).

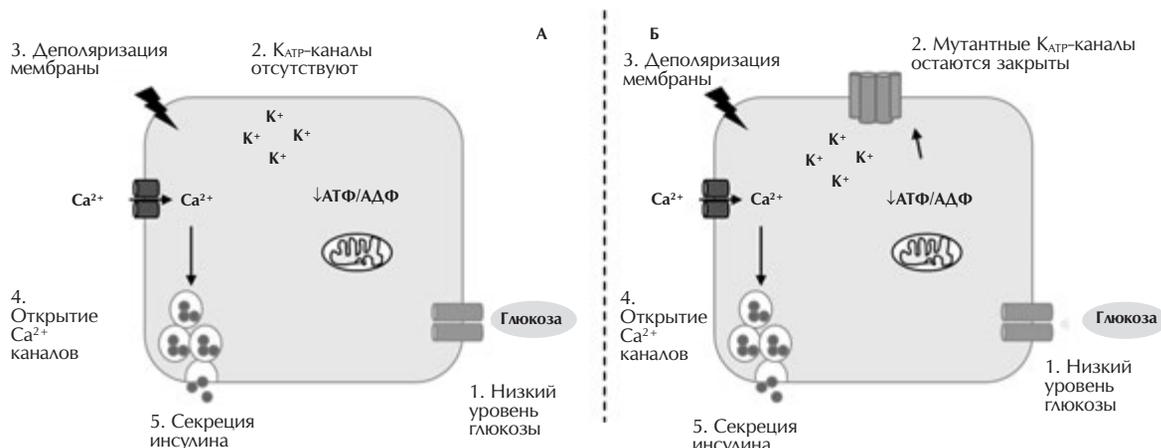


Рис. 4. Схема развития гиперинсулинемической гипогликемии: слева — при полном отсутствии K_{ATP}-каналов; справа — при сниженной способности K_{ATP}-каналов к открытию [7]

реже — мутации гена *GCK*. На остальные формы приходится 2–3 % случаев ВГИ [6].

Диагностический поиск

Типичными симптомами, позволяющими заподозрить гипогликемию у новорожденного ребенка, являются сонливость, вялость, плохой аппетит, нежелание сосать грудь, фасцикуляция (непроизвольное внезапное сокращение мышечных волокон), цианоз, апноэ, пониженная температура, гипотония, судороги, потеря сознания [9].

К дифференциально-диагностическим признакам стойкой гипогликемии относятся: низкий уровень глюкозы во время появления симптомов; исчезновение симптомов при нормализации гликемии; возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы (триада Уиппла). Диагностические критерии гиперинсулинизма представлены в табл. 2. Алгоритм диагностического поиска и лечения ВГИ приведен на рис. 5.

Лечение

Лечение острой гипогликемии. При острой гипогликемии стартовым шагом является внутривенное введение 10 % раствора глюкозы. Начальная доза составляет 2–3 мл/кг болюсно с последующим переходом на титрование со скоростью 2,5–4 мл/кг массы тела в час для доношенных новорожденных и 4–5 мл/кг массы тела в час — для недоношенных. При необходимости скорость подачи раствора глюкозы увеличивают на 0,6 мл/кг массы тела в час до достижения ее концентрации в плазме 3,9 ммоль/л. Если скорость подачи превышает 10 мл/кг массы тела в час, то следует наладить центральный венозный доступ и перейти на раствор глюкозы более высокой концентрации (20–25 %) [6].

После стабилизации гликемии рекомендуется энтеральное питание с сохранением внутривенной инфузии глюкозы для поддержания эугликемии [6].

Таблица 2
Лабораторные изменения при гиперинсулинемической гипогликемии [9]

Диагностические критерии	Гормоны/метаболиты крови	Показатель
Главные диагностические критерии	Глюкоза	< 2,8 ммоль/л
	Инсулин	Определяется/повышен
	C-пептид	Определяется/повышен
Дополнительные диагностические критерии	β-Гидроксibuтират	Супрессирован/низкий
	Свободные жирные кислоты	Супрессирован/низкий
	Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1	Супрессирован/низкий
	Кортизол, гормон роста	Нормальный
	Ответ на тест с глюкагоном	Положительный (повышение гликемии на 1,5 ммоль/л и более)
Обследования для выявления отдельных видов врожденного гиперинсулинизма	Гидрокси-бутирилкарнитин в крови	Повышен при мутации в гене HADH
	Аммоний в крови	Повышен после еды, богатой белком, при мутации в гене GLUD1

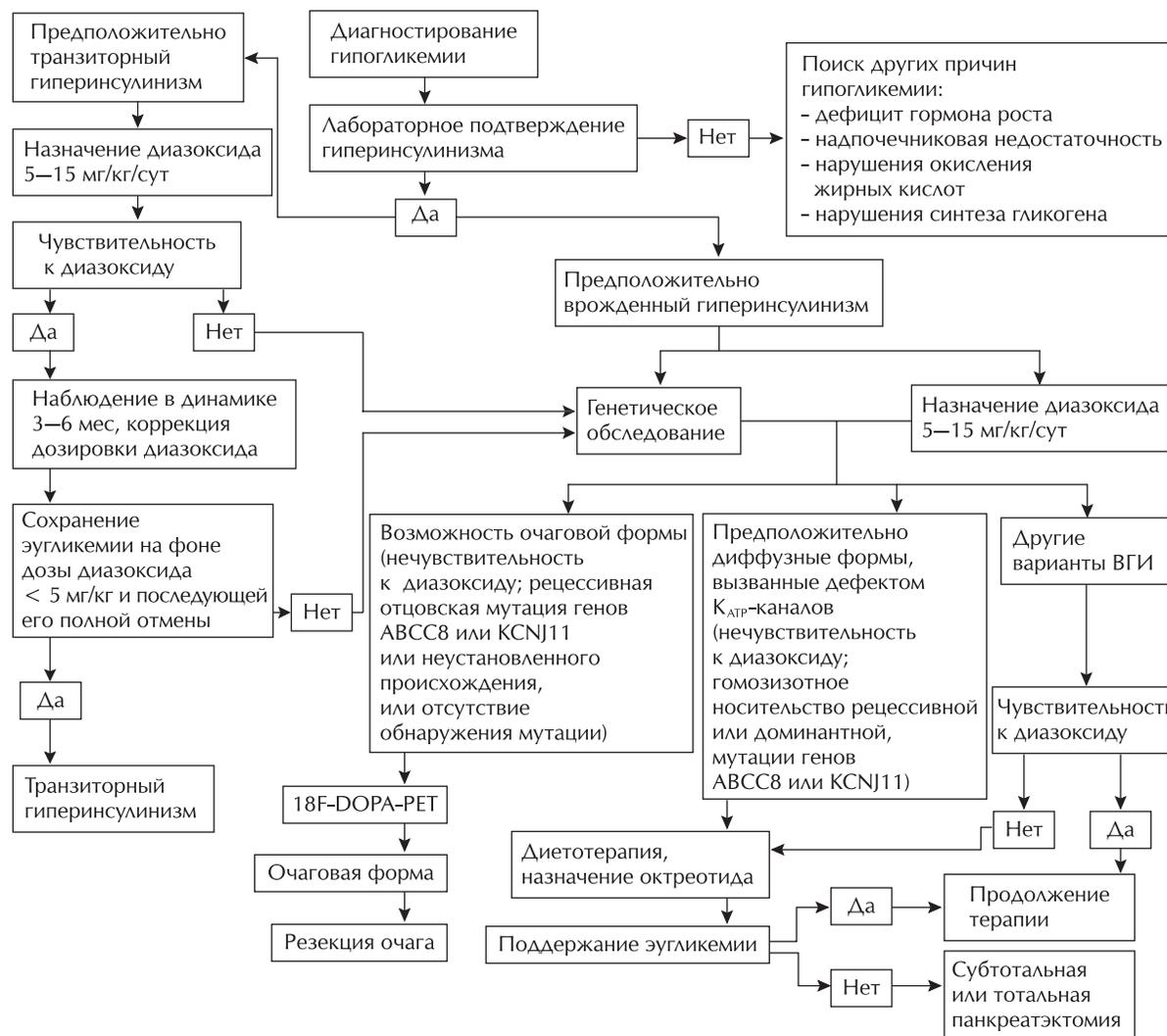


Рис. 5. Алгоритм диагностического поиска и лечения врожденного гиперинсулинизма [1]

Основные препараты

Диазоксид. Препарат является средством первой линии лечения этой группы заболеваний. Диазоксид подавляет выработку инсулина путем открытия K_{ATP} -каналов β -клеток. Препарат эффективен при всех врожденных формах гиперинсулинизма с сохраненной функцией K_{ATP} -каналов [9].

Начальная доза диазоксиды составляет 5 мг/кг массы тела в сутки, ее разделяют на 2 или 3 приема. Стандартные суточные дозы препарата — 5–15 мг/кг массы тела у детей раннего возраста и 3–8 мг/кг массы тела у старших детей и взрослых; максимальная доза — 15–20 мг/кг массы тела в сутки. Критериями чувствительности к диазоксиду являются адекватная возрасту толерантность к голоданию, сохранение нормогликемии и возможность подбора режима питания [6].

К наиболее тяжелым побочным эффектам диазоксиды относятся задержка жидкости, сердечная недостаточность, электролитный дисбаланс и легочная гипертензия. В период новорожденности

рекомендовано назначение тиазидного диуретика одновременно с диазоксидом. Возможно развитие нейтропении и тромбоцитопении. Длительное лечение диазоксидом в дозах, превышающих 5 мг/кг массы тела в сутки, часто ассоциировано с развитием гипертрихоза [6].

Октреотид. Октреотид представляет собой синтетический аналог соматостатина и относится к препаратам второй линии при лечении ВГИ. Препарат ингибирует секрецию инсулина путем связывания с рецепторами соматостатина-2 и 5 (SSTR2 и SSTR5). Активация SSTR5 приводит к открытию K_{ATP} -каналов и подавлению мобилизации кальция. Октреотид снижает активность промотора гена инсулина, ингибирует действие аденилатциклазы и уменьшает продукцию цАМФ. Все эти механизмы в итоге тормозят синтез и экзоцитоз инсулина [6].

Начальная суточная доза октреотида составляет 5 мкг/кг массы тела. Препарат вводят подкожно каждые 6–8 ч или подают непрерывно с помощью инсулиновой помпы. Первоначальным ответом

может быть гипергликемия, которая носит транзиторный характер. Эффективность действия октреотида следует оценить через 48 ч после начала терапии. Для октреотида характерна тахифилаксия (снижение эффективности) после нескольких инъекций препарата. Допустимо увеличение дозы до 40 мкг/кг массы тела в сутки [26].

Большинство побочных эффектов октреотида связано с ингибирующим действием на многие эндокринные и экзокринные железы. Часто отмечают гастроинтестинальные симптомы (диарею, тошноту, рвоту, дискомфорт в животе, гипокинезию желчного пузыря, холецистит), может наблюдаться задержка роста, гипотиреоз [14].

Пролонгированные формы соматостатина. Октреотид пролонгированного действия (октреотид-ЛАР) и ланреотид вводят каждые 28 дней [3]. Пролонгированные формы соматостатина рекомендованы для пациентов, у которых получен хороший эффект на фоне применения октреотида и не отмечено нежелательных эффектов [27].

Препараты, требующие дальнейшего изучения

Сиролимус. Сиролимус является ингибитором mTOR (мишени парамицина млекопитающих) и относится к иммуносупрессирующим препаратам. mTOR — это серин/треониновая киназа, которая инициирует каскады реакций, регулирующих рост, пролиферацию, метаболизм и выживание клеток. Известно более 300 точек взаимодействия mTOR-зависимых белков и 8 генов, задействованных в выработке инсулина (GLUD1, SLC16A1, HADH, KCNJ11, ABCC8, HNF1A, GSK, HNF4A) [3]. Ингибирование mTOR приводит к редукции массы β -клеток за счет апоптоза островковых клеток и подавления пролиферации их предшественников — проточных клеток. Кроме того, сиролимус снижает выработку инсулина за счет уменьшения внутриклеточного пула кальция [13].

Основными негативными действиями сиролимуса являются иммуносупрессия, риск стоматитов, сепсиса, лимфомы [20].

Антагонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 секретируется клетками кишеч-

ника и стимулирует выработку инсулина после еды. Предполагают, что применение антагонистов ГПП-1 может быть успешным у пациентов с постпрандиальными гипогликемиями [6] и ВГИ, вызванным дефектами K_{ATP} -каналов [5].

Немедикаментозная терапия

Важную роль в терапии ВГИ играет диета, включающая дробное кормление с достаточным количеством сложных углеводов. У детей старше 12 мес дополнительно применяют кукурузный крахмал. Разовая доза составляет 1–2 г/кг массы тела однократно перед сном или при необходимости каждые 4–6 ч [6].

Результаты работы М. Скае и соавт. (2014) свидетельствуют о преимуществе добавления к традиционному лечению ВГИ ω -3-жирных кислот: уменьшение вариабельности гликемии, значимое снижение частоты гипогликемии ниже 3,9 ммоль/л и гипергликемии выше 10 ммоль/л. Предполагаемым механизмом такого эффекта ω -3-жирных кислот является стабилизация электрической активности мембран β -клеток, снижение поступления ионов кальция в клетки и секреции инсулина [24].

Выводы

Врожденный гиперинсулинизм является одним из наиболее тяжелых эндокринных ургентных заболеваний в детском возрасте. Особую сложность для лечения представляют диалоксид-резистентные формы. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании генетических и молекулярных основ врожденного гиперинсулинизма. Это способствовало появлению новых фармакологических средств. Повышение возможностей молекулярно-генетической диагностики, сканирования ^{18}F -DOPA-PET, разработка и внедрение в практику других доступных визуализирующих методов диагностики, появление новых эффективных лекарственных препаратов позволит подобрать оптимальное лечение детей с врожденным гиперинсулинизмом и повысить качество их жизни.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Солнцева; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста — Н. В. Волкава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackermann A.M., Palladino A.A. Managing congenital hyperinsulinism: improving outcomes with a multidisciplinary approach // Res. Rep. Endocr. Disord. — 2015. — Vol. 5. — P. 103–117. doi: 10.2147/RRED.S56608.
2. Arya V.B., Guemes M., Nessa A. et al. Clinical and histological heterogeneity of congenital hyperinsulinism due to paternally inherited heterozygous ABCC8/KCNJ11 mutations // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 171. — P. 685–695. doi: 10.1530/EJE-14-0353.
3. Astruc B., Marbach P., Bouterfa H. et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 45. — P. 836–844. doi: 10.1177/0091270005277936.
4. Brown R.E., Senniappan S., Hussain K. et al. Morphoproteomics and biomedical analytics coincide with clinical outcomes in supporting a constant but variable role for the mTOR pathway in the biology of congenital hyperinsulinism of infancy // Orphanet. J.

- Rare Dis. — 2017. — Vol. 12. — P. 181-188. doi: 10.1186/s13023-017-0735-9.
5. Calabria A.C., Li C., Gallagher P.R et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61. — P. 2585–2591. doi: 10.2337/db12-0166.
 6. De Cosio A. P., Thornton P. Current and emerging agents for the treatment of hypoglycemia in patients with congenital hyperinsulinism // *Paediatr. Drugs*. — 2019. — Vol. 3. — P. 123-136. doi: 10.1007/s40272-019-0033-w.
 7. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes // *Hum. Mutat*. — 2020. — Vol. 41. — P. 884-905. doi: 10.1002/humu.23995.
 8. Demirbilek H., Shah P., Arya V.B. et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2014. — Vol. 99. — P. 3660–3667. doi: 10.1210/jc.2014-1866.
 9. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. — 2017. — Vol. 9 (Suppl 2). — P. 69-87. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S007.
 10. Flanagan S.E., Kapoor R.R., Banerjee I et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia // *Clin. Genet*. — 2011. — Vol. 79. — P. 582–87. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x.
 11. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes // *Curr. Diabetes. Rev.*—2013.—Vol.9.—P.25-53. doi: 10.2174/157339913804143225.
 12. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2019. — Vol. 10. — P. 111-120. doi: 10.3389/fendo.2019.00111.
 13. Güemes M., Dastamani A., Ashworth M. et al. Sirolimus: efficacy and complications in children with hyperinsulinemic hypoglycemia: a 5-year follow-up study // *J. Endocr. Soc*. — 2019. — Vol. 3. — P. 699-713. doi: 10.1210/ys.2018-00417.
 14. Herrera A., Vajravelu M.E., Givler S. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2018. — Vol. 103. — P. 4365-4372. doi: 10.1210/jc.2018-01613.
 15. Hoe F.M., Thornton P.S., Wanner L.A. et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism // *J. Pediatr*. — 2006. — Vol. 148. — P. 207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002
 16. Hussain K., Flanagan S.E., Smith V.V. et al. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 259-263. doi: 10.2337/db07-0998.
 17. Li N., Wu J.X., Ding D. Structure of a pancreatic ATP-sensitive potassium channel // *Cell*. —2017.— Vol. 168. — P. 101-110. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.028.
 18. Mohamed Z., Arya V.B., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia:genetic mechanisms, diagnosis and management // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. — 2012. — Vol. 4. — P. 169-181. doi: 10.4274/jcrpe.821/.
 19. Otonkoski T., Näntö-Salonen K., Seppänen M. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 13–18. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1128.
 20. Pallet N., Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors // *Expert. Opin. Drug. Saf*. — 2013. — Vol. 12. — P. 177–186. doi: 10.1517/14740338.2013.752814.
 21. Puljung M., Vedovato N., Usher S. et al. Activation mechanism of ATP-sensitive K⁺ channels explored with real-time nucleotide binding // *Elife*. — 2019. — Vol. 8. — P. 103-111. doi: 10.7554/eLife.41103.
 22. Quan Y., Barszczyk A., Feng Z.P. Current understanding of K ATP channels in neonatal diseases: focus on insulin secretion disorders // *Acta Pharmacol. Sin*. — 2011. — Vol. 32. — P. 765-780. doi: 10.1038/aps.2011.57.
 23. Raisingani M., Brar P.C. Characterization of the duration of treatment with diazoxide in infants with prolonged hyperinsulinism (PHI) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. — 2019. — Vol. 32. — P. 1241-1245. doi: 10.1515/jpem-2019-0066.
 24. Skae M., Avatapalle H.B., Banerjee I. et al. Reduced glycemic variability in diazoxide-responsive children with congenital hyperinsulinism using supplemental omega-3-polyunsaturated fatty acids; A Pilot Trial with MaxEPA(R.) // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2014. — Vol. 5. — P. 31-35. doi: 10.3389/fendo.2014.00031.
 25. Suckale J., Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling—focus on the beta-cell // *Front. Biosci*. — 2008. — Vol. 13. — P. 7156-7171. doi: 10.2741/3218.
 26. Sweet C.B., Grayson S., Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther*. — 2013. — Vol. 18. — P. 199-208. doi: 10.5863/1551-6776-18.3.199.
 27. Van Der Steen I., Van Albada M.E., Mohnike K. et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism // *Horm. Res. Paediatr*. — 2018. — Vol. 89. — P. 82–89. doi: 10.1159/000485184.

Вроджений гіперінсулінізм: від молекулярної генетики до клінічної практики

А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкава²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Стійка гіпоглікемія в неонатальний період — це серйозне метаболічне порушення, яке може спричинити судомний синдром, кому, незворотне пошкодження головного мозку і смерть. Провідними причинами гіперінсулінічної гіпоглікемії у новонароджених є ендогенний транзиторний та вроджений гіперінсулінізм. Транзиторні форми пов'язані з материнськими чинниками, генетичними синдромами і перинатальним стресом (пологовою асфіксією, токсемією матері, внутрішньоутробною затримкою росту, недоношеністю). До найтяжчих варіантів гіпоглікемії, яка персистує, у немовлят належить вроджений гіперінсулінізм (ВГІ). Останні досягнення в галузі генетики пов'язують розвиток ВГІ з мутаціями в генах, які відіграють ключову роль у регуляції секреції інсуліну. Найпоширенішими мутаціями є дефекти генів АТФ-залежних калієвих каналів (K_{ATP} -каналів). Останні являють собою сполучну ланку між внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози, мембранним потенціалом острівцевих клітин підшлункової залози та секрецією інсуліну. Вони слугують мішенню дії препаратів для лікування гіперінсулінізму. До інших моногенних форм ВГІ належать мутації генів, які беруть участь у внутрішньоклітинному метаболізмі глюкози і регуляції синтезу АТФ, факторів транскрипції. Гістологічно виділяють дифузну та вогнищеву форми ВГІ. Наведено алгоритм діагностичного пошуку і лікування при ВГІ. Засобом першої лінії терапії всіх типів гіперінсулінічної гіпоглікемії є діазоксид. Препарат ефективний при всіх формах ВГІ зі збереженою функцією K_{ATP} -каналів. Октреотид (синтетичний аналог соматостатину) належить до препаратів другої лінії терапії ВГІ. Представлено нові лікарські засоби для лікування ВГІ — сиролімус і антагоністи глюкагоноподібного пептиду-1.

Ключові слова: вроджений гіперінсулінізм, гіпоглікемія, АТФ-залежні калієві канали, діазоксид, вогнищева форма, дифузна форма.

Congenital hyperinsulinism: from molecular genetics to clinical practice

A.V. Solntsava¹, N.V. Volkava²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Persistent hypoglycemia in the neonatal period is a serious metabolic disorder that can cause seizures, coma, permanent brain damage and death. The main cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in newborns is endogenous transient and congenital hyperinsulinism. Transitory forms can be associated with maternal factors, genetic syndromes and perinatal stress (asphyxia, maternal toxemia, intrauterine growth retardation, prematurity). The most severe forms of persistent hypoglycemia in infants include congenital hyperinsulinism (CHI). Recent progress in genetics has led to understanding of relations between CHI and the mutations in genes that play key roles in insulin secretion regulating. The most common mutations are defects in ATP-dependent potassium channels (K_{ATP} channels) genes. K_{ATP} channels are the link between intracellular glucose metabolism, membrane potential of islet cells and insulin secretion. They are the target for the drugs for hyperinsulinism treatment. Other monogenic forms of CHI include mutations of genes involved in intracellular glucose metabolism, ATP synthesis regulation and transcription factors. There are two main histological forms of CHI: diffuse and focal. The article presents diagnostic and treatment algorithm for CHI. The firstline drug for the treatment of all types of CHI is diazoxide. It is effective in all forms of CHI with intact K_{ATP} channels. Octreotide (a synthetic analog of somatostatin) is a secondline drug for therapy of CHI. The article presents new drugs for the treatment of CHI: sirolimus and glucagonlike peptide1 antagonists.

Key words: congenital hyperinsulinism, hypoglycemia, ATPdependent potassium channels, diazoxide, focal form, diffuse form.