

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Митрофанова Л.Б., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л., Амидхонова С.А.

**АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ВРОЖДЁННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА:
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург

Введение. У 30–60% всех пациентов с врождённым гиперинсулинизмом (ВГИ) отмечается задержка психомоторного развития, а у 15–25% – тяжёлое органическое поражение головного мозга, включая эпилепсию. Своевременная диагностика и интенсивное лечение позволяют предотвратить развитие тяжёлых неврологических осложнений. При неэффективности консервативной терапии необходимо хирургическое лечение.

Цель исследования – показать особенности хирургической коррекции атипичных форм врождённого гиперинсулинизма.

Материал и методы. В отделении детской хирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2017 по март 2019 г. оперированы 3 детей с атипичными формами ВГИ и с поражением различных участков поджелудочной железы.

Результаты. У 2 детей – полное купирование гиперинсулинизма при наблюдении в течение 9 мес (1,5 года после операции), у 1 достигнута значительная положительная динамика, значительное улучшение психомоторного развития.

Выводы. У части детей с предположительно фокальными формами гиперинсулинизма, по данным ПЭТ-КТ, можно столкнуться с гистологически атипичными формами. При атипичном поражении поджелудочной железы интраоперационная биопсия кардинально меняет планируемый объём панкреатэктомии вплоть до практически тотального удаления железы.

Ключевые слова: врождённый гиперинсулинизм; атипичные формы; гипогликемия; панкреатэктомия; дети.

Для цитирования: Сухоцкая А.А., Баиров В.Г., Митрофанова Л.Б., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л., Амидхонова С.А. Атипичные формы врождённого гиперинсулинизма: хирургическое лечение. *Детская хирургия.* 2020; 24(2): 83-88. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-83-88>

Для корреспонденции: Сухоцкая Анна Андреевна, кандидат медицинских наук, зав. отделением детской хирургии пороков развития, Институт перинатологии и педиатрии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург. E-mail: sukhotskaya_aa@almazovcentre.ru

Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Mitrofanova L.B., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L., Amidhonova S.A.

SURGICAL TREATMENT OF ATYPICAL FORMS OF CONGENITAL HYPERINSULINISM

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, 197341, Russian Federation

Introduction. 30-60% of all patients with congenital hyperinsulinism have a delayed psychomotor development, and 15-25% of them have a severe organic brain damage, including epilepsy. The timely diagnostics and intensive care can prevent severe neurological complications. If the conservative therapy is not effective, then the surgical treatment is a need.

Objective: To demonstrate features of surgical correction of atypical forms of congenital hyperinsulinism.

Material and methods. 11 children with atypical forms of congenital hyperinsulinism were operated on in the department of pediatric surgery in the V.A. Almazov National Medical Center in 2017-03.2019.

Results. 2 children demonstrated a complete relief of hyperinsulinism in 9 months (1.5 years) of follow-up; one patient had a significant improvement of his psycho-motor development.

Conclusion. Some children with presumably focal forms of hyperinsulinism, by PET-CT findings, may have histologically atypical forms. In the atypical lesion of the pancreas, an intraoperative biopsy dramatically changes the planned volume of pancreatectomy up to almost total removal of the gland.

Key words: congenital hyperinsulinism; focal forms; hypoglycemia; pancreatectomy; children.

For citation: Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Mitrofanova L.B., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L., Amidhonova S.A. Surgical treatment of atypical forms of congenital hyperinsulinism. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(2): 83-88. (In Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-83-88>

For correspondence: Anna A. Sukhotskaya, MD, Candidate of Medical Sciences, Head of Pediatric Surgery Department, V.A. Almazov National Medical Research Centre, Russian Federation. E-mail: sukhotskaya_aa@almazovcentre.ru

Information about authors:

Sukhotskaya A.A., <https://orcid.org/0000-0002-8734-2227>; Vladimir V.G., <https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: March 10, 2020

Accepted: April 13, 2020

Введение

Врождённый гиперинсулинизм (ВГИ) был описан IrvineMcQuarrie в 1954 г. [1], включает в себя группу различных генетических нарушений, проявляющихся рецидивирующими эпизодами гиперинсулинемической гипогликемии [2]. Деструктивное влияние неонатальной гипогликемии на психомоторное развитие младенца можно предотвратить только путем ранней диагностики ВГИ и своевременного лечения. Частота заболеваемости ВГИ

варьирует от 1 на 50 000 до 1 на 2500 рождений (в зависимости от уровня кровного родства в регионе) [3, 4]. Около 40% пациентов имеют мутации в генах, которые играют ключевую роль в регуляции секреции инсулина (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH1*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A* и *HNF1A*, *HK1*, *PGM1*) [5–7]. В период с 2004 по 2005 г. для визуализации распространенности поражения применяют ПЭТ/КТ с 18-F-DOPA, погрешность данного обследования составляет 20% [8]. Всем пациентам с гиперинсулинизмом показана немедленная медикаментозная

Таблица 1

Характеристика пациентов с ВГИ, оперированных с 2017 по июль 2019 г. (n = 22)

Форма поражения железы	Масса тела при рождении, кг	Срок гестации, нед	Дебют заболевания, 1 сут жизни	Возраст на момент операции, мес	Количество
Диффузная	4,4 ± 0,8 (3,4–5,5)	38 ± 1,8 (36–39)	1,2 ± 1,2 (0,5–1,0)	17,3 ± 23,4 (1,5–58)	8
Фокальная	3,9 ± 0,4 (3,3–4,8)	39 ± 1,1 (38–42)	1,7 ± 1,5 (0,1–6,0)	4,4 ± 1,9 (2–6,5)	11
Атипичная	3,3 ± 0,8 (2,3–3,9)	38 ± 2,1 (36–40)	0,8 ± 0,3 (0,5–2,0)	4,8 ± 2,8 (2–7,5)	3
Всего...	4,0 ± 0,7 (2,3–5,5)	39 ± 1,7 (36–42)	1,4 ± 1,3 (0,1–6,0)	8,3 ± 13,6 (1,5–58)	22

терапия. Однако для 45–60% детей с ВГИ требуется хирургическое вмешательство в связи с неэффективностью медикаментозного лечения [9–11]. Гистологически ВГИ подразделяется на 3 типа: диффузный (характеризуется диффузной гиперсекрецией β-клеток), фокальный (характеризуется аденоматозной гиперплазией бета-клеток, которые увеличены и имеют крупные ядра, а β-клетки в других участках железы имеют нормальное строение) и наиболее сложный для хирурга атипичный тип, включающий различные сочетания фокального и диффузного поражения железы [12]. В случае успешного консервативного лечения в дальнейшем у некоторых пациентов возможна постепенная отмена инсулиностатических препаратов (к 4–16 годам и позже), что предположительно связано с гибелью избыточно секретирующих инсулин β-клеток в результате апоптоза или адаптацией энергетического метаболизма β-клеток, или контррегуляторных гормонов [13]. Также у части неоперированных пациентов (до 23%) с ВГИ с возрастом возможно развитие сахарного диабета [14]. Среди детей, перенесших субтотальный панкреатэктомию, около 27–36% страдают инсулинзависимым сахарным диабетом сразу после операции или его развитие возможно в течение 8–40 лет после операции, напротив, другие 2–41% продолжают нуждаться в лечении гипогликемии [14–17]. У 30–60% всех пациентов с ВГИ отмечается различная степень задержки психомоторного развития, вплоть до тяжёлого органического поражения головного мозга, включая эпилепсию у 15–25% [11, 15–19]. Ряд авторов показывают меньшую частоту и тяжесть неврологических расстройств у пациентов с более тяжёлым течением заболевания, потребовавшим раннее

хирургическое вмешательство [20], другие – не находят такой закономерности. Таким образом, принципы лечения ВГИ сильно различаются между клиниками по всему миру из-за отсутствия данных об отдалённых неврологических результатах и стойкости уровней гликемии у пациентов в зависимости от типа лечения (хирургическое вмешательство или интенсивное медикаментозное лечение), также нет точных данных ни о спонтанном переходе гиперинсулинизма в сахарный диабет, ни о такой же спонтанной клинической ремиссии, а также об их частоте и возможных механизмах.

Цель исследования – показать особенности хирургической коррекции атипичных форм врождённого гиперинсулинизма.

Материал и методы

В 2017 г. в Центре им. В.А. Алмазова были реализованы современные возможности диагностики распространённости поражения поджелудочной железы: ПЭТ-томография с 18-F-ДОФА, интраоперационная экспресс-биопсия поджелудочной железы. В отделении детской хирургии пороков развития Перинатального центра НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2017 по 07.2019г. оперированы 22 ребёнка с врождённым гиперинсулинизмом из 38 детей, находящихся на обследовании и лечения в эндокринологическом отделении Центра. ПЭТ/КТ выполнена у 21 пациента, диагностированы 7 диффузных и 12 фокальных форм. Ещё у 2 детей получены сомнительные данные ПЭТ-КТ (предполагалась фокальная форма с локализацией поражения в головке/теле, но индекс интенсивности распределения радиофармпрепарата (РФП) был пограничным между фокальной и диффузной формами). После оперативного лечения и гистологического исследования окончательно верифицированы следующие формы заболевания: диффузные – у 8, фокальные – у 11 и атипичные – у 3 детей. Наиболее сложными формами для принятия решения интраоперационно были атипичные формы, которые и рассмотрены в этой статье. Распределение по массе тела при рождении и сроку гестации представлено в табл. 1, из которой видно, что дети с гиперинсулинизмом рождались чаще в доношенные сроки, но при этом часто имели повышенную массу тела при рождении, что наиболее выражено в группе детей с диффузными формами гиперинсулинизма. У большинства оперированных детей начало заболевания отмечено в первые сутки после рождения, что свидетельствует о более тяжёлых формах заболевания.

По гендерному признаку в нашем исследовании преобладали девочки в соотношении с мальчиками, как 2,1:1, наиболее часто эти различия выражены среди детей с диффузными формами ВГИ (7:1). Среди пациентов с ати-

Таблица 2

Гендерная и генетическая характеристика пациентов с ВГИ, оперированных с 2017 по июль 2019 г. (n = 22)

Форма поражения железы	Пол		Мутация в гене			Нет мутаций в генах <i>ABBC8</i> и <i>KCNJ11</i>	Нет данных	Итого
	женский	мужской	<i>ABBC8</i>	<i>KCNJ11</i>	<i>HNF4A</i>			
Диффузная	7	1	3 (у 1 и от отца и от матери)	1*		2	4	8
Фокальная	6	5	9 (у 2 от отца)	1 (от отца)			1	11
Атипичная	2	1	1	1	1	1**		3
Всего...	15	7	12	3	4	1	4	22

Примечание. * – помимо мутации в гене *KCNJ11*, у пациента также наблюдалась мутация в гене *ABBC8*; ** – отсутствие мутаций в генах *ABBC8* и *KCNJ11* отмечалось у пациента с мутациями в гене *HNF4A*.

Таблица 3

Характеристика пациентов с атипичными формами ВГИ, оперированных с 2017 по июль 2019 г. (n = 3)

№ п/п	Пол	Генетическое обследование	Возраст (на момент операции), мес	ПЭТ/КТ	Экспресс-биопсия	Объём операции – субтотальная или частичная панкреатэктомия	Гистология	Результат
1	Женский	Гетерозиготная мутация в гене <i>KCNJ11</i>	7,5	Головка, индекс 1,87	Диффузные изменения тканей головки, тела и хвоста	98–99%	1 аденома + диффузные изменения тканей всей железы	Минимальный сахарный диабет
2	Женский	Гетерозиготный синонимичный вариант с с.321C>T р.А107А в гене <i>HNF4A</i> , нет мутаций в генах <i>ABSC8</i> и <i>KCNJ11</i>	2	Головка, индекс 1,42	Диффузные изменения тканей головки, тела и хвоста	98–99%	Аденоматозные изменения в головке + диффузные изменения тканей всей железы	Минимальный сахарный диабет, через 3 мес – без терапии
3	Мужской	Гетерозиготная мутация с.3748>T; R1250X в гене <i>ABSC8</i>	5	Головка, индекс 1,42	1 аденома + диффузные изменения тканей головки и части тела	95%	1 аденома + диффузные изменения тканей всей железы	Минимальный сахарный диабет, через 6 мес – без терапии
Все, Ж:м = 2:1 n = 3				Средний 4,8 ± 2,8 Атипичная: 3 (100%)	Атипичная: 3 (100%)	у 2 – 98–99%, у 1 – 95%	Атипичная: 3 (100%)	Выздоровление – 2 (67%), минимальный сахарный диабет – 1 (33%)

пичными формами было 2 девочки и 1 мальчик ($p > 00,5$). Гендерная и генетическая характеристика пациентов с ВГИ, оперированных с 2017 по 07.2019 г., представлена в табл. 2.

Из 22 оперированных пациентов, у 3, по данным гистологического исследования, была окончательно верифицирована атипичная форма ВГИ. В дальнейшем будут рассматриваться именно эти пациенты (с гистологически подтверждённой атипичной формой гиперинсулинизма). Возраст детей с атипичными формами ВГИ на момент оперативного лечения – от 2 до 7,5 мес (средний $4,8 \pm 2,8$ мес).

Характеристика детей с атипичными формами гиперинсулинизма, оперированных с 2017 по 07.2019 г., представлена в табл. 3.

Во время планирования оперативного вмешательства мы ориентировались на данные ПЭТ/КТ. Все оперативные вмешательства выполнялись путём лапаротомии. Доступ – верхняя поперечная лапаротомия. После вскрытия салниковой сумки и обнажения поверхности поджелудочной железы проводился тщательный визуальный и пальпаторный анализ в целях идентификации патологического фокуса. Во время всех оперативных вмешательств, даже при явной аденоматозной форме, была проведена экспресс-биопсия. Далее определялись возможные границы резекции патологического очага поджелудочной железы с целью, с одной стороны, полного удаления очага гиперинсулинизма, с другой стороны максимального сохранения здоровой ткани поджелудочной железы. Однако ни у одного ребёнка с атипичной формой гиперинсулинизма, по данным экспресс-биопсии, не было выявлено здоровой ткани поджелудочной железы.

В табл. 4 представлены данные ПЭТ/КТ, экспресс-биопсии и окончательных гистологических данных у детей с атипичными формами ВГИ.

Как видно из табл. 4, у всех 3 пациентов с предполагаемым фокальным поражением одной зоны железы, несмотря на разные панкреатические индексы при проведении ПЭТ/КТ, во время операции возникли сложности с необходимостью расширения объёма резекции. При этом, помимо чёткого фокального поражения (которое в одном наблюдении определялось также визуально и пальпаторно), у всех пациентов определялось также диффузно-аденоматозное поражение прилегающих участков и всей железы, без возможности выделения здоровых участков.

Следующий клинический пример отражает сложность принятия решения интраоперационно в каждом конкретном случае.

Таблица 4

Данные ПЭТ/КТ, экспресс-биопсии и окончательной гистологии у детей с атипичными формами ВГИ (n = 3)

Объём поражения поджелудочной железы	ПЭТ/КТ	Экспресс-биопсия	Гистология
Один фокус, затрагивает 1 зону	1	–	–
Один фокус, затрагивает 1 зону, но не исключает диффузное поражение	2	–	–
Диффузно-аденоматозное поражение железы затрагивает всю железу	–	2	3
Диффузное поражение железы затрагивает всю железу	–	1	–

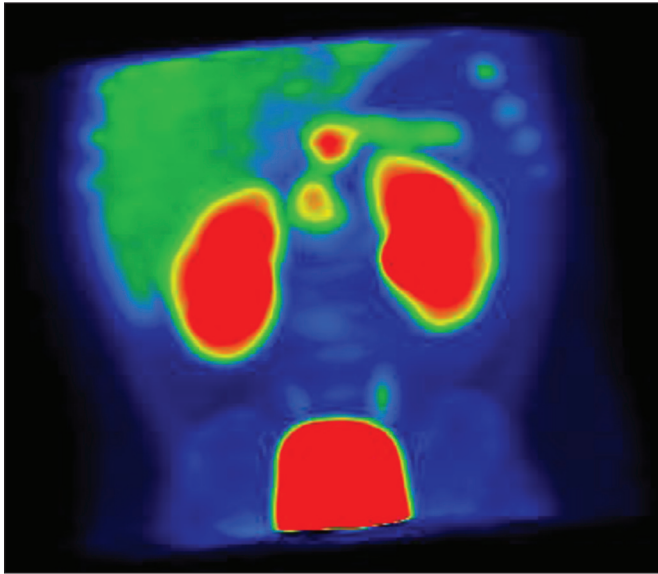


Рис. 1. Картина проксимального поражения поджелудочной железы, по данным ПЭТ-КТ (пациент № 3 в табл. 3).

Клинический пример. Мальчик М., родился 13.07.2018 г. в селе С. Чишминского района Республики Башкортостан. Из анамнеза известно, что ребёнок от первой беременности, первых родов. Течение беременности: с осложнениями, на фоне угрозы прерывания беременности на 10-, 12-, 20-, 22-й неделе токсикоза. Ребенок родился доношенным, масса тела при рождении 3600 г, длина тела 57 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов; до 2-х суток жизни находился вместе с матерью.

На 2-е сутки жизни развился эпизод гипогликемии с судорожным синдромом. Ребёнок был переведен в отделение патологии новорождённых, где начата непрерывная инфузия 20% раствором глюкозы (нагрузка не указана). Проводилось гормональное обследование, был установлен диагноз ВГИ. Несмотря на постоянную инфузию, сохранялись эпизоды гипогликемии до 1,1 ммоль/л. Со 2-й недели жизни начата терапия октреотидом – 15 мкг 2 раза в день с повышением дозы до 25 мкг каждые 6 ч. На этом фоне отмечалась относительная эугликемия. В возрасте 1 мес был выписан домой, дома мама самостоятельно корректировала терапию, между кормлениями допайвала раствором глюкозы, на фоне терапии и дробного кормления эпизоды гипогликемии минимальны – до 1,9 ммоль/л, и не зависят от приема пищи. За время пребывания дома однократно развился приступ гипогликемии с судорожным синдромом, был купирован пероральным введением глюкозы.

В возрасте 4 мес с целью коррекции инсулиностатической терапии поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На момент поступления получал терапию октреотидом в дозе 45 мкг 4 раза в сут (180 мкг/сут = 21,6 мкг/кг/сут). Во время госпитализации проведена проба с голоданием на фоне терапии октреотидом 21,6 мкг/кг/сут (через помпу): общее время голодания 6 ч, в конце пробы гликемия 5,6 ммоль/л, ИРИ 8,3 мкМЕ/мл, кетонемия 0,3 ммоль/л, что свидетельствует об удовлетворительной компенсации заболевания на фоне терапии. Было выполнено УЗИ органов брюшной полости: патологии не выявлено. С 4,5 мес инициирована терапия диазоксидом в дозе 11 мкг/кг/сут, однако в связи с частыми срыгиваниями, двукратной рвотой мама отказалась от дальнейшего приёма препарата. Пациент переведён на введение октре-

отида через помпу. На фоне помповой терапии октреотидом и кормления каждые 2–3 ч периодически во время госпитализации в ЭНЦ отмечались гипогликемии до 2,3–2,6 ммоль/л.

Ребёнку было проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена гетерозиготная мутация с.3748>Т;R1250X в гене *ABCC8* (данная мутация описана как аутосомно-рецессивная при ВГИ). Молекулярно-генетическое исследование родителей – без патологии. ТМС на дефекты β-окисления жирных кислот и аминокислотапии – в норме.

Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» в возрасте 5 мес для проведения ПЭТ/КТ с 18ФДОПА с целью выяснения формы врождённого гиперинсулинизма и определения дальнейшей тактики ведения. На серии ПЭТ-томограмм органов брюшной полости отмечается отчётливая фокальная гиперфиксация 18F-ФторДОФА в проксимальных отделах тела поджелудочной железы со скинтиграфическими размерами 10,9 × 13,2 × 12,6 мм (панкреатический индекс на 10-минутном скане, выполненном через 50 мин после инъекции РФП = 1,42 – по отношению к головке поджелудочной железы). Очаги патологического накопления РФП в других органах и тканях не обнаружены. Физиологическое накопление РФП в паренхиме и в чашечно-лоханочных системах почек, в мочеточниках, мочевом пузыре, в зонах роста костей.

Заключение. ПЭТ-картина соответствует фокальной форме врождённого гиперинсулинизма с локализацией аденоматозного фокуса в проксимальных отделах тела поджелудочной железы (рис. 1).

На операции: поджелудочная железа расположена типично, розового цвета, длина 9,5 см, ширина 2,0-1,5-1,0 см, при пальпации равномерной мягко-эластичной плотности, кроме области тела над верхними брыжеечными сосудами, где определяется неравномерное уплотнение и визуально определяется узел на границе с головкой размерами 0,5 × 0,5 см (рис. 2). Произведена экспресс-биопсия данного узла: трабекулярная аденома. Произведена экспресс-биопсия прилежащих и отдалённых тканей головки, тела и хвоста: картина диффузного поражения железы. Таким образом, учитывая данные срочного гистологического исследования, свидетельствующие не только о фокальном (аденома), но и тотальном диффузном поражении стромы железы, принято решение об изменении предоперационного плана в пользу субтотальной резекции в объёме 95%. Интраоперационный результат субтотальной панкреатэктомии у данного пациента представлен на рис. 3.

После операции переведён в отделение реанимации на ИВЛ, экстубирован в день операции. В течение 3 сут получал продлённую перидуральную анестезию, сандостатин, находился на полном парентеральном питании. Проводился постоянный контроль уровня гликемии, при повышении выше 10,0 ммоль/л проводилась инфузия инсулина с титрованием дозы 0,01–0,04 Ед/кг/ч. С 3-х суток после операции начато энтеральное питание, постепенно расширено до полного объёма, усваивал, не срыгивал. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Стул регулярный, самостоятельный. На 7-е сутки после операции переведён в эндокринологическое отделение Центра. В послеоперационном периоде отмечалось развитие специфического типа сахарного диабета, потребовавшего проведения базис-болюсной инсулинотерапии. При динамической оценке на протяжении 3 нед отмечалось постепенное снижение потребности в инсулине. На этом фоне не было эпизодов гипогликемий и значимых гипергликемий, уровень с-пептида 2,4 нг/мл, что

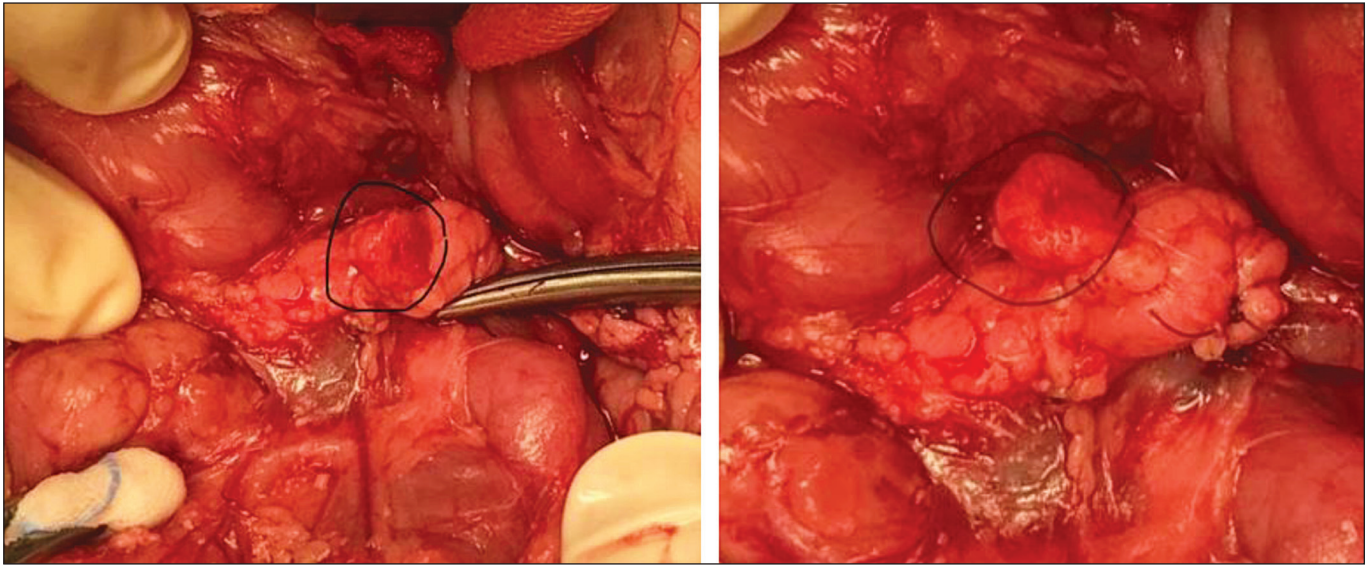


Рис. 2. Интраоперационная картина аденомы поджелудочной железы (пациент № 3 в табл. 3).

свидетельствует о сохранной секреции эндогенного инсулина. На фоне получаемой ферментотерапии признаков нарушения переваривания по результатам копрограммы не отмечается. Выписан через 3 нед на полном энтеральном кормлении в удовлетворительном состоянии под наблюдением по месту жительства на базисной инсулинотерапии препаратом «Лантус» в дозировке 2 МЕ. Результат наблюдения в течение полугода после операции: при самостоятельном мониторинговании гликемии натощак – в пределах 4,4–5,1 ммоль/л, через 2 ч после еды – 5–6,5 ммоль/л). Диспептических явлений не отмечалось, стул ежедневно без особенностей. Психомоторное развитие по возрасту. За 6 мес пациент вырос на 11,5 см, в массе тела прибавил 3,5 кг. Через полгода проведено обследование в клинике ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, при мониторинговании уровня гликемии отмечалась стойкая эугликемия – 4,5–5,0–6,0 ммоль/л без инсулинотерапии, в связи с чем пациент признан не нуждающимся в продолжении инсулинотерапии. Выписан домой в удовлетворительном состоянии. Через 6 мес после выписки повторно госпитализирован для контрольного обследования – отмечается стойкая эугликемия, без терапии.

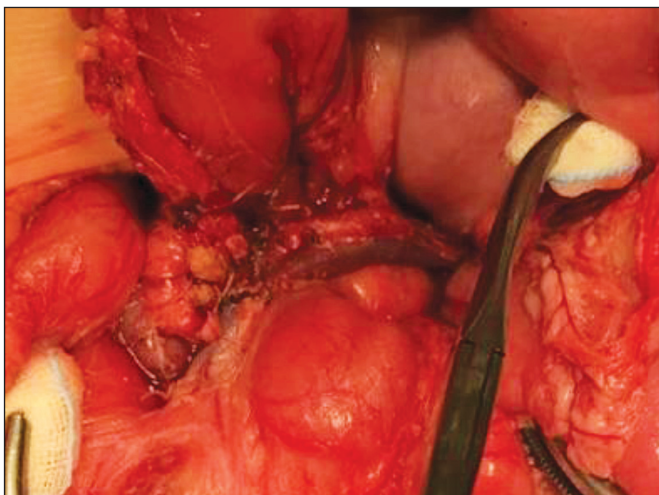


Рис. 3. Интраоперационная картина субтотальной (95%) резекции поджелудочной железы (пациент № 3 в табл. 3).

Данный клинический пример показывает сложность интраоперационной диагностики и необходимость проведения множественных экспресс-биопсий с целью точной идентификации всей патологической ткани, несмотря на кажущуюся очевидность фокуса поражения по данным ПЭТ/КТ и казалось бы визуальную и пальпаторную уверенность в наличии патологического очага интраоперационно, подтвержденного данными срочного гистологического исследования.

Результаты

С введением в комплекс предоперационного обследования ПЭТ-томографии с ¹⁸F-ФторДОФА и появлением возможности проведения экспресс-биопсии поджелудочной железы интраоперационно, появилась возможность оказывать полноценную помощь детям с ВГИ, приводя к полному выздоровлению или купированию гиперинсулинизма. Так, за период с 2017 по 06.2019 г. оперированы 22 пациента с разными формами ВГИ, из них у всех (100%) – значительная положительная динамика вплоть до полного купирования гиперинсулинизма при фокальных формах, значительное улучшение психомоторного развития. Из 22 пациентов 3 детей были с атипичными формами, наиболее сложными для определения границ резекции поджелудочной железы, у всех 3 достигнуто купирование гиперинсулинизма, отмечается значительный прогресс в психомоторном развитии вплоть до отсутствия темповых задержек через 6 мес, у 2 наблюдается полное выздоровление, они не нуждаются ни в инсулинозаместительных препаратах, ни в заместительной гормональной терапии, находятся в состоянии стойкой эугликемии (наблюдение в течение 9–18 мес).

Обсуждение

Врожденный гиперинсулинизм – сложное и многогранное заболевание, обусловленное генетическими нарушениями. У детей с фокальными формами ВГИ можно и необходимо проводить хирургическое лечение с целью удаления патологической ткани поджелудочной железы с сохранением здоровой ткани, обеспечивающей сохранение эндокринной и экзокринной функций железы, таким образом достигается полное выздоровление. Оперативное лечение диффузной формы гиперинсулинизма проводится только при неэффективности консервативной терапии,

поскольку это приводит либо к облегчению тяжести ВГИ, либо к развитию сахарного диабета в сочетании с ферментативной недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. Генетическое обследование проводится пациентам с ВГИ с целью предположительного выявления фокальной формы, но около 40% пациентов не имеют мутаций в известных генах и работы по их распознаванию продолжают. Наиболее малоинвазивно и информативно дифференцировать диффузную и фокальную формы на сегодняшний день позволяет ПЭТ/КТ, определяя ориентировочно область поражения железы. Несмотря на разные панкреатические индексы при проведении ПЭТ/КТ, во время операции, получив данные экспресс-биопсии, могут возникнуть сложности с необходимостью расширения объема резекции. Так, у трех пациентов с атипичными формами ВГИ, помимо четкого фокального поражения (которое в 2 наблюдениях определялось также визуально и пальпаторно, подтверждено данными экспресс-биопсии), у всех трех пациентов определялось также диффузно-аденоматозное поражение прилегающих участков и всей железы, без возможности выделения здоровых участков. Именно поэтому только срочное гистологическое исследование позволяет интраоперационно принять решение об объеме резекции поджелудочной железы, учитывая неординарность поражения железы в каждом конкретном случае, что продемонстрировано выше в клиническом примере.

Данный подход позволил обеспечить всем детям, даже с атипичными формами ВГИ, купирование гиперинсулинизма, а соответственно, и нормальное психомоторное развитие.

Выводы

1. Необходим мультидисциплинарный подход. Хирургическое лечение пациентов с любыми формами врожденного гиперинсулинизма возможно только при наличии высокопрофессиональной эндокринологической службы, ПЭТ-томографии, экспресс-биопсии, которые должны находиться в одном учреждении.

2. Атипичные формы ВГИ редко диагностируются до операции и являются наиболее сложными для хирурга в плане определения объема панкреатэктомии. У детей с атипичными формами ВГИ показанием к операции является подтверждение локальной гиперфункции инсулярного аппарата поджелудочной железы, по данным ПЭТ/КТ.

3. Объем оперативного лечения детей с фокальными формами ВГИ определяется данными генетического обследования, ПЭТ-томографии и результатами экспресс-биопсии интраоперационно. При фокальном поражении поджелудочной железы показана частичная панкреатэктомия с максимальным сохранением здоровой, по данным экспресс-биопсии, ткани железы при любой локализации поражения, однако при обнаружении её атипичного поражения, объем резекции меняется в пользу субтотального или почти тотального интраоперационно.

4. Представленный подход к хирургическому лечению позволяет справиться с гипогликемиями вследствие врожденного гиперинсулинизма и предотвратить поражение центральной нервной системы у новорожденных и младенцев с атипичными формами ВГИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–8, 10–20 см. в REFERENCES)

9. Меликян М.А., и соавт. Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение. *Педиатрия*. 2011; 90 (1): 59-65.

REFERENCES

1. Mc Quarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of problem and treatment. *Am J Dis Child*. 1954; 87(4): 399-428.
2. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C. et al. Congenital hyperinsulinism; current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6(63): DOI: 10.1186/1750-1172-6-63. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
3. Bruining G.J. Recent advances in hyperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Curr Opin Pediatr*. 1990; 2: 758-65.
4. Mathew P.M., Young J.M., Abu-Osba Y.K. et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988; 27: 148-51. [PubMed]
5. Roženková K., Güemes M., Shah P., Hussain K.I. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(2): 86-97. DOI: 10.4274/jcrpe.1891.
6. Giurgea I.I. et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(2): 925-9.
7. Ribeiro M.J. et al. The added value of [18F] fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy: a retrospective study involving 49 children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(12): 2120-8.
8. Lovvorn H.N. 3rd et al. Congenital hyperinsulinism and the surgeon: lessons learned over 35 years. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(5): 786-92; discussion 792-3.
9. Melikyan M.A. et al. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment. *Pediatriya*. 2011; 90(1): 59-65. (in Russian)
10. Gussinyer M. et al. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care* 2008; 31: 6: 1257-9.
11. Lord K.I. et al. High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4133-9. DOI: 10.1210/jc.2015-2539. Epub 2015 Sep 1.
12. Rahier J., Wallon J., Henquin J.C. Cell populations in the endocrine pancreas of human neonates and infants. *Diabetologia*. 1981; 20: 540-6.
13. Kassem S.A., Ariel I., Thornton P.S., Scheimberg I., Glaser B. Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. *Diabetes*. 2000; 49: 1325-33.
14. Pablo Laje et al. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(1): 130-5.
15. Palladino A.A., Stanley C.A. Nesidioblastosis no longer! It's all about genetics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 617-9.
16. Katherine Lord et al. Clinical Presentation and Management of Children With Diffuse and Focal Hyperinsulinism: A Review of 223 Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(11): E1786-9. Published online 2013 Sep 20. DOI: 10.1210/jc.2013-2094 PMID: MC3816257 PMID: 24057290
17. Mazor-Aronovitch K.I., Landau H., Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr. Endocrinol Rev*. 2009; 6(3): 424-30.
18. Ismail D.I., Werther G. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: 15 years' experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne. *J Pediatr. Endocrinol Metab*. 2005; 18(11): 1103-9.
19. Meissner T.I. et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J. Endocrinol*. 2003; 149(1): 43-51.
20. Jack M.M. et al. The outcome in Australian children with hyperinsulinism of infancy: early extensive surgery in severe cases lowers risk of diabetes. *Clin. Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58(3): 355-64.

Поступила 10 марта 2020

Принята в печать 13 апреля 2020