

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Соколов Ю.Ю.¹, Меликян М.А.², Ефременков А.М.¹, Губаева Д.Н.², Дружинин В.Р.³, Османов И.М.³**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ**¹ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва;³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», 125373, г. Москва

Введение. Врожденный гиперперинсулинизм (ВГИ) является тяжёлым заболеванием новорождённых, сопровождающимся стойкой гипогликемией, обусловленной гиперсекрецией инсулина с быстрым развитием неврологических и системных нарушений. Выделяют диффузную форму, при которой гиперсекреция инсулина осуществляется во всей паренхиме ПЖ и фокальную, при которой имеется участок неизменённой паренхимы. В настоящее время хирургическое лечение фокальных форм ВГИ является общепризнанным методом лечения, тогда как диффузная форма ВГИ требует хирургического лечения лишь при фармакорезистентном течении.

Материал и методы. На клинических базах кафедры детской хирургии РМАНПО выполнено 11 лапароскопических резекций ПЖ детям с ВГИ в возрасте от 1,5 до 26 мес. Все больные проходили обследование, лечение и подготовку к операции в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Фокальная форма ВГИ имела место у 3 детей, диффузная – у 8. При фокальной форме ВГИ выполняли резекцию фокуса: лапароскопическую корпикаудальную резекцию ПЖ – 2 пациентам, резекцию головки ПЖ с наложением панкреатоеюноанастомоза – одному ребёнку. Детям с диффузной формой ВГИ проводили 98% резекцию ПЖ.

Результаты. Во всех случаях интраоперационных осложнений не было. Стеноз дистального отдела холедоха развился у ребёнка после резекции головки ПЖ с панкреатоеюноанастомозом, что потребовало наложения холецистодуоденоанастомоза. Других хирургических осложнений не отмечено. У 2 детей с фокальной формой ВГИ отмечено полное выздоровление, у одного – эпизоды гипогликемии, не связанные с повышенной продукцией инсулина. При лечении диффузной формы ВГИ стойкая эугликемия достигнута у 2 пациентов, эпизоды гипогликемии отмечаются у 3 детей, двое из них получают терапию аналогами соматостатина, а один находится на частом кормлении, ещё у одного пациента развился сахарный диабет. В одном случае срок катamnестического наблюдения менее 2 мес, что не позволяет судить об эндокринологических результатах лечения.

Выводы. В статье представлен первый Российский опыт лапароскопических резекций ПЖ у детей с ВГИ. Лапароскопический доступ может быть с успехом применён при хирургическом лечении детей с ВГИ.

Ключевые слова: врождённый гиперинсулинизм; лапароскопия; панкреатэктомия; дети.

Для цитирования: Соколов Ю.Ю., Меликян М.А., Ефременков А.М., Губаева Д.Н., Дружинин В.Р., Османов И.М. Лапароскопические резекции поджелудочной железы у детей с врождённым гиперинсулинизмом. *Детская хирургия.* 2020; 24(6): 363-369. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-363-369>

Для корреспонденции: Ефременков Артём Михайлович, кандидат мед. наук, заведующий отделением детской хирургии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; ассистент кафедры детской хирургии ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва. E-mail: efremart@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Соколов Ю.Ю. – общее руководство хирургическим этапом лечения, оперирующий хирург; Меликян М.А., Губаева Д.Н. – диагностика, лечение, предоперационная подготовка и послеоперационное наблюдение и лечение пациентов с ВГИ; Ефременков А.М., Дружинин В.Р. – непосредственное участие на всех этапах хирургического лечения; Османов И.М. – административное руководство, взаимодействие с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все соавторы – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 09 апреля 2020

Принята в печать 23 ноября 2020

Sokolov Yu.Yu.¹, Melikyan M.A.², Efremenkov A.M.¹, Gubaeva D.N.², Druzhinin V.R.³, Osmanov I.M.³ **LAPAROSCOPIC RESECTIONS OF THE PANCREAS IN CHILDREN WITH CONGENITAL HYPERINSULINISM**¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Doletsky Department of Pediatric Surgery, Moscow, 125993, Russian Federation²Endocrinology Research Centre, Moscow, 117036, Russian Federation³Bashlaeva Children Hospital, Moscow, 125373, Russian Federation

Introduction. Congenital hyperinsulinism (CHI) is an inherited disease characterized by severe persistent hypoglycemia in the neonatal period due to insulin hypersecretion and rapid development of neurological and systemic disorders. There are two main CHI forms: a diffuse one when hyperfunctioning of beta-cells affect the whole pancreas, and a focal one, characterized by an area of intact parenchyma. Currently, surgery is an acknowledged approach in focal forms, while in diffuse CHI forms surgical treatment is prescribed only in severe pharmacoresistant cases.

Material and methods. A total of 11 patients with CHI, aged 1.5 - 26 months, had laparoscopic pancreatic resections at the department of pediatric surgery of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. All patients were examined, treated and prepared for surgery at the Endocrinology Research Centre (Moscow). The focal CHI form was diagnosed in 3 children; the diffuse

one - in 8 patients. In the focal CHI form, a focal resection was done: laparoscopic corpocaudal resection of the pancreas – 2 patients; resection of the pancreatic head with Roux–en-Y pancreaticojejunostomosis - 1 child. All children with diffused disease had laparoscopic near-total (98%) pancreatectomy.

Results. In all cases, there were no intraoperative complications. Stenosis of the distal common bile duct developed in one child after the resection of pancreatic head which required a laparoscopic cholecystoduodenostomosis. There were no other complications. Two children with focal CHI were reported to recover completely; one patient suffered of hypoglycemia attacks not related to the increased insulin production. In diffuse cases, a stable euglycemia was achieved in 2 patients; 3 children had recurrent hypoglycemia attacks which required Somatostatin analogue therapy. One patient developed diabetes mellitus. In this case, follow-up period lasted for 2 months which is too short to assess the endocrinological outcome.

Conclusion. The article presents the first Russian experience of laparoscopic pancreas resection in children with CHI. The laparoscopic approach can be successfully applied in the surgical treatment of children with CHI.

Keywords: congenital hyperinsulinism, laparoscopy, pancreatectomy, children

For citation: Sokolov Yu.Yu., Melikyan M.A., Efremkov A.M., Gubaeva D.N., Druzhinin V.R., Osmanov I.M. Laparoscopic resections of the pancreas in children with hyperinsulinism. *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)* 2020; 24(6): 363-369. (In Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-363-369>

For correspondence: Artem M. Efremkov, MD, Cand. Sc.(med), chief of department of pediatric surgery in Central Clinical Hospital with Out-patient Unit; assistant at the chair of pediatric surgery in Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation. E-mail: efremart@mail.ru

Information about the authors:

Sokolov Yu.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; Osmanov I.M., <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Contribution: Sokolov Yu.Yu. – general management of the surgical stage of treatment, operating surgeon; Melikyan M.A., Gubaeva D.N. – diagnosis, treatment, preoperative preparation, and postoperative observation and treatment of patients with congenital hyperproinsulinemia; Efremkov A.M., Druzhinin V.R. – participation at all stages of surgical treatment; Osmanov I.M. – executive direction, interaction with the Federal state budgetary institution «National medical research center of endocrinology» of the Ministry of health of the Russian Federation. All co-authors – editing and approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: April 9, 2020

Accepted: November 23, 2020

Введение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) является наиболее частой причиной стойкой гипогликемии у новорожденных детей, хотя в популяции его распространённость, по данным мировой литературы, составляет 1:30 000 новорожденных [1–3]. Отсутствие адекватного лечения может привести к необратимым повреждениям головного мозга и других органов и систем [4–6]. Гиперсекреция инсулина β -клетками поджелудочной железы (ПЖ) обусловлена генетическими абберациями, которые могут вызывать как диффузную форму заболевания с вовлечением всей ткани железы, так и фокальную форму с наличием локализованного очага изменённой паренхимы. Клинические проявления обеих форм ВГИ идентичны. В историческом аспекте лечение данного заболевания основывалось на введении высоких доз глюкозы и выполнении различных объемов резекции ПЖ [7, 8]. Углубленное изучение генетической природы заболевания, внедрение позитрон-эмиссионной томографии с ¹⁸F-дигидроксифенилаланином (ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ДОФА) и появление новых лекарственных препаратов позволило более дифференцированно подходить к выбору консервативного и хирургического лечения данной категории больных. С накоплением опыта лапароскопических вмешательств на ПЖ появились публикации о возможности использования эндохирургического доступа у детей с ВГИ [7–11]. В настоящей работе представлен собственный начальный опыт лапароскопических резекций ПЖ у детей с различными формами ВГИ.

Материал и методы

На клинических базах кафедры детской хирургии РМАНПО с 2015 по 2018 г. выполнено 11 лапароскопических резекций ПЖ детям с ВГИ. Все больные прошли обследование и лечение, а также подготовку к оперативному лечению в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Возраст больных на момент операции составил от 2 до 26 мес, мальчиков – 4, девочек – 6. Основные характеристики

больных – пол, возраст и масса тела на момент операции, данные генетического обследования и вид хирургического лечения – представлены в таблице.

Изначально диагноз ВГИ подтверждался лабораторными данными — инсулин более 2,0 мкМЕ/мл, на фоне гипогликемии менее 3,0 ммоль/л. Далее на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения панели генов: *GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR* (модуль «Torrent Suite 4.2.1»), Ion Torrent, Life Technologies, США). Для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм заболевания 6 пациентам была проведена ПЭТ с ¹⁸F-ДОФА.

Показаниями к оперативному лечению детей с ВГИ в своей работе мы считали: 1) неэффективность медикаментозного лечения при диффузной форме ВГИ (отсутствие стойкой эугликемии на фоне терапии максимальными дозами препаратов первой и второй линии; 2) фокальную форму ВГИ (наличие гетерозиготной мутации на отцовской аллели в генах *ABCC8/KCNJ11* и/или наличие дискретного очага гиперфиксации ¹⁸F-ДОФА по результатам ПЭТ/КТ (рис. 1).

Техника лапароскопических операций. Под пупком открытым способом вводили 5-мм троакар, накладывали карбоксиперитонеум, использовали 5-мм 30-градусную оптику. Слева и справа от пупка устанавливали 3- или 5-мм рабочие троакары. Дополнительный 3-мм троакар устанавливали в левой лямбодорзальной области. Желудок по большой кривизне фиксировали к передней брюшной стенке временными тракционными швами. Широко рассекали желудочно-ободочную связку, вскрывали задний листок брюшины над ПЖ. В случаях локализации очага в теле ПЖ выполняли корпокаудальную резекцию ПЖ. При помощи электрокаутерного крючка хвост и тело ПЖ отделяли от селезеночных сосудов (рис. 2). После создания туннеля

Основная характеристика пациентов с ВГИ
Characteristics of patients with CHI

№	Пол	Возраст, мес на момент операции	Масса тела, кг	Форма / локализация фокуса	Результаты генетического исследования	Операция	Осложнение / лечение	Исход / анамнез
1	м	4	8,14	Диффузная	Материнская гетерозиготная мутация с.С4154G:p.S1385C в гене <i>ABCC8</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Эугликемия
2	ж	3	6,37	Диффузная	Гомозиготная мутация с.С221А:p.R74Q в гене <i>ABCC8</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Терапия ланреотидом
3	м	4	6,68	Диффузная	Компаундная гетерозиготная мутация с.С4612Т:p.R1538Х/ с.Т2042G:p.1681S в гене <i>ABCC8</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Частое кормление
4	ж	19	12,6	Диффузная	Деново гетерозиготная мутация с.1361_1363dupCGG p.Ins454A в гене <i>GCK</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Частое кормление
5	ж	26	18	Диффузная	Компаундная гетерозиготная мутация с.1332G>Т, p.Q444/ с.3748C>Т:p.R1250Х в гене <i>ABCC8</i>	Резекция головки и крючковидного отростка ПЖ	Нет	Терапия ланреотидом
6	ж	2	5,56	Диффузная	Гетерозиготная отцовская мутация с.С4612Т:p.R1538Х в гене <i>ABCC8</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Эугликемия
7	м	2	5,14	Диффузная	Нет данных	98% панкреатэктомия	Нет	Сахарный диабет
8	м	4,7	6,2	Диффузная	Гомозиготная мутация с.3052delТ;p.S1018Fs в гене <i>ABCC8</i>	98% панкреатэктомия	Нет	Нет данных
9	м	11	9,8	Фокальная / тело	Отцовская гетерозиготная мутация с.А419G:p.Е140G в гене <i>KCNJ11</i>	Корпокаудальная резекция ПЖ	Нет	Эугликемия
10	ж	4	7,12	Фокальная / головка	Отцовская гетерозиготная мутация с.3324dupС; p.Met1109Fs*5 в гене <i>ABCC8</i>	Резекция головки ПЖ, дистальный панкреатоеюноанастомоз на петле по Ру	Стеноз дистального отдела холедоха / ЛС холецистодуоденоанастомоз	Эугликемия
11	ж	7	7,15	Фокальная / тело	Отцовская гетерозиготная мутация с.С4306G:p.R1436G в гене <i>ABCC8</i>	Корпокаудальная резекция ПЖ (80%)	Нет	Эугликемия



Рис. 1. Гибрид СКТ и ПЭТ КТ с 18F-ДОФА. Отмечается фокус гиперфиксации 18F-ДОФА в теле поджелудочной железы. ПЭТ-картина фокальной формы врождённого гиперинсулинизма с локализацией в теле поджелудочной железы. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России.

Fig. 1. Hybrid CT and PET CT with 18F-DOPA. There is a focus of 18F-DOPA hyperfixation in the body of the pancreas. PET picture of the focal form of congenital hyperinsulinism with localization in the body of the pancreas. The study was carried out at the Almazov National Medical Research Centre.

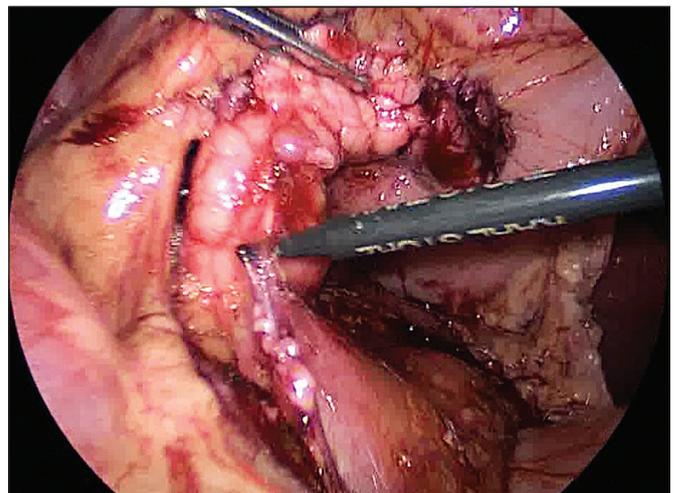


Рис. 2. Лапароскопия. Мобилизация хвоста и тела поджелудочной железы от селезёночной вены.

Fig. 2. Mobilization of the tail and body of the pancreas from the splenic vein.

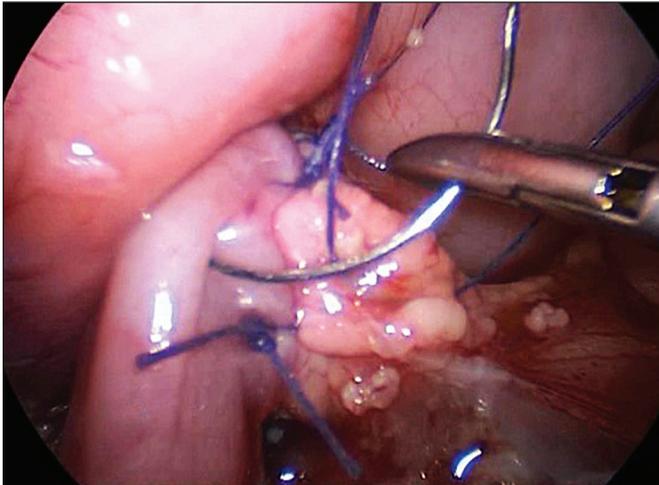


Рис. 3. Лапароскопия. Наложение инвагинационного панкреатоjejуноанастомоза «конец в конец».

Fig. 3. Laparoscopy. The imposition of invagination pancreaticojejunoanastomosis «end-to-end».

позади перешейка ПЖ с помощью биполярного коагулятора диссектора ENSEAL® (Ethicon Endo-Surgery) пересекали железу слева от мезентериальных сосудов. Культю железы герметизировали ушиванием оставшейся паренхимы обвивным швом нитями викрил 5–0. При локализации фокуса в головке ПЖ выполняли резекцию головки железы с наложением дистального панкреатикоjejуноанастомоза. В этом случае головку и крючковидный отросток ПЖ отделяли от верхней брыжеечной, воротной и нижней полой вен. При резекции старались сохранить паренхиму железы в верхнем латеральном секторе головки ПЖ в проекции интрапанкреатической части общего желчного протока. Через расширенный окологруничный троакарный доступ на переднюю брюшную стенку экстраперитонизировали начальный сегмент тощей кишки. После пресечения кишки аппаратом Echelon FLEX 45 мм (Ethicon Endo-Surgery) формировали Ру-петлю. Для этого в 2–30 см дистальнее уровня пересечения между оральным и аборальным концами кишки накладывали межкишечный анастомоз «конец в бок». Кишку погружали в брюшную полость и вновь накладывали карбоксиперитонеум. Через окно мезоколон Ру-петлю проводили в сальниковую сумку и накладывали инвагинационный панкреатоjejуноанастомоз «конец в конец» однорядными узловыми интракорпоральными швами нитями викрил 5–0 (рис. 3). При диффузной форме ВГИ выполняли субтотальную 98% панкреатэктомию. В этих случаях резекцию дистальной части железы дополняли мобилизацией и резекцией головки и крючковидного отростка ПЖ (рис. 4). Все операции заканчивали установкой в сальниковую сумку дренажа Блэйка. Резецированные фрагменты ПЖ удаляли из брюшной полости через расширенный окологруничный троакарный доступ. Резецированные препараты ПЖ подвергали гистологическому исследованию (окраска гематоксилином/эозином) и иммуногистохимическому исследованию с антителами к инсулину/хромогранину А. В дальнейшем больным проводили оценку гликемического профиля, а также выполняли контрольные пробы с голоданием с оценкой уровня гликемии и инсулина.

Результаты

У подавляющего большинства пациентов отмечалась неонатальная манифестация заболевания и были выявлены мутации в генах, кодирующих АТФ-зависимые калие-

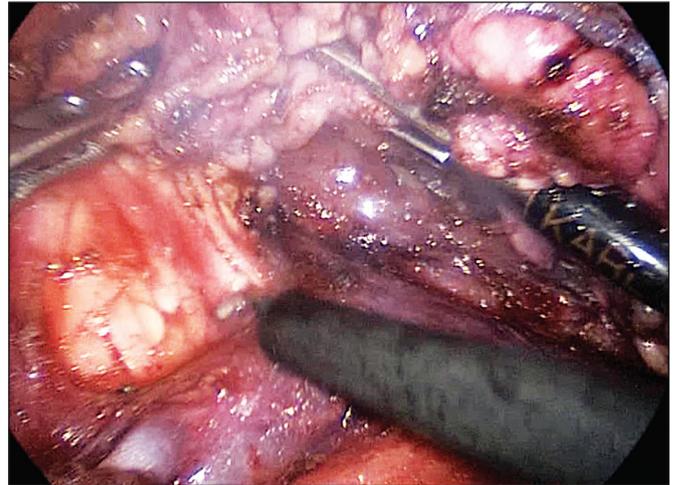


Рис. 4. Лапароскопия. Выделение крючковидного отростка головки поджелудочной железы из-под верхней брыжеечной вены.

Fig. 4. Laparoscopy. Mobilization of the uncinate process of the pancreatic head from under the superior mesenteric vein.

вые каналы (*ABCC8* и *KCNJ11*), что обуславливает ВГИ.

Фокальная форма ВГИ была установлена у 3 больных. При локализации фокуса в теле ПЖ у 2 детей была выполнена корпокаудальная резекция. В случае локализации фокуса в головке ПЖ у одного ребенка выполнена резекция головки и крючковидного отростка ПЖ с наложением дистального панкреатоjejуноанастомоза по Ру. Через 4 мес у него сформировался стеноз дистального отдела холедоха, что потребовало релапароскопии и наложения холецистодуоденоанастомоза. В отдаленном послеоперационном периоде у 2 детей с фокальной формой заболевания отмечено полное выздоровление. Эпизоды гипогликемии продолжают наблюдаться у одного ребенка, однако они носят кетотический характер и не связаны с повышенной продукцией инсулина.

Диффузная форма ВГИ была установлена у 8 пациентов, из них 7 была выполнена 98% резекция ПЖ. В одном наблюдении ранее пациенту была проведена корпокаудальная резекция, однако персистенция гипогликемических эпизодов и отсутствие положительного эффекта от консервативной терапии потребовали проведения повторной операции (резекция головки и крючковидного отростка). Ранних и поздних послеоперационных осложнений не отмечено. В послеоперационном периоде стойкой эугликемии удалось достичь у 2 пациентов. После субтотальной панкреатэктомии эпизоды гипогликемии отмечаются у 3 детей, двое из них получают терапию аналогами соматостатина длительного действия (ланреотид), один пациент находится на частом кормлении. Сахарный диабет развился у одного ребёнка, что потребовало терапии инсулином. В одном наблюдении сроки катамнеза менее 2 мес, в связи с чем невозможно сделать вывод об эндокринологической эффективности операции.

Обсуждение

Врожденный гиперинсулинизм — наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию персистирующей гипогликемии, влекущей за собой быстро развивающиеся нарушения центральной нервной системы и других органов.

ВГИ является редким заболеванием с частотой встречаемости 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных [1–3].

ВГИ по этиологии, клиническому течению и разнообразию морфологических форм является гетерогенным заболеванием [3, 12]. Существуют две основные морфологические формы ВГИ: диффузная и фокальная, которые имеют характерные клинические проявления, прогноз заболевания и тактические подходы к лечению. Развитие той или иной формы ВГИ детерминируется генетическим дефектом. К 2019 г. известно 14 генов (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*, *CACNA1D*, *FOXA2*), мутации в которых приводят к развитию ВГИ [13, 14].

Наиболее частой и изученной причиной ВГИ служат инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, которые кодируют структурные белки АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток [1, 3, 15–17]. Глюкозозависимый механизм секреции инсулина – сложный многоступенчатый процесс, контролируемый различными гормональными и ферментативными системами. АТФ-зависимые калиевые каналы, ингибируемые увеличивающимся соотношением АТФ/АДФ после поступления глюкозы в клетку, вызывают деполаризацию мембраны и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Увеличение внутриклеточной концентрации ионизированного кальция стимулирует выброс инсулина. Таким образом, недостаточная работа АТФ-зависимых калиевых каналов приводит к повышенной секреции инсулина [3]. ВГИ может быть обусловлен и другими нарушениями, так около 20% случаев ВГИ связывают с активирующими мутациями в генах *GCK* и *GLUD1*, участвующих в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы [3, 12]. Таким образом, нарушения функции АТФ-зависимых калиевых каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы (нарушение работы ферментов, таких как глюкокиназа, глутаматдегидрогеназа и 3-гидрокси-ацилКоА-дегидрогеназа), могут приводить к развитию гиперинсулинемической гипогликемии [6, 18]. Описаны мутации генов, при которых механизм реализации ВГИ остаётся неизвестен. При генетической диагностике возможно с высокой долей вероятности определить морфологическую форму ВГИ, однако надо использовать все необходимые диагностические возможности, так как при своевременной постановке молекулярно-генетического диагноза и визуализации очага при фокальной форме ВГИ возможно хирургическое лечение в виде селективной резекции фокуса, что приводит к полному выздоровлению [3, 6, 19].

Следует особо отметить, что основой развития фокальной формы ВГИ является не новообразование, а группа β -клеток с генетически детерминированной гиперсекрецией инсулина, которая не определяется ни лучевыми методами исследования, ни макроскопически [13].

Клиническая манифестация ВГИ, как правило наступает в неонатальный период, однако возможен и более поздний дебют, вплоть до 3-летнего возраста. Как правило, раннее начало заболевания приводит к более тяжёлым последствиям и тяжелее протекает [3–5]. Персистирующая гипогликемия приводит к быстрому развитию неврологических нарушений: судороги, потери сознания. В редких случаях отмечается мягкое течение заболевания, протекающее почти бессимптомно – с незначительной гиподинамией и сниженным аппетитом. После рождения для поддержания нормогликемии детям с ВГИ требуются крайне высокие дозы глюкозы, достигающие 20 мг/кг/мин при внутривенном введении [6, 20, 21]. В нашей серии наблюдений у 10 детей отмечена манифестация заболевания в неонатальном периоде, которая проявлялась судорогами и потерей сознания.

Диагностика ВГИ в первую очередь основана на определении уровня инсулина в плазме на фоне гипогликемии.

Диагностически значимым является уровень инсулина более 2,0 ед/л при уровне гипогликемии менее 2,4 ммоль/л у детей старше 1 года и менее 2,2 ммоль/л у детей до 1 года [5, 6, 20]. Кроме этого, диагноз ВГИ подтверждает гипокетотический характер гипогликемий (отсутствие кетоновых тел в моче, низкий уровень 3-гидроксибутирата в крови), выраженный гипергликемический ответ на введение глюкагона (повышение уровня глюкозы крови более чем на 1,7 ммоль/л), высокий или нормальный уровень С-пептида на фоне гипогликемии, потребность в высоких дозах глюкозы (> 8 мг/кг/мин), низкие уровни аминокислот (валина, лейцина) и нормальные концентрации контринсулярных гормонов (соматотропный гормон, кортизол, глюкагон) в крови [3, 12]. Истощение системы гормональной контррегуляции гипогликемии проявляется отсутствием подъема уровня кортизола и глюкагона в ответ на низкую концентрацию глюкозы, что объясняется истощением этих гормональных механизмов и их физиологической незрелостью [2, 6, 12].

Всем пациентам с диагнозом ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования по описанной выше панели генов [3, 6, 13].

В настоящее время единственным методом топической визуализации формы ВГИ является проведение ПЭТ/КТ 18F-ДОФА [13, 22–24]. Данная методика позволяет провести не только дифференциальную диагностику, но и определить локализацию очага гиперсекреции инсулина в ткани поджелудочной железы. В нашей серии наблюдений ПЭТ с 18F-ДОФА проведено у 6 пациентов. В остальных случаях исследование не было выполнено в связи с убедительными данными о наличии диффузной формы заболевания по ранее полученным результатам молекулярно-генетического анализа (гомозиготные мутации, компаундные гетерозиготные мутации и гетерозиготные мутации на материнской аллели в генах *ABCC8/KCNJ11*).

Наряду с появлением ПЭТ с 18F-ДОФА, а также развитием молекулярно-генетических методов исследования разрабатывались схемы медикаментозной инсулиностатической терапии, которые оказались эффективными у 30–40% больных [25, 26]. Одним из самых главных прогностических критериев в лечении и реабилитации детей с ВГИ является возраст постановки диагноза и начала терапии. Во всех наших наблюдениях диагноз ВГИ заподозрен на ранних этапах, что в большинстве случаев позволило избежать необратимых неврологических нарушений. Изначально проводилась попытка терапии препаратом первой линии – диазоксидом. Также некоторым пациентам с целью поддержания эугликемии вводился препарат второй линии – октреотид.

Показаниями к оперативному лечению детей с ВГИ в своей работе мы считали: 1) неэффективность медикаментозного лечения при диффузной форме ВГИ (отсутствие стойкой эугликемии на фоне терапии максимальными дозами препаратов первой и второй линии); 2) фокальную форму ВГИ (наличие гетерозиготной мутации на отцовской аллели в генах *ABCC8/KCNJ11* и/или наличие дискретного очага гиперфиксации 18F-ДОФА по результатам ПЭТ/КТ (см. рис. 4).

Субтотальная (95%) панкреатэктомия при персистирующей гипогликемии у новорождённых впервые была выполнена в США в 1950 г. [7, 27]. Однако положительный эффект от такого метода лечения наблюдался лишь у части пациентов с диффузной формой ВГИ. На данном этапе единственным способом улучшить результаты хирургического лечения ВГИ считалось увеличение объёма резекции, в связи с чем в мире стала применяться открытая «почти тотальная» (98%) панкреатэктомия [7]. Позже рядом авторов был разработан и подробно описан лапаро-

скопический вариант данной операции [7–11]. Единственным неоспоримым преимуществом традиционной открытой хирургии является мануальная пальпация ткани ПЖ, однако при лечении ВГИ это преимущество не очевидно [7, 9]. С другой стороны, выбор лапароскопического доступа позволяет снизить травматичность хирургического вмешательства и, следовательно, уменьшить послеоперационный болевой синдром, ускорить сроки начала энтерального питания, сократить длительность госпитализации и получить хороший косметический результат [9].

После лапароскопических вмешательств на ПЖ некоторые авторы указывают на частое возникновение в раннем послеоперационном периоде панкреатических свищей [9, 28]. В нашей серии наблюдений с подобным осложнением мы не встретились.

При наличии определенного опыта, после перенесенных ранее открытых операций возможно проведение повторных оперативных вмешательств на ПЖ лапароскопическим доступом. Так, нам удалось выполнить у 2-летнего ребёнка с рецидивом гипогликемии лапароскопическую резекцию головки и крючковидного отростка ПЖ через 1,5 года после открытой корпокаудальной резекции, объем которой является недостаточным у больных с диффузной формой ВГИ.

При лечении фокальных форм ВГИ объем резекции ПЖ зависит от локализации очага в ткани железы. Следует отметить, что в этих случаях удаление измененной ткани ПЖ приводит к полному выздоровлению пациентов. При локализации фокуса в хвосте или теле ПЖ принято выполнять дистальную или корпокаудальную резекцию ПЖ. По прогнозу и количеству осложнений фокальная форма ВГИ считается благоприятной, а само оперативное вмешательство является менее технически сложным, чем 98% резекция ПЖ [9]. В нашей серии наблюдений при локализации очага в теле железы у 2 детей была выполнена корпокаудальная резекция ПЖ.

При локализации очага в головке ПЖ резекцию последней следует дополнить наложением дистального панкреатоюноанастомоза, что позволяет сохранить значительный объем паренхимы железы, а вместе с этим поддерживать экзо- и эндокринную функцию ПЖ [7, 9]. Сложные анатомо-топографические взаимоотношения в этой области, а также необходимость в выполнении реконструктивной операции делает этот вариант хирургического вмешательства наиболее технически сложным. В мировой литературе имеются лишь единичные публикации о применении лапароскопического доступа при резекции головки ПЖ у детей [7–11].

Наиболее сложным техническим моментом при выполнении лапароскопической резекции головки ПЖ считают иссечение паренхимы железы в непосредственной близости от общего желчного протока. Ряд авторов считает, что при этом существует высокая вероятность повреждения холедоха. По мнению N. S. Adzick и соавт., случаи повреждения общего желчного протока при резекции головки ПЖ встречаются не часто [7]. С другой стороны, экономная резекция головки ПЖ может повлечь за собой рецидив гипогликемии и необходимость проведения повторного оперативного вмешательства [28].

В нашей серии наблюдений у одного 6-месячного ребёнка с фокальной формой ВГИ через 4 мес после лапароскопической резекции головки ПЖ развилась механическая желтуха. При магнитно-резонансной холангиографии был диагностирован протяженный стеноз дистального отдела холедоха и выявлены признаки билиарной гипертензии. По всей вероятности, возникновение стеноза холедоха было обусловлено интраоперационной электротравмой с последующим развитием ишемии стен-

ки общего желчного протока. С целью восстановления нормального оттока желчи ребёнку была выполнена релaparоскопия и наложен обходной холедосто-дуоденанастомоз. В послеоперационном периоде симптомы билиарной гипертензии у больного купировались. Этот факт еще раз свидетельствует о возможности применения лапароскопического доступа при хирургической коррекции осложнений отдаленного послеоперационного периода.

Выводы

1. В статье представлен первый российский опыт лапароскопических резекций ПЖ у детей с ВГИ. Объем резекции ПЖ определяется клинической формой (диффузная, фокальная) заболевания.

2. При фокальной форме ВГИ удаление очага гиперпродукции инсулина приводит к полному излечению, тогда как у пациентов с диффузной формой ВГИ после резекции ПЖ может наблюдаться персистенция гипогликемического синдрома.

3. Лапароскопические вмешательства могут также применяться для коррекции отдаленных осложнений даже после перенесенных ранее открытых операций на ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 2, 4, 5, 7–12, 14–21, 23–28 см. в References)

3. Меликян М. А., Карева М. А. *Врожденный гиперинсулинизм: Пособие для врачей*. М.: Практика; 2015.
6. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм. *Проблемы эндокринологии*. 2010; 56(6): 41-7.
13. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Пойда М.Д., Байров В.Г., Сухоцкая А.А., Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М., Митрофанова Л.Б., Christesen Н., Никитина И.Л. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма. *Проблемы эндокринологии*. 2019. 65 (5); С. 319-29.
22. Сухоцкая А.А., Байров В.Г., Никитина И.Л., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Амидонова С.А. Хирургическое лечение врожденного гиперинсулинизма: предварительный анализ. *Детская хирургия*. 2019; 23 (3): 124-7.

REFERENCES

1. Dunne M.J., Kane C., Shepherd R.M., et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med*. 1997; 336(10): 703-6.
2. Hussain K., Hindmarsh P., Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (9): 4342-7.
3. Melikyan M. A., Kareva M. A. *Congenital Hyperinsulinism: A Manual for Doctors [Problema endjkrinologii. Posobie dlya vrachey]*. Moscow: Praktika; 2015. (in Russian)
4. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2009; 67: 3: 245-4.
5. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 450-7.
6. Melikyan M.A. Congenital hyperinsulinism. *Problemy endokrinologii*. 2010; 56(6); 41-7. (in Russian)
7. Adzick N.S., De Leon D.D., States L.J., Lord K., Bhatti T.R., Becker S.A., Stanley C.A. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg*. 2019 Jan; 54(1): 27-32.
8. Fékété C. N., de Lonlay P., Jaubert F. et al. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg*. 2004; 39: 267-9.
9. Sidler M., Shah P., Ashworth M., De Coppi P. Laparoscopic resection of pancreatic neck lesion with Roux-en-Y pancreatico-jejunostomy. 2019; 40: 71–5.
10. Laje P., Stanley C.A., Palladino A.A., Becker S.A., Adzick N.S. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreatico-jejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012; 47(1): 130-5.

11. Redkar R., Karkera P.J., Krishnan J., Hathiramani V. Subtotal pancreatectomy for congenital hyperinsulinism: our experience and review of literature. *Indian J Surg.* 2013; 77(S3): 778-82.
12. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Hypoglycemia in Children, Pediatric. 5th Edition. *Endocrinology.* 2007; 1: 291-327.
13. Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Poyda M.D., Bairov V.G., Sukhotskaya A.A., Sokolov Yu.Yu., Efremenkov A.M., Mitrofanova L.B., Christesen H., Nikitina I.L. Clinical, genetic, and radionuclide characteristics of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Problemy endokrinologii.* 2019. 65 (5); 319-29.(inRussian)
14. Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 111.
15. Thomas P. M., Cote G. J., Wohilk N. et al. Mutations in the sulphonyl-urea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science.* 1995; 268: 426-9.
16. Thomas P. M., 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: 1809-12.
17. Nestorowicz A., Inagaki N., Gono T. et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes.* 1997; 46: 1743-8.
18. Glaser B., Thornton P. S., Otonkoski T., Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 79-86.
19. Ryan F., Devaney D., Joyce C. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 445-7.
20. Kapoor R.R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5(2): 101-12.
21. Palladino A.A., Bennett M.J., Stanley C.A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris).* 2009; 67(3): 245-54.
22. Sukhotskaya A.A., Bairov V.G., Nikitina I.L., Ryzhkova D.V., Mitrofanova L.B., Amidkhonova S.A. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: a preliminary analysis. *Detskaya khirurgiya.* 2019; 23 (3): 124-7.(in Russian)
23. Banerjee I., Salomon-Estebanez M., Shah P., Nicholson J., Cosgrove K.E., Dunne M.J. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2019; 36(1): 9-21.(in Russian)
24. Blomberg B.A., Moghbel M.C., Saboury B., Stanley C.A., Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: Systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging.* 2013;15(1): 97-105.
25. Salomon-Estebanez M., Flanagan S.E., Ellard S., et al. Conservatively treated Congenital Hyperinsulinism (CHI) due to K-ATP channel gene mutations: reducing severity over time. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 163.
26. Snider K.E., Becker S., Boyajian L. et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(2): 355-63.
27. Hamilton J.P., Baker L., Kaye R. et al: Subtotal pancreatectomy in the management of severe persistent idiopathic hypoglycemia in children. *Pediatrics.* 1967; 39: 49-58.
28. Barthlen W., Varol E., Empting S. et al. Surgery in focal congenital hyperinsulinism (CHI) - the "hyperinsulinism Germany international" experience in 30 children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016; 14(2): 129-37.