

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.379-008.64-053.37:612.6.05

## ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ: СЛУЧАЙ НЕЗИДИОБЛАСТОЗА У РЕБЕНКА

Н. В. Холупко, М. П. Каплиева

Гомельский государственный медицинский университет

Статья посвящена гипогликемиям, обусловленным органическим гиперинсулинизмом, одним из редких и тяжелых проявлений которого является незидиобластоз. Подробно описаны современные методы диагностики и лечения органического гиперинсулинизма. Приведен интересный случай клинического наблюдения ребенка из города Гомеля, у которого был диагностирован органический гиперинсулинизм, обусловленный незидиобластозом. Спустя пять лет после субтотальной резекции поджелудочной железы у ребенка проявился сахарный диабет.

**Ключевые слова:** гипогликемия, органический гиперинсулинизм, незидиобластоз, инсулин, С-пептид.

## ORGANIC HYPERINSULINISM: INCIDENCE OF INBORN NESIDIOBLASTOSIS

N. V. Kholupko, M. P. Kapliyeva

Gomel State Medical University

The article is devoted to hypoglycemia caused organic hyperinsulinism one of the rarest and severe form is nesidioblastosis. The authors have written modern methods of diagnostic and treatment of hyperinsulinism. There is very interesting case of clinical observation of hyperinsulinism caused nesidioblastosis at the child from Gomel in the article. That child became diabetic five years later after the operation of subtotal resection of pancreas.

**Key words:** hypoglycemia, organic hyperinsulinism, nesidioblastosis, insulin, C-peptide.

**Введение**

Состояние гипогликемии определено 3-м международным симпозиумом по гипогликемии (1997) как снижение уровня глюкозы в плазме крови ниже 2,8 ммоль/л, а у новорожденных — ниже 2,2 ммоль/л [1].

Гипогликемия является одной из наиболее частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Чаще всего у новорожденных детей в первые двое суток жизни развивается транзиторная гипогликемия. Если гипогликемия сохраняется после 72 часов жизни, рецидивирует после правильно проводимого лечения, проводят обследование для выяснения причины персистирующей гипогликемии.

**Этиология гипогликемии**

Причинами транзиторных гипогликемий могут быть задержка внутриутробного развития, любая тяжелая перинатальная патология, в том числе перинатальные поражения ЦНС, тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, недоношенность, полицитемия. Транзиторные гипогликемии могут развиваться у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, и у детей, матери которых перед родами получали глюкокортикоиды, салицилаты и противодиабетические препараты [2]. К развитию стойкой гипогликемии у детей могут приводить дефицит контринсулярных гормонов, дефицит глюкозы и ее источников, гликогенозы, дефицит карнитина, нарушения глюконеогенеза, голодание, употребле-

ние алкоголя и лекарственных веществ и органический гиперинсулинизм [3].

Органический гиперинсулинизм — это состояние, связанное с патологией инсулярного аппарата; встречается в 1,5–4 случаях на 1 млн. населения. Наиболее частыми причинами органического гиперинсулинизма является инсулинома — опухоль  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество инсулина и его безопухолевыми формы — микроаденоматоз, незидиобластоз и гипертрофия  $\beta$ -клеток островков Лангерганса. Эти изменения могут сочетаться или быть независимыми друг от друга [4].

Доброкачественную аденому островков Лангерганса впервые обнаружил в 1902 г. во время вскрытия Николлс. В 1904 г. Л. В. Соболев описал «струму островков Лангерганса». В 1924 г. Гаррис и отечественный хирург В. А. Оппель независимо друг от друга описали симптомокомплекс гиперинсулинизма. В этом же году Г. Ф. Ланг наблюдал множественный аденоматоз панкреатических островков. В России успешная операция удаления инсулиномы была выполнена в 1949 году А. Д. Очкиным, а в 1950 г. — О. В. Николаевым [5].

Незидиобластоз — генетически обусловленное заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования (обнаружены мутации в локусе 11p15), характеризующееся метаплазией клеток эпителия протоков поджелудочной железы, гиперсекретирующих инсулин. Термин незидиобластоз введен Laidlaw в 1938 г. Незидиобластоз яв-

ляется основной причиной органического гиперинсулинизма у детей первого года жизни и встречается в 70 % случаев, лишь 30 % обусловлены инсулиномой. Клинически и патогенетически инсулинома и незидиобластоз схожи, различия выявляются при гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы [6].

#### **Клинико-патогенетическая характеристика гипогликемии у детей**

В основе патогенеза гипогликемии лежит недостаточное поступление в клетки головного мозга глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом для ЦНС. Это приводит к развитию гипоксии с прогрессирующим нарушением метаболизма. В первую очередь от гипогликемии страдают кора головного мозга, гипоталамус, мозжечок, а позднее нарушаются функции продолговатого мозга. Вследствие энергетического голодания дифференцированных отделов мозга возникают раздражительность, сонливость, апатия, неадекватность речи и поступков. При повреждении более древних отделов мозга развиваются тонико-клонические судороги, гиперкинезы, анизокория, нарушаются функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы с полной потерей сознания и развитием комы. Снижение гликемии приводит к повышению содержания в крови катехоламинов (адреналина и норадреналина). При этом возникают чувство голода, тревожное состояние, внутренняя дрожь, слабость, потливость, тахикардия, тремор, тошнота и рвота [3, 7].

В периоде новорожденности первыми проявляются глазные симптомы (плавающие движения глазных яблок, нистагм, нарушение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса). Отмечают неэмоциональный слабый крик, бедность движений, срыгивания, вялое сосание, приступы цианоза, тахикардии и тахипноэ, тремор, бледность, потливость, снижение мышечного тонуса или выраженную мышечную гипотонию, приступы апноэ, склонность к гипотермии, фасцикуляции и судороги. Эти симптомы являются неспецифическими, они могут встречаться при других заболеваниях — сепсисе, кровоизлиянии в желудочки мозга, врожденных пороках сердца [2, 8].

Характерным признаком гиперинсулинемии является макросомия. У 80 % детей с неонатальной гипогликемией отсутствуют какие-либо проявления или имеется малосимптомная клиника. Объясняется это тем, что мозг новорожденного активно утилизирует кетоновые тела, за счет которых он может черпать до 15-30 % энергетических потребностей [8].

У детей старшего возраста и подростков клиника гипогликемии проявляется двумя группами симптомов. Первую группу составляют проявления нейрогликопении: оглушенность, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания, дизартрия, головная боль, судороги, по-

теря сознания, кома. Поведение подростков бывает бессознательным и напоминает алкогольное или наркотическое опьянение (дурашливость, агрессивность, кривляние, сквернословие). Во вторую группу выделяют нейро-вегетативные симптомы, обусловленные выбросом ацетилхолина и адреналина: раздражительность, беспокойство, чувство голода, потливость, тахикардия, тремор, боли в области сердца, тошнота и рвота. Приступы голода приводят к переяданию углеводов и, как следствие, к прибавке массы тела и ожирению [9].

Гипогликемия может проявляться в любом возрасте эпизодическими кризами разной степени тяжести, которые обычно возникают после длительного голодания, часто в утренние часы и после физической нагрузки. Легкая гипогликемия у детей может распознаваться только при лабораторном исследовании [3].

Для гипогликемии патогномичной является триада симптомов [4], впервые описанная А. Е. Whipple (1938):

- 1) возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки;
- 2) снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 2,2 ммоль/л у новорожденных и 2,8 ммоль/л у детей и взрослых;
- 3) купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

#### **Лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз органического гиперинсулинизма**

Для установления диагноза органического гиперинсулинизма используются лабораторные тесты и фармакологические пробы, а также инструментальные методы исследования [1, 4, 8]. Из лабораторных методов исследования используются: определение тощачковой и суточной гликемии, а также инсулина, проинсулина и С-пептида. В сыворотке крови определение глюкозы натощак проводится не менее трех дней подряд, а также определяется гликемия после 8-часового голодания для детей до 3 лет и 18-часового для детей старше 3 лет. Чувствительность пробы с голоданием составляет 100 %.

Иммунореактивный инсулин (ИРИ) и С-пептид определяются радиоиммунным и иммуноферментным методом. Базальный уровень ИРИ может быть повышенным, но иногда — нормальным. В таких случаях более надежным является определение проинсулина и С-пептида, а также определение индекса **инсулин (мкЕд/мл)/глюкоза (мг%)**, который в норме не превышает 0,3, а при гиперинсулинизме выше 1,0. Информативным для диагностики гиперинсулинизма считается определение индекса Тюрнера, который вычисляется по формуле: **инсулин плазмы (мкЕд/мл) × 100 (глюкоза плазмы (мг%) – 30)**. В норме индекс меньше 30, а у больных с гиперинсулинизмом — выше 150.

Для индукции гипогликемии используются также фармакологические пробы: с введением толбутамида (1 г внутривенно), лейцина (200 мг на кг массы тела перорально или внутривенно), глюкагона (1 мг внутривенно) и инсулина (0,1 ЕД/кг внутривенно в течение часа). Все пробы проводятся утром натощак с определением С-пептида, ИРИ и гликемии с помощью биохимического анализатора.

Диагностическое значение имеет также определение уровня  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты ( $\beta$ -ГОМК) в пробе с голоданием [4]. При органическом гиперинсулинизме концентрация  $\beta$ -ГОМК в конце пробы с голоданием обычно ниже 2,7 ммоль/л, а при других гипогликемиях, этот показатель значительно выше. Эта разница в концентрациях связана с антикетогенным влиянием инсулина. Кроме определения  $\beta$ -ГОМК можно использовать определение кетонурии. У больных с инсулиномой через 12 и более часов голодания кетоны в моче будут отсутствовать.

В целях топической диагностики гормонально-активных опухолей поджелудочной железы используются следующие методы: ангиография, катетеризация портальной системы, ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) поджелудочной железы.

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее простым и доступным методом, позволяющим визуализировать опухоли крупных размеров, диаметр которых превышает 2 см. Точность ультразвуковой диагностики в большей степени зависит от опыта специалиста, проводящего исследование. Чувствительность метода составляет 12,5–43 %. Столь значительные колебания зависят от локализации, размеров и морфологической структуры опухоли, а также выраженности подкожно-жировой клетчатки у пациента [2].

Эндоскопическое УЗИ выполняется с помощью высокочастотного датчика, находящегося внутри вводимого в желудок эндоскопа. Этот метод позволяет визуализировать опухоли в головке и теле поджелудочной железы, которые прилегают к стенке желудка или 12-перстной кишки. Чувствительность метода достигает 96 % [4, 8].

КТ позволяет определить плотность, структуру поджелудочной железы, забрюшинного пространства и надежнее выявляет новообразования, расположенные в толще железы. Исследование с высокой точностью позволяет определить расположение и размеры опухоли, а также такие особенности ее строения, как кальциноз, фиброз, кистозная дегенерация. КТ особенно эффективна, когда необходимо исключить наличие метастазов в органах брюшной полости или прорастание опухоли в стенки кровеносных сосудов и нервов. Чувствительность метода составляет от 50 до 63 %.

Магнитно-резонансная томография в диагностике органического гиперинсулинизма не

нашла широкого применения. Из достоинств метода следует отметить то, что данное исследование менее опасно и имеет большую чувствительность при выявлении метастазов в печени по сравнению с УЗИ и КТ. По имеющимся данным, чувствительность метода не превышает 40% [2, 8].

Селективная артериальная ангиография является сложным инвазивным методом и используется при недостаточной эффективности УЗИ и КТ. При исследовании проводится селективное введение контрастного вещества в ветви артерий чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а также чрескожный чреспеченочный забор крови из ветвей воротной вены для определения в ней уровня ИРИ и других гормонов поджелудочной железы. Чувствительность метода составляет 84–86 %.

Для топической диагностики используется селективный артериальный стимулирующий тест [6, 8, 10]. В ходе исследования один катетер через бедренную вену вводится в правую печеночную вену, а второй — селективно в различные ветви артерии, кровоснабжающей поджелудочную железу, при этом селективной катетеризации всей портальной системы проводить не нужно. После внутриартериального введения малых доз кальция (0,01 мг/кг) — специфического стимулятора функции  $\beta$ -клеток — проводится забор проб крови (5 мл) из печеночной вены с интервалом в 1–2 мин для определения в ней уровня ИРИ. Двукратное и более увеличение уровня гормона в крови, оттекающей из печеночной вены, подтверждает наличие опухоли в том участке поджелудочной железы, который кровоснабжается ветвью панкреатической артерии, через которую вводился стимулятор секреции. Для проведения исследования за 5 дней до него отменяются препараты, используемые для лечения гиперинсулинизма.

Перечисленные методы исследования позволяют диагностировать органический гиперинсулинизм, но только морфологическое исследование, проведенное интраоперационно, позволяет установить диагноз незидиобластома [10].

#### **Современные подходы к лечению органического гиперинсулинизма**

Лечение гипогликемии начинают с инфузии глюкозы со скоростью 6–8 мг/кг/мин (максимальный объем инфузионного раствора 80 мл/кг в сутки). Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует, несмотря на увеличение скорости инфузии глюкозы до 12–16 мг/кг/мин, то ее наиболее вероятные причины — гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения синтеза гликогена. В таких случаях для устранения гипогликемии может потребоваться инфузия глюкозы со скоростью 20–25 мг/кг/мин.

Для дальнейшего лечения при стойкой или рецидивирующей гипогликемии используется гидрокортизон в дозе 5 мг/кг в сутки внутримышечно или преднизолон 1–2 мг/кг в сутки внутрь или diazoxid 10–25 мг/кг в сутки внутрь в 3 приема [4, 8]. Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на внутривенное введение глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин на фоне лечения глюкокортикоидами и diazoxidом, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80–95 % ткани поджелудочной железы) [10].

После операции у 5–8 % пациентов возникает сахарный диабет. Ранний диабет через 1 год после операции развивается из-за дегенерации оставшихся  $\beta$ -клеток вследствие послеоперационного панкреатита. Поздний сахарный диабет возникает вследствие повышения потребности в инсулине на фоне роста и увеличения массы тела ребенка [8, 10].

#### **Клинический случай незидиобластога у ребенка**

Ребенок от 8-й беременности родился 22.10.2002. Беременность протекала без особенностей. Оперативное родоразрешение на 38-й неделе беременности, крупный плод (масса тела при рождении 4500 г, длина 56 см). Оценка по шкале Апгар — 4/8 баллов, признаки макросомии.

В первые часы жизни в роддоме у ребенка появились судороги, при определении гликемии выявлено ее снижение до 1,4 ммоль/л. Проведено вливание 10 % раствора глюкозы до нормализации уровня гликемии. Через 1 час после прекращения инфузии появился выраженный цианоз, судороги. Динамический контроль уровня гликемии позволил выявить стойкую гипогликемию в капиллярной и венозной крови. Клинически гипогликемия проявлялась повышенным аппетитом, вялостью, тахикардией, генерализованными эпилептиформными судорогами. При поддержании нормогликемии самочувствие ребенка было удовлетворительным. Гипогликемические приступы купировались пероральным или внутривенным введением 20 %-ной глюкозы в дозе 0,6–0,8 г/кг/час. Уровень гликемии колебался в пределах 0,4–5,4 ммоль/л. Учитывая наличие стойкой гипогликемии, было назначено определение ИРИ и С-пептида. В результатах анализов было выявлено значительное повышение уровня С-пептида — 2770,99 пмоль/л (норма 160–1110) и уровня ИРИ — 170 мU/l (норма 4–40). При УЗИ брюшной полости было выявлено повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы и почек, диффузные изменения печени. При проведении КТ органов брюшной полости были выявлены следующие изменения: печень увеличена, паренхима ее однородная, плотная, желчный пузырь без особенно-

стей, поджелудочная железа четко не определяется на фоне растянутого кишечника, правый надпочечник линейной формы, левый — в виде перевернутой V.

На основании этих данных был установлен диагноз: «Органический гиперинсулинизм» и начато лечение дексаметазоном — 0,4 мг/кг в сутки, затем соликортефом в дозе 30 мг в сутки. На фоне лечения уровень гликемии в течение суток колебался в пределах 2,4–3,9 ммоль/л, увеличение дозы соликортефа до 60 мг в сутки не привело к изменению колебаний гликемии. Проводилось 8-разовое искусственное вскармливание молочной смесью «Алеся» с добавлением 5 мл сахарного сиропа.

В возрасте 2 месяцев ребенок переведен для продолжения лечения в 3-ю детскую клиническую больницу г. Минска с диагнозом: «Гиперинсулинизм. Перинатальная энцефалопатия тяжелой степени. ЗПМР. Хроническое расстройство питания с избытком массы тела (12 %)». Там был назначен diazoxid в дозе 37,5 мг в сутки в три приема и преднизолон — 2,5 мг в сутки. Гликемия колебалась в пределах от 2,0 до 6,3 ммоль/л в течение суток. В дальнейшем ребенок получал частое дробное кормление (каждые 2,5 часа), diazoxid (до 5 мг/кг/сут) и преднизолон (12,5 мг в сутки). На фоне лечения отмечались частые эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся судорогами. Ребенок продолжал набирать массу тела, оставался вялым, сонливым, малоподвижным, значительно отставал в нервно-психическом развитии. На фоне приема diazоксида развивался выраженный гипертрихоз.

Для дальнейшего лечения, по предварительной договоренности, ребенок в возрасте 9 месяцев был доставлен в клинику города Гамбурга, Германия.

При поступлении состояние ребенка было средней тяжести. В соматическом статусе — макросомия, гипертрихоз, зев чистый, в легких хрипов нет, тоны сердца звучные, сердечная деятельность ритмичная. Живот мягкий, подкожно-жировой слой выраженный, печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено. В неврологическом статусе — взгляд фиксирует на игрушке, следит за ней, адекватная реакция на речь, улыбка, правильная координация рука-рука, рука-рука-рот и нога-нога, менингеальные симптомы отсутствуют, мышечный тонус нормальный. Половые органы мужские, яички в мошонке. Отмечается задержка моторного развития на 3–4 месяца, умственного на 1–2 месяца. Вес — 14,2 кг, рост — 75 см (отмечается избыток массы тела на фоне средневозрастного показателя роста), окружность головы 49 см.

В клинике было проведено определение ИРИ и С-пептида на фоне лечения diazокси-

дом: ИРИ — 3,9 mU/l (норма 2–22), С-пептид — 1,8 µg/l (норма 1,0–3,0). На фоне проводимого лечения у ребенка по-прежнему отмечалось снижение гликемии до 2,2 ммоль/л 3–4 раза в течение суток. В дальнейшем была проведена коррекция лечения — к прежней дозе диазоксиды был добавлен октреотид в дозе 20 мг/кг в 5 введений, проводилось добавление к пище кукурузного крахмала. В результате проведенной коррекции терапии нормализовался уровень дневной гликемии, но в ночное время регистрировались гипогликемии до 2,7 ммоль/л. Через 1 месяц после начала лечения октреотидом было проведено повторное исследование уровня ИРИ — его концентрация в крови составила 7,8 mU/l (норма 6–27).

Учитывая отсутствие стойкого положительного результата лечения и сохраняющиеся гипогликемии, ребенок был переведен в университетскую клинику г. Магдебург, Германия для оперативного лечения. В августе 2003 г ребенку был проведен селективный артериальный стимулирующий тест с кальцием, который выявил патологически избыточное выделение инсулина головкой поджелудочной железы.

После проведения теста были определены показания к субтотальной резекции поджелудочной железы, которая была выполнена 21.08.2003 (удалено 98 % поджелудочной железы). Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Однако несколько раз отмечался уровень гликемии ниже 3 ммоль/л. При проведении гистологического исследования выявлена диффузная гиперплазия клеток поджелудочной железы и установлен диагноз — незидиобластоз.

В послеоперационном периоде проводились контрольные измерения уровня гликемии, ИРИ и С-пептида. Ребенку было рекомендовано 5-разовое питание, обогащенное медленноусвояемыми углеводами. С возраста 10 месяцев ребенок находился на домашнем режиме под амбулаторным наблюдением детского эндокринолога. Контроль гликемии осуществлялся глюкометром. Тяжелых гипогликемий и нарушений пищеварения не наблюдалось.

В 2008 г. в возрасте 5,5 лет ребенок был госпитализирован в эндокринологическое отделение ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». По результатам суточного мониторинга гликемии (CGMS) ему был выставлен диагноз: «Сахарный диабет, специфический тип. Состояние после субтотальной резекции поджелудочной железы по поводу незидиобластоза (2003 г.)».

В настоящее время в возрасте 6,5 лет у пациента отмечается повышение гликемии в течение суток до 17–21 ммоль/л, гипогликемических

реакций не отмечается. Масса тела 29 кг, рост 125 см. Психомоторное развитие соответствует возрасту. В течение последнего времени появились жалобы диспептического характера — тошнота, рвота, нарушения стула со склонностью к поносам, появление непереваренных остатков пищи в кале.

Было проведено суточное мониторирование гликемии с помощью системы CGMS с 07.01.2009 по 9.01.2009: среднее значение гликемии составило 7,9 ммоль/л, минимальное — 2,2 ммоль/л, максимальное — 17,3 ммоль/л. При детальном анализе уровня гликемии отмечены выраженные подъемы уровня гликемии в течение 3–4 часов после основных приемов пищи. Имелись подъемы гликемии в ночное время до 11,1 ммоль/л.

В питании рекомендовано частое 7–8 — разовое питание небольшими порциями, с исключением легкоусвояемых углеводов, под контролем уровня гликемии с помощью глюкометра, а также лечение и наблюдение у детского гастроэнтеролога. Планируется инсулинотерапия.

Приведенный клинический случай демонстрирует возможности современной медицины для сохранения жизни ребенка даже с такой редкой и тяжелой патологией как незидиобластоз. Безусловно, выхаживание ребенка потребовало профессионализма и оптимизма врачей-педиатров, эндокринологов и хирургов. Но более всего порадовала психологическая атмосфера в семье, где ребенок полностью эмоционально сохранен и интеллектуально развит, воспитан и социально адаптирован, несмотря на перенесенные в грудном возрасте многочисленные гипогликемические состояния.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999.
2. Журтова, И. Б. Клинико-диагностические особенности различных форм гиперинсулинизма у детей и подростков / И. Б. Журтова, И. Э. Волков, А. Г. Румянцев // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 119–124.
3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. проф. Н. П. Шабалова. — М.: Мед-пресс-информ, 2003.
4. Майстренко, Н. А. Органический гиперинсулинизм / Н. А. Майстренко. — СПб.: ЭЛБИ, 2004.
5. Потемкин, В. В. Эндокринология / В. В. Потемкин. — М.: Медицина, 1999. — С. 458–470.
6. Milner, R. D. Nesidioblastosis unraveled / R. D. Milner // Archives of disease in childhood. — 1996. — Vol. 74. — P. 369–372.
7. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. проф. Е. А. Холодовой. — Мн., 1998.
8. Practical management of hyperinsulinism in infancy / A. Aynsley-Green [et al.] // Archives of disease in childhood. — 2000. — Vol. 82. — P. 98–107.
9. Строев, Ю. И. Эндокринология подростков / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 2004.
10. Clinical features of 52 neonatales with hyperinsulinism / P. De Lonlay-Debeney // The New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 340. — P. 1169–1175.