

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-100-103>

Случай из практики: особенности диагностики аутоиммунного инсулинового синдрома

Зыкова Н. А., Игнашина Е. В., Ли Е. Д., Кугрышев В. В.

Многопрофильный Медицинский Центр Банка России, 117593, Москва, Севастопольский проспект, 66

Для цитирования: Зыкова Н. А., Игнашина Е. В., Ли Е. Д., Кугрышев В. В. Случай из практики: особенности диагностики аутоиммунного инсулинового синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;195(11): 100–103. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-100-103

✉ Для переписки:

Игнашина Елена Викторовна
26-may@mail.ru

Зыкова Наталья Александровна, врач высшей категории, эндокринолог

Игнашина Елена Викторовна, к.м.н., врач высшей категории, эндокринолог

Ли Елена Дениновна, д.м.н, врач высшей категории, терапевт

Кугрышев В. В., врач-гастроэнтеролог

Резюме

Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) (АИС) – редкое заболевание, характеризующееся эпизодами гипогликемии, возникающими на фоне высоких титров антител к инсулину. АИС – иммунно – опосредованная гипогликемия, которая реализуется после воздействия триггерных факторов, таких как лекарственные препараты или некоторые вирусы, на организмы с определенным генотипом. Диагностика АИС требует исключения других форм гиперинсулиновой гипергликемии. В статье представлен случай диагностики болезни Хирата у пациентки, поступившей в отделение терапии ММЦ ЦБ.

Цель: Определение особенностей диагностики аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата)

Материалы и методы: в статье представлен клинический случай диагностики Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата), проведена диагностическая значимость лабораторных тестов. Статья предназначена для врачей общей практики, эндокринологов, гастроэнтерологов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанной с публикацией настоящей статьи. Согласие пациентки на публикацию материала получено.

Ключевые слова: Болезнь Хирата, аутоиммунный инсулиновый синдром, клиническая диагностика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-195-11-100-103>



A practical case: features of the autoimmune insulin syndrome diagnosis

N. A. Zykova, E. V. Ignashina, E. D. Li, V. V. Kugryshev

Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, 66, Sevastopolsky prospect, 117593, Moscow, Russia

For citation: Zykova N. A., Ignashina E. V., Li E. D., Kugryshev V. V. A practical case: features of the autoimmune insulin syndrome diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;195(11): 100–103. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-195-11-100-103

Nataliya A. Zykova, Higher category of endocrinology

Elena V. Ignashina, Cand. Sc. (medicine), Higher category of endocrinology

Elena D. Li, D. Sc. (medicine), Higher category of therapy

V. V. Kugryshev, endocrinologist

✉ *Corresponding author:*

Elena V. Ignashina

26-may@mail.ru

Summary

Autoimmune Insulin syndrome (AIS), also named Hirata disease, is a rare condition characterized by hypoglycemic episodes due to the presence of high titers of insulin autoantibodies (IAA). AIS is a form of immune-mediated hypoglycemia, which develops when a triggering factor (medication or a viral infection) acts on an underlying predisposing genetic background. The diagnosis of IAS is challenging, requiring a careful workup aimed at excluding other causes of hyperinsulinemic hypoglycemia. The article presents a case of Hirata disease diagnosing of a patient of the therapy department of the Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia.

Purpose: Determining of the features of the diagnosis of Autoimmune Insulin syndrome (Hirata disease)

Materials and methods: the article presents a clinical case of the diagnosis of Autoimmune insulin syndrome (Hirata disease), focuses on the diagnostic significance of laboratory tests. The article is intended for general practitioners, endocrinologists, gastroenterologists.

Conflict of interest: The authors declare no obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article. The patient gives her consent to the publication of the material.

Keywords: Hirata disease, autoimmune Insulin syndrome, diagnostics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Аутоиммунный инсулиновый синдром (АИС, болезнь Хирата) – редкое заболевание, которое характеризуется сочетанием повторяющихся гипогликемических состояний (клинически проявляющихся и лабораторно подтвержденных), выраженной гиперинсулинемией, высоким титром антител к инсулину при отсутствии в анамнезе экзогенного введения инсулина [1,4]. Впервые Y. Hirata описал данное заболевание в 1970 году [4]. Распространенность ИАС в общей популяции оценивается в 0,017 случаев на 100 тыс. населения. Но в связи с диагностическими трудностями и наличием легкой формы болезни количество пациентов может быть и больше. Около 90% заболевших зарегистрировано в Японии, в РФ болезнь Хирата диагностирована у 6 человек [1]. Пик

заболеваемости приходится на вторую половину жизни, АИС с одинаковой частотой встречается у мужчин и у женщин. В подобающем большинстве случаев является транзиторным процессом, примерно в 80% случаях в течение года наступает спонтанная ремиссия [1,2,6].

Клиническими проявлениями АИС приступы гипогликемий. Гипогликемия может быть тощаковой (спонтанной) или постпрандиальной (реактивной). Типичным считается реактивный характер гипогликемии – через 3–5 часов после приема пищи, особенно богатой углеводами. Развитие такой гипогликемии удается объективизировать после проведения глюкозотолерантного теста (ОГТТ). При АИС ОГТТ имеет диабетическую кривую с выраженной гипогликемией через 3–5 часов [1,2,3].

Результаты исследования

Пациентка А., 1967 года рождения поступила в отделение терапии ММЦ ЦБ с жалобами на частые приступы внутренней дрожи, потливости, сердцебиения, дурноты, предобморочные состояния, чувство голода, прибавку массы тела на 3 кг за 1 месяц. Вышеуказанные жалобы появились около 2-х месяцев назад после приема препаратов альфа-липоевой кислоты по поводу постравматической полинейропатии. Приступы купировались приемом сладкой пищи. При эпизодическом самоконтроле гликемия составляла 3,0–3,2 ммоль/л. При поступлении диагноз был сформулирован как синдром гипогликемии неясного генеза.

Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез: генерализованная крапивница на антибиотики пенициллиновой группы, сульфаниамиды, иммуноглобулин. Сопутствующая патология: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе ремиссии. Синдром «пустого» турецкого седла, гиперпролактинемия в анамнезе. Дорсопатия, дегенеративные изменения шейного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, протрузии дисков L5/S1.

При осмотре: пациентка нормального питания. ИМТ 24. Кожа и слизистые обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 70 в минуту. АД 100/60 мм рт.ст. Язык влажный, без налета. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание безболезненное. Щитовидная железа эластичная, безболезненная, 0 ст (ВОЗ).

Проведен ряд инструментальных исследований. При **УЗИ органов брюшной полости** выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, кисты почек, правосторонний нефроптоз. **КТ органов брюшной полости:** поджелудочная железа расположена обычно, компактного строения, с ровными четкими контурами. Вирсунгов проток не визуализируется, парапанкреатическая клетчатка не уплотнена. Печень размерами 214 × 122 × 146 мм, плотность около +70 ед Н. При ЭГДС признаки очаговых гиперпластических оболочек пищевода, атрофического гастрита. Незначительная рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. **КТ органов малого таза:** варикозно расширенные вены малого таза. **КТ органов грудной клетки:** «свежих» очгово-инфильтративных изменений в легких не выявлено. Умеренный двусторонний плевроапикальный фиброз. **МРТ головного мозга** выявила признаки формирующего «пустого» турецкого седла, единичные мелкие сосудистые очаги в субкортикальных отделах левой лобной доли. При **электрокардиографии** зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца.

Лабораторные показатели: при ежедневном определении гликемического профиля (глюкометр One Touch Select) показатели глюкозы находились в пределах от 3,2 до 4,7 ммоль/л. В биохимическом

анализе крови, коагулограмме, гемограмме отклонений от нормальных значений не выявлено. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) – 4,9%.

Выявлено значительное повышение уровня инсулина крови: натощак – 561,0 мкМЕ/мл (2,3–26,4); через 2 часа после приема пищи – 1368,9 мкМЕ/мл; С-пептида: натощак – 6,88 нг/мл (1,10–4,40); через 2 часа после приема пищи – 11,0 нг/мл; антител к инсулину (IAA) IgG > 100 МЕ/мл (менее 10).

Проводилась оценка гормонального фона: уровень АКТГ – 22,2 пг/мл (7,2–63,3), кортизола крови натощак – 518,4 нмоль/л (118,0–618,0), пролактин – 585,4 нмоль/л (102–796).

С 06.10 по 09.10 проведена **72-х часовая проба с голоданием**. Получен формально отрицательный результат. Самое низкое значение глюкозы крови составило 2,9 ммоль/л, клинически проявлялось гипогликемическим синдромом, самостоятельно купировалось. После завершения пробы через 3 часа после приема пищи зарегистрирована гипергликемия 21–24 ммоль/л с последующим постепенным снижением без применения сахароснижающих препаратов.

14.10 проведен **продолжительный глюкозотолерантный тест**. Глюкоза крови натощак – 4,0 ммоль/л, С-пептид – 5,47 нг/мл, инсулин – 550 мкМЕ/мл. Принято 75 грамм глюкозы. Через 2 часа появилась слабость, выраженная сухость во рту, глюкоза крови – 15,8 ммоль/л. Через 4,5 часа резкое ухудшение самочувствия: тремор конечностей, выраженная потливость, бледность кожи, сердцебиение, чувство внутренней дрожи, головная боль. Глюкоза крови 2,8 ммоль/л, С-пептид – 10,1 нг/мл, инсулин – 2083,1 мкМЕ/мл.

За время нахождения в стационаре пациентка была проконсультирована невропатологом, психиатром, диетологом.

В результате проведенных исследований опухолевые образования в грудной и брюшной полостях, забрюшинном пространстве, малом тазу, головном мозге не выявлены. Эндокринные заболевания, протекающие со снижением уровня глюкозы крови исключены. **Диагноз: E16.1 Аутоиммунный синдром гипогликемии. Болезни Хирата, спровоцированная приемом альфа-липоевой кислоты**, установлен на основании клинической картины (триада Уиппла) и лабораторных данных (многократное повышение уровня антител к инсулину, повышение уровня инсулина и С-пептида в крови, снижение глюкозы в крови менее 2,9 ммоль/л).

Лечение включало в себя дробное питание небольшими порциями с ограничением в рационе рафинированных углеводов. Рекомендовано избегать применение лекарственных препаратов, содержащих в своем составе сульфгидрильную группу (тиамазол, метимизол, пеницилламин, глутатион), а также пропранолол, тиактоцид, амлодипин, клопидогрел, каптоприл, алкоголь в связи с вероятностью рецидива гипогликемического состояния. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, пациентке, поступившей в стационар с синдромом гипогликемии на осно-

вании проведенных исследований был выявлен некетогенный характер снижения гликемии. Предшествующего введения сахароснижающих препаратов не было, уровень инсулина, С-пептида крови (базальный и стимулированный) оказался повышенным, в связи с чем уровень бета-оксибутирата не был исследован. Проведена 72-часовая проба с голоданием, которая не позволила сформулировать диагноз. По результатам проведенных инструментальных обследований были исключены опухолевые образования и заболевания желудочно-кишечного тракта. Эндокринопатий, протекающих со снижением глюкозы крови, у пациентки нет. В связи с повышенным уровнем инсулина в крови (550 мкМЕ\мл (2,3–26,4)) и антител к инсулину (IAA\IgG > 100 МЕ\мл (референс <10)) был заподозрен диагноз АИС, для подтверждения которого был проведен пролонгированный глюкозо-толерантный тест с 75 граммами глюкозы. Через 4 часа после начала исследования у пациентки развилась резкая слабость, потливость, сердцебиение, головокружение, потемнение в глазах, резкое чувство голода. Гликемия (плазма крови) – 2,8 ммоль\л, инсулин – 2083,

1 мкМЕ\мл (2,3–26,4). Гипогликемия купирована приемом 2ХЕ.

Несмотря на впечатление врачей об АИС как о крайне редко встречаемом заболевании, все же необходимо его учитывать при проведении дифференциальной диагностики при синдроме гипогликемии. Как известно, гипогликемия может быть вызвана приемом лекарственных препаратов и алкоголя, встречаться при дефиците некоторых гормонов, тяжелых соматических заболеваниях, опухолевых процессах, гиперинсулинизме, носить артериальный характер [2, 6, 4]. Помимо развития сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных нарушений, психосоматической симптоматики, в ряде случаев гипогликемия может явиться причиной жизнеугрожающего нарушения функции головного мозга. Пациентов с АИС необходимо тщательно наблюдать как во время лечения, так и во время ремиссии. В связи со стертой клинической картиной при легком течении заболевания не все случаи АИС учтены, и распространенность его в популяции может быть больше. Необходимы клинические исследования, направленные на изучение различных подходов к лечению.

Литература | References

1. Cappellani D., Macchia E., Falorni A., Marchetti P. Insulin Autoimmune Syndrome (Hirata Disease): A Comprehensive Review Fifty Years After Its First Description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Apr;1(13):963–978. doi: 10.2147/DMSO.S219438. PMID: 32308449; PMCID: PMC7136665.
2. Censi S., Mian C., Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018 Sep;6(17):335. doi: 10.21037/atm.2018.07.32. PMID: 30306074; PMCID: PMC6174196. 6(17): 335.
3. Hirata Y., Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994 Oct;24 Suppl: S153–7. doi: 10.1016/0168–8227(94)90243–7. PMID: 7859599.
4. Lu C.C., Lee J.K., Lam H.C., Yang C.Y., Han T.M. Insulin autoimmune syndrome in a patient with methimazole and carbimazole-treated Graves' disease: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1994;54(5):353–8. PMID: 7834559.
5. Lupsa B.C., Chong A.Y., Cochran E.K., Soos M.A., Semple R.K., Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore).* 2009 May;88(3):141–153. doi: 10.1097/MD.0b013e3181a5b42e. PMID: 19440117.
6. Melnichenko G.A., Fadeev V.V. Autoimmune insulin syndrome as a cause of hypoglycemic conditions. *Problems of Endocrinology.* 1997; 43(4): 48–51. Doi: 10.14341/probl199743448–51.