



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1435-17>

Научная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА: ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *ABCC8* И *KCNJ11*

Д.О. Иванов¹, Л.В. Дитковская¹, О.И. Марьина¹, М.Е. Туркунова²,

Е.Н. Суспицын¹, О.С. Янковская¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н., Янковская О.С. Молекулярно-генетическая диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма: описание результатов наблюдения за пациентами с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1435-17>

АННОТАЦИЯ

Врожденный гиперинсулинизм относится к редким орфанным заболеваниям, представляющим большую угрозу в отношении выживаемости пациентов и высокого риска развития тяжелых неврологических осложнений. Нами обобщены данные, полученные при наблюдении за 10 пациентами с врожденным гиперинсулинизмом, обусловленным дефектами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, накоплен уникальный опыт диагностики и лечения пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе с врожденным гиперинсулинизмом, позволяющий усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения, прогнозировать течение заболевания. В статье представлены результаты клинического, гормонального и молекулярно-генетического обследования и лечения 10 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, обусловленным мутациями генов АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11*, *ABCC8*), наблюдавшихся в Клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета за период с 2010 г. по настоящее время. У всех пациентов заболевание манифестировало с 1-го по 3-й день жизни, медиана возраста диагностики врожденного гиперинсулинизма в исследуемой группе составила 1 мес. (min 14 дней; max 3 г. 9 мес.). У 8 из 10 пациентов отмечалось тяжелое течение гипогликемического синдрома в дебюте заболевания. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлено 8 различных мутаций: в генах *KCNJ11* (2/8) и *ABCC8* (6/8). Одинаковые варианты обнаружены у двух пар родственных пациентов. У детей с мутациями в гене *ABCC8* ($n = 8$) выявлено два варианта с неизвестным клиническим значением, ранее не описанных в аллельных базах и научной литературе. У пациентов с врожденным гиперинсулинизмом наблюдалась высокая вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей, обусловленная гетерогенностью гистологических форм врожденного гиперинсулинизма и полиморфностью молекулярно-генетических вариантов. Дальнейшее изучение особенностей пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, проведение молекулярно-генетического анализа с внесением новых вариантов в таргетную панель генов позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; персистирующая гипогликемия; мутация; гены *ABCC8* и *KCNJ11*; АТФ-зависимые К-каналы.

Поступила: 11.04.2023

Одобрена: 23.05.2023

Принята к печати: 30.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1435-17>

Research Article

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM: RESULTS OF OBSERVATION OF PATIENTS WITH VARIANTS IN THE GENES *ABCC8* AND *KCNJ11*

Dmitry O. Ivanov¹, Liliya V. Ditkovskaya¹, Olga I. Maryina¹, Mariia E. Turkunova², Evgeny N. Suspitsin¹, Olga S. Yankovskaya¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Children's City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Turkunova ME, Suspitsin EN, Yankovskaya OS. Molecular genetic diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism: results of observation of patients with variants in the genes *ABCC8* and *KCNJ11*. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):5–17. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1435-17>

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism is a rare hereditary disease characterized by inadequate hypersecretion of insulin by pancreatic β -cells, clinically manifested by persistent hypoglycemia, which poses a great threat to patient survival and a high risk of developing severe neurological complications.

The article presents the results of clinical, hormonal and molecular genetic examination and treatment of 10 patients with congenital hyperinsulinism caused by mutations in the genes of ATP-dependent potassium channels (*KCNJ11*, *ABCC8*), hospitalized in Saint Petersburg State Pediatric Medical University clinic in 2010–2023. In all the studied patients, the disease manifested from the 1st to the 3rd day of life, and the median age of diagnosis of congenital hyperinsulinism in the study group was 1 month (min 14 days; max 3 years 9 months). In 8 out of 10 patients, a severe course of hypoglycemic syndrome was noted at the onset of the disease. According to the molecular genetic investigation results, 8 different mutations were identified: in the *KCNJ11* (2/8) and *ABCC8* (6/8) genes. Identical variants were found in two pairs of related patients. In children with mutations in the *ABCC8* gene ($n = 8$), 2 variants with unknown clinical significance were identified, which were not previously described in allelic databases and scientific literature. According to the analysis of anamnestic and clinical and laboratory data, 80.0% of children, including patients with new, previously not described in the scientific literature, variants in the *ABCC8* gene have a severe progressive course of congenital hyperinsulinism, requiring the appointment of insulinostatic therapy.

Keywords: congenital hyperinsulinism; persistent hypoglycemia; *ABCC8* and *KCNJ11* genes; ATP-dependent potassium channels.

Received: 11.04.2023

Revised: 23.05.2023

Accepted: 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) становится наиболее частой причиной персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни и представляет большую угрозу в отношении выживаемости пациентов и высокого риска развития тяжелых неврологических осложнений [1, 2, 3, 5, 10]. Его частота составляет примерно 1 : 30 000–50 000, достигая 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [11, 13]. В России по данным за 2015–2017 гг. первичная заболеваемость ВГИ составила 1 : 50 638 живых новорожденных [7].

Благодаря развитию молекулярно-генетического анализа и активному внедрению новых методов диагностики в практическую медицину появилась возможность определения генетической основы заболевания и ранней верификации диагноза. В настоящее время в литературе описан ряд генов, мутации в которых приводят к развитию различных форм ВГИ как изолированных, так и синдромальных (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1*, *PMM2* и др.) [4, 14, 16, 18, 25]. В большинстве случаев (40–60 %) заболевание связано с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы [5]. Дефекты в генах *ABCC8* и *KCNJ11* приводят к уменьшению экспрессии АТФ-зависимых К-каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию данных каналов, что создает условия, при которых независимо от уровня гликемии мембрана β -клетки находится в деполяризованном состоянии, что приводит к избыточному поступлению Ca^{2+} в клетку и гиперсекреции инсулина. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации данных генов [7]. Как правило, заболевание манифестирует в первые дни жизни, однако возможен и более поздний дебют [5]. Клиническая картина гипогликемического синдрома при ВГИ очень вариабельна [5]. Иногда заболевание может протекать бессимптомно с легкими гипогликемиями, хорошо поддаваться консервативной терапии диазоксидом и/или аналогами соматостатина [7, 11, 21]. Однако в подавляющем большинстве случаев при ВГИ отмечается тяжелое течение гипогликемического синдрома, зачастую требующее срочного оперативного лечения [9]. Для ВГИ характерно отсутствие подавления секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы, гипокетотический характер гипогликемии и высокая степень ее утилизации [более 8 мг/(кг·мин)] при условии

исключения других причин развития гипогликемии (гликогенозы, дефекты β -окисления жирных кислот, аминокациопатии, дефицит контринсулярных гормонов и пр.) [6, 11]. Морфологически выделяют две формы ВГИ — очаговую (фокальную) и диффузную, при этом атипичная (сочетание диффузной и фокальной форм) встречается редко [6, 11]. Фокальная форма характеризуется поражением отдельного участка ткани поджелудочной железы (40–50 % случаев). Формирование фокуса происходит при наследовании отцовской мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* при соматической потере гомозиготности [5, 21]. Пораженный участок хорошо визуализируется с помощью позитронно-эмиссионной томографии с 18-F-Дофа (ПЭТ с 18-F-Дофа) [8]. При диффузной форме происходят изменения всего островкового аппарата поджелудочной железы (50–60 % всех случаев ВГИ). Диффузная форма наследуется по аутосомно-рецессивному, реже по аутосомно-доминантному типу [5]. Выявление генетических причин ВГИ позволяет верифицировать диагноз и улучшает понимание патофизиологических особенностей, однако его лечение все равно остается сложным и требует обобщения клинических, биохимических, гормональных данных, результатов молекулярно-генетического исследования (МГИ) и проведения ПЭТ с 18-F-Дофа для выбора соответствующей консервативной терапии или хирургического лечения. Случаи ВГИ, обусловленные мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, чаще имеют тяжелое течение и плохо поддаются медикаментозной терапии [5, 18].

Представляем анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности 10 пациентов с ВГИ, наблюдавшихся в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ) за период с 2010 г. по настоящее время, из них 4 мальчика и 6 девочек. Период наблюдения составил от 10 мес. до 13 лет. У всех исследуемых заболевание манифестировало в течение первых дней жизни (1–3 дня). Медиана возраста пациентов на момент проведения МГИ составила 5,5 мес. (min 2 мес.; max 3 г. 9 мес.). Кроме того, в исследовании приняли участие 4 sibса и 9 родителей.

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее анализ анамнестических данных (возраст манифестации и спектр симптомов заболевания, антропометрию при рождении, при этом оценку нутритивного статуса недоношенных новорожденных производили с использованием гендерных номограмм Фентона, наследственный анамнез);

биохимический и гормональный анализ крови (инсулин, С-пептид, кортизол, ТТГ, Т4св, ИФР1); мониторинг гликемии системами суточного мониторинга и портативными глюкометрами; ПЭТ с 18-F-Дофа было выполнено 5 пациентам. Диагноз ВГИ устанавливали по следующим критериям: в момент гипогликемии (глюкоза крови <2,8 ммоль/л) — уровень инсулина в плазме в одной из проб >2,0 Ед/л, наличие повышенного или нормального уровня С-пептида, отсутствие кетонурии и признаков опухоли поджелудочной железы по данным УЗИ и/или МСКТ брюшной полости. Дополнительным критерием диагностики ВГИ была высокая потребность в глюкозе — >8 мг/(кг·сут) — для поддержания нормогликемии (>3,5 ммоль/л). Консервативную терапию (диазоксид, аналог соматостатина) подбирали поэтапно с учетом возраста пациентов и оценки ее эффективности. Детям с фармакорезистентными формами проведено оперативное лечение — частичная резекция поджелудочной железы.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено в медико-генетической лаборатории ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» и в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отга» в рамках программы «Альфа-эндо».

Двум пациентам молекулярно-генетическое исследование проводили методом прямого секвенирования по Сэнгеру отдельных генов (*ABCC8*, *KCNJ11*), остальным — массовым параллельным секвенированием на наличие вариантов в таргетной панели генов-кандидатов ВГИ [*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH (SCHAD)*, *GCK*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *UCP2*, *INSR*, *AKT2*, *GCG*, *GCGR*, *PPARG*, *PTF1A*]. Кроме того, МГИ выполнили 4 сибсам и 9 родителям, с целью подтверждения или опровержения патогенности выявленного варианта [*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *HADH (SCHAD)*, *GCK*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *CP2*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1* и *PMM2*].

Приготовление библиотек экзомной ДНК осуществляли с помощью набора TruSeq Exome Library Prep Kit (Illumina, Inc., США) или его аналогов. Концентрацию библиотек определяли флуориметрически. Готовые библиотеки секвенировали на системе высокопроизводительного секвенирования Illumina HiSeq 2500 в режиме парноконцевого секвенирования 2×100 [набор TruSeq SBS Kit v3 — HS (200-cycles)], или 2×125

[набор HiSeq® SBS Kit v4 (250 cycles)], то есть по 100 или 125 нуклеотидов с каждого конца фрагмента. После демультимплексирования и перевода результатов секвенирования в формат fastq в программе bcl2fastq получали отдельные группы файлов в формате fastq для каждого образца. Эти файлы передавали для дальнейшего биоинформатического анализа. Биоинформационную обработку данных проводили с использованием программного обеспечения: bwa v.0.7.12-r1044 aligner, Picard tools v.2.0.1, and Genome Analysis ToolKit (GATK) v.3.5. Для ранжирования вариантов была использована метрика, учитывающая следующие данные: а) тип замены (синонимичная, несинонимичная, нонсенс и др.); б) эффект данной замены (с помощью программ предсказания патогенности PROVEAN, SIFT и Polyphen2); в) частота встречаемости данной замены в базах «1000 геномов», ExAC (Exome Aggregation Consortium), ESP6500; г) частота встречаемости данной замены в исследуемой когорте.

Оценку патогенности вариантов производили согласно международным рекомендациям, используя базу данных генетических вариантов ClinVar, на основании которых были выделены патогенные, вероятно патогенные и изменения неизвестного клинического значения. Верификация результатов WES образцов ДНК пробандов и последующий анализ ДНК семей была выполнена с использованием прямого секвенирования ПЦР-продуктов. Для проверки каждого случая были разработаны специальные праймеры.

ПЦР-продукты были очищены с использованием 5 моль NH₄Ac и 96 % этанолом, а в последующем — 70 %, высушены при 60 °C и растворены в 10 мл дистиллированной воды. После очищения ПЦР-продукты были подготовлены с использованием набора реагентов для секвенирования ABI PRISM BigDyeTerminator 3.1 kit reagent (Applied Biosystems, США). Следующим этапом проведено секвенирование по Сэнгеру с использованием GA3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Продукты секвенса проанализированы с использованием Sequence Scanner software (Applied Biosystems, США). В качестве референсных последовательностей кДНК *KCNJ11* и *ABCC8* использовали ссылки Gen-bank под номерами NM_000525 и NM_000352 соответственно [27]. Статистическая обработка данных исследования выполнена в программе StatTech v.2.8.2. Результаты представлены в виде средних значений, $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, а Q_1 и Q_3 — нижняя и верхняя квартили, минимальные и максимальные значения (min–max).

АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

В группе исследуемых нами пациентов отмечалось раннее начало заболевания. У всех детей заболевание манифестировало с 1-го по 3-й день жизни, а медиана возраста диагностики ВГИ составила 1 мес. (min 14 дней; max 3 г. 9 мес.). У 8 из 10 пациентов отмечалось тяжелое течение гипогликемического синдрома в дебюте заболевания. По данным литературы, возраст манифестации гипогликемического синдрома при ВГИ также в большинстве случаев приходится на первую неделю жизни, а возраст постановки диагноза в среднем составляет 1 мес. [7].

При анализе анамнестических данных выявлено, что все пациенты имели отягощенный перинатальный анамнез. Среди факторов неблагоприятного течения беременности у их матерей встречались анемия (5 случаев), обострение хронического пиелонефрита (4 случая), многоводие (2 случая), угроза прерывания (2 случая), преэклампсия (1 случай), аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом (1 случай). Гестационный сахарный диабет был диагностирован у матери двух родственных пациентов с гетерозиготными миссен-мутациями в гене *ABCC8*. У двух женщин беременность протекала на фоне миомы матки, у одной выявлено полное удвоение матки, что во всех случаях привело к преждевременному родоразрешению с помощью кесарева сечения. Еще у двух женщин пришлось прибегнуть к оперативным родам в связи со слабостью родовой деятельности и несостоятельностью рубца на матке. Недоношенными родились трое из десяти детей на сроке 26, 29 и 34 нед. гестации соответственно. «Крупную» массу тела при рождении имели двое доношенных новорожденных (более 4000 г), «гигантскую» (более 5000 г) — один мальчик, еще одна недоношенная девочка имела избыточную массу тела (более 97-го перцентиля) по данным гендерных номограмм Фентона; у остальных детей масса при рождении соответствовала гестационному возрасту. По мнению большинства авторов, недоношенность, обуславливающая незрелость ферментных систем, участвующих в глюконеогенезе и гликогенолизе, недостаток эндогенного субстрата глюкозы — гликогена, асфиксия, полицитемия, особенности течения беременности и связанные с ними изменения метаболизма у матери (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, анемия) могут послужить причинами развития транзиторных гипогликемий у новорожденных, что затрудняет раннюю диагностику ВГИ [7].

Анализ генеалогических данных пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* показал, что 7 из них имели отягощенную наследственность, причем у 5 были родственники 1-й степени родства, страдающие персистирующими гипогликемиями, и еще в 2 случаях ВГИ диагностирован у родственников как 1-й, так и 2-й степени родства. В подавляющем большинстве случаев ВГИ наследуется аутосомно-рецессивно и носит спорадический характер, кроме того, встречаются мутации *de novo* [17]. Случаи ВГИ с доминантным типом наследования наблюдаются реже и описаны другими исследователями в основном в виде отдельных клинических наблюдений [18, 26]. Генеалогические данные пациентов с ВГИ представлены в табл. 1.

В соответствии с международными рекомендациями, золотым стандартом диагностики ВГИ является определение уровня инсулина и С-пептида на фоне лабораторной гипогликемии с целью оценки наличия или отсутствия его подавления [12].

В нашем исследовании средний уровень инсулина у пациентов в дебюте заболевания в момент гипогликемии составил 17,7 мкМЕ/мл (2,0–56,6). У 8 детей уровень инсулина имел диагностическое значение, у двоих с мягким фенотипом течения ВГИ — пограничное (2,0 мкМЕ/мл). Средний уровень С-пептида 4,7 нг/мл (0,7–13,48). Уровень кортизола менее 500 нмоль/л у всех исследуемых, причем у четырех отмечалось значительное снижение этого показателя, что затрудняло диагностику и потребовало дополнительного обследования, в том числе с целью исключения надпочечниковой недостаточности.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и наблюдению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом [6], инсулин в крови может иметь определяемые значения на фоне гипогликемии (>2 мкЕд/мл), не обязательно должен быть высоким и может не выходить за пределы референсных значений; С-пептид базально и в момент гипогликемии может быть нормальным или высоким, а уровень кортизола в момент гипогликемии может быть менее 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.

По мнению большинства авторов, отсутствие гиперэргического адреналового ответа на гипогликемию у детей с ВГИ является характерным и отражает недостаточность секреции адренокортикотропного гормона и кортизола на фоне стремительно развивающейся гипогликемии у новорожденных, а также истощение контринсулярной активности гипофиза в условиях хронической гипогликемии [20].

Таблица 1 / Table 1

Генеалогические данные пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Genealogical data of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Вариант в гене / Variant in a gene	Отягощенная наследственность у родственников 1-й линии / Family history in first-degree relatives	Отягощенная наследственность у родственников 2-й линии / Family history in second-degree relatives	Тип наследования / Inheritance type
1	ABCC8	c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	Мать, брат / Mother, brother	Бабушка по линии матери / Maternal grandmother	Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant
2		c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	Мать, сестра / Mother, sister	Бабушка по линии матери / Maternal grandmother	Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant
3		c.259T>C (p.Cys87Arg)	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
4		c.2696T>C (p.Ple899Thr)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
5		c.3754-2A>G	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
6		c.3754-2A>G	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
7		c.2866 del. (p.S956Lfs*86)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
8		c.1332G>T (p.Q444H)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
9	KCNJ11	c.356G>A (p.R119H)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
10	KCNJ11 + HNF1A	c.406G>T (p.Arg136Cys) + c.257T>A	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive

ПЭТ с 18-F-Дофа было выполнено 5 пациентам с тяжелым течением ВГИ, у двоих диагностирована фокальная, а у троих диффузная форма

заболевания. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с ВГИ представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Main clinical and laboratory parameters of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10					
	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м				
Ген / Gene	ABCC8																							
Вариант в гене / Variant in a gene	с.4432G>A (p.Gly1478Arg)		с.4432G>A (p.Gly1478Arg)		с.259T>C (p.Cys87Arg)		с.2696T>C (p.Ile899Thr)		с.3754-2A>G		с.3754-2A>G		с.3754-2A>G		с.2866 del. (p.S956Lfs*86)		с.1332G>T (p.Q444H)		с.356G>A (p.R119H)		с.406G>T (p.Arg136Cys) + с.257T>A			
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	40	40	41/2	34	39	39	34	34	39	39	39	39	39	39	39	40	40	29	26	26	26			
Масса при рождении, г / Weight at birth, g	4660	5020	4000	2550	3920	3290	2550	2550	3920	3290	3290	3290	3430	3430	3430	3430	3430	2100	2100	2100	—			
Длина при рождении, см / Length at birth, cm	55	58	54	45	53	50	45	45	53	50	50	53	53	53	51	51	44	44	44	—	—			
Возраст манифестации, дни / Age of manifestation, days	2	1	2	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1			
Гликемия в дебюте, ммоль/л / Glucose at debut, mmol/l	1,2	1,2	0,9	0,8	0,98	1,4	0,8	0,8	0,98	1,4	1,4	2,2	2,2	2,2	0	0	1,7	2,8	2,8	2,8	2,8			
Min показатель глюкозы, ммоль/л / Min indicator of glucose, mmol/l	1,2	1,2	0,8	0,8	0,98	1,4	0,8	0,8	0,98	1,4	1,4	0,9	0,9	0,9	0	0	1,1	1,4	1,4	1,4	1,4			
Уровень инсулина в момент гипогликемии, мкМЕ/мл / Insulin level at the time of hypoglycemia, µIU/ml	25,9	2,0	9,1	7,1	2,0	3,13	7,1	7,1	2,0	3,13	3,13	56,58	56,58	56,58	10,2	10,2	47,5	13,9	13,9	13,9	13,9			
Уровень С-пептида в момент гипогликемии, нг/мл / C-peptide level at the time of hypoglycemia, ng/ml	8,08	0,7	2,6	9,4	0,83	0,981	9,4	9,4	0,83	0,981	0,981	9,08	9,08	9,08	—	—	13,48	4,7	4,7	4,7	4,7			
Уровень кортизола, нмоль/л / Cortisol level, nmol/l	22,9	109	23,4	224	276	141,6	224	224	276	141,6	141,6	4,35	4,35	4,35	16,6	16,6	75,8	76	76	76	76			
ТТГ, мкМЕ/мл / TSH, µIU/ml	5,63	3,13	1,2	3,87	1,5	2,13	3,87	3,87	1,5	2,13	2,13	—	—	—	0,99	0,99	3,14	7,5	7,5	7,5	7,5			
Т4св, пмоль/л / T-4-svob, pmol/l	20,8	20,1	11,6	11,8	17,1	14,97	11,8	11,8	17,1	14,97	14,97	—	—	—	20,2	20,2	15,1	12,4	12,4	12,4	12,4			
ИФР-1, нг/мл IGF-1, ng/ml	—	67,9	67,1	—	62,0	—	—	—	62,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
Результаты ПЭТ КТ / PET/CT-results	Диффузная / Diffuse										Исследование не проводили / Study was not carried out										Фокальная / Focal		Исследование не проводили / Study was not carried out	

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ПЭТ КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Note. TSH — thyroid-stimulating hormone, IGF-1 — insulin-like growth factor 1, PET/CT — positron emission tomography/computed tomography.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

По результатам МГИ, которое было проведено всем детям, медиана времени от постановки диагноза до выполнения исследования у наших пациентов составила 3 мес. (min 0,5 мес., max 1 г. 10 мес.), а медиана окончательной верификации диагноза — 5,5 мес.

В нашем исследовании у пациентов выявлено 8 различных мутаций: в генах *KCNJ11* (2/8) и *ABCC8* (6/8). Одинаковые варианты обнаружены у двух пар родственных пациентов в гене *ABCC8*: с.4432G>A (пациенты № 1 и 2) и с.3754–2A>G (пациенты № 5 и 6). У детей с вариантами в гене *KCNJ11* ($n = 2$) выявлены две гетерозиготные миссенс-мутации. У одного из них обнаружено сочетание варианта в гене, кодирующем белки АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11*) и мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), приводящее к дефекту секреции инсулина.

У пациентов с мутациями в гене *ABCC8* ($n = 8$) выявлено 6 вариантов: 2 — вероятно патогенных, 1 — патогенный, 1 — с противоречивой интерпретацией патогенности и 2 варианта с неизвестным клиническим значением. Большинство дефектов в гене *ABCC8* 66,7% ($n = 4$) представлены миссенс-мутациями, однако выявлены и сплайсинговые (splice acceptor) мутации у двух родственных пробандов по 1 (16,7%) случаю и 1 делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания. Единичные варианты в гене *ABCC8* были локализованы во 2, 8, 23 и 24-м экзонах, парные — в 31-м и 37-м экзонах.

У пациентов с мутациями в гене *ABCC8* в большинстве случаев встречались варианты в гетерозиготном состоянии, у двоих детей с фокальными формами они были унаследованы от отца (пациенты № 7 и 8), еще в двух случаях от матери (пациенты № 1 и 2), при этом аналогичный гетерозиготный вариант в каузативном гене и легкое течение ВГИ были выявлены у матери и бабушки пациентов, что указывает на аутосомно-доминантный тип наследования заболевания в данной семье.

Некоторые авторы отмечают более мягкое течение ВГИ при гетерозиготных вариантах в *ABCC8*, кроме того, у таких пациентов со временем возможно развитие сахарного диабета в связи с апоптозом β -клеток вследствие избыточного поступления ионов Ca^{2+} [19, 24]. Среди наших пациентов с гетерозиготной миссенс-мутацией с.4432G>A (p.Gly1478Arg) в гене *ABCC8* было двое детей (родные брат и сестра) с диффузной формой (по данным ПЭТ с 18-F-Дофа) и относительно легким, контролируемым течением ВГИ. У маль-

чика стойкая компенсация заболевания была достигнута на фоне диетотерапии, в то время как его сестра нуждалась в медикаментозной терапии диазоксидом. По данным литературы [23], пациенты с наличием инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* с аутосомно-доминантным типом наследования имеют мягкий фенотип течения заболевания и высокую чувствительность к диазоксиду за счет сохранной экспрессии каналов на мембране клетки [15, 19, 22], что наблюдалось у наших пациентов. Аналогичные варианты в гене *ABCC8* описаны у ребенка из Норвегии с легким течением заболевания [11, 13] и у пациента из США; заболевание манифестировало в возрасте 3 лет и нормогликемия была достигнута на фоне лечения диазоксидом [26].

В нашем исследовании случаи тяжелого течения ВГИ были ассоциированы с компаундными — сочетание патогенного варианта в гене *KCNJ11* и мутации в гене *HNF1A* (пациент № 10) и гетерозиготными вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* (пациенты № 4 и 9). Компаундная гетерозиготная мутация, обнаруженная у нашего пациента с тяжелой формой ВГИ, имеет неизвестное клиническое значение по данным ClinVar, и не описана в научной литературе у пациентов с ВГИ, однако присутствует в базе данных мутаций, ассоциированных с диабетом типа MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). У пациента № 4 вариант, обнаруженный в гене *ABCC8* с.2696T>C. (p.Leu899Thr), также имеет неизвестное клиническое значение по данным ClinVar и не описан в научной литературе.

Гомозиготные мутации в гене *ABCC8* были обнаружены у 3 пациентов, двое из которых родные сестры (подробное описание пациентов с гомозиготными мутациями будет представлено в клинических наблюдениях в следующей статье).

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с ВГИ представлена в табл. 3.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

При манифестации заболевания с целью купирования персистирующих гипогликемий всем детям проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы. В длительной инфузии раствором глюкозы нуждались 8 (80%) из 10 пациентов. Средняя потребность в глюкозе у исследуемых пациентов составила 12 (10–13) мг/(кг·мин), максимальной она была у пациента с фармакорезистентной формой ВГИ — 13 мг/(кг·мин), обусловленной делецией нуклеотида в гене *ABCC8*. Медиана продолжительности инфузии раствором глюкозы составила 21 день (7–84).

Таблица 3 / Table 3

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Molecular genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Локализация варианта / Variant location	Нуклеотид (положение в кДНК) / Nucleotide	Замена аминокислоты / Amino acid replacement	Генотип / Genotype	Тип варианта / Type of variant	Описание в литературе / Description in the literature	Частота аллеля (по gnomAD) / Allele frequency (according to gnomAD)	Клиническая значимость (по ClinVar) / Pathogenicity (according to ClinVar)
1	ABCC8	37	c.4432G>A	p.Gly1478Arg	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00001	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic
2	ABCC8	37	c.4432G>A	p.Gly1478Arg	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00001	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic
3	ABCC8	2	c.259T>C	p.Cys87Arg	Гомозигота / Homozygous	Миссенс / Missense	-	-	Неизвестного клинического значения / Unknown clinical significance
4	ABCC8	23	c.2696T>C	p.Ile899Thr	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	-	-	Неизвестного клинического значения / Unknown clinical significance
5	ABCC8	31	c.3754-2A>G	-	Гомозигота / Homozygous	Дефект сплайсинга / Splicing defect	+	-	Противоречивые интерпретации патогенности: вероятно патогенный (1) / неопределенная значимость (2) / Conflicting interpretations of pathogenicity: likely pathogenic (1) / uncertain significance (2)
6	ABCC8	31	c.3754-2A>G	-	Гомозигота / Homozygous	Дефект сплайсинга / Splicing defect	+	-	Противоречивые интерпретации патогенности: вероятно патогенный (1) / неопределенная значимость (2) / Conflicting interpretations of pathogenicity: likely pathogenic (1) / uncertain significance (2)
7	ABCC8	24	c.2866del	p.Ser956Leufs*86	-	Делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания / Frameshift deletion	+	-	Патогенный / Pathogenic
8	ABCC8	8	c.1332G>T	p.Gln444His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	-	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic
9	KCNJ11	2	c.356G>A	p.Arg119His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	-	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic
10	KCNJ11 + HNF1A	1	c.406G > T c.257T>A	p.Arg136Cys	Гетерозигота / Heterozygote Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense Миссенс / Missense	+	0,00006	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic Неизвестного клинического значения / Unknown clinical significance

По нашим данным, в большинстве случаев добиться стабилизации показателей глюкозы удавалось лишь при внутривенной дотации глюкозы более 10 мг/(кг·мин), а концентрация вводимого раствора достигала 20 %. Высокая скорость утилизации глюкозы — >8 мг/(кг·сут) — считается одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ [6]. Большинство авторов также отмечает потребность в длительной непрерывной инфузии высококонцентрированных растворов глюкозы для достижения нормогликемии (более 3,5 ммоль/л) у детей с ВГИ [6].

Консервативное лечение всем пациентам начинали аналогом соматостатина (октреотид). У 7 детей была предпринята попытка перевода на препарат агонистов АТФ-зависимых К-каналов (диазоксид), двое из которых продемонстрировали высокую чувствительность к препарату с достижением эугликемического профиля. Резистентными к консервативному лечению диазоксидом и октреотидом оказались 2 (20 %) пациента с фокальной формой ВГИ, которые в последствии были оперированы.

В настоящее время инсулиностатическую терапию получают 6 из 10 пациентов: 33,3 % ($n = 2$) препаратами агонистов АТФ-зависимых К-каналов (диазоксид) и 66,7 % ($n = 4$) аналогом соматостатина (октреотид), двое компенсированы на диетотерапии. У двух детей, которым проведено хирургическое лечение, показатели гликемии находятся в пределах референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов (80,0 %) с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* имели ранний дебют и тяжелое прогредиентное течение заболевания, потребовавшее назначения инсулиностатической терапии и в некоторых случаях хирургического лечения. У пациентов с ВГИ наблюдалась высокая вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей, обусловленная гетерогенностью гистологических форм ВГИ и полиморфностью молекулярно-генетических вариантов. Выявленные у пациентов с ВГИ гетерозиготные мутации демонстрировали гетерогенность клинической картины, в то время как гомозиготные были ассоциированы только с тяжелым течением ВГИ, при этом два гомозиготных варианта — с.2696T>C, p.Le899Thr и с.259T>C, p.Cys87Arg — в гене *ABCC8* описаны впервые и отсутствуют в аллельных базах.

Дальнейшее изучение особенностей пациентов с ВГИ и внесение новых вариантов в таргетную панель генов позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем ответственным сотрудникам и специалистам, проводившим МГИ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва) и ФГБНУ «НИИ АГАР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург), пациентам и их родственникам.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о финансировании. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в рамках программы «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и фонда «КАФ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgement. The authors are grateful to all responsible employees and specialists who conducted molecular genetic study at the National Research Center for Endocrine nology» (Moscow) and D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), patients and their relatives.

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was funded by the Foundation for the Support and Development of Philanthropy (CAF).

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., и др. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма // Проблемы Эндокринологии. 2019. Т. 65, № 5. С. 319–329. DOI: 10.14341/probl10317
3. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.

4. Иванов Д.О., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., и др. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене INSR. Описание клинического случая // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 109–119. DOI: 10.17816/PED135109-119
5. Меликян М.А., Карева М.А., Петрайкина Е.Е., и др. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции // Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 3–9. DOI: 10.14341/probl20125823-9
6. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 3141. DOI: 10.14341/probl201460231-41
7. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
8. Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Баиров В.Г., и др. Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 12. С. 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
9. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels // *Endocr Rev.* 1999. Vol. 20, No. 2. P. 101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
10. Alaei M.R., Akbaroghli S., Keramatipour M., Alaei A. A case series: Congenital hyperinsulinism // *Int J Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 14, No. 4. ID e37311. DOI: 10.5812/ijem.37311
11. Arnoux J.B., Verkarre V., Saint-Martin C., et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy // *Orphanet J Rare Dis.* 2011. Vol. 6, No. 1. ID63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J., et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000. Vol. 82, No. 2. P. F98–F107. DOI: 10.1136/fn.82.2.F98
13. Banerjee I., Raskin J., Arnoux J.-B., et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families // *Orphanet J Rare Dis.* 2022. Vol. 17, No. 1. ID 61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
14. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Diagnosis and treatment update // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017. Vol. 6, No. S2. P. 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
15. Flanagan S.E., Kapoor R.R., Banerjee I., et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia // *Clin Genet.* 2011. Vol. 79, No. 6. P. 582–587. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x
16. Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 35, No. 3. P. 279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
17. Hasbaoui B.E.L., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hyperinsulinism: case report and review of literature // *Pan Afr Med J.* 2020. Vol. 35. ID 53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
18. Hewat T.I., Johnson M.B., Flanagan S.E. Congenital hyperinsulinism: Current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease // *Front Endocrinol.* 2022. Vol. 13. ID 873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
19. Huopio H., Reimann F., Ashfield R., et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1 // *J Clin Investig.* 2000. Vol. 106, No. 7. P. 897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
20. 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. Vol. 88, No. 9. P. 4342–4347. DOI: 10.1210/jc.2003-030135
21. Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V., et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children // *Front Endocrinol.* 2021. Vol. 12. ID710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
22. Nessa A., Qadeer H.Z., Alison T.M., et al. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8 // *Hum Mol Genet.* 2015. Vol. 24, No. 18. P. 5142–5153. DOI: 10.1093/hmg/ddv233
23. Pinney S.E., MacMullen C., Becker S., et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations // *J Clin Investig.* 2008. Vol. 118. P. 2877–2886. DOI: 10.1172/JCI35414
24. Rahman S.A., Nessa A., Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // *J Mol Endocrinol.* 2015. Vol. 54, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
25. Saint-Martin C., Arnoux J.-B., de Lonlay P., Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism // *Semin Pediatr Surg.* 2011. Vol. 20, No. 1. P. 18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012
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. Vol. 98, No. 2. P. 355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169
27. www.ncbi.nlm.nih.gov [Электронный ресурс]. National center for biotechnology information [дата обращения: 02.03.2023]. Доступ по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

REFERENCES

1. Abdulkhabirova FM, Abrosimov AYu, Aleksandrova GF, et al. *Ehndokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)
2. Gubaeva DN, Melikyan MA, Ryzhkova DV, et al. Clinical, genetic, and radionuclide characteristics of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):319–329. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10317
3. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
4. Ivanov DO, Taitis AN, Ditkovskaya LV, et al. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the INSR gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):109–119. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED135109-119
5. Melikian MA, Kareva MA, Petriaikina EE, et al. Congenital hyperinsulinism. Results of molecular-genetic investigations in a Russian population. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(2):3–9. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl20125823-9
6. Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):31–41. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201460231-41
7. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
8. Nikitina IL, Sarakaeva LR, Bairov VG, et al. Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism. *Medical Council*. 2022;16(12):86–94. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
9. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*. 1999;20(2):101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
10. Alaei MR, Akbaroghli S, Keramatipour M, Alaei A. A case series: Congenital hyperinsulinism. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(4): e37311. DOI: 10.5812/ijem.37311
11. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F98–F107. DOI: 10.1136/fn.82.2.F98
13. Banerjee I, Raskin J, Arnoux J-B, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
14. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;6(S2):69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
15. Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I, et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Genet*. 2011;79(6):582–587. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x
16. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(3):279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
17. Hasbaoui BEL, Elyajouri A, Abilkassem R, Agadr A. Congenital hyperinsulinism: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2020;35:53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
18. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: Current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
19. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest*. 2000;106(7):897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
20. 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):4342–4347. DOI: 10.1210/jc.2003-030135
21. Mitrofanova LB, Perminova AA, Ryzhkova DV, et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children. *Front Endocrinol*. 2021;12:710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
22. Nessa A, Qadeer HZ, Alison TM, et al. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8. *Hum Mol Genet*. 2015;24(18):5142–5153. DOI: 10.1093/hmg/ddv233
23. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest*. 2008;118:2877–2886. DOI: 10.1172/JCI35414
24. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(2):119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
25. Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonlay P, Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1): 18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012

26. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169
27. www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. National center for biotechnology information [cited 2023 March 2]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

◆ Информация об авторах

**Дмитрий Олегович Иванов* – д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Лилия Викторовна Дитковская – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Ольга Ивановна Марьяна – ординатор, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga210697@yandex.ru

Мария Евгеньевна Туркунова – канд. мед. наук, детский врач-эндокринолог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицин – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Ольга Станиславовна Янковская – студентка 6-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; e-mail: lelja.1999@mail.ru

◆ Information about the authors

**Dmitry O. Ivanov* – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Liliya V. Ditkovskaya – MD, PhD, Associate Professor of the Children's diseases them. Professor I.M. Vorontsov PhD and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Olga I. Maryina – Resident doctor, Professor I.M. Vorontsov Department of Pediatrics AF and DPO. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga210697@yandex.ru

Mariia E. Turkunova – MD, PhD, Children Endocrinologist. Children's City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Olga S. Yankovskaya – 6th year student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; e-mail: lelja.1999@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author