

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1445-12>

Научная статья

# Врожденный органический гиперинсулинизм. Спектр фенотипов, обусловленных вариантами в гене *ABCC8*

Д.О. Иванов<sup>1</sup>, Л.В. Дитковская<sup>1</sup>, О.И. Марьина<sup>1</sup>, М.Е. Туркунова<sup>2</sup>,  
Е.Н. Суспицын<sup>1</sup>, Т.И. Прохорович<sup>1</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Врожденный гиперинсулинизм — наследственное заболевание, относящееся к группе орфанных, клинически проявляющееся развитием персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде. Неврологические расстройства, возникающие вследствие персистирующих гипогликемий, в большинстве случаев сопровождаются нарушением функции центральной нервной системы, регрессией и задержкой психомоторного и речевого развития. Для врожденного гиперинсулинизма характерна гетерогенность фенотипов заболевания, проявляющаяся различной выраженностью гипогликемического синдрома, метаболических и неврологических симптомов, что затрудняет верификацию диагноза, диктует необходимость комплексного обследования, в том числе проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов и членов их семей. Это позволяет своевременно назначить инсулиностатическую терапию, тем самым снизить риск развития тяжелых неврологических и метаболических осложнений. В статье представлено описание трех клинических случаев врожденного гиперинсулинизма, сопряженных с гомозиготными вариантами в гене *ABCC8* и аутосомно-рецессивным типом наследования, вошедших в число ранее исследованных нами пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Результаты данного исследования частично опубликованы авторами ранее. Опыт наблюдения за данными пациентами отражает важность ранней диагностики врожденного гиперинсулинизма, в том числе с использованием молекулярно-генетического исследования, своевременного назначения инсулиностатической терапии, позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения, снизить риск развития тяжелых метаболических и неврологических осложнений.

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

## Как цитировать:

Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н., Прохорович Т.И. Врожденный органический гиперинсулинизм. Спектр фенотипов, обусловленных вариантами в гене *ABCC8* // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1445-12>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1445-12>

Research Article

# Congenital organic hyperinsulinism. Phenotype spectrum predetermined by *ABCC8* gene variants

Dmitry O. Ivanov<sup>1</sup>, Liliya V. Ditkovskaya<sup>1</sup>, Olga I. Maryina<sup>1</sup>, Mariia E. Turkunova<sup>2</sup>, Evgeny N. Suspitsin<sup>1</sup>, Tatyana I. Prokhorovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Children City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism is a hereditary disease belonging to the orphan group, clinically manifested by the development of persistent hypoglycemia in the neonatal period. Neurological disorders resulting from persistent hypoglycemia, in most cases, are accompanied by dysfunction of the central nervous system, regression and delayed psychomotor and speech development. Congenital hyperinsulinism is characterized by heterogeneity of disease phenotypes, manifested by different severity of hypoglycemic syndrome, metabolic and neurological manifestations, which makes it difficult to verify the diagnosis, dictates the need for a comprehensive examination, including molecular genetic analysis in patients and their families. This allows timely appointment of insulinostatic therapy, thereby reducing the risk of severe neurological and metabolic complications. The article presents a description of three clinical cases of congenital hyperinsulinism associated with homozygous variants in the *ABCC8* gene and an autosomal recessive type of inheritance, which were included in the number of patients previously studied by us with variants in the *ABCC8* and *KCNJ11* genes. The results of this study were partially published by the authors earlier. The experience of monitoring these patients reflects the importance of early diagnosis of congenital hyperinsulinism, including the use of molecular genetic testing, the timely administration of insulinostatic therapy, allows an objective assessment of the effectiveness of the treatment, and reduces the risk of developing severe metabolic and neurological complications.

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

## To cite this article:

Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Turkunova ME, Suspitsin EN, Prokhorovich TI. Congenital organic hyperinsulinism. Phenotype spectrum predetermined by *ABCC8* gene variants. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4):5–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1445-12>

Received: 14.07.2023

Accepted: 21.07.2023

Published: 31.08.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, клинически проявляющееся развитием персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде [3, 8]. ВГИ относится к группе орфанных заболеваний и встречается с частотой 1 : 30 000–50 000, достигая 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [11, 12]. По последним данным, первичная заболеваемость ВГИ в Российской Федерации за 2015–2017 гг. составила 1: 50 638 живых новорожденных [7].

Для ВГИ характерна высокая вариабельность клинических проявлений, обусловленная гетерогенностью гистологических форм ВГИ и полиморфностью молекулярно-генетических дефектов [1, 4, 7, 14, 17].

В подавляющем большинстве случаев (40–60 %) развитие ВГИ обусловлено наличием патогенных вариантов в генах, кодирующих белки АТФ-зависимых К-калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы (*ABCC8* и *KCNJ11*) [6]. В настоящее время описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные мутации генов *ABCC8* и *KCNJ11*. Аутосомно-рецессивные приводят к развитию тяжелых диффузных диазоксидрезистентных форм [13, 16, 19]. Варианты могут быть унаследованы от родителей или появиться *de novo* [15]. Самые тяжелые из них — гомозиготные, приводящие к неврологическим и метаболическим осложнениям. Кроме того, для одного и того же варианта в каузативном гене свойственна высокая пенетрантность, что определяет гетерогенность фенотипов при ВГИ [7, 14, 17, 20]. Это диктует необходимость комплексного обследования, в том числе проведения МГИ у пробанда и членов его семьи, что позволяет полностью верифицировать диагноз, своевременно назначить инсулиностатическую терапию, тем самым снизить риск развития тяжелых неврологических и метаболических осложнений.

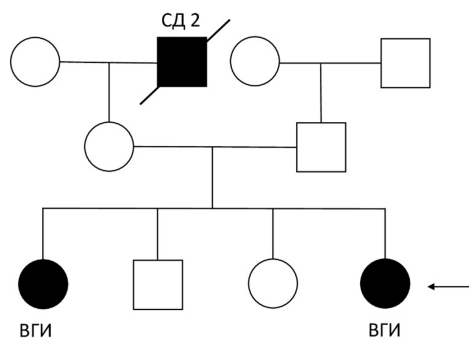
В статье представлено описание трех клинических случаев ВГИ, сопряженных с гомозиготными вариантами в гене *ABCC8* и аутосомно-рецессивным типом наследования, вошедших в число ранее обследованных нами пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Результаты данного исследования опубликованы авторами ранее [5].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

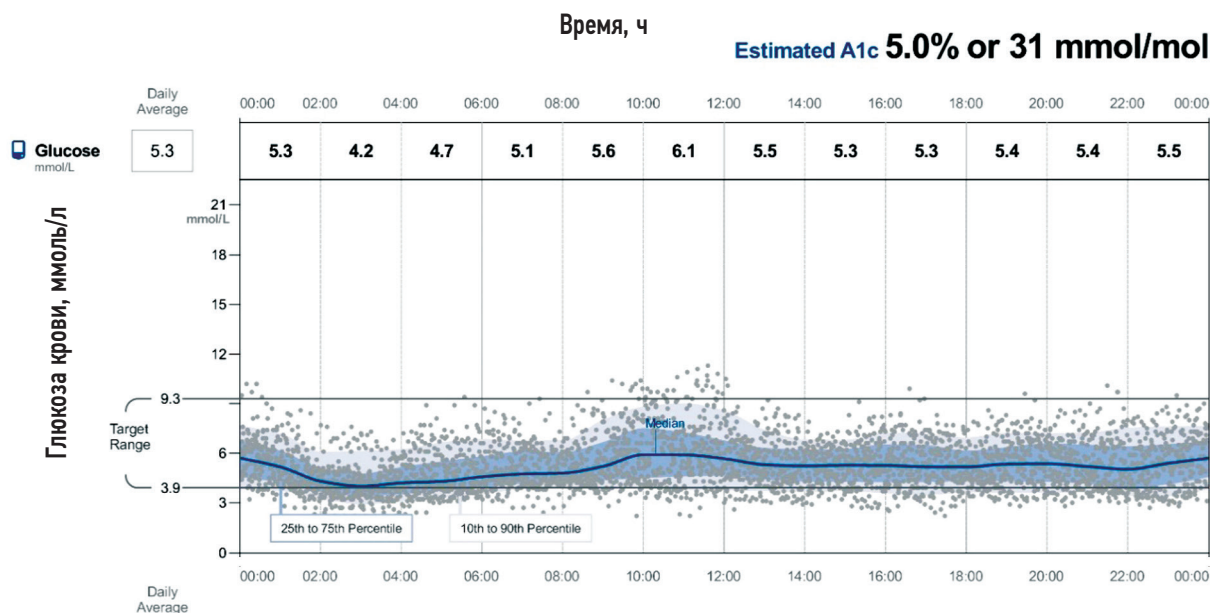
Пациентка С., девочка, от 4-й беременности, с отягощенным семейным (сестра больна ВГИ) и антенатальным анамнезом (у матери — токсикоз в 1-м триместре, анемия, цитомегаловирусная инфекция, уреоплазмоз, кандидозный кольпит во 2-м и 3-м триместре беременности, отеки беременных), в родах раннее излитие околоплодных вод. Родилась на сроке 41 нед., с массой 4000 г, длиной 54 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На вторые сутки жизни отмечено ухудшение состояния: снижение сатурации до 70–75 %, гипогликемия (глюкоза

в плазме крови 0,9 ммоль/л), сопровождающаяся судорогами, закатыванием глаз, мышечной гипотонией. После введения глюкозы отмечалась положительная динамика (прекращение судорог, нормализация глюкозы крови). При попытке прекращения внутривенного введения раствора глюкозы — повторные приступы гипогликемии с судорогами и апноэ, находилась на искусственной вентиляции легких. По данным гормонального исследования: инсулин 9,1–16,1 мкЕД/мл (N 2,0–25,0), С-пептид 2,76–7,9 нг/мл (N 0,5–3,2), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) 67,1 нг/мл (N 31,0–43,0), кортизол 23,4–109,8 нмоль/л (N 55,0–304,0), тиреотропный гормон (ТТГ) 1,2 мкМЕ/мл (N 0,34–5,6), тироксин свободный (Т4св) 11,6 мкмоль/л (N 7,9–14,4), тест на кетоны и аммоний в крови и моче дал отрицательный результат. При динамическом наблюдении отмечались частые эпизоды тяжелой гипогликемии, высокая потребность в глюкозе — доза 12 мг/(кг · сут). Диагностирован врожденный гиперинсулинизм. Попытка медикаментозной терапии препаратами агонистов АТФ-зависимых К-каналов — диазоксид в дозе 20 мг/(кг · сут) — оказалась малоэффективной. Стабилизация уровня глюкозы была достигнута после назначения терапии аналогом соматостатина — октреотид в дозе 5–10 мкг/(кг · сут) подкожно. В возрасте 7 мес. на фоне нормогликемии были зарегистрированы неоднократные судорожные приступы с эпилептиформной активностью, подтвержденной по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Назначена противосудорожная терапия.

С целью окончательной верификации диагноза и персонализированного подхода к лечению проведено молекулярно-генетическое исследование (МГИ): в гене *ABCC8* (NM\_000352.6) в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида в гомозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты с.259T>C, р.Cys87Arg. Данная мутация в гене *ABCC8* выявлена у отца, матери и старшей сестры с органическим поражением ЦНС и персистирующими гипогликемиями. Диагноз у старшей сестры верифицирован после получения результатов МГИ всех членов семьи в возрасте 12 лет. Генеалогические данные пациентки представлены на рис. 1.



**Рис. 1.** Генеалогические данные пациентки С. с врожденным гиперинсулинизмом  
**Fig. 1.** The genealogy of the patient С. with congenital hyperinsulinism



**Рис. 2.** График суточного мониторинга гликемии у пациентки С. с врожденным гиперинсулинизмом  
**Fig. 2.** Daily sensory monitoring of glycemia in a patient C. with congenital hyperinsulinism

Повторное обследование пациентки проведено в эндокринологическом отделении в возрасте 1,5 лет. При физикальном осмотре у девочки выявлена избыточная масса тела, вес 11 кг, индекс массы тела (ИМТ) 17,63 кг/м<sup>2</sup> (SDS<sub>ИМТ</sub> +1,42), рост средний 79 см (−1,50 SDS). При анализе суточного рациона выявлен дисбаланс между основными пищевыми веществами (углеводы, белки, жиры) с преобладанием углеводов за счет продуктов с высоким гликемическим индексом. При оценке неврологического статуса отмечена специфическая задержка возрастного психомоторного развития (самостоятельно не стоит, ходит с опорой, из чашки не пьет, пирамидку не собирает, на картинках не угадывает предметы, в речи преобладает слоговый лепет). Судорожных приступов в течение последних 6 мес. не было. По данным ЭЭГ фоновый паттерн представлен полиморфной активностью; очаговой и эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Ребенок продолжает лечение аналогом соматостатина [октреотид в дозе 6,2 мкг/(кг · сут)] подкожно методом помпы и противосудорожную монотерапию (вальпроевая кислота, в дозе 180 мг/сут).

Контроль глюкозы крови осуществляется круглосуточно с использованием системы flash-мониторирования (рис. 2). Заболевание компенсировано, что подтверждают данные лабораторного обследования: гликированный гемоглобин (HbA1c) 4,7 % (N 4,0–6,0), инсулин 2,0 мкЕД/мл (N 2,0–25,0), уровень С-пептида 2,24 нг/мл (N 0,50–3,20). Эпизоды гипогликемии возникают редко на фоне интеркуррентных заболеваний (минимальная глюкоза крови 2,9 ммоль/л).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка З. (старшая сестра), девочка от беременности, протекавшей на фоне анемии, обострения хронического пиелонефрита, в родах — преждевременное излитие околоплодных вод. Родилась в срок с массой 3920 г, длиной 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С первых суток жизни у ребенка отмечались: периодические (фасцикуляции) или спастические сокращения мышц правой руки и ноги, гипорефлексия, вялое сосание. На третьи сутки впервые зарегистрирована гипогликемия (глюкоза крови 0,98 ммоль/л), сопровождающаяся тонико-клоническими судорогами и нарушением дыхания (апноэ). В течение суток находилась на искусственной вентиляции легких. Гипогликемия купирована внутривенным введением раствора глюкозы и расценена как транзиторная, так как при длительном (в течение 1 мес.) динамическом наблюдении показатели глюкозы были в норме. Повторно приступы гипогликемии (глюкоза крови 0,98–2,7 ммоль/л), сопровождающиеся судорогами, отмечались в возрасте 1,5 и 4 мес. на фоне ОРВИ. Для уточнения причин персистирующей гипогликемии девочка была обследована в эндокринологическом отделении. По данным гормонального исследования: инсулин 2,0 мкЕД/мл (N 2,0–5,0), С-пептид 0,83 нг/мл (N 0,5–3,2), кортизол 276,0 нмоль/л (N 55,0–304,0), ИФР-1 62,0 нг/мл (N 31,0–43,0). Кетоны и аммоний в крови обнаружены не были. По результатам пробы с глюкагоном (базальный уровень гликемии 1,69 ммоль/л, инсулин 2,0 мкЕД/мл; через 15 мин: глюкоза 5,42 ммоль/л, инсулин 11,1 мкЕД/мл; через 90 мин: глюкоза 2,16 ммоль/л, инсулин 2,0 мкЕД/мл). Обследована неврологом; по данным серии ЭЭГ эпилептиформной активности зарегистрировано не было,

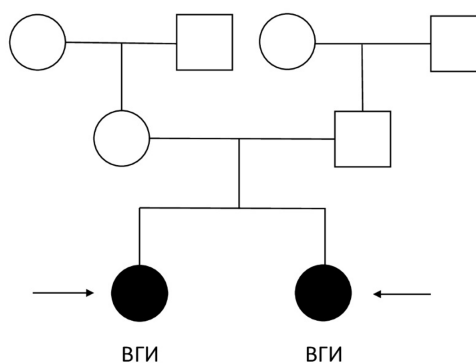
противосудорожную терапию не получала. Наблюдается эндокринологом амбулаторно, в раннем возрасте с целью предупреждения гипогликемий в рацион был введен кукурузный крахмал, контроль гликемии был регулярным. Инсулиностатическую терапию не получала, длительное время была компенсирована на фоне диеты. Нетяжелые случаи гипогликемии отмечались редко на фоне интеркуррентных заболеваний. Состоит на диспансерном учете у невролога в связи с задержкой психо-речевого развития.

В возрасте 9 лет обследована в эндокринологическом отделении. При оценке антропометрических показателей диагностировано ожирение III степени: вес 53 кг (ИМТ 27,7 кг/м<sup>2</sup>, SDS<sub>ИМТ</sub> +3,02), рост 139 см средний (SDS<sub>роста</sub> +0,49). При ежедневном мониторинговании уровня глюкозы крови зарегистрированы эпизоды бессимптомной гипогликемии (снижение глюкозы крови до 2,7 ммоль/л), уровень инсулина в момент гипогликемии составил 39,85 мкЕД/мл (N 2,9–28,8), С-пептида 3,89 нг/мл (N 0,78–5,19).

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Пациентка М. (младшая сестра). Ребенок от беременности, протекавшей с угрозой прерывания и гестозом, в родах преждевременное излитие околоплодных вод. Родилась в срок с массой 3290 г, длиной 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Повторяющиеся гипогликемии отмечались со вторых суток жизни (минимальный показатель глюкозы крови 1,4 ммоль/л). Для поддержания нормогликемии проводилось длительное внутривенное введение растворов глюкозы [10–12 мг/(кг · сут)] и инъекции преднизолона. При динамическом наблюдении ежедневные эпизоды гипогликемии, в том числе постпрандиальной (снижение уровня глюкозы крови до 2,5 ммоль/л), сопровождалась слабостью, закатыванием глаз, тахикардией. По данным лабораторного исследования: инсулин 3,13 мкЕД/мл (N 2,0–10,0), С-пептид 0,98 нг/мл (N 0,5–3,2), ИФР-1 46,1 нг/мл (N 31,0–43,0), кортизол 141,0 нмоль/л (N 55,0–304,0), ТТГ 2,13 мкМЕ/мл (N 0,34–5,6), Т4св 14,97 мкмоль/л (N 7,9–14,4). Учитывая персистирующий характер тяжелых гипогликемий и данные гормонального исследования, у девочки заподозрен ВГИ, начата терапия аналогом соматостатина [октреотид 25 мкг/(кг · сут)] методом подкожных инъекций. Попытка перевода на препарат агонистов АТФ-зависимых К-каналов [диазоксид, max 15 мг/(кг · сут)] оказалась неэффективной; была продолжена консервативная терапия октреотидом, на фоне которой достигнута стойкая нормогликемия.

Принимая во внимание данные семейного анамнеза (длительную историю персистирующей гипогликемии у старшей сестры), для полной верификации диагноза обеим девочкам выполнен молекулярно-генетический анализ. У пациенток выявлен гомозиготный вариант в гене *ABCC8* (NM\_000352) с.3754–2A>G. Кроме того,



**Рис. 3.** Генеалогические данные сибсов З. и М. с врожденным гиперинсулинизмом

**Fig. 3.** Genealogical data of sibs Z. and M. with congenital hyperinsulinism

проведено медико-генетическое консультирование семьи и МГИ. У отца обнаружена аналогичная мутация в гене *ABCC8* в гетерозиготном состоянии. Мать от исследования отказалась (рис. 3). Возраст сестер на момент проведения молекулярно-генетического исследования составлял 3,5 года и 3 мес. соответственно. Генеалогические данные сибсов представлены на рис. 3.

При плановом контрольном обследовании в возрасте 7 лет у пациентки М. диагностировано ожирение II степени (вес 34 кг, ИМТ 22,84 кг/м<sup>2</sup>, SDS<sub>ИМТ</sub> +2,69), рост средний — 122 см (SDS<sub>роста</sub> –0,46). Отстает в психо-речевом развитии, наблюдается неврологом по поводу дизартрии. По данным последнего лабораторного обследования: инсулин 8,9 пмоль/л (N 2,9–28,8), уровень С-пептида 0,97 нг/мл (N 0,78–5,19).

В качестве инсулиностатической терапии получает октреотид 4,7 мкг/(кг · сут) методом подкожных инъекций. На фоне лечения и постоянного мониторинга глюкозы крови регистрируются гипогликемии, в том числе тяжелые (минимальный показатель глюкозы крови 1,9 ммоль/л), проявляющиеся нейрогликопеническими симптомами (головная боль, головокружение, синкопальными состояниями).

### ОБСУЖДЕНИЕ

У всех троих пациентов были обнаружены гомозиготные мутации в гене *ABCC8* и отягощенная наследственность. У пациентки С. обнаружена наиболее распространенная миссенс-мутация, характерная для ВГИ. У родственных пробандов, имеющих различный фенотип течения, выявлена сплайсинговая мутация. В процессе обследования членов их семей подобные варианты в каузативном гене были выявлены в гомозиготном состоянии у сибсов, также страдающих персистирующими гипогликемиями, и в гетерозиготном у их здоровых родителей.

В литературе описаны подобные случаи ВГИ в популяциях с высокой частотой кровнородственных браков [12, 16]. По данным генеалогического анамнеза в обследуемых семьях близкородственных браков не было.

Описанные нами случаи ВГИ демонстрируют высокую вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей. У пациентки С. наблюдалась ранняя манифестация, тяжелое прогредиентное течение заболевания, обусловленное персистирующими гипогликемиями, сопровождающимися приступами судорог и высокой потребностью в длительной инфузии растворами глюкозы — до 14 мг/(кг · сут). У одной из сестер (пациентка М.) заболевание также протекало тяжело, в то время как у второй (пациентка З.) наблюдалось мягкое течение ВГИ, не требующее инсулиностатической терапии. Многие исследователи отмечают тяжелое течение ВГИ при гомозиготных вариантах в гене *ABCC8*, однако описаны случаи с мягким фенотипом и манифестацией в более позднем возрасте [4, 18].

По данным зарубежных коллег, различия в фенотипах течения ВГИ у пробандов, вероятно, связано с модификацией генов, воздействием эпигенетических факторов, а также особенностями механизма сплайсинга [20]. Подобная клиническая гетерогенность при гомозиготной сплайс-мутации была описана у пациентов из Японии [20]. При оценке лабораторных показателей у «наших» пациентов с тяжелым течением ВГИ были выявлены высокие уровни инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии, в то время как у девочки с легкой формой заболевания (пациентка З.) уровень инсулина имел недиагностическое значение, что затрудняло верификацию диагноза. У пациентки С. с тяжелой формой ВГИ также было зарегистрировано снижение уровня кортизола, что стало поводом к проведению дифференциальной диагностики с надпочечниковой недостаточностью. Сниженный гликемический порог, обусловленный наличием персистирующих гипогликемий, часто вызывает подавление секреции кортизола у пациентов с ВГИ, что также затрудняет верификацию диагноза [10, 18].

При оценке параметров психомоторного развития и неврологического статуса у всех троих исследуемых пациентов выявлена специфическая задержка психического и речевого развития. Пациентки З. и М. состоят на диспансерном учете у невролога в связи с задержкой психо-речевого развития. У пациентки С. кроме задержки психо-речевого развития диагностирована энцефалопатия смешанной этиологии (метаболически-ишемическая) с кистозно-глиозным поражением затылочных долей обеих гемисфер и структурная эпилепсия.

Поражение ЦНС, в том числе метаболическое, вследствие гипогликемии, может сопровождаться нарушением ее функции и вызывать регрессию развития, подтверждаемую данными ЭЭГ [2, 9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженная вариабельность метаболических и неврологических проявлений в трех представленных клинических случаях ВГИ демонстрирует

высокую генетическую пенетрантность и экспрессивность, определяющую гетерогенность фенотипов, что затрудняет диагностику, требует проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов и членов их семей.

Полноценное генетическое обследование пробандов и их родственников позволяет выяснить характер наследования, полностью верифицировать диагноз и прогнозировать вероятность рождения детей с ВГИ в семьях с отягощенным генеалогическим анамнезом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем 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.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**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.

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

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. Москва: Медицина, 1981. 271 с.
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., Дитковская Л.В., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н. Врожденный органический гиперинсулинизм, ассоциированный с вариантом в гене *ABCC8*. Описание семейного случая // Педиатр. 2023. Т. 14, № 2. С. 127–135. DOI: 10.17816/PED142127-135
5. Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьяна О.И., и др. 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: 10.17816/PED1435-17
6. 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
7. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
8. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 31–41. DOI: 10.14341/probl201460231-41
9. Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., и др. Параметры электроэнцефалограммы у детей с врожденным гиперинсулинизмом, пролеченных по международному протоколу // Проблемы эндокринологии. 2023. Т. 69, № 1. С. 68–75. DOI: 10.14341/probl13174
10. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 4. С. 245–256. DOI: 10.14341/probl2017634245-256
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. ID 63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. 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. ID61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
13. Verkarre V., Fournet J.C., de Lonlay P., et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (*sur1*) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia // *J Clin Investig*. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1286–1291. DOI: 10.1172/JCI4495
14. 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
15. El Hasbaoui B., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hyperinsulinism: case report and review of literature // *Pan Afr Med J*. 2020. Vol. 35. ID53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
16. 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. ID 710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
17. 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
18. 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
19. Sempoux C., Capito C., Bellanne-Chantelot C., et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: A novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96, No. 12. P. 3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032
20. Takasawa K., Miyakawa Y., Saito Y., et al. Marked clinical heterogeneity in congenital hyperinsulinism due to a novel homozygous *ABCC8* mutation // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021. Vol. 94, No. 6. P. 940–948. DOI: 10.1111/cen.14443

## REFERENCES

1. Abdulkhabirova FM, Abrosimov AYU, Aleksandrova GF, et al. *Ehndokrinologiya: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)
2. Zhurba LT, Mastjukova EA. *Narushenie psikhomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni*. Moscow: Meditsina, 1981. 271 p. (In Russ.)
3. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
4. Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Turkunova ME, Suspitsin EN. Congenital organic hyperinsulinism associated with a variant in the *ABCC8* gene. Description of a family case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):127–135. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED142127-135
5. Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, et al. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1435-17
6. 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
7. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovanoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
8. 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

9. Sarakaeva LR, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, et al. Electroencephalogram features in children with congenital hyperinsulinism treated according to the international protocol in Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):68–75. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl13174

10. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245–256. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl2017634245-256

11. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63

12. 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;17:61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y

13. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (sur1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1286–1291. DOI: 10.1172/JCI4495

14. 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

15. El Hasbaoui B, 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

16. 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

17. 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

18. 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

19. Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: A novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032

20. Takasawa K, Miyakawa Y, Saito Y, et al. Marked clinical heterogeneity in congenital hyperinsulinism due to a novel homozygous *ABCC8* mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(6):940–948. DOI: 10.1111/cen.14443

## 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; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

**Лилия Викторовна Дитковская**, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

**Ольга Ивановна Марьяна**, ординатор, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

**Мария Евгеньевна Туркунова**, канд. мед. наук, детский врач-эндокринолог; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

**Евгений Николаевич Суспицин**, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

**Татьяна Ивановна Прохорович**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ORCID: 0000-0002-3742-8479; eLibrary SPIN: 2052-8568; e-mail: tatyana.prohorovich@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\***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; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

**Liliya V. Ditkovskaya**, MD, PhD, Assistant Professor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Pediatrics AF and DPO; ORCID: 0000-0002-9407-817X; 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; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

**Mariia E. Turkunova**, MD, PhD, Children Endocrinologist; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

**Evgeny N. Suspitsin**, MD, PhD, Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

**Tatyana I. Prokhorovich**, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0002-3742-8479; eLibrary SPIN: 2052-8568; e-mail: tatyana.prohorovich@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author