

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142127-135>

Научная статья

ВРОЖДЕННЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ ABCC8. ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ

© Д.О. Иванов¹, Л.В. Дитковская¹, М.Е. Туркунова², Е.Н. Суспицын¹

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., 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: <https://doi.org/10.17816/PED142127-135>

Гипогликемия – самое частое метаболическое расстройство, встречающееся в раннем детском возрасте, которое может быть первым, а иногда и единственным симптомом целого спектра заболеваний. Этиология определяет характерные клинические особенности течения гипогликемического синдрома. Диагностику затрудняет тот факт, что клинические проявления гипогликемии вариабельны и мало специфичны. Одной из основных причин персистирующих гипогликемий у детей первых лет жизни является врожденный гиперинсулинизм.

Врожденный гиперинсулинизм – это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы. Манифестируя, как правило, в неонатальном периоде, врожденный гиперинсулинизм представляет собой большую угрозу как в отношении выживаемости пациентов при поздней диагностике, так и в отношении рисков тяжелых неврологических осложнений при неадекватной терапии возникающих гипогликемий.

В статье представлено описание семейного случая врожденного органического гиперинсулинизма, сопряженного с редкой гетерозиготной мутацией в гене ABCC8, ранняя диагностика которого позволила избежать тяжелых осложнений заболевания и своевременно назначить адекватное лечение. Показана клиническая вариабельность течения заболевания у родственных пациентов, потребовавшая персонифицированного подхода к диагностике и лечению.

Таким образом, раннее выявление гипогликемии, уточнение ее этиологии, в том числе с помощью молекулярно-генетического анализа, своевременная медикаментозная терапия и контроль за состоянием углеводного обмена являются важными аспектами в лечении и наблюдении пациентов с врожденным гиперинсулинизмом и профилактике у них тяжелых неврологических осложнений.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; персистирующая гипогликемия; мутация ABCC8.

Поступила: 11.02.2023

Одобрена: 17.03.2023

Принята к печати: 28.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142127-135>

Research Article

CONGENITAL ORGANIC HYPERINSULINISM ASSOCIATED WITH A VARIANT IN THE ABCC8 GENE. DESCRIPTION OF A FAMILY CASE

© Dmitry O. Ivanov¹, Liliya V. Ditkovskaya¹, Mariia E. Turkunova², Evgeny N. Suspitsin¹

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

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

For citation: 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. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142127-135>

Hypoglycemia is the most common metabolic disorder occurring in early childhood, which can be the first, and sometimes the only symptom of a whole range of diseases. Etiology determines the characteristic clinical features of the course of hypoglycemic syndrome. Diagnosis is complicated by the fact that the clinical manifestations of hypoglycemia are variable and little specific. The main cause of persistent hypoglycemia in children of the first years of life is congenital hyperinsulinism.

Congenital hyperinsulinism is a hereditary disease characterized by inadequate hypersecretion of insulin by beta cells of the pancreas. Manifesting as a rule in the neonatal period, congenital hyperinsulinism is a great threat, both in terms of survival of patients with late diagnosis, and in terms of the risks of severe neurological complications with inadequate therapy of emerging hypoglycemia.

The article describes a family case of congenital organic hyperinsulinism associated with a rare heterozygous mutation in the ABCC8 gene, the early diagnosis of which allowed avoiding severe complications of the disease and timely prescribing adequate treatment. The clinical variability of the course of the disease in related patients was shown, which required a personalized approach to diagnosis and treatment.

Thus, early detection of hypoglycemia, clarification of its etiology, including with the help of molecular genetic analysis, timely drug therapy and monitoring of the state of carbohydrate metabolism, are important aspects in the treatment and supervision of patients with congenital hyperinsulinism and the prevention of severe neurological complications in them.

Keywords: congenital hyperinsulinism; persistent hypoglycemia; ABCC8 mutation.

Received: 11.02.2023

Revised: 17.03.2023

Accepted: 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы [1, 5, 8]. ВГИ является причиной развития тяжелых жизнеугрожающих гипогликемий, поздняя диагностика и несвоевременное, неадекватное лечение которых могут привести к тяжелым неврологическим осложнениям и необратимому повреждению головного мозга [3, 6, 8, 10, 17].

Для ВГИ характерна гетерогенность клинических проявлений, гистологических форм и молекулярно-генетических вариантов, лежащих в основе этого заболевания [2, 5, 13, 20].

В подавляющем большинстве случаев гипогликемии при ВГИ носят тяжелый характер, что приводит к развитию судорог и потере сознания. В неонатальном периоде гипогликемии проявляются судорогами примерно в 50 % случаев. Однако описаны и более мягкие формы, протекающие практически бессимптомно [5, 8, 20]. Кроме того, основными отличительными особенностями ВГИ считаются: отсутствие подавления секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы, гипокетотический характер гипогликемии (отсутствие кетоновых тел в моче) и высокая степень утилизации глюкозы [более 8 мг/(кг · мин)] при условии исключения других причин развития гипогликемии (гликогенозы, дефекты β -окисления жирных кислот, аминоацидопатии, дефицит контригулярных гормонов и пр.) [4, 8]. Заболевание, как правило, манифестирует в первые дни жизни, однако известны случаи более позднего возникновения гипогликемии. В связи с избыточной продукцией инсулина во внутриутробном периоде для таких пациентов характерна макросомия при рождении [8, 13].

Частота заболевания варьирует от 1 : 30 000–50 000 до 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [8, 10]. Число новых случаев ВГИ неуклонно растет, и по данным за 2015–2017 гг., первичная заболеваемость ВГИ в России составила 1 : 50 638 живых новорожденных [5].

Практически в половине случаев удается установить генетическую основу заболевания, в настоящее время описано множество генов, варианты в которых приводят к развитию как изолированного ВГИ (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1*, *PMM2*), так и к синдромальным формам заболевания [12, 13, 15]. Инактивирующие мутации в генах аденоцитрифосфатных (АТФ) зависимых калиевых каналов *ABCC8* и *KCNJ11* служат наиболее распространен-

ными причинами ВГИ и составляют от 40 до 45 % всех случаев [5, 8].

В настоящее время описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации генов *ABCC8* и *KCNJ11*, при этом аутосомно-доминантные мутации чаще встречаются в гене *ABCC8*.

Развитие тяжелых диффузных диазоксидрезистентных форм ВГИ обусловливают рецессивные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации в данных генах. Доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению заболевания, хорошо поддающемуся лечению диазоксидом или коррекцией диеты [8, 12, 14].

В норме глюкоза поступает в β -клетки через специфические транспортеры, в том числе *GLUT 2*, который обеспечивает ее транспорт пропорционально концентрации в крови. В дальнейшем с помощью фермента глюкокиназы (GCK) она превращается в глюкозо-6-фосфат. В процессе гликолиза увеличивается соотношение АТФ/АДФ, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризации мембран β -клеток поджелудочной железы и активации внутримембранных потенциалзависимых Са-каналов. Кальций поступает внутрь β -клетки и запускает процесс экзоцитоза секреторных гранул инсулина, вызывая снижение уровня глюкозы крови. В ответ на снижение уровня глюкозы в крови происходит замедление ее внутриклеточного метаболизма, уменьшение соотношения АТФ/АДФ, что приводит к открытию АТФ-зависимых калиевых каналов, закрытию кальциевых, и как следствие, прекращению секреции инсулина [4, 7, 12, 14].

АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток имеют октамерную структуру. Их внутренние отделы представлены четырьмя субъединицами белка *Kir6.2* (кодируется геном *KCNJ11*), а наружные — четырьмя субъединицами белка *SUR1* (кодируется геном *ABCC8*) [5, 13, 20]. Они отвечают за восприятие изменений в уровне АТФ/АДФ внутри клетки, передачу сигнала и способны изменять степень поляризации мембранны β -клетки. Адекватная реакция каналов на изменения соотношения АТФ/АДФ в клетке возможна только при правильном функционировании обеих субъединиц, что определяется их нормальной структурой и экспрессией на мембране клетки. У пациентов с ВГИ β -клетки постоянно деполяризованы из-за аномально модулированных или неадекватно работающих каналов, что приводит к практически постоянному открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, и как следствие к нерегулируемому экзоцитозу инсулина, что обуславливает возникновение персистирующей гипогликемии [5, 13].

Одна из самых частых причин ВГИ — изменение нуклеотидной последовательности гена АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к изменению активности SUR1 субъединицы канала, и как следствие, к гиперпродукции инсулина β -клеткой вне зависимости от уровня глюкозы в крови [10, 13]. Следует отметить, что SUR1 регулирует активность Kir6.2 и обеспечивает чувствительность калиевых каналов к их фармакологическим ингибиторам (сульфонилмочевина) и активаторам (диазоксид) [7, 17].

На основании гистологической картины различают фокальную, диффузную и атипичную формы (сочетание признаков фокальной и диффузной форм) [8, 13, 15, 17, 19, 22]. Для фокальной формы свойственно наличие мелких очагов, состоящих из эндокринных клеток с большими ядрами, в несколько раз превышающими по размерам нормальные ацинарные ядра. Формирование очага гиперплазии в данном случае обусловлено гетерозиготной мутацией в генах *ABCC8* или *KCNJ11*, наследуемой по отцовской линии, и потерей материнского аллеля с изосомией по отцовскому признаку в том же локусе (в регионе импринтинга на 11p15) [5, 8, 11, 17, 19]. Фокальную (очаговую) отличает, как правило, диазоксид-нечувствительное течение и наиболее перспективным является удаление очага в поджелудочной железе, что может привести к полному излечению таких пациентов [11, 18]. Диффузная форма гетерогенна по генетическому признаку и механизму наследования. Встречаются как рецессивные варианты в генах АТФ-зависимых калиевых каналов фармакорезистентного ВГИ, так и доминантные, как правило чувствительные к диазоксиду [8, 17–19].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 8 лет, наблюдается детским эндокринологом в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с первого года жизни. Из анамнеза известно, что девочка от 6-й беременности, про-

текавшей на фоне патологической прибавки веса и отеков. Предшествующие беременности закончились самопроизвольным прерыванием на ранних сроках. Роды путем кесарева сечения на 40-й неделе гестации (ягодичное предлежание, крупный плод). Вес ребенка при рождении 4660 г, длина 55 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. С первых суток жизни отмечалось ухудшение состояния: снижение сосательного рефлекса, двигательной активности, вялость, гипотермия, тонико-клонические судороги, апноэ. По данным лабораторного исследования неоднократно была зарегистрирована гипогликемия (сахар крови 2,0–1,2–3,7–1,8–4,7–2,2 ммоль/л), потребовавшая внутривенного введения 10–20 % раствора глюкозы и глюкокортикоидов. При попытке снизить нагрузку глюкозой симптомы гипогликемии повторялись.

На 5-е сутки жизни была переведена в отделение патологии новорожденных перинатального центра СПбГПМУ. По результатам клинико-лабораторного обследования зарегистрированы высокие показатели уровня инсулина (25,9 мкЕд/мл) и С-пептида (8,08 нг/мл), кетоны и амиак в моче и крови не обнаружены. Была начата терапия аналогом соматостатина [октреотид, максимальная доза 25 мкг/(кг · сут)], на фоне которой не удавалось достичь стойкой нормогликемии. При снижении аппетита или увеличении паузы между кормлениями более чем на 2 ч эпизоды гипогликемии повторялись.

Принимая во внимание упорный характер персистирующих гипогликемий, высокую потребность в глюкозе [более 8 мг/(кг · сут)], повышенный уровень инсулина и С-пептида в крови, девочке было выполнено молекулярно-генетическое исследование — NGS- секвенирование полной кодирующей последовательности гена *ABCC8* (OMIM*600509). Выявлен патогенный вариант *ABCC8c.4432G>A(p.Glu1478Arg)* в гетерозиготном состоянии. Анализ ДНК родителей пациентки показал, что вариант имеет материнское происхождение. Для уточнения формы заболевания выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с радиофармпрепаратором 18F -ДОПА, картина соответствовала диффузной форме заболевания (рис. 1).

Пациентке было назначено лечение агонистами АТФ-зависимых калиевых каналов [диазоксид, максимальная доза 15 мкг/(кг · сут)]. В течение недели была достигнута стойкая нормогликемия.

В настоящее время девочка хорошо компенсирована на фоне диеты и терапии диазоксидом. Растет и развивается в соответствии с возрастом, посещает общеобразовательную школу. Приступы гипогликемии редкие, 1–2 раза в год, возникают

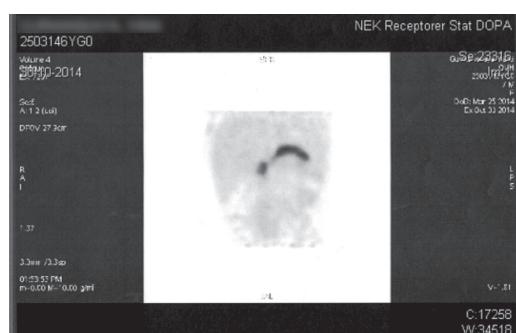


Рис. 1. Результаты позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с радиофармпрепаратором 18F -ДОПА
Fig. 1. PET CT results with 18F -DOPA

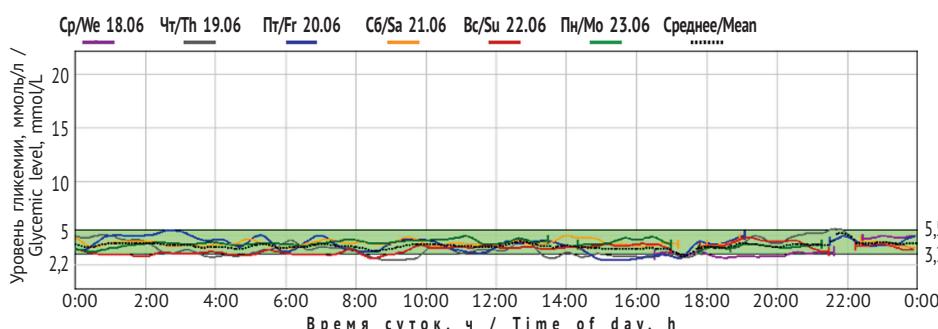


Рис. 2. Суточное сенсорное мониторирование гликемии пациентки с врожденным гиперинсулинизмом

Fig. 2. Daily sensory monitoring of glycemia in a patient with congenital hyperinsulinism

на фоне интеркурентных заболеваний и связаны со снижением аппетита (рис. 2).

Уровень инсулина от 2,0 до 18,4 мкЕд/мл, С-пептида от 1,3 до 6,5 нг/мл, НВА1с 4,6–5,0 %. По данным электроэнцефалограммы: возрастной ритм деформирован, очаговые изменения и эпилептиформная активность не выявлены, фотопароксизмальный ответ. При магнитно-резонансном исследовании головного мозга и гипофиза патологических изменений не выявлено.

Проведено медико-генетическое консультирование семьи probanda и молекулярно-генетическое исследование у родственников.

Наследственный анамнез (рис. 3): у матери (II.1) и у бабушки по материнской линии (I.1) отмечалась плохая переносимость физических нагрузок

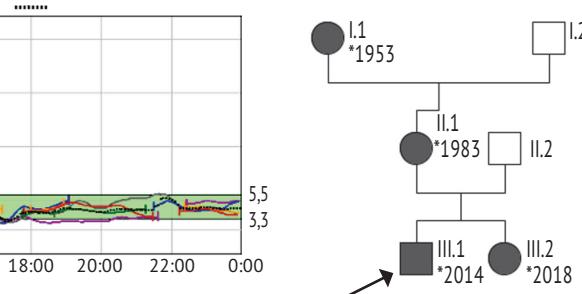


Рис. 3. Родословная пациентки с врожденным гиперинсулинизмом

Fig. 3. The genealogy of the patient with congenital hyperinsulinism

и голодных пауз в детском возрасте. В настоящее время мать плохо переносит длительные голодные промежутки. По результатам суточного мониторирования глюкозы крови выявлены эпизоды легкой гипогликемии, в том числе в ночное время (рис. 4).

У отца нарушений углеводного обмена не выявлено, клинических проявлений гипогликемии не отмечено.

Брату пациентки (III.2) в раннем возрасте проведено сенсорное мониторирование гликемии (рис. 5), зарегистрированы низкие уровни глюкозы крови.

В настоящее время эпизодов гипогликемии не зафиксировано. Молекулярно-генетическое исследование выявило у него патогенный вариант *p.Gly1478Arg* в гене *ABCC8* в гетерозиготном состоянии.

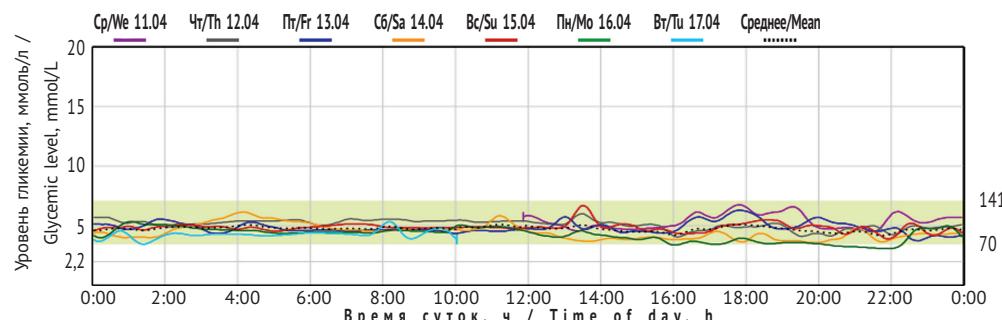


Рис. 4. Суточное сенсорное мониторирование гликемии у матери пациентки с врожденным гиперинсулинизмом

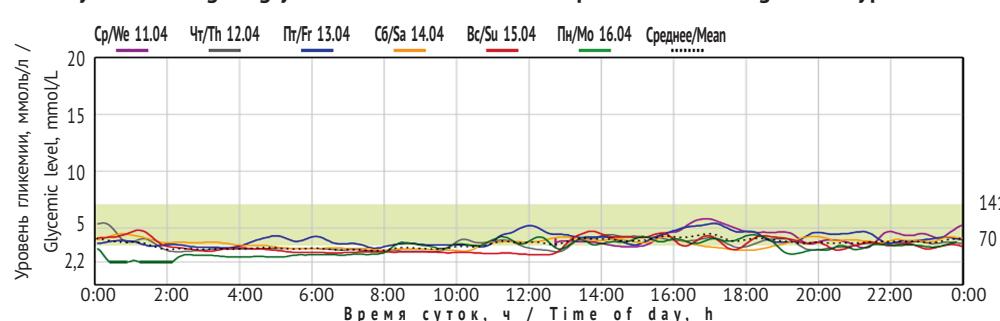


Рис. 5. Суточное сенсорное мониторирование гликемии у брата пациентки с врожденным гиперинсулинизмом

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения нуклеотидной последовательности в гене *ABCC8* могут приводить к нарушению формирования канала на мемbrane клетки либо к образованию неактивных каналов [8, 21]. Описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные варианты наследования заболевания. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации приводят к наиболее тяжелому диазоксид-нечувствительному течению заболевания [21]. Однако в литературе существует ряд описаний более легких форм с частичной эффективностью лечения диазоксидом [9]. Более мягкое течение также отмечается при гетерозиготных вариантах в гене *ABCC8* с аутосомно-доминантным типом наследования.

У пациентки (III.1), ее брата (III.2), матери (II.1) и бабушки по материнской линии (I.1) выявлен патогенный вариант в гене *ABCC8c.4432G>A* (p.Glu1478Arg) в гетерозиготном состоянии. Принимая во внимание наличие клинических проявлений ВГИ у всех членов семьи (по линии матери) в нескольких поколениях, хорошую компенсацию заболевания на фоне лечения диазоксидом или при соблюдении диеты, данные ПЭТ-КТ с 18F^* -ДОПА, свидетельствующие о диффузной форме, вероятно мы имеем случай аутосомно-доминантного наследования варианта в гене *ABCC8*. Аналогичный случай описан у пациента из Китая, ребенок получал диетотерапию кукурузным крахмалом и не нуждался в назначении медикаментозной коррекции гипогликемии [24]. Подобная мутация в гетерозиготном состоянии описана у probanda из Норвегии с мягким фенотипом заболевания [15]. У пациентов из Финляндии были описаны варианты с аутосомно-доминантным типом наследования и хорошим эффектом от лечения диазоксидом [16]. У пациента из США так же отмечался достаточно легкий фенотип, заболевание манифестирувало в возрасте 3 лет и нормогликемия была достигнута на фоне лечения диазоксидом [23].

В нашем случае пациентка хорошо компенсирована на фоне терапии диазоксидом, а ее брат на фоне соблюдения диеты при адекватном контроле уровня гликемии. Своевременно подобрать адекватную терапию и избежать тяжелых неврологических осложнений удалось благодаря ранней диагностике и полной верификации диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования.

Описываемый клинический случай при наблюдаемой высокой распространенности гипогликемии в неонатальном периоде, сложности окончательной верификации диагноза на раннем этапе заболева-

ния может представлять большой интерес для детских врачей-эндокринологов, неонатологов, педиатров и генетиков.

ВЫВОДЫ

Раннее выявление гипогликемии, уточнение ее этиологии, в том числе с помощью молекулярно-генетического анализа, и, как следствие, своевременное назначение адекватной медикаментозной терапии и контроля за состоянием углеводного обмена являются важными составляющими лечения и наблюдения пациентов с ВГИ, а также профилактики у них тяжелых неврологических осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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 декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента 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.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 5–15. DOI: 10.17816/PED935-15
3. Мелашенко Т.В., Гузева В.В., Малеков Д.А. Клинический случай развития симптоматической эпилепсии у новорожденного ребенка с неонатальной гипогли-

- кемической энцефалопатией // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 147–152. DOI: 10.17816/PED74147-152
4. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. Пособие для врачей. Москва, 2017. 24 с.
 5. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
 6. 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. № 12. С. 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
 7. 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
 8. 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
 9. Bhushan A.V., Aziz Q., Nessa A., et al. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy // Int J Pediatr Endocrinol. 2014. Vol. 1. ID24. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-24
 10. 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. ID 61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
 11. Verkarre V., Fournet J.C., de Lonley 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. Vol. 102, No. 7. P. 1286–1191. DOI: 10.1172/JCI4495
 12. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017. Vol. 9, No. S2. P. 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
 13. 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
 14. Glaser B., Thornton P., Otonkoski T., Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism // ADC Fetal and Neonatal Ed. 2000. Vol. 82, No. 2. P. 79–86. DOI: 10.1136/fn.82.2.F79
 15. 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
 16. 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
 17. Lord K., De León D.D. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management // J Pediatr Endocrinol. 2013. ID 3. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-3
 18. 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
 19. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism // Semin Pediatr Surg. 2011. Vol. 20, No. 1. P. 3–12. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.010
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. Zhang Y., Pi Y., Yan X., et al. Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism // Chin J Med Genet. 2018. Vol. 35, No. 4. P. 502–506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.009

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatriya*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)
2. Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):5–15. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED935-15
3. Melashenko TV, Guzeva VV, Malekov DA. The clinical case of symptomatic epilepsy in newborn with neonatal hypoglycemic encephalopathy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):147–152. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74147-152
4. Melikyan MA, Kareva MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm. Posobie dlya vrachei*. Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.)

5. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekul'nyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personal'izirovannoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
6. Nikitina IL, Sarakaeva LR, Bairov VG, et al. Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism. *Medical Council*. 2022;12(12):86–94. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
7. 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
8. 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
9. Bhushan AV, Aziz Q, Nessa A, et al. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;1:24. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-24
10. 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
11. Verkarre V, Fournet JC, de Lonley 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):1286–1191. DOI: 10.1172/JCI4495
12. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocr*. 2017;9(S2):69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
13. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocr Metab*. 2021;35(3):279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
14. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *ADC Fetal and Neonatal Ed*. 2000;82(2):79–86. DOI: 10.1136/fn.82.2.F79
15. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocr*. 2022;13:873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
16. 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;106(7):897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
17. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *J Pediatr Endocrinol*. 2013;3. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-3
18. Mitrofanova LB, Perminova AA, Ryzhkova DV, et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children. *Front Endocr*. 2021;12:710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
19. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):3–12. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.010
20. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocr*. 2015;54(2):119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
21. 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
22. 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
23. 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
24. Zhang Y, Pi Y, Yan X, et al. Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism. *Chin J Med Genet*. 2018;35(4):502–506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.009

◆ 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

◆ Информация об авторах

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

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.suspectsin@gmail.com

◆ Information about the authors

Lilaya 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

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

Evgeny N. Suspectsin – 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.suspectsin@gmail.com