

Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению

И.Л. Алимova

ФГАОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnostics and treatment

I.L. Alimova

Smolensk state medical University, of Ministry of Health of the Russian Federation Russia, Smolensk

В статье обсуждается современное состояние проблемы оказания персонализированной медицинской помощи новорожденным с нарушениями углеводного обмена: неонатальный диабет и врожденный гиперинсулинизм. Рассмотрены основанные на результатах молекулярно-генетического исследования подходы к диагностике, прогнозу течения заболевания, выбору тактики лечения и оценке его эффективности. Показано, что внедрение в клиническую практику принципов персонализированной медицины способствовало повышению качества оказания медицинской помощи новорожденным с эндокринными заболеваниями и обосновало направления дальнейшего развития неонатальной эндокринологии.

Ключевые слова: новорожденный, персонализированная медицина, неонатальный сахарный диабет, врожденный гиперинсулинизм, гены *EIF2AK3*, *FOXP3*, *KCNJ11*, *ABCC8*.

Для цитирования: Алимova И.Л. Нарушения углеводного обмена в неонатальном периоде: персонализированный подход к диагностике и лечению. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(6): 6–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-6-10

The article discusses the current state of the problem of providing personalized medical care to newborns with impaired carbohydrate metabolism: neonatal diabetes and congenital hyperinsulinism. Approaches to the diagnosis, prognosis of the disease, the choice of treatment and the evaluation of its effectiveness, based on the results of molecular and genetic research, are considered. It is shown that the introduction into clinical practice of the principles of the personalized medicine contributed to improving the quality of medical care for newborns with endocrine diseases and substantiated the directions for the further development of neonatal endocrinology.

Key words: newborn, personalized medicine, neonatal diabetes, congenital hyperinsulinism, genes *EIF2AK3*, *FOXP3*, *KCNJ11*, *ABCC8*.

For citation: Alimova I.L. Neonatal carbohydrate metabolism disorders: a personalized approach to diagnostics and treatment. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2019; 64:(6): 6–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-6-10

Персонализированная медицина — относительно новое направление современного этапа развития медицины, особенно в области неонатальной эндокринологии. Данное направление неразрывно связано с молекулярной медициной, во многом обеспечивающей становление соответствующих инновационных технологий, базирующихся на клеточных и биомолекулярных методах, средствах диагностики, профилактики, лечения и реабилитации, которые позволяют существенно повысить качество оказания медицинской помощи пациентам [1, 2].

В последние годы в неонатальной эндокринологии персонализированная медицина, отталкивающаяся от особенностей генома конкретного индивидуума, успешно переходит из сферы научных исследований в сферу практического здравоохранения. Наиболее ярким примером подобной ситуации служат заболевания, проявляющиеся нарушениями углеводного

обмена, которые у новорожденных могут сопровождаться развитием критических состояний с неблагоприятным исходом.

Неонатальный сахарный диабет

В настоящее время неонатальный сахарный диабет объединяет группу гетерогенных по этиологии, патогенезу и клинической картине заболеваний, сопровождающихся стойкой (более 2 нед) гипергликемией у детей первых 6 мес жизни и требующей назначения сахароснижающей терапии. Неонатальный диабет относится к моногенным формам сахарного диабета и является редкой патологией среди различных вариантов нарушений углеводного обмена. В настоящее время в большинстве европейских стран частота неонатального диабета составляет 1:160 тыс. — 300 тыс. новорожденных. В зависимости от продолжительности сахароснижающей терапии выделяют 2 формы неонатального диабета: перманентную, при которой требуется лечение в течение всей жизни, и транзиторную, при которой наступает стадия ремиссии через несколько недель или месяцев с вероятностью рецидива гипергликемии в последующие периоды жизни. Каждая из форм, в свою очередь, также относится к гетерогенным состояниям.

© Алимova И.Л., 2019

Адрес для корреспонденции: Алимova Ирина Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии Смоленского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-3230-1337

e-mail: iri-alimova@yandex.ru

214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Проведенные в последние годы исследования позволили в основном расшифровать генетическую основу неонатального диабета. Уже описано более 30 генетических субтипов этого заболевания, однако более чем в 20% случаев генетическая аномалия, ответственная за развитие заболевания, остается неизвестной, и молекулярно-генетические исследования в этом направлении активно продолжаются [3, 4].

Клинически верифицировать различные формы неонатального диабета достаточно сложно, так как его проявления крайне неспецифичны. Дебют заболевания может как носить малосимптомный характер, так и начинаться с классических проявлений сахарного диабета вплоть до развития кетоацидотической комы.

Чаще сахарный диабет возникает как изолированное нарушение, поскольку часть генов, ответственных за развитие заболевания, экспрессируется только в β -клетках поджелудочной железы. Другие же гены способны экспрессироваться в разных тканях, что клинически проявляется различными внепанкреатическими признаками, совокупность которых выделена в конкретные синдромы. Для пациентов с синдромальной патологией ранняя генетическая диагностика крайне важна, так как позволяет прогнозировать клиническое течение, появление дополнительной симптоматики и определять рациональную тактику лечения.

Например, синдром Волкотта–Раллисона, связанный с биаллельными мутациями гена *EIF2AK3* (эукариотический фактор инициации трансляции 2 α -киназы-3), характеризуется ранним дебютом диабета, спондилоэпифизарной дисплазией и рецидивирующей дисфункцией печени и/или почек. Риск тяжелого поражения печени у пациентов с данным синдромом ограничивает применение потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, а также оперативных и диагностических манипуляций под общей анестезией [5, 6].

ИРЕХ-синдром (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome), или X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, связанный с мутациями гена *FOXP3* (Т-клеточного регуляторного гена), характеризуется у младенцев мужского пола сочетанием неонатального диабета с иммунными нарушениями (иммунодефицит и/или опасные для жизни инфекции), клинически проявляющимися хронической диареей, аутоиммунным тиреоидитом, атопическим дерматитом, анемией. Выявление мутаций в гене *FOXP3* необходимо для своевременного назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии и решения вопроса о трансплантации костного мозга [7–9].

Следует особенно подчеркнуть, что в настоящее время определение генетической причины заболевания — не только «золотой стандарт» диагностики

неонатального сахарного диабета, но и необходимое условие для персонализированного подхода к лечению больных данной категории [3, 4, 10].

Ранее при неонатальном диабете, независимо от причины и формы заболевания, единственным средством коррекции гипергликемии была инсулинотерапия. Однако применение инсулинотерапии, в том числе в виде постоянной подкожной инфузии, в первый месяц жизни ассоциировано с более высоким риском развития гипогликемии. Данный факт объясняет необходимость поиска оптимального неинвазивного метода коррекции гипергликемии у новорожденных.

Показано, что пациенты с неонатальным сахарным диабетом, связанным с мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов (активирующие мутации генов *KCNJ11*, кодирующего субъединицы белка KIR6.2, и *ABCC8*, кодирующего субъединицы белка SUR1), могут успешно лечиться таблетированными препаратами сульфонилмочевины, достигая лучшего гликемического контроля по сравнению с терапией инсулином, без увеличения риска развития гипогликемии [11–13]. Опубликованы данные об эффективности и безопасности применения на протяжении более 10 лет препаратов сульфонилмочевины в высоких дозах у пациентов с мутациями *KCNJ11* [14]. Другими словами, в данной ситуации индивидуализированная диагностика позволяет не только повысить эффективность терапии и снизить частоту нежелательных реакций, но и (с учетом перманентного характера течения неонатального диабета у большинства пациентов с мутациями *KCNJ11*) уменьшить инвазивность и стоимость лечения в связи с заменой инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевины.

Однако даже в случае мутаций одноименных генов существует значительная гетерогенность заболевания у пациентов, определяющая различия в чувствительности к пероральной сахароснижающей терапии с наличием резистентных форм, что было описано при мутациях в гене *KCNJ11*. Высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины характерна для мутаций, приводящих к замене аминокислотных остатков, участвующих в формировании АТФ-связывающего домена («binding site») и нарушению взаимодействия KIR6.2 субъединицы с АТФ («binding-mutation»), а низкая — для мутаций, расположенных в порообразующем регионе, в районе формирования «воротной петли» и в районе «скользящей спирали» («gating mutation») [15]. Соответственно для практической деятельности в плане выбора тактики лечения пациентов с неонатальным диабетом необходимо уточнение характера мутаций.

Еще один практически важный вопрос — о медико-генетическом консультировании семей, имеющих детей с неонатальным сахарным диабетом. Большинство выявленных мутаций отно-

сятся к спонтанным, часть передается по наследству. Например, активирующие мутации *KCNJ11* всегда гетерозиготны (аутосомно-доминантный тип наследования), около 90% этих мутаций возникает *de novo*, т.е. в семейном анамнезе неонатальный диабет отсутствует. При этом риск возникновения диабета у будущих детей больного ребенка составляет 50%.

Таким образом, генетическое тестирование с установлением конкретного подтипа неонатального сахарного диабета становится важным инструментом в руках клинициста, определяя персонализированный подход к лечению и прогнозу заболевания.

Врожденный гиперинсулинизм

Другим состоянием, которое в отсутствие своевременной диагностики и лечения может приводить к смерти пациентов в неонатальном и грудном возрасте или вызывать тяжелые последствия в виде эпилепсии, потери зрения и других неврологических расстройств, является врожденный гиперинсулинизм. Это наследственное заболевание, характеризуется неадекватной гиперсекрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемических состояний. Распространенность врожденного гиперинсулинизма составляет в среднем 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных, а в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков – 1:2500 живых новорожденных [16].

В настоящее время установлено, что в основе врожденного гиперинсулинизма лежат дефекты по меньшей мере 11 различных генов. Наиболее частая причина – инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Описано более 400 инактивирующих мутаций в гене *ABCC8* и около 70 мутаций в гене *KCNJ11*. Мутации указанных генов могут наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и аутосомно-доминантному типу. Однако в 30–40% случаев не удается установить молекулярно-генетическую основу врожденного гиперинсулинизма [17, 18]. Кроме того, выделены синдромальные состояния, в структуру которых входит врожденный гиперинсулинизм.

Диапазон генетических нарушений при врожденном гиперинсулинизме достаточно широк, определяет морфологическую форму заболевания (диффузная, фокальная, атипичная) и характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Так, рецессивные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* служат причиной наиболее тяжелых диффузных форм врожденного гиперинсулинизма, а доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению заболевания. Тяжелое течение отмечается и при фокальной форме, ассоциированной с гетерозиготной мутацией отцовского происхождения в генах *KCNJ11* и *ABCC8* и соматической

утратой материнской аллели в регионе импринтинга на 11p15.

Тяжелое клиническое течение заболевания характеризуется манифестацией гипогликемии в неонатальном периоде, которая приводит к потере сознания, судорогам и коме и сопровождается крайне высокой скоростью утилизации глюкозы. Мягкие формы болезни могут проявляться в неонатальном периоде неспецифическими симптомами в виде гиподинамии, снижения аппетита, что нередко затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, возможен и более поздний дебют врожденного гиперинсулинизма (до 3-летнего возраста). При этом чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее оно протекает.

Однако по клиническим признакам дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма затруднена. Алгоритм клинко-лабораторного обследования с целью подтверждения диагноза в полном объеме представлен в федеральных клинических рекомендациях «Ведение детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом» [19].

В настоящее время верификация формы врожденного гиперинсулинизма подразумевает использование молекулярно-генетического и визуализационного исследования. Установив генетический вариант, можно прогнозировать ответ на медикаментозную терапию и ее эффективность, а визуализация очага в поджелудочной железе (участка аденоматоза с избыточной секрецией инсулина) позволяет определить гистологический подтип и выбрать тактику оперативной коррекции.

Существует несколько препаратов, оказывающих инсулиностатическое действие, среди которых наиболее эффективны диазоксид (селективный агонист АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток) и октреотид (аналог соматостатина пролонгированного действия) [16–19]. В настоящее время в клинической практике начинать лечение предпочтительнее с диазоксида, эффективность и безопасность использования которого доказана во многих исследованиях. Однако данный препарат обычно малоэффективен при рецессивно наследуемых мутациях генов АТФ-зависимых калиевых каналов. В связи с этим при их выявлении в качестве стартового препарата рекомендуется применять октреотид, хотя частичная чувствительность к диазоксиду возможна и в случае гомозиготных мутаций *ABCC8* [20]. В литературе имеются сообщения об эффективном применении и других препаратов для терапии тяжелой гипогликемии при врожденном гиперинсулинизме, однако их назначение в периоде новорожденности ограничено принципом *off-label* [21]. В целом консервативная терапия эффективна у 50–60% больных с врожденным гиперинсулинизмом. До сих пор продолжают дискуссии о безопасном уровне гликемии

в периоде новорожденности в плане отдаленных последствий и неблагоприятных исходов; у детей с врожденным гиперинсулинизмом рекомендуется поддерживать уровень глюкозы в крови выше 3,5 ммоль/л [19, 22].

В настоящее время, с 2017 г., в России на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) стала доступной технология позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА), которая, обладая малой инвазивностью и относительной безопасностью, позволяет провести дифференциальную диагностику гистологических форм врожденного гиперинсулинизма и своевременно назначить оптимальную тактику лечения, улучшая прогноз для больного.

Хирургическая тактика лечения при разных формах заболевания принципиально различается. Наличие фокальной формы врожденного гиперинсулинизма дает возможность выполнения резекции патологической части поджелудочной железы, что приводит к выздоровлению пациента. При диффузной форме с фармакорезистентным течением осуществляют резекцию 95–98% поджелудочной железы, что может обуславливать развитие сахарного диабета и экзокринной панкреатической недостаточности [23, 24].

Накапливается опыт применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА при врожденном гиперинсулинизме, проводится сопоставление результатов радионуклидной диагностики с гистологической картиной препаратов поджелудочной железы, полученных интраоперационно («золотой стандарт» дифференциальной диагностики морфологических форм врожденного гиперинсулинизма), с данными молекулярно-генетического исследования, что позволяет лучше понять патофизиологические аспекты заболевания и уточнить подходы к лечению пациентов. Кроме того, при оказании высокотехнологичной помощи пациентам с врожденным гиперинсулинизмом разработаны показания к проведению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА, основанные на результатах молекулярно-генетических исследований и эффекте от проводимой фармакотерапии [25].

Таким образом, верификация диагноза врожденного гиперинсулинизма и установление генетического варианта в максимально короткие сроки — условие, необходимое для выработки правильной тактики ведения пациента.

В заключение следует отметить, что в России успешно работает благотворительная программа помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо», одно из направлений деятельности которой — молекулярно-генетическая диагностика наследственных эндокринопатий [26]. Список заболеваний, при которых проводится обследование пациентов, не ограничивается нарушениями углеводного обмена. Он охватывает практически все группы эндокринных заболеваний, которые могут манифестировать в неонатальном периоде жизни и включают такие патологические состояния, как врожденный гипотиреоз, врожденный гипопитуитаризм, адреногенитальный синдром, надпочечниковая недостаточность, нарушения фосфорно-кальциевого и водно-электролитного обменов, нарушения формирования пола и другие редкие моногенные эндокринные заболевания. В рамках данной программы основной объем молекулярно-генетических исследований проводится на базе ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России с использованием методов секвенирования нового поколения, при этом одновременно анализируется панель из нескольких десятков генов, ассоциированных с определенной группой эндокринных заболеваний.

Реализация программы «Альфа-Эндо», основанной на принципах персонализированной медицины и доступной для пациентов из всех субъектов Российской Федерации, в течение нескольких лет позволила улучшить диагностику и лечение многих эндокринных заболеваний, в том числе у новорожденных детей, уточнить прогноз и провести консультирование пациента и членов его семьи, а также способствовать в целом повышению качества и доступности медицинской помощи детям с эндокринными заболеваниями на территории Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН 2012; 12: 4–12. [Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskij S.A. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. Vestnik RAMN 2012; 12: 4–12 (in Russ.)]
2. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Персонализированная медицина: от идеи до внедрения в практическое здравоохранение. Молекулярная медицина 2018; 16(3): 9–15. DOI: 10.29296/24999490-2018-03-02 [Belushkina N.N., Chemezov A.S., Pal'tcev M.A. Personalized medicine: from idea to implementation in practical health care. Molekulyarnaya meditsina 2018; 16 (3): 9–15 (in Russ.)]
3. Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M., Rubio-Cabezas O., Njolstad P.R., Mlynarski W. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018; 19(Suppl. 27): 47–63. DOI: 10.1111/pedi.12772
4. Lemelman M.B., Letourneau L., Greeley S.A.W. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Manage-

- ment. Clin Perinatol 2018; 45(1): 41–59. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.006
5. Asl S.N., Vakili R., Vakili S., Soheilipour F., Hashemipour M., Ghahramani S. et al. Wolcott-Rallison syndrome in Iran: a common cause of neonatal diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2019; 32(6): 607–613. DOI: 10.1515/jpem-2018-0434
 6. Губаева Д.Н., Лантев Д.Н., Тюльпаков А.Н., Петрова Л.М. Тяжелое течение неонатального сахарного диабета (синдрома Уолкотта–Раллисона), обусловленного нонсенс-мутацией в первом экзоне гена EIF2AK3. Сахарный диабет 2018; 21(1): 42–47. [Gubaeva D.N., Laptev D.N., Tiulpakov A.N., Petrova L.M. Severe Wolcott-Rallison syndrome due to a nonsense mutation in the first exon eif2ak3. Sakharnyi diabet 2018; 21(1): 42–47 (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM8770
 7. Bin Dhuban K., Piccirillo C.A. The immunological and genetic basis of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015; 15(6): 525–32. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000214
 8. Colobran R., Álvarez de la Campa E., Soler-Palacín P., Martín-Nalda A., Pujol-Borrell R., de la Cruz X. et al. Clinical and structural impact of mutations affecting the residue Phe367 of FOXP3 in patients with IPEX syndrome. Clin Immunol 2016; 163: 60–65. DOI: 10.1016/j.clim.2015.12.014
 9. Тихонович Ю.В., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Шимарова А.Б. и др. Синдром Х-сцепленной иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(4): 179–186. [Tikhonovich Yu.V., Koltunov I.E., Petraykina E.E., Rybkina I.G., Garyaeva I.V., Shimarova A.B. et al. X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome). Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2016; 95(4): 179–186 (in Russ.)]
 10. Barbetti F., D'Annunzio G. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32(4): 575–591. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.008
 11. Letourneau L.R., Greeley S.A.W. Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations. Curr Diab Rep 2019; 19(8): 52. DOI: 10.1007/s11892-019-1175-9
 12. Beltrand J., Baptiste A., Busiah K., Bouazza N., Godot C., Boucheron A. et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. Pediatr Diabetes 2019; 20(3): 246–254. DOI: 10.1111/pedi.12823
 13. Fu J.L., Wang T., Xiao X.H. Relapsed 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus successfully treated with sulfonylurea. Chin Med J (Engl) 2019; 132(7): 846–848. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000147
 14. Bowman P., Sulen Å., Barbetti F., Beltrand J., Svalastoga P., Codner E. et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(8): 637–646. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2
 15. Тихонович Ю.В., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Персонализированный подход к терапии неонатального сахарного диабета в зависимости от генетического дефекта. World Journal of Personalized Medicine 2017; 1(1): 36–39. [Tikhonovich Yu.V., Zubkova N.A., Tiulpakov A.N. The personalized approach to neonatal diabetes therapy depending on the genetic defect. World Journal of Personalized Medicine 2017; 1(1): 36–39 (in Russ.)] DOI: 10.14341/wjpm9304
 16. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. М., 2017; 24. http://alfa-endo.ru/attachments/download/posobie_dlya_vrachei_vrozhdennii_giperinsulinizm-105.pdf [Melikyan M.A., Kareva M.A. Congenital hyperinsulinism. Moscow, 2017; 24 (in Russ.)]
 17. Lord K., De León D.D. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol 2018; 45(1): 61–74. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.007
 18. Du Y., Ju R., Xi Y., Gou P. A Newborn with congenital Hyperinsulinism. Fetal Pediatr Pathol 2019; 38(5): 406–411. DOI: 10.1080/15513815.2019.1603255
 19. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 125–148. [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds). Moscow: Praktika, 2014; 125–148 (in Russ.)]
 20. Kiff S., Babb C., Guemes M., Dastamani A., Gilbert C., Flanagan S.E. et al. Partial diazoxide responsiveness in a neonate with hyperinsulinism due to homozygous ABCC8 mutation. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2019; 2019: 18-0120. DOI: 10.1530/EDM-18-0120
 21. Kostopoulou E., Shah P. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia – an overview of complex clinical condition. Eur J Pediatr 2019; 178(8):1151–1160. DOI: 10.1007/s00431-019-03414-8
 22. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации, 2015. <http://www.raspm.ru/files/gipoglikemia.pdf> [Ivanov D.O. Shabalov N.P. Petrenko Yu.V. Diagnosis and treatment of newborn hypoglycemia. Clinical guidelines, 2015 (in Russ.)].
 23. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2017; 7(3):144–152. [Gubaeva D.N., Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. The use of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki 2017; 7(3): 144–152 (in Russ.)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-3-144-152
 24. Adzick N.S., De Leon D.D., States L.J., Lord K., Bhatti T.R., Becker S.A. et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. J Pediatr Surg 2019; 54(1): 27–32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
 25. Меликян М.А., Рыжкова Д.В., Никитина И.Л. Клинические рекомендации по применению ПЭТ/КТ с 18F-ДОФА при врожденном гиперинсулинизме. <http://alfa-endo.ru/articles/index/category:3> [Melikyan M.A., Ryzhkova D.V., Nikitina I.L. Clinical guidelines for the use of PET / CT with 18F-DOPA for congenital hyperinsulinism (in Russ.)]
 26. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо». Проблемы эндокринологии 2015; 61(2): 50–54. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Karpushkina A.V. Charity Program «Alfa-Endo» for children with endocrine disease. Problemy endokrinologii 2015; 61(2): 50–54 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201561250-54

Поступила: 19.07.19

Received on: 2019.07.19

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.