

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ *KCNJ11*: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



© А.С. Северина, А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева, Е.А. Сечко, А.Н. Звягинцева*, Д.В. Иванова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

Неонатальный сахарный диабет (НСД), или диабет новорожденных, относится к моногенным формам заболевания, характеризующимся выраженным генетическим полиморфизмом. Он является редким генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся ранним началом (как правило, в первые 6 месяцев жизни) с развитием стойкой гипергликемии, связанной с нарушением секреции инсулина. К настоящему времени известно более 30 генов, участвующих в развитии НСД. Среди них мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* являются причиной почти 70% случаев перманентной формы заболевания. Наибольшее клиническое значение имеют мутации в генах, кодирующих функцию калиевых каналов (*KCNJ11*, *ABCC8*), поскольку назначение сульфонилмочевинных препаратов, способствующих нормализации их функции, позволяет восстановить секрецию инсулина и перевести пациентов с инсулинотерапии на лечение пероральными сахароснижающими препаратами.

У большинства больных этот перевод возможен в любом возрасте, однако раннее назначение сульфонилмочевинных препаратов (в первые месяцы жизни) имеет принципиальное значение, поскольку позволяет предотвратить поражение центральной нервной системы, нередко наблюдаемое у больных с данными мутациями.

Определение генетических мутаций становится ключевым инструментом для врачей, позволяя осуществлять точную диагностику и проводить наиболее эффективное лечение. Своевременная диагностика способствует назначению оптимальной сахароснижающей терапии с целью достижения целевых показателей гликемии и снижению риска развития поражения центральной нервной системы и специфических осложнений сахарного диабета. В данной статье представлено описание двух клинических случаев пациенток 30 и 33 лет с НСД, у которых была выявлена мутация p.R201C в гене *KCNJ11* в зрелом возрасте с последующим переводом с инсулинотерапии на патогенетически обоснованную сахароснижающую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: препараты сульфонилмочевины; генетическое тестирование; калиевые каналы внутреннего выпрямления; мутация *ABCC8*.

A PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF NEONATAL DIABETES MELLITUS CAUSED BY A *KCNJ11* MUTATION: CLINICAL OBSERVATIONS

© Anastasia S. Severina, Andrey O. Emelyanov, Tamara L. Kuraeva, Elena A. Sechko, Anastasia N. Zvyagintseva*, Daria V. Ivanova, Minara S. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neonatal diabetes mellitus (NDM), or diabetes of the newborn, belongs to the group of monogenic forms of the disease and is characterized by marked genetic polymorphism. It is a rare genetically determined disorder with early onset (typically within the first 6 months of life), manifesting as persistent hyperglycemia associated with impaired insulin secretion. To date, more than 30 genes have been identified as being involved in the development of NDM. Among these, mutations in the *KCNJ11*, *ABCC8*, and *INS* genes account for nearly 70% of cases of the permanent form of the disease. Of particular clinical importance are mutations in genes encoding potassium channel function (*KCNJ11*, *ABCC8*), as treatment with sulfonylureas, which help normalize channel activity, can restore insulin secretion and enable patients to transition from insulin therapy to oral glucose-lowering agents.

In most patients, such a transition is possible at any age; however, early initiation of sulfonylurea therapy (during the first months of life) is of critical importance, as it may prevent central nervous system damage, which is frequently observed in patients with these mutations.

The identification of genetic mutations has become a key tool for clinicians, enabling precise diagnosis and the selection of the most effective treatment strategies. Timely diagnosis facilitates the initiation of optimal glucose-lowering therapy aimed at achieving target glycemic levels and reducing the risk of complications, particularly those affecting the central nervous system, as well as specific complications of diabetes mellitus.

This article presents two clinical cases of female patients aged 30 and 33 years with NDM, in whom the *KCNJ11* p.R201C mutation was identified in adulthood, followed by successful transition from insulin therapy to pathogenetically targeted glucose-lowering treatment.

KEYWORDS: sulfonylurea compounds; genetic testing; potassium channels, inwardly rectifying; *ABCC8* mutation.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Неонатальный сахарный диабет (НСД) — редкая форма сахарного диабета (СД), диагностируемого в первые 6 месяцев жизни [1]. Частота встречаемости НСД варьирует от 1 случая на 300 000–500 000 новорожденных [2], в некоторых странах достигает 1 случая на 90 000–160 000 новорожденных [3], а в регионах с более высокой встречаемостью близкородственных браков может достигать 1 случая на 20 000 [4].

НСД является моногенной формой СД и ассоциируется с мутациями в более чем 30 различных генах [5]. Наиболее часто причиной НСД являются аномалии импринтинга в локусе 6q24 и мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* [6].

Гены *KCNJ11* и *ABCC8* кодируют Kir6.2 и SUR1 — субъединицы аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых каналов [1]. АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в глюкозостимулированной секреции инсулина. Закрытие этих каналов происходит при высоком уровне АТФ в β -клетках и приводит к деполяризации мембраны и активации кальциевых каналов, что стимулирует высвобождение инсулина. При мутациях в генах *KCNJ11* и *ABCC8* каналы остаются открытыми, что нарушает нормальную стимуляцию секреции инсулина и способствует развитию гипергликемии [2, 6].

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) обладают гипогликемическим эффектом, обеспечивая стимуляцию высвобождения инсулина β -клетками посредством блокады АТФ-зависимых калиевых каналов. При этом препараты ПСМ легче дозировать по сравнению с инсулинотерапией, особенно у новорожденных, а показатели гликемии более стабильны при меньшем риске гипогликемий [7]. Пациенты с НСД, обусловленным мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, более чем в 90% случаев могут быть переведены на терапию ПСМ с хорошим эффектом [8].

Своевременная диагностика НСД имеет принципиальное значение, поскольку от нее зависит назначение наиболее эффективной сахароснижающей терапии [6].

В настоящей статье представлены два клинических случая взрослых пациенток, у которых диагноз был верифицирован после рождения детей с фенотипом НСД и подтвержденной мутацией в гене *KCNJ11*. В одном случае терапия препаратами ПСМ была достаточно эффективной, а в другом — попытка перевода с инсулинотерапии на терапию ПСМ была сложной в связи с низкой приверженностью лечению пациентки, употреблением энергетиков и пр.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1.

Пациентка Ш., 33 лет, с СД длительностью 33 года, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с жалобами на ежедневные гипогликемии до 2,0 ммоль/л, непреднамеренное снижение массы тела на 8 кг за 5 месяцев, эпизодическое повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст.

Гликемия в дебюте заболевания (в возрасте 4 месяцев) — 25,0 ммоль/л, сразу же инициирована инсулинотерапия. На всем протяжении заболевания, несмотря на многократные госпитализации в эндокринологиче-

ское отделение и динамическое наблюдение эндокринолога по месту жительства, стойкой компенсации углеводного обмена достичь не удалось. Проходила обучение в школе самоконтроля для пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), однако полученные знания на практике не применяла. Эпизоды гипогликемии возникали 1–2 раза в неделю, их распознавание было нарушено. Из анамнеза известно, что у пациентки было двое родов. Первый ребенок родился у пациентки в возрасте 25 лет (срок родоразрешения пациентка назвать затруднялась; в связи с клинически узким тазом выполнено кесарево сечение, масса тела ребенка при рождении 1600 г.) и в возрасте 3 месяцев у него диагностирован СД1, инициирована инсулинотерапия, на фоне которой, со слов матери, развилась гипогликемическая кома. Проведено молекулярно-генетическое тестирование, подтверждена мутация в гене *KCNJ11* (гетерозиготная R201C), препараты ПСМ не назначались, ребенок погиб в возрасте 4 лет. Тестирование матери не проводилось по техническим причинам. Второй ребенок родился у пациентки в возрасте 29 лет на сроке беременности 36 недель, выполнено кесарево сечение (при рождении рост 46 см, масса тела 2240 г.), по данным молекулярно-генетического исследования у него также выявлена мутация в гене *KCNJ11*, инициирована терапия глибенкламидом с достижением целевых показателей гликемии [9].

На момент настоящей госпитализации показатели гликемии преимущественно целевые, отмечалась некоторая задержка психоречевого развития, однако достаточно раннее назначение патогенетически обоснованной терапии позволяет надеяться на положительную динамику.

Учитывая ранний дебют СД, рождение двоих детей с НСД, у которых в ходе молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене *KCNJ11*, проведено молекулярно-генетическое тестирование матери методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), по результатам которого диагностирована мутация в гене *KCNJ11* (NM_000525.4) в экзоне 1 (HG38, chr11:17387491G>A, c.601C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене p.Arg201Cys с глубиной покрытия 182х (rs80356625), в связи с чем проведена реклассификация диагноза на «Неонатальный сахарный диабет, ассоциированный с мутацией *KCNJ11*».

На момент поступления в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России получила аналог инсулина человека длительного действия — инсулин детемир, 4 Ед в 22:00. При поступлении уровень гликированного гемоглобина составил 15%. Обращало на себя внимание снижение когнитивных способностей пациентки (выживший ребенок с НСД воспитывается бабушкой практически без участия матери), несоблюдение навыков самоконтроля. В отделении отменена инсулинотерапия, инициирована терапия препаратами ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением) в дозе 30 мг под контролем гликемии. В период госпитализации наблюдались эпизоды гипогликемии (до 2,4 ммоль/л), в связи с чем доза гликлазида с модифицированным высвобождением снижена до 7,5 мг. На фоне скорректированной сахароснижающей терапии отмечалась положительная динамика в виде стабилизации показателей

гликемии на индивидуальном целевом уровне в течение суток.

Проведен скрининг осложнений СД: подтверждена непролиферативная диабетическая ретинопатия. Уровень креатинина 51 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 121,32 мл/мин/1,73 м², соотношение альбумин/креатинин 11,84 мг/ммоль, альбуминурия категории A2. Учитывая наличие подтвержденной альбуминурии, назначена нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Специалистом кабинета «диабетическая стопа» подтверждена дистальная диабетическая полинейропатия. Таким образом, неудовлетворительный самоконтроль гликемии в течение длительного времени привел к развитию множественных осложнений СД, более выраженных, чем у пациентов с СД1, заболевших в раннем возрасте.

Пациентка была выписана на терапии ПСМ с подробными рекомендациями и передана под наблюдение врача-эндокринолога по месту жительства.

Клинический случай 2.

Пациентка К., 30 лет, с СД, диагностированным в возрасте 3 месяцев (продолжительность заболевания 30 лет), поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с жалобами на колебания гликемии от 3 до 25 ммоль/л в течение суток, снижение остроты зрения на оба глаза, тянущие боли в икроножных мышцах. На всем протяжении заболевания получала различные препараты генно-инженерного инсулина человека и его аналоги. Терапия на момент госпитализации: инсулин гларгин 20 Ед в 22:00, инсулин лизпро из расчета 1 ХЕ:2 Ед.

В 2022 году, в возрасте 26 лет, пациентка родила ребенка (на сроке 28 недель выполнено кесарево сечение, масса тела ребенка при рождении 1090 г, рост 39 см), у которого НСД диагностирован (подтвержден генетически) в первый месяц жизни, ребенок успешно переведен на препараты ПСМ. Впоследствии, учитывая клиническую картину у матери, ей также проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России молекулярно-генетическое исследование методом NGS: в гене *KCNJ11* (NM_000525.4) в экзоне 1 обнаружен такой же, как у ребенка, ранее описанный в литературе вариант нуклеотидной последовательности (HG38, chr11:17387491G>A, c.601C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.Arg201Cys с глубиной покрытия 182х (rs80356625).

Обращает на себя внимание отсутствие достижения целевых показателей гликемии на всем протяжении заболевания, однократно в возрасте 4 лет зафиксирован эпизод диабетического кетоацидоза (кома?). Показатель гликированного гемоглобина летом 2024 года составил 10,0%. Структурированное обучение в школе для пациентов с СД не проходила.

Регулярный скрининг для оценки поздних осложнений СД не проходила.

При первичном поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России гликированный гемоглобин — 13,5%. В связи

с подтвержденной мутацией в гене *KCNJ11* в отделении проводилась попытка перевода пациентки на глибенкламид в максимальной суточной дозе (по 5 мг 3 раза в сутки перед основными приемами пищи) в комбинации с инсулином длительного действия. При исследовании базального и стимулированного уровней С-пептида отмечалось недостаточное повышение показателя (от 0,17 нг/мл до 1,8 нг/мл). При приеме глибенкламида за 60 мин до приема пищи отмечалась меньшая вариабельность гликемии. По результатам наблюдения пациентке рекомендовано продолжить прием глибенкламида при соблюдении увеличенного интервала между приемом препарата и приемом пищи.

Проведена оценка наличия и степени выраженности поздних осложнений СД. Фильтрационная функция почек сохранна: уровень креатинина — 61,9 мкмоль/л, pСКФ по CKD-EPI — 117 мл/мин/1,73 м². Повышение соотношения альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи до 9,27 мг/ммоль выявлено впервые; для верификации хронической болезни почек (ХБП) рекомендовано повторное исследование соотношения альбумин/креатинин в течение 3 месяцев в амбулаторном порядке. Диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз, также подтверждена дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма.

Таким образом, неудовлетворительный самоконтроль гликемии в течение длительного времени также привел к развитию множественных осложнений у пациентки с НСД.

Особенностью данного клинического случая, в отличие от первой пациентки, является недостаточный эффект от препаратов ПСМ, что может быть обусловлено неудовлетворительным самоконтролем гликемии со стороны пациентки. Кроме того, недостаточный эффект от препаратов ПСМ наблюдается примерно у 10% пациентов с мутацией в *KCNJ11* [10], что может потребовать возобновления базис-болюсной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

НСД представляет собой редкую форму СД, диагностируемую в первые 6 месяцев жизни [1]. Молекулярно-генетическое исследование следует проводить всем детям, у которых СД диагностирован в возрасте до 6 месяцев, а также детям с дебютом СД в возрасте 6–12 месяцев при отсутствии специфических островковых аутоантител [6]. Алгоритм диагностики и тактики лечения представлен на рисунке 1.

Выделяют два клинических подтипа НСД — постоянный и транзиторный. При постоянной форме требуется непрерывная терапия с момента постановки диагноза, в то время как транзиторный вариант характеризуется спонтанной ремиссией с возможным рецидивом в подростковом возрасте [11]. Также НСД может быть одним из компонентов мультисистемных синдромов [11].

Патогенетической основой НСД являются мутации более чем в 30 различных генах, в 90% случаев — в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих субъединицы калиевых каналов β-клеток (Kir6.2 и SUR1) [4]. АТФ-зависимые калиевые каналы регулируют процесс глюкозостимулированной секреции инсулина: секреция инсулина



Рисунок 1. Алгоритм диагностики и тактики лечения неонатального сахарного диабета.

Примечание. СД — сахарный диабет.

инициируется закрытием каналов и ингибируется их открытием. Калиевые каналы состоят из 4 субъединиц SUR1 (сульфонилмочевинного рецептора) и 4 субъединиц Kir6.2. При поступлении глюкозы в β -клетку с помощью глюкозного транспортера GLUT2 она метаболизируется, что приводит к накоплению АТФ и закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов. Закрытие калиевых каналов ведет к деполяризации клеточной мембраны и открытию

кальциевых каналов, т. е. к увеличению концентрации ионов Ca^{2+} внутри клетки. Последнее является пусковым механизмом выхода инсулина из клетки. При активирующей мутации в генах калиевых каналов они остаются открытыми, несмотря на поступление глюкозы в клетку, вследствие чего гипергликемия не приводит к достаточной стимуляции выхода инсулина в кровотока [2, 6], что показано на рисунке 2.

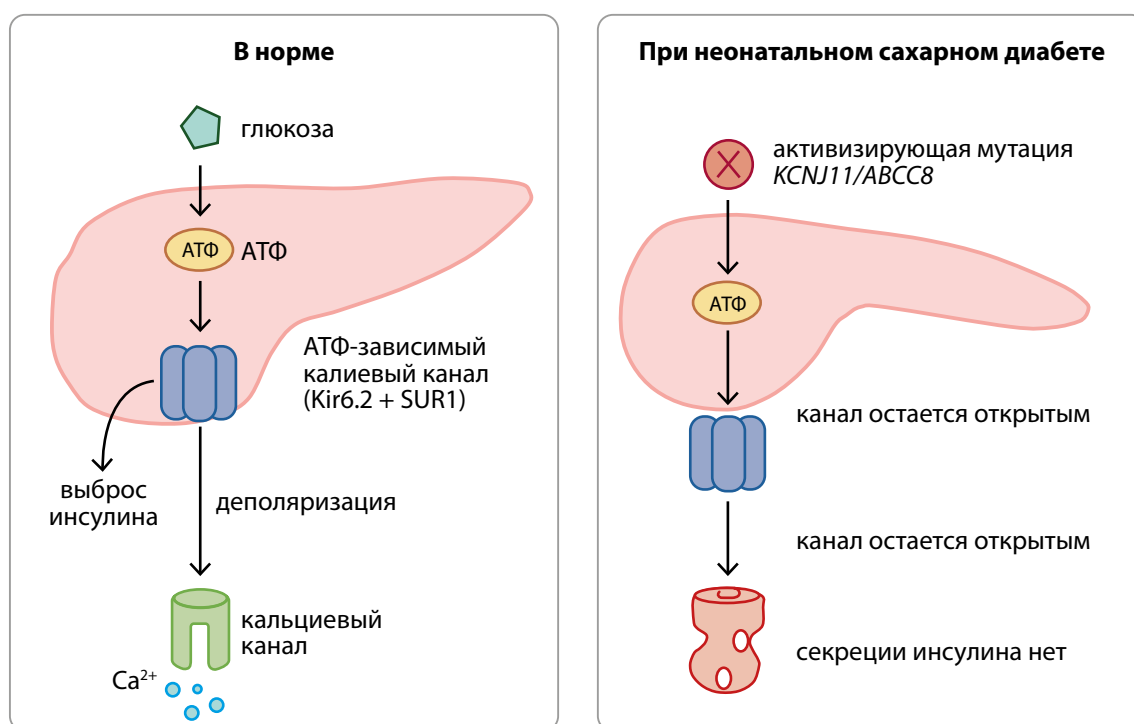


Рисунок 2. Аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы в норме и при неонатальном сахарном диабете.

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат; Kir6.2 — субъединица калиевого канала; SUR1 — рецептор сульфонилмочевины 1; Ca^{2+} — ионы кальция.

Мутации в гене *KCNJ11* также являются причиной неврологических нарушений — задержки развития, эпилепсии, гипотонии, мышечной слабости, формирующих синдром DEND (Developmental delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes, задержка развития, эпилепсия и НСД) [11]. Неврологические осложнения наблюдаются примерно у 20% пациентов, преимущественно с дефектом в гене *KCNJ11*, что указывает на мультисистемный характер дефекта калиевых каналов [12].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, терапия препаратами ПСМ обеспечивает более эффективный контроль гликемии по сравнению с инсулинотерапией у пациентов с мутациями в *KCNJ11* и *ABCC8*. Перевод пациентов с интенсифицированной инсулино-

терапии на пероральную сахароснижающую терапию сопровождается снижением уровня гликированного гемоглобина, уменьшением частоты гипогликемий и улучшением качества жизни [4]. У 90–95% пациентов с НСД, обусловленным дефектами АТФ-зависимого калиевого канала, достигается устойчивая компенсация углеводного обмена после перевода на препараты ПСМ [11]. Кроме того, отмечается благоприятное влияние ПСМ на нейрокognitive и моторные функции, особенно при более раннем начале терапии [13].

У части пациентов, несмотря на наличие подтвержденной мутации, монотерапия препаратами ПСМ не обеспечивает целевого гликемического контроля, что требует назначения комбинированной сахароснижающей

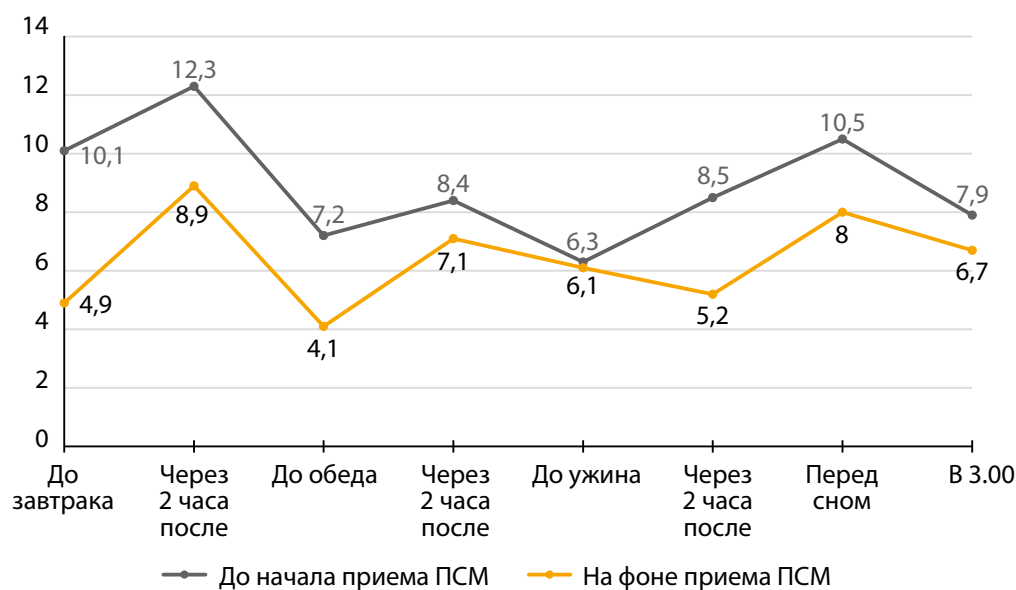


Рисунок 3. Гликемический профиль пациентки Ш. на фоне проводимой терапии, ммоль/л.

Примечание. ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

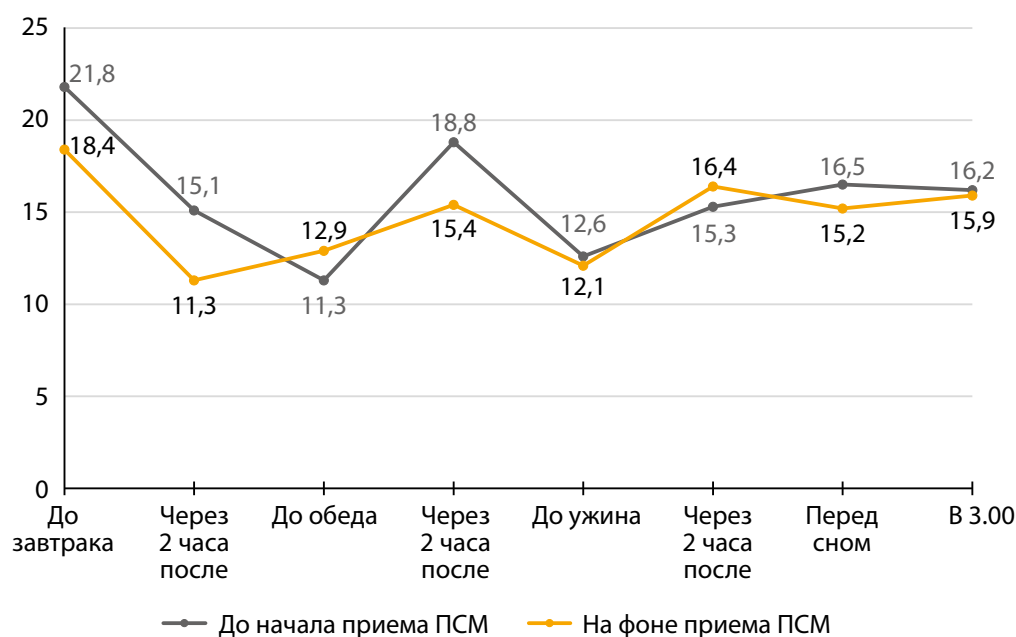


Рисунок 4. Гликемический профиль пациентки К. на фоне проводимой терапии, ммоль/л.

Примечание. ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

терапии (инсулин длительного действия и препараты ПСМ) или базис-болюсной инсулинотерапии при помощи шприцев-ручек или инсулиновых помп (предпочтительно у младенцев в связи с низкими дозами инсулина) [14].

Факторы, влияющие на эффективность препаратов ПСМ при НСД:

1. *Длительность заболевания.* Чем меньше продолжительность заболевания, тем выше вероятность эффективного ответа на пероральную сахароснижающую терапию [15], а также ниже доза, необходимая для достижения целевых значений гликемии [16]. Данный фактор обусловлен функциональной сохранностью β -клеток за счет менее длительного воздействия хронической гипергликемии.
2. *Неудовлетворительный метаболический контроль.* Хроническая гипергликемия способствует морфологическим изменениям островков, снижая чувствительность к препаратам ПСМ [13].
3. *Тип мутации.* Ряд мутаций *KCNJ11* (например, p.L164P, p.S166Y) демонстрирует низкую чувствительность к ПСМ, что указывает на необходимость альтернативных стратегий лечения [12].
4. *Генотипические различия.* Пациенты с мутациями *ABCC8* чаще достигают компенсации углеводного обмена при более низких дозах глибенкламида и имеют тенденцию к снижению дозы в течение трех лет терапии [11]. Кроме того, наличие одной и той же мутации у членов одной семьи также может обуславливать различные клинические картины, вероятно за счет дополнительных эпигенетических факторов [17].

Представленные клинические наблюдения подтверждают неоднородность ответа на терапию. У обеих пациенток выявлена идентичная мутация в гене *KCNJ11*, однако в первом случае удалось достичь компенсации углеводного обмена, а во втором случае потребовалось продолжение инсулинотерапии, что отражено на рисунках 3 и 4.

В большинстве случаев при мутациях *KCNJ11* (около 90%) пациенты могут быть успешно переведены с инсулинотерапии на препараты ПСМ с достижением лучшего контроля гликемии. Хотя наилучшие результаты, как правило, достигаются при переводе таких пациентов на ПСМ в детском возрасте, существуют клинические наблюдения успешного перевода пациентов в возрасте 20 лет и старше, что подтверждает тот факт, что β -клетки могут выживать и отвечать на терапию ПСМ даже спустя десятилетия инсулинотерапии [18].

Тем не менее описаны клинические случаи в семьях, в которых НСД подтвержден у матери и ребенка: дети были успешно переведены на ПСМ в раннем возрасте, тогда как у матерей эффект не был достигнут [19]. В другой работе успех перевода взрослых женщин с НСД на ПСМ был достигнут с применением более высоких доз, чем у их детей [4]. Таким образом, можно предположить, что возраст инициации терапии ПСМ может коррелировать с необходимой дозой ПСМ [16].

Учитывая вышесказанное, с целью наиболее эффективного подбора терапии сразу же при выявлении НСД у потомков родителей с мутацией *KCNJ11* целесообразно проведение пренатальной или ранней постнатальной генетической диагностики [4, 16]. Показа-

но, что наиболее раннее назначение патогенетически обоснованной терапии при НСД, помимо поддержания стойкой компенсации углеводного обмена, может положительно влиять на нейрокогнитивные и моторные функции, нарушения которых часто наблюдается у пациентов с НСД, посредством воздействия на АТФ-зависимые калиевые (КАТР) каналы в центральной нервной системе [16].

Следовательно, взрослый возраст пациента с НСД, обусловленным мутацией *KCNJ11*, не должен являться причиной отказа от смены терапии на патогенетически обоснованную. В описываемых нами клинических случаях различный ответ на терапию может быть обусловлен тем, что подтип мутации также может влиять на результат перевода на ПСМ, а также определять необходимую дозу препарата [15].

ВЫВОДЫ

Таким образом, терапия препаратами ПСМ при НСД патогенетически обоснована, однако эффективность определяется временем начала лечения, генетическим вариантом и функциональным состоянием β -клеток. В наших наблюдениях позднего назначения препаратов ПСМ (в возрасте после 30 лет) наблюдалась высокая распространенность тяжелых микрососудистых осложнений. Очевидно, что попытки перевода пациентов с НСД и мутациями в гене *KCNJ11* следует предпринимать в любом возрасте. Необходимы дальнейшие наблюдения подобных случаев для оценки эффективности применения препаратов ПСМ в отношении развития сосудистых осложнений и улучшения качества жизни у пациентов с НСД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа была выполнена по инициативе авторов за счет внутренних ресурсов учреждения без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Северина А.С. — написание текста, анализ литературных данных; Емельянов А.О. — окончательное редактирование текста и утверждение для публикации рукописи; Кураева Т.Л. — окончательное редактирование текста и утверждение для публикации рукописи; Сечко Е.А. — проведение молекулярно-генетического анализа пациенткам и их детям, утверждение для публикации рукописи; Звягинцева А.Н. — анализ медицинской документации пациенток, литературных данных и написание текста; Иванова Д.В. — анализ медицинской документации пациенток, литературных данных и написание текста; Шамхалова М.Ш. — разработка концепции, анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна, окончательное редактирование текста и утверждение для публикации рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациенток. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упомянутых в статье пациенток на публикацию их медицинских данных в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — № 55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O. Yu. 12th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
2. Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. Неонатальный сахарный диабет: эффективность терапии препаратами сульфонилмочевин в зависимости от типа мутаций в гене *KCNJ11* // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — № 1. — С. 57–63. [Emelyanov AO, Kuraeva TL, Prokofiev SA, et al. Neonatal diabetes mellitus: the effectiveness of therapy with sulfonylurea preparations depending on the type of mutation in the *KCNJ11* gene. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):57–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460157-63>
3. Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A, et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med*. 2010;27(6):709–712. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02965.x>
4. Trada M, Novara C, Moretto M, et al. Diagnosis and Treatment of Neonatal Diabetes Caused by ATP-Channel Mutations: Genetic Insights, Sulfonylurea Therapy, and Future Directions. *Children (Basel)*. 2025;12(2):219. doi: <https://doi.org/10.3390/children12020219>
5. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957–963. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60098-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60098-8)
6. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1188–1211. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
7. Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.006>
8. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(1):35–42. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1520>
9. Emelyanov A, Kuraeva T, Sechko E, et al. Family case of neonatal diabetes mellitus. In: 21st International Congress of Endocrinology in conjunction with the 14th Emirates Diabetes & Endocrine Congress; March 1–3, 2024; Dubai, UAE. E-poster PV178, abstract #1977.
10. Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:355–364. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S198932>
11. Zhang H, Zhong X, Huang Z, et al. Sulfonylurea for the treatment of neonatal diabetes owing to KATP-channel mutations: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(64):108274–108285. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22548>
12. de Gouveia Buff Passone C, Giani E, Vaivre-Douret L, et al. Sulfonylurea for improving neurological features in neonatal diabetes: a systematic review and meta-analyses. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(6):675–692. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13376>
13. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1406–1431. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13421>
14. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, 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: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30106-2)
15. Babiker T, Vedovato N, Patel K, et al. Successful transfer to sulfonylureas in *KCNJ11* neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(6):1162–1166. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3921-8>
16. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in *KCNJ11*-related neonatal diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(7):1430–1435. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3593-9>
17. Landau Z, Wainstein J, Hanukoglu A, et al. Sulfonylurea-responsive diabetes in childhood. *J Pediatr*. 2007;150(5):553–555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.004>
18. Hajji S, Aljenaee K, Garrahy A, Byrne M. Successful transition from insulin to sulfonylurea, on second attempt, in a 24-year-old female with neonatal diabetes secondary to *KCNJ11* gene mutation. *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e239973. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239973>
19. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to *Kir6.2* mutations. *N Engl J Med*. 2006;355(5):467–477. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061759>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Звягинцева Анастасия Николаевна [Anastasia N. Zvyagintseva]**; адрес: Россия, 117292, Москва, улица Дм. Ульянова, дом 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1247-3481>; eLibrary SPIN: 2332-0601; e-mail: zvyagintsevaanastasia@mail.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н. [Anastasia S. Severina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Емельянов Андрей Олегович, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; eLibrary SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Иванова Дарья Вячеславовна [Daria V. Ivanova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0616-2444>; eLibrary SPIN: 6741-8153; e-mail: dar.ivanova22@gmail.com

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Северина А.С., Емельянов А.О., Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Звягинцева А.Н., Иванова Д.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Персонализированный подход к лечению неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией KCNJ11: клинические наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №4. — С. 419–426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13463>

TO CITE THIS ARTICLE:

Severina AS, Emelyanov AO, Kuraeva TL, Sechko EA, Zvyagintseva AN, Ivanova DV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. A personalized approach to the treatment of neonatal diabetes mellitus caused by a KCNJ11 mutation: clinical observations. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(4):419–426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13463>