

## ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У МАТЕРИ И ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ У ПРОБАНДА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *ABCC8*



© М.А. Плеханова\*, Ф.Ф. Бурумкулова

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Московская область, Россия

Наиболее частой причиной гипогликемии у новорожденных является фетальная гиперинсулинемия в ответ на гипергликемию у матери, а пусковым механизмом ее развития является отделение плаценты в родах и прекращение поступления глюкозы на фоне гиперсекреции инсулина. Такая гипогликемия длится обычно до трех суток. Более длительная и тяжелая гипогликемия ставит вопрос о генетической природе данного состояния и описана при мутации в генах *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK* и *ABCC8*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность; гипергликемия; *MODY12*; врожденный гиперинсулинизм.

### GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN THE MOTHER AND CONGENITAL HYPERINSULINISM IN THE PROBAND, CAUSED BY AN *ABCC8* GENE MUTATION

© Margarita A. Plehanova\*, Fatima F. Burumkulova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow Regional, Russia

The most common cause of hypoglycemia in newborns is fetal hyperinsulinemia in response to maternal hyperglycemia, and the triggering mechanism for its development is placental separation during delivery, which abruptly stops glucose supply while insulin secretion remains elevated. Such hypoglycemia typically lasts up to three days. Persistent and severe hypoglycemia beyond this period raises suspicion of a genetic etiology and has been described in cases of mutations in the *HNF4A*, *HNF1A*, *GCK*, and *ABCC8* genes.

**KEYWORDS:** pregnancy; hyperglycemia; *MODY12*; congenital hyperinsulinism.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) это группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии [1]. Частота возникновения составляет от 1/50 000 до 1/30 000 в общей популяции и 1/2500 у близких родственников больных [2]. Генетические исследования ВГИ показали, что его причиной являются мутации в ключевых генах, участвующих в секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [3]. К ним относятся мутации в генах *ABCC8*, *KCNJ11*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *SLC16A1*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *HK1*, *PMM2*, *PGM1*, *HNF1A*, *HNF4A*, *FOXA2* и *EIF2S3* [4].

Мутации в гене *ABCC8* ассоциированы с развитием *MODY12*. В литературе описаны единичные случаи *ABCC8/MODY12*, которые демонстрируют экспрессивность и пенетрантность клинической картины, и связаны как с ВГИ, так и с диабетом [5].

При различных мутациях в гене *ABCC8* имеет место характерное нарушение функции калиевых каналов. Так, в случае гетерозиготных, гомозиготных или компаунд-гетерозиготных активирующих мутаций развивается неонатальный сахарный диабет (НСД), гомозиготные инактивирующие мутации характерны для ВГИ. В литературе также описаны случаи с мутациями в гене *ABCC8* и СД взрослых, не имевших в анамнезе НСД или гиперинсулинизм [6].

#### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка, 32 года, индекс массы тела (ИМТ) — 27 кг/м<sup>2</sup>. Наследственность, со слов, по СД не отягощена, однако родственники первой линии не обследованы. Первая беременность — в 22 года, со слов (медицинской документации нет), течение без особенностей. В 40 недель — экстренное кесарево сечение в связи с острой гипоксией плода, по месту жительства. Родился живой мальчик, вес — 3900 г (SD 1,20/ 88,60 %), рост — 55 см (SD 2,77/99,72%). Вторая беременность — в 25 лет, протекала на фоне ГСД, на диете, информации о качестве компенсации гипергликемии нет. Плановое кесарево сечение в 39 недель в роддоме второго перинатального уровня, девочка, вес — 4730 г (SD 3,28/99,9%), рост — 57 см (SD 4,25/100%), 7/8 баллов по шкале Апгар. Гипогликемическая кома (гипогликемия диагностирована только на 7-е сутки, гликемия — 1,1 ммоль/л). С 10–14-х суток жизни начато внутривенное введение глюкозы, частые кормления внутривенно и зондовое питание. Переведена в ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, при гликемии 1,1 ммоль/л отмечался неадекватный уровень инсулинемии 4,81 Ед/л, установлен диагноз «ВГИ» (на основании повышения инсулина плазмы более 2,0 Ед/л и отсутствия кетонов в моче на момент гипогликемии менее 2,2 ммоль/л), начата терапия диазоксидом (Прогликем) под контролем гликемии. Диазоксид — средство для

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



лечения гипогликемии, производное бензотиадиазина, вызывает быстрое дозозависимое увеличение уровня глюкозы в крови, как за счет подавления высвобождения инсулина из поджелудочной железы, так и за счет прямого внепанкреатического действия. Проведено молекулярно-генетическое исследование выявлена мутация в гене *E1506K ABCC8/MODY12*. В возрасте 3 лет, установлен диагноз: «Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ), ДЦП, атонически-астатический синдром, задержка психо-речевого развития, инвалид детства, симптоматическая эпилепсия с миоклонико-атоническими приступами».

Идентичная мутация подтверждена у матери, однако уточнение степени тяжести нарушения углеводного обмена между беременностями не проводилось. С пациенткой обсуждался вопрос о целесообразности ЭКО с предимплантационной генетической диагностикой (ПГД) эмбриона, учитывая клиническую тяжесть проявления мутации у второго ребенка.

Однако третья беременность наступила спонтанно, в возрасте 32 лет, Первый осмотр — в ГБУЗ МО МОНИИАГ академика В.И. Краснополяского только в 28 недель гестации. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы (0–60–20 минута) — в 25 недель по м/ж: 4,5915,36–10,97 ммоль/л. С 26 недель — инсулинотерапия без достижения стойких целевых показателей гликемии (некомплаентность беременной, частые нарушения диеты). В 38 недель — плановое кесарево сечение в МОНИИАГ, родился мальчик весом 3090 г, рост — 48 см (SD 0,036/51%, SD 0,34/36%), неонатальной гипогликемии не было. По данным МГИ, идентичная мутация не подтверждена. Первый ребенок не обследован. Второй ребенок находится на терапии диазоксидом. У пациентки через год после третьих родов проведен ПГТТ с 75 г глюкозы (0–120 минута): 6,67–8,38 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> — 5,40%. По месту жительства, несмотря на подтвержденный *MODY12*, пациентка наблюдается с диагнозом «Нарушение толерантности к глюкозе» (НТГ), получает метформин.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует особое течение мутации в гене *ABCC8*. У матери и одного из пробандов идентичная мутация протекала фенотипически по-разному. У матери — под маской НТГ и ГСД, без предшествующего гиперинсулинизма. В свою очередь, у одного из детей с макросомией на фоне ГСД у матери идентичная мутация проявлялась как ВГИ с тяжелыми клиническими проявлениями, необходимостью лечения диазоксидом и инвалидизацией.

Своевременная диагностика ВГИ позволяет снизить риски развития неврологических осложнений. Основным критерием постановки диагноза является наличие повышенного уровня инсулина (инсулин в крови — более 2,0 мкМЕ/мл) на фоне гипокетотической (3-гидроксибутират в крови — менее 1,0 ммоль/л) гипогликемии (глюкоза в крови менее 3,0 ммоль/л) [7, 8]. Всем детям с подозрением на ВГИ необходимо проводить МГИ, что позволит определить тактику персонализированного подхода по ведению данных пациентов. Для пациентов с ВГИ терапия диазоксидом является терапией первой линии. В зависимости от этиологии и патогенеза не-

натальные гипогликемии могут быть транзиторными (преходящими) и персистирующими (стойкими). Дети, рожденные от матерей с ГСД/СД, входят в группу повышенного риска по развитию транзиторной гипогликемии. Поскольку зачастую моногенные формы сахарного диабета могут протекать фенотипически, как ГСД или СД, у новорожденных со стойкой гипогликемией должна проводиться дифференциальная диагностика форм гипогликемий с уточнением причины и проведением МГИ. Различные неврологические нарушения при отдаленных наблюдениях выявлены у 50,9% с ВГИ. Среди них чаще всего отмечается задержка психо-речевого развития, явления оптической нейропатии, эпилепсия и синдром ДЦП. Тяжелый неврологический дефицит, приведший к инвалидизации пациентов, отмечен у 16,3% обследованных пациентов. Основными факторами риска развития неврологических осложнений являются неонатальная манифестация заболевания, позднее начало специфической терапии и наличие повторных симптоматических гипогликемий в дебюте заболевания [9].

Согласно данным литературы, при неонатальных гипогликемиях, в первую очередь, повреждаются нейроны коры, стриарной системы и гиппокампа с последующим нарушением когнитивных и сенсорных функций и формированием задержки моторного развития и поведенческих дефектов [10]. У 35–50% новорожденных с клиническими гипогликемиями и 20% младенцев с асимптомными гипогликемиями в последующем имеются различные неврологические проблемы [11].

По данным S. Chandran и соавт. [10], у новорожденных через 7 дней после гипогликемии при МРТ головного мозга визуализируются гиперинтенсивные сигналы в теменно-затылочной области. Эти изменения сочетаются с повышенным содержанием лактата и свободных жирных кислот в крови и, с большой долей вероятности, свидетельствуют о влиянии низкого уровня глюкозы на ЦНС [10].

Francesco Tagliaferri и соавт. провели ретроспективный анализ 154 пациентов с ВГИ, с 1985 по 2022 гг. Таким образом, 34% имели мутации в гене *ABCC8*, 12,6% были синдромными и 9,2% были транзиторными ВГИ. Хирургическое вмешательство было проведено у 23/47 пациентов, не реагирующих на диазоксид, и у 2/95 пациентов, реагирующих на диазоксид: 64,0% были очаговыми при гистологии. По результатам генетики, ПЭТ/КТ с 18 F-ДОФА и гистологии, у 80,6% был выявлен диффузный ВГИ, у 16,7% — очаговый и у 2,8% атипичный ВГИ. У 6 пациентов развился послеоперационный диабет после субтотальной панкреатэктомии. Нейрокогнитивная оценка выявила задержку развития или интеллектуальную отсталость у 15,7% из 70 пациентов, в основном легкой степени. Эпилепсия была зарегистрирована у 13,7% из 139 пациентов [12].

Судороги в сочетании с неонатальным диабетом являются клиническими проявлениями DEND-синдрома (developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes), к которому также относятся отставание в развитии и эпилепсия [21]. Данный синдром ассоциирован с мутациями в гене *KCNJ11*. При патологических изменениях в данном гене нарушается функция Kir2 АТФ-чувствительных калиевых каналов, расположенных не только в β-клетках поджелудочной железы, но и в нейронах, что проявляется

неврологическими симптомами. При мутациях в *ABCC8* также наблюдается дисфункция каналов, но за счет субъединицы SUR1, расположенной в поджелудочной железе и нейронах. Возможно, наличие судорог при MODY12 является следствием мутации в гене *ABCC8* и, также, как и при DEND-синдроме, сочетается с развитием СД, но в более позднем возрасте, что требует дальнейшего изучения [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует экспрессивность и пенетрантность клинической картины у беременной с мутацией в гене *ABCC8* в виде нарушения углеводного обмена у матери и злокачественного течения гиперинсулизма у одного из пробандов. MODY зачастую протекает под различными «масками» нарушения углеводного обмена. МГИ позволяет диагностировать редкие подтипы MODY в структуре ГСД, а подтверждение подтипа позволяет своевременно модифицировать терапию. В таких семьях необходимо проводить медико-генетическое консультирование и настойчиво обсуждать планирование беременности с использованием метода ВРТ с ПГД и переносом эмбриона без мутации. У новорожденных

со стойкой неонатальной гипогликемией, вне зависимости от генотипа матери, должна проводиться дифференциальная диагностика форм гипогликемий и уточнения причины, с проведением МГИ, что позволит инициировать патогенетическую терапию и избежать осложнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

**Участие авторов.** Плеханова М.А. — вклад автора 1 по критерию 1, по критерию 2; Бурумкулова Ф.Ф. — вклад автора 2 по критерию 1, по критерию 2.

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 пациента.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F79-86. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.f79>
- Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019;36(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13823>
- Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):69-87. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S007>
- Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, Hussain K. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:111. doi: [10.3389/fendo.2019.00111](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00111)
- Haghighizadeh P, Sadat Haerian M, Haghighizadeh P, Sadat Haerian B. *ABCC8* genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene.* 2014;545(2):198-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.040>. Erratum in: *Gene.* 2020 Jun 20;744:144686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144686>
- Tarasov AI, Nicolson TJ, Riveline JP, Taneja TK, Baldwin SA, et al. A rare mutation in *ABCC8/SUR1* leading to altered ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel activity and beta-cell glucose sensing is associated with type 2 diabetes in adults. *Diabetes.* 2008;57(6):1595-604. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1547>
- Thornton PS, Stanley CA, De León DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167:238-45
- Stanley CA, De Leon DD, editors. Monogenic Hyperinsulinemic Hypoglycemia Disorders [Internet]. S. Karger AG; 2012. (Frontiers in Diabetes; vol. 21). Available from: <http://www.karger.com/Book/Home/255677>
- Helleskov A, Melikyan M, Globa E, Scherderkina I, Poertner F, et al. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:156. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00156>
- Hussain K, Chandran S, Rajadurai V, Alim A. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Res Rep Neonatol.* 2015;17. doi: <https://doi.org/10.2147/rn.s55353>
- Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2019. — Т.65. — №4. — С.251-262. [Taranushenko TE, Kiseleva NG, Lazareva OV, Kalygnaja II. Hypoglycemia in neonates: a review of the literature and a case report. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(4):251-262. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl8336>
- Maiorana A, Tagliaferri F, Iannuzzi R, Canciani G, Bernabei SM, et al. Congenital Hyperinsulinism of a Large Italian Cohort: A Retrospective Study. *Horm Res Paediatr.* 2025;98(5):478-490. doi: <https://doi.org/10.1159/000538943>
- Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Климонтов В.В., Королева Е.А., Воевода М.И. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена *ABCC8* (MODY 12): особенности клинического течения и терапии. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т.22. — №1. — С.88-94. [Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Voevoda MI. Diabetes mellitus associated with the mutation of the *ABCC8* gene (MODY 12): features of clinical course and therapy. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1):88-94. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM9600>

Рукопись получена: 19.10.2025. Одобрена к публикации: 25.11.2025. Опубликовано online: 30.04.2026.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Плеханова Маргарита Александровна, к.м.н., врач-эндокринолог [Margarita A. Plechanova, MD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5322-1021>; eLibrary SPIN: 8860-9060; e-mail: margarita\_kr@list.ru

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет у матери и врожденный гиперинсулинизм у про-  
банда, обусловленные мутацией в гене *ABCC8*. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2026. — Т. 5. — №1. — С. 14-17.  
doi: <https://doi.org/10.14341/brh12780>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Plehanova MA, Burumkulova FF. Gestational diabetes mellitus in the mother and congenital hyperinsu-  
linism in the proband, caused by an *ABCC8* gene mutation. *Bulletin of reproductive health*. 2026;5(1):14-17.  
doi: <https://doi.org/10.14341/brh12780>