

Неонатальный сахарный диабет: эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в зависимости от типа мутаций в гене *KCNJ11*

К.м.н. А.О. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н. Т.Л. КУРАЕВА, к.б.н. С.А. ПРОКОФЬЕВ, Е.Д. МЕДВЕДЕВА, член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Neonatal diabetes mellitus: the effectiveness of therapy with sulfonylurea preparations depending on the type of mutation in the *KCNJ11* gene

A.O. EMEL'YANOV, T.L. KURAEVA, S.A. PROKOFIEV, E.D. MEDVEDEVA, V.A. PETERKOVA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Неонатальный сахарный диабет (НСД) развивается в первые 6 мес жизни. Он встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных. В его развитии принимают участие более 10 различных генов. Наиболее клинически значимыми являются мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, отвечающих за активность АТФ-зависимых калиевых каналов и обуславливающих их активацию. Установлено, что пероральные препараты сульфонилмочевины (ППС) приводят к закрытию этих каналов, способствуя высвобождению инсулина из β -клеток. Поэтому терапия ППС может быть эффективной альтернативой инъекциям инсулина. ППС обеспечивают эффективный метаболический контроль и заменяют инсулин в большинстве случаев транзиторного и перманентного НСД, вызванных мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. Приведены собственные наблюдения о связи между типом мутации в гене *KCNJ11* и дозами ППС.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, терапия препаратами сульфонилмочевины.

Neonatal diabetes mellitus (NDM) develops within the first 6 months of life. It occurs with a frequency of 1 cases per 300,000 – 500,000 newborn infants. Pathogenesis of NDM involves over 10 different genes. Of greatest clinical significance are mutations in *KCNJ11* and *ABCC8* genes responsible for the activity of ATP-dependent potassium channels and regulating their activation. It was shown that the intake of oral sulfonylurea (SU) preparations results in the closure of these channels and thereby stimulates the release of insulin from beta-cells. For this reason, SU therapy can be applied as an alternative to insulin injections. SU preparations ensure the efficacious control of metabolic processes and substitute insulin in the majority of the cases of transient and permanent NDM associated with mutations in *KCNJ11* and *ABCC8* genes. The original observations demonstrating the relationship between the type of mutation in the *KCNJ11* gene and the dose of SU preparations are presented.

Key words: neonatal diabetes mellitus, treatment with sulfonylurea preparations.

С начала 20-х годов прошлого столетия инсулинотерапия стала основным методом лечения сахарного диабета (СД) у детей и подростков. Со временем появились данные о неиммунных моногенных формах СД, одной из которых является неонатальный сахарный диабет (НСД), проявляющийся, как правило, в первые 6 мес жизни. НСД встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных [1–3]. С клинической точки зрения, различают транзиторный (ТНСД) и перманентный (ПНСД) НСД [4].

Молекулярно-генетическая природа НСД оказалась удивительно гетерогенной: в его развитии принимают участие более 10 различных генов [5]. Наиболее клинически значимыми являются мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, отвечающих за активность АТФ-зависимых калиевых каналов [6, 7]. АТФ-зависимые калиевые каналы играют центральную роль в глюкозостимулированной секреции ин-

сулина β -клетками поджелудочной железы: секреция инсулина инициируется закрытием каналов и ингибируется их открытием. Калиевые каналы состоят из 4 субъединиц SUR1 и 4 субъединиц Kir6.2 сульфонилмочевинных рецепторов. При поступлении глюкозы в β -клетку с помощью глюкозного транспортера GLUT-2, 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^{++} 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 кровоток [8]. A. Hattersley и соавт. [9] впервые доказали, что акти-

вирующая мутация в гене *KCNJ11*, кодирующем субъединицу Kir6.2 АТФ-зависимых каналов β -клеток, вызывает НСД. Эти мутации были выявлены у 10 из 29 обследованных с НСД; наиболее частыми оказались замена глутамина на аргинин в 52 положении, валина на глицин в 59 положении, аргинина на гистидин в 201 положении и изолейцина на лейцин в 296 положении Kir6.2. Обнаружены три мутации (*Q52R*, *V59G* и *I296L*), вызывающие наиболее тяжелую форму заболевания, включающую, кроме НСД, задержку интеллектуального развития, эпилепсию, ассоциированную с гипогликемиями, и дисморфические особенности [10]. Этот симптомокомплекс получил в дальнейшем наименование DEND-синдрома (Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) [11]. Пациенты с неврологическими нарушениями, но без судорог, рассматривались как имеющие iDEND-синдром (intermediate — средней тяжести). Развитие DEND-синдрома обусловлено экспрессией указанных генов не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в нервной ткани.

До недавнего времени единственным методом лечения НСД являлась инсулинотерапия, представляющая большие трудности в связи с малым возрастом пациентов. Потребность в инсулине у каждого ребенка индивидуальна и колеблется от 0,1 до 2,0 ЕД/кг/сут и более. Особые затруднения возникают при необходимости вводить минимальные разовые дозы инсулина (менее 0,5 ЕД). Более эффективно непрерывное введение инсулина с помощью инсулиновых помп [12]. Если диагноз СД установлен в возрасте до 6 мес и молекулярно-генетическими методами подтверждены мутации в генах *KCNJ11* или *ABCC8*, возможна альтернативная терапевтическая стратегия. Так как НСД развивается в результате активации АТФ-зависимых калиевых каналов, а пероральные препараты сульфонилмочевины (ППС) приводят к закрытию этих каналов, стимулируя выход инсулина из β -клеток, терапия ППС может быть эффективной альтернативой инъекциям инсулина. Показано, что ППС обеспечивают метаболический контроль и могут заменять инсулин в большинстве случаев ТНСД и ПНСД, вызванных мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. При исследовании больших когорт пациентов с мутациями в этих генах терапия ППС обеспечивала лучший метаболический контроль (снижение уровней гликемии и гликированного гемоглобина) [13–17]. Возникающие транзиторные желудочно-кишечные нарушения и эпизоды гипогликемии устранялись подбором адекватного препарата, дозы и увеличением частоты его введения (например, 2 или 3 раза в день) [18]. Нейромышечные симптомы менее выраженных DEND-синдромов отвечают на терапию глибенкламидом (3-летний мальчик с мутацией P167L [14], взрослый с мутацией G53D [19]). Эти исследования интересны также тем, что доказывают способность

ППС проходить через гематоэнцефалический барьер и достаточно эффективно влиять на ЦНС [20].

Международная группа по НСД [21] провела клиническое испытание перорального препарата сульфонилмочевины (глибенкламида) у 49 больных с мутациями в гене *KCNJ11*. В 90% случаев удалось перейти от инсулина к испытываемому препарату. Продемонстрирован не только более удобный путь введения лекарственного средства, но и значительное улучшение контроля метаболических нарушений. Система длительного мониторингирования гликемии показала незначительные колебания постпрандиальной гликемии, а родители отмечали значительное улучшение самочувствия больных детей.

Некоторые тяжелые DEND-мутации нечувствительны к глибенкламиду, даже в очень высоких дозах [22, 23], что побуждает идентифицировать генетический дефект для обеспечения оптимального лечения.

К. Donaghue и соавт. наблюдали 7-летнюю девочку с мутацией в гене *KCNJ11*, у которой кетоацидоз был отмечен в 7-месячном возрасте, и она оставалась инсулинозависимой, несмотря на максимальные дозы глибенкламида [24]. Эффективные дозы различаются в каждом конкретном случае, и существуют мутации, при которых нет ответа на введение ПСС (табл. 1).

В последнее время появились указания на связь дозы ППС с типом мутаций (см. табл. 1), что существенно облегчает подбор стартовой дозы терапии [5].

Учитывая, что в нашей стране опыт перевода больных с НСД на препараты сульфонилмочевины невелик, а рекомендации такого перевода неоднозначны, приводим собственные наблюдения.

Клинический случай

Девочка М., 1 год 6 мес, от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания (рис. 1). За 2 нед до родов мать перенесла ОРВИ. Роды на сроке 39 нед, оперативные (поперечное положение плода). Масса тела при рождении 2960 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, выписана на 6-е сутки. Наследственность: бабушка по материнской линии (61 год) страдает СД2 в течение 5 лет, получает пероральные сахароснижающие препараты.

В 2-недельном возрасте у девочки при госпитализации по поводу ОРВИ с подозрением на пневмонию были выявлены гипергликемия и глюкозурия без кетоза. Начата инсулинотерапия в дозе до 1,0 ЕД/кг/сут, однако достичь компенсации углеводного обмена не удалось; гликемия колебалась от 2,2 до 30 ммоль/л, отмечались частые гипогликемии.

В ФГБУ ЭНЦ впервые поступила в возрасте 11 мес. Инсулинотерапия: новорапид и левемир в соотношении 60:40, суточная доза 0,9–1,0 ЕД/кг/сут. Уровень HbA_{1c} — 7,8%. С-пептид — 0,1 нг/мл; титр антител к островковым клеткам, инсулину и

Таблица 1. Зависимость дозы препаратов сульфаниламочевины от типа мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* [5]

Мутация	Доза, мг/кг/сут	Диагноз
<i>KCNJ11</i>		
F35V	0,05—1,5	ПНСД
H46Y	0,3	ПНСД
H46L	0,62	DEND-синдром
R50Q	0,05—1,5	ПНСД
R50P	0,57	ПНСД
G53N	0,05—1,5	ПНСД
G53D	35 mg/d; 0,68	DEND-синдром
G53R	0,05—1,5	ПНСД
V59M	0,18—0,5 (glz — 0,55)	DEND-синдром
I167L	2,3	DEND-синдром
K170T	0,05—1,5	ПНСД
K170R	0,8—0,9 (glz — 0,61)	ПНСД
K170N	0,05—1,5	ПНСД
R201C	0,32	ПНСД
R201H	0,39	ТНСД
R201H	0,16—0,6	ПНСД
R201L	0,3	ПНСД
E227K	0,07—0,375	ТНСД
E322K	0,05—1,5	ПНСД
Y330S	0,05—1,5	ПНСД
Y330C	0,05—1,5	ПНСД/DEND-синдром
F333I	0,4	ПНСД
<i>KCNJ11</i>		
G52R	Глибенкламид неэффективен	DEND-синдром
G53R		DEND-синдром
V59G		DEND-синдром
L164P		ПНСД
R201C		DEND-синдром
I296L		DEND-синдром
G334D		DEND-синдром
<i>ABCC8</i>		
P46L/G1401R	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
V86A	0,09	ПНСД
V86G	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
E208R7Y263D	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
D209N	0,26 (0,07—2,8)	ТНСД
D209E	0,26 (0,07—2,8)	Т/ПНСД
Q211K	1,4 (tlb)	ПНСД
D212I	0,26 (0,07—2,8)	ТНСД
L213R	0,59	ПНСД
V215I/V607M	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
T229I/T229I	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
T229I/V1523L	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
L225P	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
R825W	0,26 (0,07—2,8)	ТНСД
H1023Y	0,22	ТНСД
R1182W	0,26 (0,07—2,8)	Т/ПНСД
R1379C	0,19	ТНСД
R1379L	0,26 (0,07—2,8)	ТНСД
I1424V	0,17	ПНСД
E1507G	0,26 (0,07—2,8)	ПНСД
<i>ABCC8</i>		
N72S	Глибенкламид неэффективен	ПНСД
F132L	Предположительно эффективен	DEND-синдром



Рис. 1. Девочка М., 1 год 6 мес — ПНСД.

тирозинфосфатазе не повышен. При осмотре невропатологом патологии не выявлено. В отделении добиться стабилизации гликемии не удалось. Взяты образцы крови для исследования гена *KCNJ11*. В дальнейшем по месту жительства в связи с постоянными гипогликемиями переведена на инсулин беспикового действия Лантус. Тяжелых гипогликемических, кетоацидотических состояний не наблюдалось.

Повторная госпитализация в ЭНЦ в возрасте 1 год 6 мес. Инсулинотерапия при поступлении: новорапид + лантус в соотношении 75:25, суточная доза 0,8—0,9 Ед/кг/сут, суточные колебания гликемии 7,8—22,2 ммоль/л (рис. 2), уровень HbA_{1c} 10,0%, секреция С-пептида резко снижена (табл. 2).

Получены данные о наличии мутации в гене *KCNJ11* (R201H).

Учитывая рекомендуемую для данной мутации дозу (см. табл. 1), произведен перевод на глибенкламид, в стартовой дозе 0,6 мг/кг/сут с последующей титрацией по гликемии под контролем CGMS (доза при выписке 1,2 мг/кг/сут). На этом фоне: сниже-

ние дозы инсулина Лантус до 1—0,07 Ед/кг/сут, инсулин НовоРapid отменен; суточные колебания гликемии от 5 до 10 ммоль/л (рис. 3). Наблюдалось также восстановление уровня С-пептида при пробе с нагрузкой (табл. 3).

После выписки из стационара в домашних условиях инсулин Лантус был полностью отменен из-за гипогликемий в ночное время. В связи с продолжающимися гипогликемиями доза Манинила была сначала снижена до 0,6 мг/сут, а затем девочка переведена на препарат Диабетон в дозе 45 мг/сут. На этом фоне колебания гликемии составили 4,7—7,9 ммоль/л в течение суток, уровень HbA_{1c} — 7,1%.

Обсуждение

Впервые в нашей стране осуществить успешный перевод пациента с НСД (мутация в гене *KCNJ11*) на препараты сульфонилмочевины удалось О.А. Малиевскому [25].

В отечественной литературе [26] описаны несколько случаев перевода пациентов с НСД на препараты сульфонилмочевины; до генетической верификации диагноза все пациенты получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме в средней суточной дозе 1,15 Ед/кг (0,5—2,0 Ед/кг). После генетической верификации диагноза 6 (42,9%) пациентов: 4 — с мутациями в гене *KCNJ11* и 2 — с мутациями в гене *ABCC8* были полностью переведены с инсулинотерапии на лечение производным сульфонилмочевины второго поколения (глибенкламидом) в средней суточной дозе 0,54 мг/кг (0,1—1,4 мг/кг). Нежелательные побочные явления, связанные с приемом препарата, не зарегистрированы ни у одного из пациентов. В другой статье тех же авторов [27] проанализирована связь различных мутаций в гене *KCNJ11* с дозой препарата. После генетической верификации диагноза 5 пациентов из 8 (мутации R201C, R201H-2, C42R, V59M) были успешно компенсированы монотерапией ППС (глибенкламидом) в средней суточной дозе 0,86 мг/кг (0,1—2,2 мг/кг). По данным зарубежных авторов [5], при мутациях R201C, R201H-2, V59M дозы глибенкламида были несколько меньше (0,18—0,5 мг/кг); относительно дозы препарата при мутации C42R информация отсутствует. Назначение глибенкламида пациенту с

Таблица 2. Уровень С-пептида в условиях нагрузки углеводистым завтраком

Показатель	Натощак	Через 60 мин после нагрузки	Через 120 мин после нагрузки
С-пептид (норма 1,1—4,4 нг/мл)	0,1	0,1	0,1

Таблица 3. Уровень С-пептида в условиях нагрузки углеводистым завтраком на терапии глибенкламидом 1,2 мг/кг/сут

Показатель	Натощак	Через 60 мин после нагрузки	Через 120 мин после нагрузки
С-пептид (норма 1,1—4,4 нг/мл)	1,4	2,3	2,2

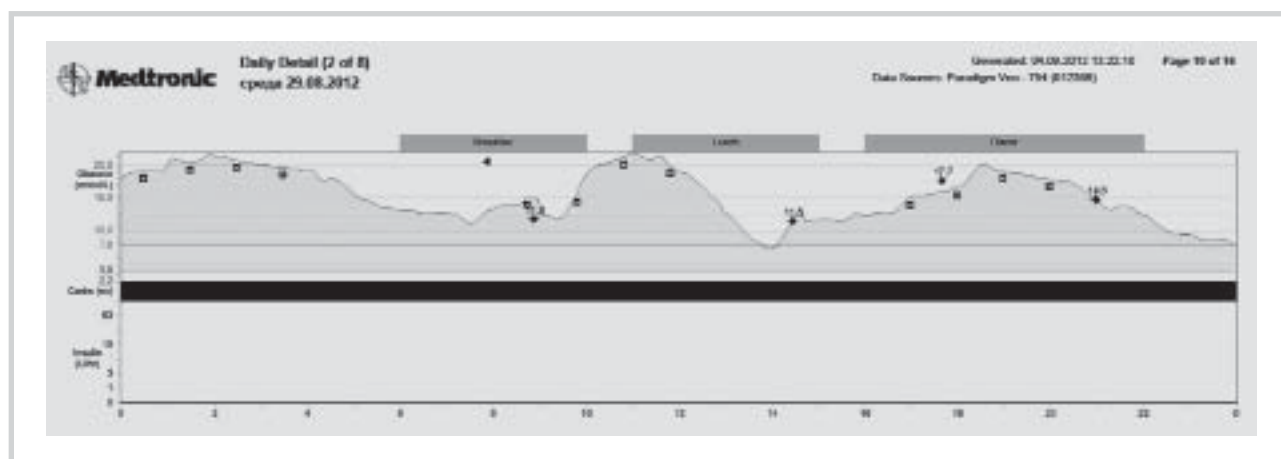


Рис. 2. Девочка М., 1 год 6 мес. Гликемия (по данным CGMS) на инсулинотерапии.

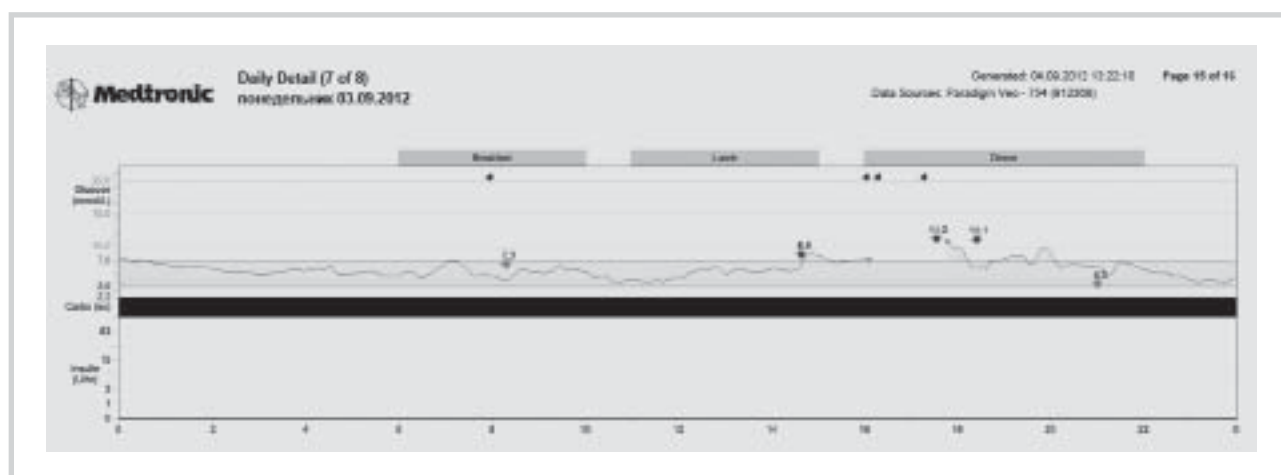


Рис. 3. Девочка М., 1 год 6 мес. Гликемия (по данным CGMS) после назначения глибенкламида.

мутацией L164P привело к ухудшению гликемического профиля и появлению кетоза, в результате чего была назначена прежняя схема инсулинотерапии. Это согласуется с данными зарубежных авторов [24], согласно которым при данной мутации глибенкламид неэффективен. Родители пациента с НСД, ассоциированным с мутацией V69M, а также пациент 25 лет с мутацией R201H от модификации лечения в настоящее время воздержались [27].

В 2010 г. Е.Е. Петрайкина и соавт. описали случай неудачного перевода пациента с НСД (мутация V69M) на глибенкламид (ухудшение гликемического профиля и появление кетоза). В зарубежной литературе нет описания перевода на терапию ППС пациентов с данной мутацией.

В институте детской эндокринологии ЭНЦ обследованы 34 ребенка с НСД в возрасте от 1 мес до 10 лет [28]. О двух первых успешных переводах на

ППС мы сообщали ранее [29]. В первом случае перевод был осуществлен у ребенка с ПНСД (мутация R201H в гене *KCNJ11*) тяжелым лабильным течением заболевания, достаточно большой потребностью в инсулине (до 1,5 Ед/кг/сут) и DEND-синдромом. При осмотре неврологом отмечены пароксизмальные состояния в виде кратковременных тонических напряжений в руках, клонические подергивания мимических мышц лица. Был установлен диагноз: симптоматическая эпилепсия, синдром двигательных нарушений. Назначена терапия депакином в дозе 10 мг/кг/сут. После перевода на глибенкламид в дозе 0,3 мг/кг/сут отмечалась нормализация гликемического профиля, улучшение психомоторного развития ребенка. На ЭЭГ региональных изменений и эпилептиформных паттернов не выявлено. Рекомендуемая доза при данной мутации — 0,16–0,6 мг/сут [5]. Второй случай — девочка с ТНСД; манифес-

тация с 4-месячного возраста с ремиссией в 8 мес. Повторная манифестация заболевания произошла в возрасте 6 лет. Следует отметить мягкое течение заболевания (HbA_{1c} — 7,9%) и небольшую потребность в инсулине (0,3 Ед/кг/сут). При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена мутация I284E в гене *KCNJ11*. Перевод на терапию ППС был произведен через 10 лет после первой манифестации заболевания. Переведена на глибенкламид в дозе 0,16 мг/кг/сут; после перевода гликемия 5,4—7,8 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 6,0%. Доза ППС со временем снизилась до 0,07 мг/кг/сут. В литературе нам не встретилось описания перевода пациентов с данной мутацией.

Мы описали очередной случай успешного перевода ребенка с ПНСД (мутация в гене *KCNJ11* — *R201H*) в возрасте 1 год 6 мес. (манифестация на 2-й нед жизни). При подборе стартовой дозы препарата ориентировались на разработки зарубежных авторов [5], представленные в табл. 1. В нашем наблюдении начальная эффективная доза глибенкламида в 2 раза превысила рекомендуемую при данной мутации, затем она была снижена до 0,6 мг/сут (рекомендованная доза 0,16—0,6 мг/сут), и в дальнейшем ребенок был переведен на диабетон (препарат с более мягким действием). Дозировки ППС в зависимости от типа мутации будут уточняться по мере накопления клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Polak M., Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 12.
2. Polak M., Shield J. Neonatal diabetes mellitus—genetic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 2: 193—198.
3. Stanik J., Gasperikova D., Paskova M., Barak L., Javorkova J., Jancova E., Ciljakova M., Hlava P., Michalek J., Flanagan S.E., Pearson E., Hattersley A.T., Ellard S., Klimes I. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in *KCNJ11* and *ABCC8* mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: 1276—1282.
4. Hutchinson J.H., Keay A.J., Kerr M.M. Congenital temporary diabetes mellitus. *BMJ* 1962; 2: 436—440.
5. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus. *Endocrine Rev* 2008; 29: 3: 265—291.
6. Chutkow W.A., Samuel V., Hansen P.A., Pu J., Valdivia C.R., Makielski J.C., Burant C.F. Disruption of Sur2-containing KATP channels enhances insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 11760—11764.
7. Miki T., Minami K., Zhang L., Morita M., Gono T., Shiuchi T., Minokoshi Y., Renaud J.M., Seino S. ATP-sensitive potassium channels participate in glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2002; 283: E1178—E1184.
8. Gloyne A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F., Proks P., Bruining G.J., Slingerland A.S., Howard N., Srinivasan S., Silva J.M., Molnes J., Edghill E.L., Frayling T.M., Temple I.K., Mackay D., Shield J.P., Sumnik Z., van Rhijn A., Wales J.K., Clark P., Gorman S., Aisenberg J., Ellard S., Njolstad P.R., Ashcroft F.M., Hattersley A.T. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838—1849.
9. Hattersley A.T. et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. *NEJM* 2004; 350: 1838—1849.
10. Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503—2513.
11. Koster J.C., Cadario F., Peruzzi C., Colombo C., Nichols C.G., Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (*KCNJ11*) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 1054—1061.
12. Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006—2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabet* 2006; 7: 352—360.
13. Malecki M.T., Skupien J., Klupa T., Wanic K., Mlynarski W., Gach A., Solecka I., Sieradzki J. Transfer to sulphonylurea therapy in adult subjects with permanent neonatal diabetes due to *KCNJ11*-activating mutations: evidence for improvement in insulin sensitivity. *Diabet Care* 2007; 30: 147—149.
14. Shimomura K., Horster F., de Wet H., Flanagan S.E., Ellard S., Hattersley A.T., Wolf N.I., Ashcroft F., Ebinger F. A novel mutation causing DEND syndrome. *Neurology* 2007; 69: 1342—1349.
15. Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 5504—5507.
16. Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R., Malecki M.T., Flanagan S.E., Larkin B., Ashcroft F.M., Klimes I., Codner E., Iotova V., Slingerland A.S., Shield J., Robert J.J., Holst J.J., Clark P.M., Ellard S., Sovik O., Polak M., Hattersley A.T. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467—477.
17. Rafiq M., Flanagan S.E., Patch A.M., Shields B.M., Ellard S., Hattersley A.T. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations. *Diabetes Care* 2008; 31: 204—209.
18. Chan K.W., Zhang H., Logothetis D.E. N-terminal transmembrane domain of the SUR controls trafficking and gating of Kir6 channel subunits. *EMBO J* 2003; 22: 3833—3843.
19. Koster J.C., Cadario F., Peruzzi C., Colombo C., Nichols C.G., Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (*KCNJ11*) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 1054—1061.
20. Koyabu N., Takanaga H., Murakami H., Matsuo H., Naito M., Tsuruo T., Kuwano M., Sawada Y. Uptake and efflux transport mechanisms of tolbutamide across the blood-brain barrier. In: *Xenobiotic metabolism and disposition. Xenobiotic Metabol Dis* 1999; 14: S108—S109.
21. ISPAD Clinical Practice Consensus 2006—2007. *Pediatr Diabet* 2006; 7: 352—360.
22. Masia R., Koster J.C., Tumini S., Chiarelli F., Colombo C., Nichols C.G., Barbetti F. An ATP-binding mutation (G334D) in *KCNJ11* is associated with a sulfonylurea-insensitive form of developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 328—336.

23. Sagen J.V., Raeder H., Hathout E., Shehadeh N., Gudmundsson K., Baevre H., Abuelo D., Phornphutkul C., Molnes J., Bell G.I., Gloyne A.L., Hattersley A.T., Molven A., Sovik O., Njolstad P.R. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713—2718.
24. Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчук Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. Цит. по «Сахарный диабет: от ребенка до взрослого» ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины» Харьковский национальный медицинский университет Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины.
25. Малиевский О.А., Нурмухамедова Д.С., Башарова Р.В. Опыт лечения неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена *KCNJ11*, кодирующего субъединицу Kir6.2, препаратами сульфанилмочевины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Задачи детской эндокринологии в реализации национального проекта «здоровье»: Материалы. М 2008.
26. Дедов И.И., Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Волков И.Э., Стоткова О.В., Черных Л.Г., Тюльпаков А.Н. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых калиевых каналов: данные наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена *ABCC8* в России. *Пробл эндокринологии* 2011; 2: 3—8.
27. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Пронина Е.А., Горяева И.В., Фомина В.Л., Михайлова Т.Д., Черных Л.Г., Черняк И.Ю., Зубкова Н.А., Волков И.Э., Стоткова О.В., Тюльпаков А.Н. Особенности клинических проявлений диагностики и лечения неонатального сахарного диабета с активирующими мутациями в гене *KCNJ11*. *Клиническая генетика в неонатологии* 2010.
28. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Гришина Д.П. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета. М: Вестн РАМН 2012; 1: 81—85.
29. Емельянов А.О., Петрайкина Е.Е., Кураева Т.Л., Захарова Е.Ю., Петеркова В.А. Возможность эффективной терапии неонатального сахарного диабета препаратами сульфанилмочевины при наличии мутации в гене *KCNJ11*: собственные наблюдения. *Сахарный диабет* 2009; 3: 86—91.

В №5 за 2013 г. при публикации статьи Н.В. Драгуновой, Г.С. Колесниковой, Л.Я. Рожинской «Течение беременности и роды у пациентки с ремиссией болезни Иценко—Кушинга на фоне применения ибандроновой кислоты по поводу тяжелого стероидного остеопороза. Клинический случай и обзор литературы» при перечислении авторов была пропущена фамилия Ж.Е. Белой.

Правильный вариант:

Н.В. Драгунова, к.м.н. Ж.Е. Белая, д.б.н. Г.С. Колесникова, проф. Л.Я. Рожинская «Течение беременности и роды у пациентки с ремиссией болезни Иценко—Кушинга на фоне применения ибандроновой кислоты по поводу тяжелого стероидного остеопороза. Клинический случай и обзор литературы».

Участие авторов:

Концепция и дизайн — Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая;

Сбор и обработка материала — Н.В. Драгунова, Ж.Е. Белая, Г.С. Колесникова;

Написание текста — Н.В. Драгунова, Ж.Е. Белая;

Редактирование — Л.Я. Рожинская.

Редакция журнала приносит автору свои извинения в связи с допущенной ошибкой при подготовке статьи к печати.