

Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета

Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет (СД), развивающийся в первые шесть месяцев жизни, определяют как неонатальный сахарный диабет. Две его формы (перманентная и транзиторная) различаются по продолжительности инсулинозависимости после манифестации. В обзоре представлены данные о механизмах развития патологии и описаны ее клинические особенности.

Ключевые слова: неонатальный диабет, полиморфизм генов, синдромальные формы

Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus (review of the literature)

T.L. Kuraeva, A.O. Emel'yanov

Diabetes mellitus detected within the first 6 months of life is termed neonatal diabetes. Two its forms, permanent and transient, differ in the duration of insulin dependence. The review contains data on mechanisms underlying this pathology and its specific clinical features.

Key words: neonatal diabetes, gene polymorphism, syndromal forms

Сахарный диабет (СД), развивающийся в первые шесть месяцев жизни, является редким, но потенциально разрушительным заболеванием. Он встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных. Kitzelle в 1852 г. представил первое описание сахарного диабета у собственного сына, который развился вскоре после рождения: появились симптомы СД, сопровождаемые истощением и закончившиеся смертью спустя несколько месяцев [1]. Эту форму заболевания назвали врожденным СД, хотя клинические симптомы заболевания не всегда проявляются сразу после рождения. В дальнейшем данную форму заболевания стали называть неонатальным сахарным диабетом (НСД).

Hutchinson с соавт. впервые выделили перманентную и транзиторную формы врожденного или неонатального СД (ПНСД и ТНСД) [2]. Эти две основные группы характеризуются главным образом клиническими различиями по продолжительности инсулинозависимости после манифестации. При ТНСД инсулинотерапия требуется в течение первых нескольких месяцев жизни, но менее чем через 18 месяцев наступает ремиссия заболевания

с последующим рецидивом через несколько лет. При ПНСД ремиссии заболевания не наблюдается. По объединенным литературным данным, ТНСД встречается несколько чаще, чем ПНСД (57% против 43%) [3].

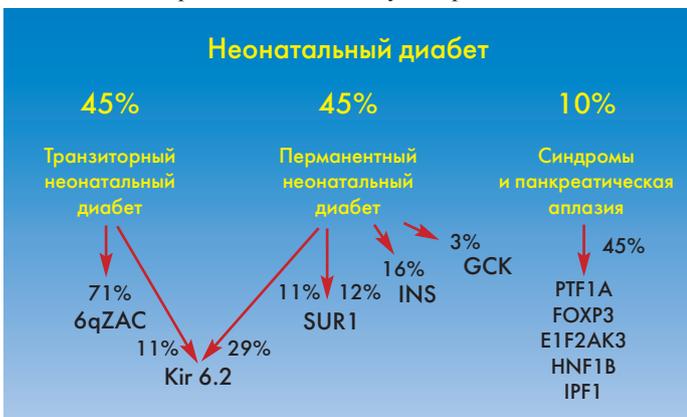
Кроме того, выделяют синдромальные формы НСД (рис. 1).

Причинами развития заболевания являются: нарушение развития или полное отсутствие поджелудочной железы или островковых клеток, снижение массы β -клеток вследствие повышенного апоптоза или деструкции, либо β -клеточной дисфункции, ограничивающей адекватную инсулиновую секрецию. В исследованиях последних лет были выявлены множественные механизмы, лежащие в основе развития как ПНСД, так и ТНСД. Их изучение способствует дальнейшему развитию понимания физиологии глюкозного гомеостаза, а также прояснению роли отдельных генов, которые могут иметь значение в развитии не только НСД, но и полигенных форм СД. Хотя генетические механизмы развития НСД к настоящему времени становятся все более понятны, причины развития ремиссии и рецидива ТНСД остаются неизвестными.

Транзиторный неонатальный сахарный диабет

ТНСД является результатом нарушения продукции инсулина, развивающейся после рождения. На долю ТНСД приходится 50–60% случаев неонатального диабета. Обычно наблюдается внутриутробное замедление физического развития: дети рождаются с малым весом по отношению к гестационному возрасту (ниже 2 перцентили). Высокая степень внутриутробной задержки роста в значительной степени связана с определяющей ролью инсулина в эмбриональном росте, особенно в течение последнего триместра беременности.

Предполагается, что в основе этого лежит идея, что инсулин действует как ростовой фактор у плода, но в основном как регулятор метаболизма энергии после рождения. Похожий «догоняющий рост» был отмечен у пациентов с внутриутробной задержкой роста, и во множестве исследований отмечена связь между скоростью раннего роста и предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2 типа (СД2) и метаболического синдрома [4, 5, 6]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этой предрасположенности, неясны, но развитие инсулинорезистентности [7], возможно, связано со сниженным уровнем адипонектина [8, 9]. Хотя внутриутробная задержка роста в этих исследованиях вторична по отношению к материнскому нарушению питания, плацентарной недостаточности и/или другим средовым факторам, низкий вес при рождении и «догоняющий



6qZAC – фактор транскрипции, расположенный на 6 хромосоме
Kir 6.2, SUR1 – субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов
INS – ген инсулина
GCK – ген глюкокиназы
FOXP3 – ген регулятора транскрипции
HNF1B – ген печеночного ядерного фактора 1B
PTF1A – поджелудочный транскрипционный фактор 1A
EIF2AK3 – зукориотич. трансляционный иницирующий фактор 2A киназы 3
IPF1 – инсулиновый промотерный фактор 1

Рис. 1. Формы неонатального сахарного диабета

рост» при НСД генетического происхождения может увеличивать инсулинорезистентность и способствовать возвращению диабета у этих детей. В исследовании Valerio с соавт. [10] не была доказана инсулинорезистентность у четырех детей с ТНСД в результате хромосомной аномалии в районе 6q24, в то время, как в других исследованиях [11] описано нарушение чувствительности к инсулину у четырех пациентов с ПНСД в результате мутации в гене *KCNJ11 (R201H и K170N)* и показано улучшение чувствительности после перевода на терапию препаратами сульфаниламочевини [12]. Исследования, проведенные на мышах, у которых был выявлен дефект в генах *KCNJ11/ABCC9*, кодирующих компоненты АТФ-зависимых калиевых каналов, показали улучшение транспорта глюкозы, зависимо от инсулина [13, 14]. Предполагается, что повышенная активность калиевых каналов, которая повышается вследствие ряда мутаций гена *KCNJ11*, может лежать в основе нарушения чувствительности к инсулину [11] и приводить к развитию диабета. В связи с этим существует значительный интерес к случаям ТНСД в результате мутаций в гене *ABCC8*, субъединице нейроэндокринных, но не скелетных АТФ-зависимых калиевых каналов, при которых наблюдается сравнимое нарушение чувствительности к инсулину и существует отличие в частоте возврата ТНСД.

Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются после рождения. Иногда отмечается обменный ацидоз и очень редко кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70–100 ммоль/л. Коматозные состояния для новорожденных не характерны. Этот феномен объясняют особенностью обменных процессов новорожденных, а также антикетогенным эффектом чрезмерной гипергликемии и тяжелой дегидратации. Наблюдается снижение секреции инсулина. Имеются сообщения, что до начала инсулинотерапии базальный уровень инсулина в плазме не отличается от нормы, однако его реакция на введение глюкозы отсутствует или очень низкая [4]. Инсулинотерапия требуется всем больным на протяжении не менее чем 15–18 мес. На фоне терапии инсулином состояние ребенка быстро улучшается, купируется обезвоживание, снижается гликемия, увеличивается масса тела.

Антитела к островковым клеткам при этом не определяются, а ассоциация с гаплотипами генов HLA класса II, характерными для сахарного диабета 1 типа (СД1), отсутствует. Высказывается предположение, что в развитии ТНСД может быть повинен дефект в созревании β-клеток. Интересно, что недостаточность экзокринной части поджелудочной железы наблюдается лишь у некоторых пациентов. Однако клеточный базис развития ТНСД остается неизвестным. У большинства пациентов отмечается ремиссия в течение года, когда появляются гипогликемии с постепенным снижением потребности в инсулине и наблюдается спонтанное выздоровление. При этом улучшается или нормализуется реакция инсулина на стимуляторы его секреции. Однако у части больных наблюдается персистирующее нарушение толерантности к глюкозе. Возврат заболевания наблюдается в дальнейшем, чаще в подростковом возрасте или взрослом состоянии. Хотя этот возврат болезни обычно является неаутоиммунным типом диабета, связан ли он с дефицитом инсулина и/или с инсулинорезистентностью, остается неясным. Например, постоянная гипергликемия требовала терапии инсулином у 5 из 7 пациентов с ТНСД в возрасте старше 8 лет во французской когорте. В другом большом исследовании ТНСД сахарный диабет возвращался у 11 из 18 пациентов старше 4-летнего возраста. Таким образом, «транзиторная» форма заболевания является, вероятно, результатом постоянного дефекта β-клеток с различной экспрессией на протяжении роста ребенка и его развития. Главным фактором в повторной манифестации диабета является, по-видимому, половое созревание, сопровождающееся существенной инсулинорезистентностью.

Первый случай ТНСД описан в нашей стране в 2002 г.

И.И. Дедовым с соавт. [15]. В сообщении были представлены также результаты молекулярно-генетического исследования – обнаружена дупликация локуса 6q24.2.

Второй случай ТНСД в сочетании с тяжелой сопутствующей патологией (предположительно, синдромального генеза) был описан в том же году [16], однако молекулярно-генетическое исследование не было проведено в связи с гибелью ребенка, лечившегося в другом медицинском учреждении.

В 2000 г. Temple с соавт. обобщили результаты генетического, иммунологического и клинического обследования 30 пациентов с ТНСД. Все случаи заболевания были спорадическими. Среди генетических мутаций обнаружены изодисомия 6 хромосомы, дупликация части хромосомы 6q, у одного больного выявлена мутация, связанная с метилированием, у семи пациентов не отмечалось какой-либо аномалии 6 хромосомы. Фенотипические различия у больных отсутствовали, что подтверждает сходный механизм развития заболевания при НСД. Диагноз НСД был установлен в период от нескольких часов жизни до 31 дня. Лечение инсулином продолжалось от 4 до 60 недель (в среднем 16 недель). Интересно, что спорадическое выздоровление совпадало обычно с нормализацией показателя роста ребенка. Возврат заболевания происходил в возрасте от 4 до 25 лет (в среднем в 14 лет) [17].

Polak M. и Chield J. (2005) исследовали показатели β-клеточной функции: периферической чувствительности к инсулину и ответ поджелудочной железы на внутривенную нагрузку глюкозой у детей, имеющих в анамнезе транзиторный неонатальный диабет в стадии ремиссии на протяжении двух лет, чтобы оценить и лучше понять очевидно сохраняющийся дефект β-клеток. Были проведены исследования в условиях стандартного внутривенного глюкозотолерантного теста с определением первой фазы инсулинового ответа суммарно на 1 и 3 мин. Измерения содержания инсулина во всех случаях проводились централизованно. Кроме того, содержание инсулина и глюкозы натощак использовались для расчета коэффициента НОМА-В % и инсулиновых индексов (получены индексы β-клеточной функции), НОМА-S и QUICKI (получены показатели чувствительности к инсулину). Были исследованы шесть случаев (средний возраст 7,5 лет) с известным предыдущим ТНСД, не имеющие в момент обследования потребности в экзогенном инсулине. У двух больных обнаружена дисомия одной из родительских хромосом 6, в одном случае имелось нарушение метилирования в области 6q2.4, в трех случаях никаких генетических аномалий в хромосоме 6 обнаружено не было. Контрольную группу составили 16 детей того же возраста (для получения индексов натощак β-клеточной функции и чувствительности к инсулину). Один ребенок имел субнормальный инсулиновый ответ на внутривенное введение глюкозы, который оставался таковым двумя годами позже. Другие дети имели относительно нормальные или полностью нормальные ответы на протяжении более двух лет наблюдения. Измерение β-клеточной функции и чувствительности к инсулину натощак показало сопоставимые результаты с контрольной группой. Таким образом, большинство детей с ТНСД в стадии ремиссии не имеет очевидной дисфункции β-клеток или нарушения чувствительности к инсулину в состоянии натощак. При измерении инсулинового ответа на внутривенную нагрузку глюкозой показатели часто нормальны, но возвращение в будущем выраженных нарушений в секреторной функции неизбежно [18].

Генетика ТНСД

ТНСД возникает обычно спорадически, но передача от родителей была зарегистрирована приблизительно у трети пациентов, некоторые из них имели отцов без диабета.

Изосомия хромосомы 6, переданная от родителей, была обнаружена у нескольких не связанных между собой пациентов с ТНСД. Ряд пациентов имели частичную дупликацию на длинном плече одной из родительских хромосом 6. Эти несбалансир-

рованные дупликации были унаследованы в пределах семьи. В случаях, если эти дупликации наследуются от отца, возможно нарушение импринтинга при ТНСД. Ранее был идентифицирован регион в хромосоме 6, в котором обнаружена мутация, связанная с метилированием, различающаяся в отцовской и материнской хромосомах. Мутации этого типа, переданные от родителей, были обнаружены у некоторых пациентов с ТНСД без других нарушений в хромосоме 6 [17].

Эти наблюдения позволяют предположить, что ТНСД может быть результатом импринтинга гена, расположенного на хромосоме 6q24 и представленного экспрессирующимся геном от родителей. Два родительских экспрессированных гена расположены в данном регионе и так же вовлечены в развитие ТНСД. Один из них – фактор транскрипции ZAC, который регулирует торможение и апоптоз клеточного цикла, а также полипептидный рецептор 1, активизирующий гипофизарную аденилат-циклазу (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide – PACAP1), который является мощным стимулятором инсулиновой секреции. Второй – ген *HUMAI*, функция которого неизвестна.

Ядерный фактор гепатоцитов 1β (*HNF1β*)

Мутации в гене *HNF1β*, также называемом фактором транскрипции 2, ответственны за развитие двух синдромальных форм СД – MODY-5 и ТНСД. У этих пациентов гипергликемия сочетается с почечной патологией и нарушениями строения половых органов, включая вагинальную аплазию и аплазию мюллеровых протоков. Хотя этот ген кодирует печеночный фактор транскрипции, он экспрессируется и в ряде других тканей: почки, легкие, мочеполовые пути, тимус.

Yorifuji с соавт. описали первый случай, когда гетерозиготная мутация S148W в гене *HNF1β* – вызвала развитие у двух sibсов ТНСД с различными фенотипами [19]. У одного из них имелись НСД и несколько маленьких кист в почках при нормальной их функции. У другого наблюдался транзиторный эпизод гипергликемии и неонатальный поликистоз почек с ранними почечными нарушениями. У их здоровой матери обнаружена мозаичная мутация в гене *HNF1β*. Предполагается, что фенотипические различия у sibсов вызваны герминативным мозаицизмом. В дальнейшем при скрининге 27 пациентов с НСД и ранее не обнаруженными мутациями была найдена другая гетерозиготная мутация в гене *HNF1β* (S148L), у пациента 17 лет с ТНСД, который рецидивировал в возрасте 8 лет. У него был низкий вес при рождении, атрофия поджелудочной железы и ее экзокринная недостаточность, что соответствует роли этого фактора в развитии поджелудочной железы.

Перманентный неонатальный диабет

Перманентный неонатальный сахарный диабет встречается несколько реже, чем транзиторная форма заболевания. По определению, диабет развивается в неонатальном периоде и никогда не проходит стадии инсулинонезависимости. Таким образом, в отличие от новорожденных с транзиторным диабетом, при ПНСД секреция инсулина поджелудочной железой никогда не восстанавливается, и больные остаются инсулинозависимыми всю жизнь. Различить эти две формы заболевания в период манифестации сложно, поскольку никаких клинических особенностей, которые могли бы предсказывать, будет ли больной в конечном счете иметь перманентную или транзиторную форму, нет. Однако случаи с перманентной формой не всегда имеют внутриутробную задержку роста, как это наблюдается при ТНСД (табл. 1).

В то же время, по данным Polak с соавт., для ПНСД в большинстве случаев характерна внутриутробная задержка роста [21].

Среди ряда генов, мутации в которых вызывают развитие ПНСД, большой интерес представляет ген глюкокиназы, гетерозиготные мутации в котором вызывают развитие MODY2, развивающемся у детей более старшего возраста и характеризующегося легким, инсулинонезависимым течением. В то же время гомозиготные или компаундные гетерозиготные мутации в этом гене вы-

Таблица 1

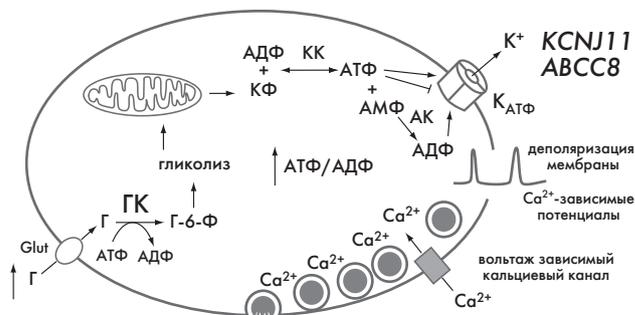
Сравнение некоторых клинических особенностей у больных с перманентным и транзиторным неонатальным сахарным диабетом во французской когорте (n = 50) [20]			
	ПНСД (n = 21)	ТНСД (n = 29)	p
Гестационный возраст (недели)	39,2 ± 1,6	38,2 ± 2,2	0,15
Вес при рождении (г)	2497 ± 690	1987 ± 510	< 0,006
Длина тела при рождении (см)	47,5 ± 2,4	44,3 ± 3,4	< 0,006
Окружность головы (см)	33 ± 1,9	31,5 ± 1,8	< 0,02
Замедление внутриутробного роста	n = 7/19 36%	n = 20/27 74%	< 0,03
Средний возраст при диагнозе (дни)	27 (1-127)	6 (1-81)	< 0,01
Начальная доза инсулина (Ед/кг/день)	1,4 ± 1,2	0,6 ± 0,25	< 0,006

зывают ПНСД [22]. Был описан клинический случай развития ПНСД у двух младенцев (манифестировавшим в один день), у которых была идентифицирована гомозиготная миссенс-мутация в пределах гена глюкокиназы, приводящая к недостаточности глюкокиназной активности. При этом их родители, гетерозиготные по этой же мутации, имели небольшую или умеренную нарушенную толерантность к глюкозе. Глюкокиназа является глюкозным сенсором для панкреатических β-клеток, участвующим в превращении глюкозы в глюкозо-6-фосфат при уровне глюкозы, превышающем пороговый – 5 ммоль/л.

В дальнейшем поиск среди больных с ПНСД случаев гомозиготных глюкокиназных мутаций в британских и французских когортах (общее количество 18 больных) не выявил ни одного такого больного, в связи с чем был сделан вывод, что мутации в гене глюкокиназы вряд ли будут главной причиной ПНСД [23].

Одной из причин развития ПНСД, как было установлено, являются мутации в гене инсулина (*INS*) и его предшественников. Обнаружено 10 рецессивных мутаций, приводящих к нарушению образования инсулина из его предшественников. Предполагается, что накопление предшественников инсулина может индуцировать пролонгированный стресс эндоплазматического ретикулума и привести к апоптозу β-клеток. Имеются сообщения, что в семьях детей с НСД, имеющих данные мутации, наблюдаются случаи СД средней тяжести с разным возрастом манифестации, в том числе случаи гестационного СД у матерей [24].

В ряде работ представлены случаи ТНСД и ПНСД, связанные



Вход глюкозы (Г) в клетку обеспечивается глюкозным транспортером (Glut); далее глюкоза под влиянием глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф). В процессе гликолиза Г-6-Ф превращается в пируват, который поступает в митохондрии. Пируват метаболизируется до CO₂ и H₂O; образующаяся при этом энергия используется для превращения АДФ в АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ закрывает АТФ-зависимые калиевые каналы, происходит деполяризация мембраны и активация кальциевых каналов. В результате кальций входит в клетку, что активирует секрецию инсулина.

Рис. 2. Роль глюкокиназы и АТФ-зависимых калиевых каналов в β-клетке

с мутацией в гене *KCNJ11*, и, в частности, показана эффективность лечения данного типа сахарного диабета с помощью сульфонилмочевинных препаратов [25]. Впервые 6 активирующих гетерозиготных миссенс-мутаций в гене *KCNJ11*, ассоциированных с ПНСД у 29 пациентов, описали Gloyn с соавт. в 2004 г. [26]. Этот ген кодирует субъединицу Kir6.2 – одного из компонентов АТФ-зависимых калиевых каналов, которая входит в состав рецептора сульфонилмочевины (рис. 2). Ранее было известно, что инактивирующая мутация в гене *KCNJ11* ведет к развитию гиперинсулинизма в детском возрасте [27]. Естественно было предположить, что подавляющие мутации в данном гене могут явиться причиной нарушения углеводного обмена у детей первых лет жизни. Это исследование позволило заглянуть вглубь фенотипической гетерогенности НСД. Обнаружены три мутации (Q52R, V59G и I296L), вызывающие наиболее тяжелую форму заболевания, включающее, кроме НСД, задержку интеллектуального развития, эпилепсию, ассоциированную с гипогликемиями, и дисморфические особенности [28]. Этот симптомокомплекс получил в дальнейшем наименование DEND-синдрома (Delay Epilepsy Neonatal Diabetes) [29]. Пациенты, не имеющие судорог, были определены как имеющие iDEND-синдром (intermediate – средней тяжести).

В дальнейшем мутации в гене *KCNJ11* были идентифицированы и у больных с ТНСД. В частности, мутации G53S, G53R и I182V были ассоциированы с рецидивом НСД [30]. Трое из 11 пациентов, развивших СД в первые четыре месяца жизни, были носителями данных мутаций, и ремиссия у них продолжалась от 7 до 14 мес.

Кроме этого, мутации в гене *ABCC8*, кодирующем субъединицу SUR1, которая является рецептором сульфонилмочевины, также ассоциированы с развитием как ПНСД, так и ТНСД [31]. При этом мутация F132L также вызывает тяжелую форму DEND-синдрома [32]. В исследовании Vabenko с соавт. (2006), проведенном у 34 пациентов с НСД, в гене *ABCC8*, кодирующем субъединицу SUR1, мутации были выявлены у семи пациентов [31].

Stou с соавт. (2008) провели генетическое исследование 77 пациентов с СД в возрасте до 1 года. Из них у 32 детей НСД был диагностирован в возрасте до 6 месяцев, у 45 детей – в возрасте 6–12 месяцев. Проводилось секвенирование генов *KCNJ11*, *INS* и *ABCC8*. Мутации были обнаружены у 63% пациентов в возрасте до 6 месяцев, из них у 50% – в гене *KCNJ11*, у 13% – в гене *INS*, у остальных – мутации не найдены. Интересно, что в группе пациентов старше 6 месяцев, мутации в гене *KCNJ11* найдены не были, а мутации в гене *INS* найдены у 6,5% пациентов [33].

Диабет в младенчестве почти никогда не связан с классическим диабетом 1 типа. В итальянском исследовании, проведенном на всех детях с манифестацией диабета до 1 года, было продемонстрировано явное различие между группами, где диабет развился в возрасте до 180 дней и после. Дети, у которых диабет развился рано, имели очень высокую частоту «защитных» аллелей HLA в отношении классического диабета 1 типа – 76% с 0 или 1 соответствующими гетеродимерами против 12% в группе с более поздним началом диабета (после 180 дней жизни) [34]. Кроме того, частота выявления аутоиммунных маркеров СД1 была гораздо ниже в группе с более ранним началом в сравнении с группой с более поздним началом диабета (15% против 65%).

Синдромальные формы НСД

Кроме основных двух форм НСД, было идентифицировано множество *клинических* синдромов, связанных с ПНСД.

Ген, кодирующий промоторный инсулиновый фактор 1- *IPF-1*

Впервые был описан у ребенка с агенезией поджелудочной железы и признаками эндокринной и экзокринной недостаточности. Промоторный инсулиновый фактор 1, казалось, был хорошим кандидатом для исследования роли экспрессии этого гена в развитии агенезии поджелудочной железы и регуляции ее экзокринной и эндокринной функции, а позже – как регулятора экс-

прессии гена инсулина и соматостатина. Ребенок был гомозиготным по отдельной нуклеотидной делеции в пределах кодона 63 в *IPF-1* (Pro63fsdelC).

Кроме того, было проведено исследование большой семьи, имевшей восемь членов в шести поколениях с рано начавшимся диабетом в легкой форме, подобной СД2. Они были идентифицированы как гетерозиготные носители той же самой мутации, которая приводит к синтезу укороченной изоформы фактора *IPF-1*. Данная мутация является доминантной, по всей видимости, вследствие того, что укороченная изоформа фактора *IPF-1* обладает высоким сродством к промотору гена инсулина и, таким образом, блокирует или резко снижает уровень экспрессии гена инсулина в клетках. В результате у гетерозиготных носителей развивается диабет зрелого типа у молодых (*MODY 4*). Дополнительные исследования позволили установить, что менее серьезные мутации в гене *IPF-1* могут быть причиной развития аутосомнодоминантной формы СД2 с поздним началом, который составляет около 6% всего многофакторного СД2 во французской популяции [35].

IPFX-синдром (FOXP3) – иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленные

IPFX-синдром изначально был описан Powell с соавт. [36], а позднее Bennett с соавт. [36], как редкая гетерогенная группа нарушений с фатальным исходом. При данном синдроме наблюдается повреждение многих органов и тканей, с развитием НСД, колита с тяжелой хронической диареей с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом, экземы, гемолитической анемии, тромбоцитопении и частыми инфекциями. Большинство детей умирает на первом году жизни от тяжелого сепсиса. В некоторых из этих случаев была описана агенезия островков Лангерганса.

Идея относительно аутоиммунной основы данного заболевания подтверждена очевидным успехом от назначения циклоспорина А, которое привело к улучшению состояния в одном или двух случаях. Обнаружение антител к глютаматдекарбоксилазе (*GAD*) у пациента с этим заболеванием до проводимой трансплантации костного мозга позволяет предположить, что эта форма неонатального диабета имеет аутоиммунное происхождение. Трансплантация костного мозга привела к разрешению проблемы диабета спустя неделю после трансплантации, а впоследствии была также решена проблема диареи и экземы. Пациент оставался в состоянии ремиссии в течение двух лет до того, как у него развился гемофагоцитарный синдром, который оказался фатальным. Мутация при данном заболевании находится в гене *FOXP3*, относящемся к семейству регуляторов транскрипции [38]. Данный ген кодирует белок скарфин, димеризация которого нарушается при мутациях. Скарфин связывает и угнетает промоторную активность интерлейкина-2. Предполагают, что он требуется для развития типа CD4+/CD25+, регуляторных Т-клеток, участвующих в торможении нарушенного иммунопатологического ответа против чужеродных или своих антигенов. Таким образом, структурно-измененный белок не в состоянии развивать данный тормозящий эффект, что может приводить к развитию аутоиммунных процессов, определяющих картину заболевания.

Синдром Уолкотт-Роллисона – УРС (*EIF2AK3*)

В начале 70-х гг. Wolcott и Rallison описали новое рецессивное заболевание у трех sibсов с развитием перманентного врожденного или манифестировавшего в младенчестве сахарного диабета, множественной эпифизальной дисплазии и задержки роста [39]. Десятилетие спустя, был описан новый случай заболевания у брата с сестрой с тем же фенотипом [40], что поддерживает гипотезу об ассоциации НСД и костно-хрящевых нарушений при экспрессии плейотропного гена. При аутопсии случая УРС обнаружены множественные поражения разных органов: тяжелая гипоплазия поджелудочной железы с дезорганизацией архитектуры островков

с небольшим количеством инсулин-положительных и преобладанием глюкагон-положительных клеток; гистологические изменения костной ткани; кардиомиопатия; дисплазия коры мозжечка. Клинически определялись НСД, задержка интеллектуального развития, почечная и печеночная дисфункция [41, 42]. При таких множественных поражениях у пациента была обнаружена лишь одна мутация – мозаичная делеция части хромосомы 15 (15q11-12) в 65% исследованного кариотипа. В 2000 г. Delerpe с соавт. использовали два близкородственных семейства, чтобы исследовать локус 2p12 [43]. В пределах этого локуса находится ген EIF2AK3, который активно экспрессируется в островковых клетках, действуя в качестве регулятора синтеза белка. Инсулин и другие белки синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме. В ответ на средовые факторы снижается синтез белка, регулируемый фосфорилированием альфа-субъединицы эукариотического трансляционного фактора инициации 2 (eIF2- α) путем воздействия эукариотического трансляционного фактора инициации 2 киназы 3 (EIF2AK3). Структурно-измененные белки в эндоплазматическом ретикулуме вызывают торможение метаболических процессов, опосредованных повышенным фосфорилированием eIF2- α . Это вызывает растяжение эндоплазматического ретикулума, сопровождаемое повышенной гибелью клеток во многих органах и тканях, где экспрессирован данный ген. Дальнейший анализ родственных семей с синдромом Уолкотт-Роллисона подтвердил наличие мутации в виде замены аминокислоты, встречающейся в EIF2AK3, связанной с заболеванием в каждой семье [43].

Другие синдромы, связанные с перманентным неонатальным сахарным диабетом

В 1994 г. Yorifuji с соавт. описали случай неонатального диабета, связанного с выраженной гипоплазией поджелудочной железы (имелась только головка и хвостовая ее части) и врожденный синий порок сердца (транспозиция больших артерий или тетрада Фалло) в одной семье, очевидно, с аутосомно-доминантным наследованием. Не во всех случаях диабет развивался как неонатальный, и время манифестации, вероятно, связано с размером сохранившейся части ткани поджелудочной железы [19].

Novveda с соавт. [44] описали рецессивно-наследуемый синдром у трех детей от близкородственного брака из пакистанской семьи, у которых был НСД, внутриутробная задержка роста, микроцефалия, лицевой дисморфизм, респираторный дистресс-синдром и гипоплазия мозжечка. Sellick с соавт. [45] описали подобный синдром в североамериканской семье, когда при вскрытии было обнаружено отсутствие поджелудочной железы. При ге-

номном поиске обнаружены две мутации в гене *PTF1a* в новом для НСД локусе на коротком плече хромосомы 10 в положении 10p13-p12.1. Этот ген отвечает за развитие и функционирование поджелудочной железы и развитие мозжечка.

Группой Thomas Edlund [47] определен ген панкреатического и дуоденального промоторного фактора 1 (PDX1 или IPF1), который играет критическую роль в формировании и развитии этих органов у мышей. Важность этого гена у людей подтверждена клиническим случаем агенезии поджелудочной железы с НСД и экзокринной недостаточностью у ребенка с гомозиготной мутацией в данном гене [48].

Необходимо упомянуть, что НСД может развиваться вследствие митохондриальных нарушений. При этом обычно имеется ассоциация с нарушением функции других органов, которое может быть установлено после диагностики СД.

Неуклонно растущий интерес к генетическим предпосылкам сахарного диабета обусловлен не только желанием улучшения ранней диагностики, но и необходимостью подбора адекватной терапии с учетом имеющихся знаний об этиологии и патогенезе данной патологии.

Заключение

СД с ранним началом может вызываться экспрессией мутантных генов, нарушающих основные клеточные процессы. Понимание механизмов развития СД при разных мутациях дает новые возможности и дифференцированный подход в терапии НСД. Мутации в генах, экспрессируемых в самом начале внутриутробного периода, могут привести к нарушению структуры множества клеток и тканей. Белки с нарушенной в результате мутаций генов вторичной и третичной структурой активируют механизм клеточного контроля качества, что ускоряет гибель клеток. Экспрессия мутантного инсулина ограничена β -клетками, и дальнейшее уменьшение их массы вызывает диабет. Нарушение механизмов чувствительности к глюкозе в результате мутации в гене глюкокиназы и в гене, контролирующем АТФ-зависимые калиевые каналы ведет к дисфункции β -клеток и нарушению выделения инсулина. Гетерогенный по своей природе НСД часто ассоциирован с другими клиническими симптомами, выделенными в определенные синдромы, количество которых все возрастает. Идентификация генетических мутаций становится важным инструментом в арсенале клинициста, помогая обеспечить точную диагностику, адекватное лечение и высокий уровень медико-генетического консультирования.

Литература

1. Shield J.P. Neonatal diabetes // *Horm Res* 2007 68(Suppl 5): P. 32–36.
2. Hutchinson J.H., Keay A.J., Kerr M.M. 1962 Congenital temporary diabetes mellitus. *BMJ* 2: P. 436–440.
3. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus // *Endocrine Review*, 2008 s 29(3): P. 265–291.
4. Ong K.K., Dunger D.B. 2004 Birth weight, infant growth and insulin resistance // *Eur. J. Endocrinol* 151(Suppl 3): P. U131–U139.
5. Saenger P., Czernichow P., Hughes I., Reiter EO 2007 Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 28: P. 219–251.
6. Fagerberg B., Bondjers L., Nilsson P. 2004 Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study // *J. Intern. Med.* 256: P. 254–259.
7. Cianfarani S., Germani D., Branca F. 1999 Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 81: P. F71–F73.
8. Kamoda T., Nozue H., Matsui A. 2007 Serum levels of adiponectin and IGFBP-1 in short children born small for gestational age // *Clin. Endocrinol (Oxf)* 66: P. 290–294.
9. Evagelidou E.N., Giapros V.I., Challa A.S., Kiortsis D.N., Tsatsoulis A.A., Andronikou S.K. 2007 Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth // *Eur. J. Endocrinol* 156: P. 271–277.
10. Valerio G., Franzese A., Salerno M., Muzzi G., Cecere G., Temple K.I., Shield J.P. 2004 β -Cell dysfunction in classic transient neonatal diabetes is characterized by impaired insulin response to glucose but normal response to glucagon // *Diabetes Care* 27: P. 2405–2408.
11. Skupien J., Malecki M.T., Mlynarski W., Klupa T., Wanic K., Gach A., Solecka I., Sieradzki J. 2006 Assessment of insulin sensitivity in adults with permanent neonatal diabetes mellitus due to mutations in the *KCNJ11* gene encoding Kir6.2 // *Rev Diabet Stud* 3: P. 17–20.
12. Malecki M.T., Skupien J., Klupa T., Wanic K., Mlynarski W., Gach A., Solecka I., Sieradzki J. 2007 Transfer to sulphonylurea therapy in adult subjects with permanent neonatal diabetes due to *KCNJ11*-activating mutations: evidence for improvement in insulin sensitivity // *Diabetes Care* 30: P. 147–149.
13. Chutkan W.A., Samuel V., Hansen P.A., Pu J., Valdivia C.R., Makielski J.C., Burant CF 2001 Disruption of Sur2-containing KATP channels enhances insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: P. 11760–11764.

14. Miki T., Minami K., Zhang L., Morita M., Gono T., Shiuchi T., Minokoshi Y., Renaud J.M., Seino S. 2002 ATP-sensitive potassium channels participate in glucose uptake in skeletal muscle and adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* 283: P. E1178–E1184.
15. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М., Универсум Пабблишинг. — 2002. — 391с.
16. Дедов И.И., Петеркова В.А., Ремизов О.В. и др. // *Сахарный диабет*, 2002, 2, С. 24-27.
17. Temple I.K., Shield J.P. 2002 Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting // *J. Med. Genet.* 39: P. 872–875.
18. Polak M., Cave H. 2007 Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2:12 18. Polak M., Shield J. 2004 Neonatal diabetes mellitus—genetic aspects 2004 // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2: P. 193–198.
19. Yorifuji T., Kurokawa K., Mamada M., Imai T., Kawai M., Nishi Y., Shishido S., Hasegawa Y., Nakahata T. 2004 Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1_γ gene due to germline mosaicism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: P. 2905–2908.
20. Iafusco D., Stazi M.A., Cotichini R., Cotellessa M., Martinucci M.E., Mazzella M., Cherubini V., Barbetti F., Martinetti M., Cerutti F., Prisco F. 2002 Permanent diabetes mellitus in the first year of life // *Diabetologia* 45: P. 798–804.
21. Polak M., Shield J. 2004 Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus // *Semin Neonatol* 9: P. 59–65.
22. Njolstad P.R., Sovik O., Cuesta-Munoz A., Bjorkhaug L., Massa O., Barbetti F., Undlien D.E., Shiota C., Magnuson M.A., Molven A., Matschinsky F.M., Bell G.I. 2001 Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency // *N. Engl. J. Med.* 344: P. 1588–1592.
23. Shield J.P., Gardner R.J., Wadsworth E.J., Whiteford M.L., James R.S., Robinson D.O., Baum J.D., Temple I.K. 1997 Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatol.* Ed. 76: P. 39–42.
24. Stoy J., Edghill E.L., Flanagan S.E., Ye H., Paz V.P., Pluzhnikov A., Below J.E., Hayes M.G., Cox N.J., Lipkind G.M., Lipton R.B., Greeley S.A., Patch A.M., Ellard S., Steiner D.F., Hattersley A.T., Philipson L.H., Bell G.I. 2007 Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes // *Proc Natl Acad Sci USA* 104: P. 15040–15044.
25. Ramsey W.R. 1926 Glycosuria of the newborn treated with insulin // *Trans Am Pediatr Soc* 38: P. 100–101.
26. Gloyn 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. 2004 Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes // *N. Engl. J. Med.* 350: P. 1838–1849.
27. Thomas P.M., Ye Y., Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier, Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // *Hum. Mol. Genet.* 1996;5: P. 1809–1812.
28. Hattersley A.T., Ashcroft F.M. 2005 Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy // *Diabetes* 54: P. 2503–2513.
29. Koster J.C., Cadario F., Peruzzi C., Colombo C., Nichols C.G., Barbetti F. 2008 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. Metab.* 93: P. 1054–1061.
30. Gloyn A.L., Reimann F., Girard C., Edghill E.L., Proks P., Pearson E.R., Temple I.K., Mackay D.J., Shield J.P., Freedenberg D., Noyes K., Ellard S., Ashcroft F.M., Gribble F.M., Hattersley A.T. 2005 Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11 // *Hum. Mol. Genet.* 14: P. 925–934.
31. Babenko A.P., Polak M., Cave H., Busiah K., Czernichow P., Scharfmann R., Bryan J., Aguilar-Bryan L., Vaxillaire M., Froguel P. 2006 Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 355: P. 456–466.
32. Proks P., Arnold A.L., Bruining J., Girard C., Flanagan S.E., Larkin B., Colclough K., Hattersley A.T., Ashcroft F.M., Ellard S. 2006 A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes // *Hum. Mol. Genet.* 15: P. 1793–1800.
33. Stoy J., Greeley S.A., Paz V.P., Ye H., Pastore A.N., Skowron K.B., Lipton R.B., Cogen F.R., Bell G.I., Philipson L.H.; United States Neonatal Diabetes Working Group. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes: a United States experience // *Pediatr Diabetes*. 2008 Oct; 9(5): P. 450–459.
34. Flanagan S.E., Edghill E.L., Gloyn A.L., Ellard S., Hattersley A.T. 2006 Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype // *Diabetologia* 49: P. 1190–1197.
35. Flanagan S.E., Patch A.M., Mackay D.J., Edghill E.L., Gloyn A.L., Robinson D., Shield J.P., Temple K., Ellard S., Hattersley A.T. 2007 Mutations in ATP-sensitive K_v channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood // *Diabetes* 56: P. 1930–1937.
36. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. 1982 An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy // *J. Pediatr.* 100: P. 731–737.
37. Bennett C.L., Yoshioka R., Kiyosawa H., Barker D.F., Fain P.R., Shigeoka A.O., Chance P.F. 2000 X-Linked syndrome of polyendocrinopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11.23–Xq13.3 // *Am. J. Hum. Genet.* 66: P. 461–468.
38. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. 2001 Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation // *J. Biol. Chem.* 276: P. 37672–37679.
39. Wolcott C.D., Rallison M.L. 1972 Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia // *J. Pediatr* 80: P. 292–297.
40. Stoss H., Pesch H.J., Pontz B., Otten A., Spranger J. 1982 Wolcott-Rallison syndrome: diabetes mellitus and spondyloepiphyseal dysplasia // *Eur. J. Pediatr.* 138: P. 120–129.
41. Stewart F.J., Carson D.J., Thomas P.S., Humphreys M., Thornton C., Nevin N.C. 1996 Wolcott-Rallison syndrome associated with congenital malformations and a mosaic deletion 15q 11–12 // *Clin. Genet.* 49: P. 152–155.
42. Thornton C.M., Carson D.J., Stewart F.J. 1997 Autopsy findings in the Wolcott-Rallison syndrome // *Pediatr Pathol Lab Med* 17: P. 487–496.
43. Senee V., Vattam K.M., Delepine M., Rainbow L.A., Haton C., Lecoq A., Shaw N.J., Robert J.J., Rooman R., Diatloff-Zito C., Michaud J.L., Bin-Abbas B., Taha D., Zabel B., Franceschini P., Topaloglu A.K., Lathrop G.M., Barrett T.G., Nicolino M., Wek R.C., Julier C. 2004 Wolcott-Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity // *Diabetes* 53: P. 1876–1883.
44. Hoveyda N., Shield J.P., Garrett C., Chong W.K., Beardsall K., Bentsi-Enchill E., Mallya H., Thompson M.H. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome // *J. Med. Genet.* 1999, 36: P. 700–704.
45. Sellick G.S., Barker K.T., Stolte-Dijkstra I., Fleischmann C., Coleman R.J., Garrett C., Gloyn A.L., Edghill E.L., Hattersley A.T., Wellauer P.K., Goodwin G., Houlston R.S. 2004 Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis // *Nat. Genet.* 36: P. 1301–1305.
46. Ohlsson H., Karlsson K., Edlund T. 1993 IPF1, a homeodomain-containing transactivator of the insulin gene // *EMBO J.* 12: P. 4251–4259.
47. Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V., Clarke W.L., Habener J.F. 1997 Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence // *Nat. Genet.* 15: P. 106–110.

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, заведующая отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Емельянов Андрей Олегович

к.м.н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: endiab@mail.ru