

© Коллектив авторов, 2010

Ю.В. Тихонович<sup>1</sup>, Е.Е. Петрайкина<sup>2</sup>, И.Г. Рыбкина<sup>2</sup>, Е.А. Пронина<sup>2</sup>,  
И.В. Гаряева<sup>2</sup>, В.Л. Фомина<sup>2</sup>, Т.Д. Михайлова<sup>2</sup>, Л.Г. Черных<sup>3</sup>, И.Ю. Черняк<sup>4</sup>,  
Н.А. Зубкова<sup>1</sup>, И.Э. Волков<sup>5</sup>, О.В. Стотикова<sup>5</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, АССОЦИИРОВАННОГО С АКТИВИРУЮЩИМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ *KCNJ11*

<sup>1</sup>ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития;

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница Департамента Здравоохранения Москвы;

<sup>3</sup>Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург; <sup>4</sup>Краевая детская клиническая больница, г. Краснодар;

<sup>5</sup>Российская детская клиническая больница, Москва

Авторы наблюдали 21 пациента с дебютом сахарного диабета (СД) в первые 6 месяцев жизни. Средний возраст манифестации СД составил 46,7 дней (3–154 дня). Всем больным проведено молекулярно-генетическое и комплексное клиничко-гормональное обследование. У 8 больных неонатальным СД (38%) выявлены миссенс-мутации в гене *KCNJ11*: R201H-3, R201C, L164P, C42R, V59M, V69V. У 5 из этих пациентов показатели углеводного обмена были успешно компенсированы с помощью применения пероральных производных сульфонилмочевины (глибенкламид в средней суточной дозе 0,86 мг/кг). Авторы приводят подробные выписки из историй болезни наблюдаемых больных.

**Ключевые слова:** неонатальный сахарный диабет, молекулярно-генетическое обследование, мутации в гене *KCNJ11*, лечение производными сульфонилмочевины.

Authors examined 21 patients with diabetes mellitus (DM) manifested in first 6 months of life. Mean age of DM manifestation was 46,7 days (3–154 days). Complex clinical examination, determination of hormones level and molecular genetic examination was performed in all the patients. Missense mutations in *KCNJ11* gene R2101Y-3, R201C, L164P, C42R, V59M, V69V were determined in 8 patients with neonatal SD. 5 of these patients reached compensation of carbohydrates metabolism after treatment by oral sulfonylurea derivates (Glibeclamid, mean dosage 0,86 mg/kg/24 h). Authors present detailed case reports of examined patients.

**Key words:** neonatal diabetes mellitus, molecular genetic examination, mutations in *KCNJ11* gene, treatment by sulfonylurea derivates.

Термин «неонатальный сахарный диабет» (НСД) в большей степени является исторически сложившимся понятием – под данным состоянием подразумевалось стойкое повышение уровня гликемии в течение первых 6 недель жизни пациента [1]. В настоящее время определение НСД объединяет группу гетерогенных по этиопатогенезу и клинической картине заболеваний,

сопровождающихся стойкой (более 2 недель) гипергликемией у детей первых 6 месяцев жизни, требующей назначения сахароснижающей терапии [2]. Частота возникновения НСД, по данным литературы, варьирует от 1:300 000 до 1:500 000 новорожденных [2, 3]. У 50–60% пациентов дан-

### Контактная информация:

Тихонович Юлия Викторовна – аспирант ФГУ ЭНЦ, врач – детский эндокринолог отделения эндокринологии Морозовской ДГКБ

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Тел.: (495) 236-05-45, E-mail: yuliatihonovich@mail.ru

Статья поступила 7.09.10, принята к печати 30.09.10.

ное состояние является транзиторным (ТНСД), в остальных случаях течение перманентное (ПНСД) и требуется пожизненное назначение сахароснижающей терапии [2].

Этиология ТНСД в настоящее время установлена в 90% случаев [2]. Недавние работы показали, что основной причиной развития заболевания является нарушение созревания панкреатических  $\beta$ -клеток в результате аномалий хромосомы 6q24 (до 70% случаев) [4]. Около 25% случаев ТНСД обусловлено дисфункцией АТФ-зависимых К-каналов вследствие активирующих мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* [2], результатом которых является нарушение секреции инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. У части пациентов причина возникновения заболевания остается неизвестной.

Для пациентов с ТНСД характерны ранняя манифестация заболевания (как правило, в течение первых 2 месяцев жизни ребенка) с высоким уровнем гликемии, дефицит массы тела и роста при рождении. В отдельных случаях встречаются макроглоссия и дефекты передней брюшной стенки. На фоне назначения инсулинотерапии и физиологической диеты достигается компенсация метаболических нарушений, а спустя несколько месяцев от начала заболевания (в среднем от 3 до 18 месяцев) возникает спонтанная клинико-метаболическая ремиссия. У 30–40% пациентов возможен рецидив СД в старшем возрасте [5, 6]. Причины возникновения этого феномена на сегодняшний день изучены недостаточно.

ПНСД является еще более гетерогенным состоянием. До недавнего времени единственным методом лечения таких пациентов являлась инсулинотерапия. В 2004–2006 гг. группой авторов было показано, что 30–50% случаев ПНСД связаны с функциональными дефектами панкреатических  $\beta$ -клеток в результате активирующих мутаций в гене *KCNJ11*. Большинство таких пациентов могут быть успешно компенсированы на фоне назначения пероральной сахароснижающей терапии [7, 8].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-гормональных и молекулярно-генетических характеристик СД у детей первых 6 месяцев жизни, оценка возможности использования производных сульфонилмочевины у пациентов с мутациями в гене *KCNJ11*, разработка оптимальных схем ведения данных пациентов.

#### Материалы и методы исследования

В исследование был включен 21 пациент с дебютом СД в течение первых 6 мес жизни. Средний возраст манифестации СД составил 46,7 дней (3–154 дней). Средний возраст пациентов на момент проведения молекулярно-генетического анализа составил 6,7 лет (0,15–25 лет). Соотношение лиц мужского и женского пола составило 1,5:1. В 20

случаях отмечалось перманентное, в одном случае – транзиторное течение СД.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее мониторинг уровня гликемии с помощью портативных глюкометров One Touch Ultra, One Touch Easy, One Touch Select и/или аппаратов суточного мониторирования гликемии; измерение уровня гликированного гемоглобина –  $HbA_{1c}$ , исследование уровня С-пептида крови, скрининг сосудистых осложнений, комплексное неврологическое обследование.

Всем пациентам был проведен молекулярно-генетический анализ гена *KCNJ11*. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *KCNJ11*. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора Wizard PCR Preps DNA Purification System, затем секвенировали на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Applied Biosystems). Для ПЦР и секвенирования использовали следующие олигонуклеотиды: *KCNJ11*: F, 5'-CACCGAGA-GGACTCTGCAGTGA-3'; R, 5'-GCCCTGGCCGGC-TACATAC-3'. В качестве референсных последовательностей к ДНК *KCNJ11* использовали ссылку Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM\_000525. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [9].

#### Результаты

В ходе исследования у 8 из 21 пациентов (38,1%) выявлены миссенс-мутации в гене *KCNJ11*: R201H-3, R201C, L164P, C42R, V59M и V69M. Большинство выявленных мутаций возникло de novo, в одном случае заболевание носило семейный характер (отец и дочь с мутацией R201H в гене *KCNJ11*). У 13 пациентов (61,9%) дефекты гена *KCNJ11* обнаружены не были.

Мутации R201H, R201C, L164P, C42R, V59M относятся к известным мутациям, вызывающим перманентное течение СД [10]. Мутация V69M, представляющая собой замену валина на метионин в положении 69, ранее не была описана, однако известны две миссенс-мутации V59M, V59G, ассоциированные с iDEND-синдромом, затрагивающие тот же кодирующий участок [10].

У пациентов с мутациями R201H, R201C, L164P, C42R отмечалось изолированное течение СД. Сопутствующие неврологические расстройства (iDEND-синдром) отмечались в 2 случаях. У пациентки с мутацией V59M течение ПНСД осложнилось грубой задержкой психоречевого развития; у пациента с мутацией V69M неврологическая патология была представлена детским церебральным параличом (ДЦП) с тетрапарезом средней степени тяжести, нарушением когнитивных функций.

После генетической верификации диагноза 5 пациентов из 8 (мутации R201C, R201H-2,

Таблица

Клиническая характеристика пациентов с НСД, ассоциированным с дефектами гена *KCNJ11*

Клиническая характеристика	Мутации гена <i>KCNJ11</i>							
	R201H	R201H	R201H	C42R	R201C	L164P	V69M	V59M
Пациент, инициалы/пол	И.М./Ж	Т.П./Ж	Т.С./М	П.В./М	В.Н./М	Е.Д./М	Р.З./М	Р.К./Ж
Гестационный возраст, нед	39	39	40	39	41	41	38	33
Масса/длина тела при рождении, г/см	2550/ 47	2400/ 51	2100/ 49	3085/ 48	3290/ 53	2875/ 45	3500/ 52	2160/ 45
Возраст при обследовании, годы	17	0,15	25	0,9	0,3	5,5	9,1	7
Возраст манифестации СД, дни	30	3	154	47	45	60	128	14
Гликемия в дебюте СД, ммоль/л	27,0	19,0	15,4	17,8	20,3	16,0	25,4	27,2
Кетоз/кетонацидоз в дебюте СД	+/+	-	-	-	+/+	-/-	+/+	-/-
Антитела (GAD, IAA, ICA)	ND	-	ND	-	-	-	ND	ND
C-пептид в дебюте СД, нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл)	ND	0,04	ND	0,29	0,44	0,15	ND	ND
INS, ед/кг/сут	1,2	0,9	1,1	0,4	1,3	0,66	1,0	0,9
GLI, мг/кг/сут	1,4	0,3	ND	0,1	0,3	ND	ND	2,2*
iDEND-синдром	-	-	-	-	-	-	+	+
HbA <sub>1c</sub> на фоне INS/GLI, %	12,8/ 6,1	8,3/ 5,6	13,8/ ND	11,8/ 6,3	10,6/ 8,1	8,6/ ND	15,1/ ND	8,5/ 6,3

\*Получает терапию в течение месяца, INS – лечение инсулином на момент генетической верификации диагноза; GLI – лечение глибенкламидом; ND – не исследовали, не использовали.

C42R, V59M) были успешно компенсированы на фоне монотерапии пероральными производными сульфонилмочевины (глибенкламид) в средней суточной дозе 0,86 мг/кг (0,1–2,2 мг/кг). Нежелательные побочные явления, связанные с приемом препарата, зарегистрированы не были.

Назначение глибенкламида пациенту с мутацией L164P привело к ухудшению гликемического профиля и появлению кетоза, в результате чего была назначена прежняя схема инсулинотерапии.

Родители пациента с НСД, ассоциированным с мутацией V69M, а также пациент 25 лет с мутацией R201H от модификации лечения в настоящее время воздержались.

Клиническая характеристика пациентов с дефектами гена *KCNJ11* представлена в табл. 1.

Ниже приводится описание двух клинических случаев, демонстрирующее изолированное течение ПНСД, особенности клинической картины

iDEND-синдрома, а также опыт перевода пациентов с дефектами гена *KCNJ11* на производные сульфонилмочевины.

**Клинический случай №1.** Пациент В.Н., 9 месяцев. Ребенок от здоровых родителей, физиологической беременности, нормальных срочных родов. Масса тела при рождении 3296 г (SDS–0,63), рост 53 см (SDS+1,24). С 1-го месяца жизни отмечались проявления грибкового дерматита в паховой области, симптом «крахмальных пеленок». С 1,5 мес – прогрессирующая потеря массы тела, снижение аппетита, немотивированная вялость, угнетение физиологических рефлексов. В возрасте 1 мес 20 дней в крайне тяжелом состоянии пациент был доставлен в отделение реанимации. При поступлении pH крови 6,8 (норма 7,36–7,42), BE –24 мэкв/л, гликемия до 20,3 ммоль/л, ацетонурия до 7,8 ммоль/л. По совокупности клинико-лабораторных данных пациенту установлен диагноз: «Неонатальный сахарный диабет, кетоацидотическая кома III степени». При осмотре обращали на себя внимание наличие умеренной сухости

кожных покровов, незначительное снижение тургора тканей, увеличение размеров печени до +3 см из-под края реберной дуги. При лабораторном обследовании выявлено повышение уровня  $HbA_{1c}$  до 10,4% (норма до 6%), снижение уровня С-пептида до 0,44 нг/мл (норма 0,5–3,3 нг/мл). Аутоантитела к инсулину (IAA),  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD) не выявлены. Субкомпенсация заболевания была достигнута на фоне инсулинотерапии по интенсифицированной схеме в средней суточной дозе 1,2–1,4 ед/кг. Колебания гликемии при выписке из отделения составили 11,0–14,9 ммоль/л, что отражает лабильность течения СД в данном возрасте и сложность компенсации углеводного обмена на фоне инсулинотерапии. Учитывая раннее начало заболевания, а также отсутствие маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы, в возрасте 4 месяцев пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование кодирующей последовательности гена *KCNJ11*. Выявлена гетерозиготная миссенс-мутация R201C, представляющая замену аргинина на цистеин в положении 201. По данным литературы, мутация R201C может быть ассоциирована как с изолированным течением ПНСД, так и с неполной формой DEND-синдрома [10]. Сопутствующие неврологические нарушения у нашего пациента выявлены не были. У родителей ребенка дан-

ная мутация не обнаружена, что свидетельствует о ее происхождении de novo.

Результаты анализа гена *KCNJ11* позволили провести модификацию лечения и перевести пациента с инсулинотерапии на пероральный сахароснижающий препарат глибенкламид в средней суточной дозе 0,3 мг/кг с достоверным улучшением углеводного обмена. Колебания уровня гликемии на момент выписки из отделения составили 5,7–8,5 ммоль/л. Уровень  $HbA_{1c}$  через 3 месяца терапии был равен 7,8% (норма до 6%).

**Клинический случай №2.** Девочка Р.К., 8 лет. Ребенок от физиологической беременности, преждевременных самостоятельных родов на 33-й неделе. При рождении масса тела 2160 г (SDS веса по отношению к сроку гестации +0,61), рост 45 см (SDS+0,4), оценка по шкале Апгар 6–8 баллов.

При плановом контроле биохимического анализа крови на 14-й день жизни выявлено повышение уровня гликемии до 27 ммоль/л, pH крови 7,41 (норма 7,36–7,42), BE 0,2 мэкв/л. Уровень аутоантител в дебюте заболевания не определялся. Пациентке был установлен диагноз: «Неонатальный сахарный диабет, декомпенсация без кетоза». На фоне инсулинотерапии в стартовой суточной дозе 2,6 ед/кг достигнута субкомпенсация углеводного обмена, уровень гликемии на момент выписки из отделения составил 8,7–13,4 ммоль/л.

Повторная госпитализация в возрасте 8 лет для катамнестического наблюдения. Рост 123 см (SDS–0,6), масса тела 19,5 кг (SDS ИМТ –2,2). Уровень гликемии 26,5 ммоль/л, pH крови 7,38 (норма 7,36–7,42), BE 0,5 мэкв/л. Общее состояние средней тяжести за счет декомпенсации углеводного обмена (рис. 1а).

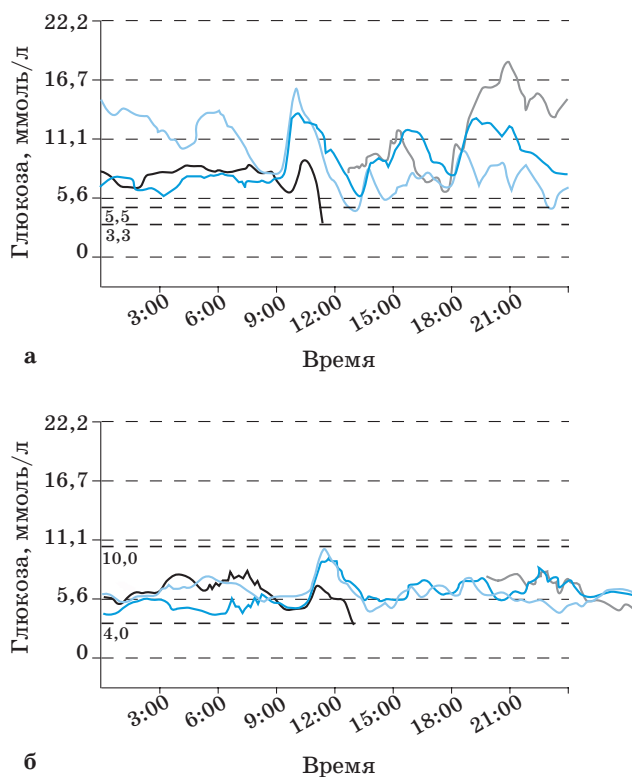
При осмотре обращали на себя внимание увеличение размеров печени до +3 см из-под края реберной дуги, наличие липогипертрофий в местах инъекций инсулина. В ходе неврологического обследования выявлена глубокая задержка психоречевого развития: вербальный контакт отсутствовал, речь не была сформирована. Нарушений моторной функции, мышечного тонуса, очагов эпиактивности на ЭЭГ не зарегистрировано. По данным КТ головного мозга структурной патологии не выявлено.

Методом ПЦР с последующим секвенированием выявлена гетерозиготная миссенс-мутация V59M в гене *KCNJ11*, представляющая собой замену валина на метионин в положении 59.

Генетическая верификация диагноза явилась основанием для перевода пациентки с инсулинотерапии на глибенкламид в стартовой суточной дозе 2,2 мг/кг. Модификация лечения привела к стойкой компенсации углеводного обмена, колебания гликемии на момент выписки из отделения составили 4,8–5,3 ммоль/л (рис. 1б).

### Обсуждение

На сегодняшний день идентифицировано более 10 генов, дефекты которых вызывают развитие ПНСД. Большинство выявленных мутаций является спонтанными, часть – передается по



**Рис. 1.** Показатели суточного мониторинга глюкозы пациентки Р.К. в динамике при поступлении в стационар в возрасте 8 лет на фоне инсулинотерапии (а) и монотерапии глибенкламидом (б). На графиках представлены гликемические кривые за 3 дня.

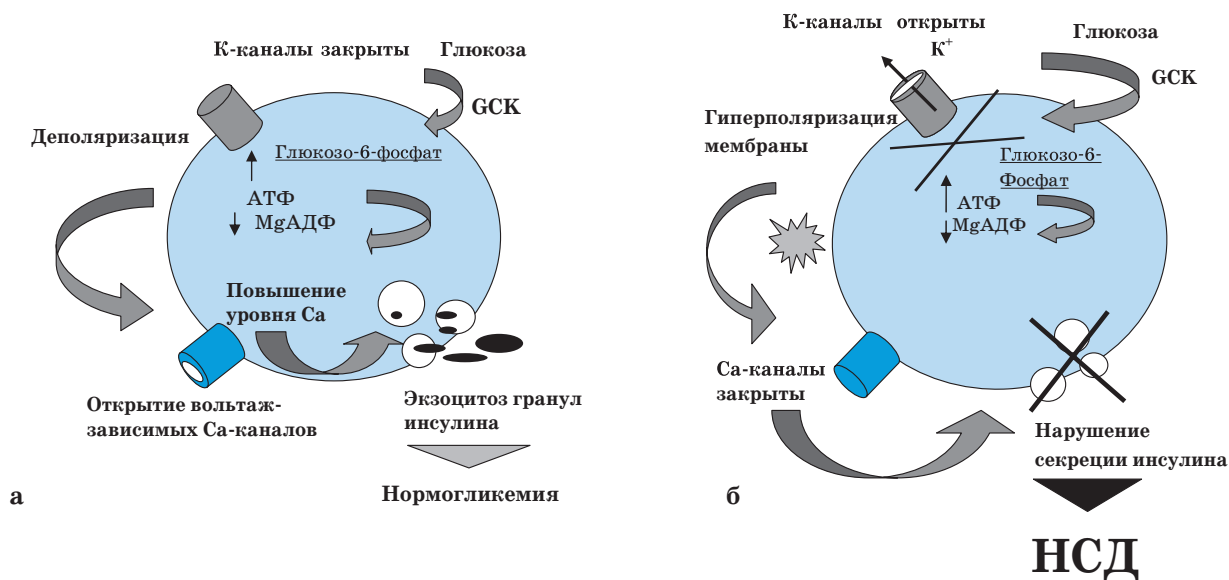


Рис. 2. Роль K-каналов в физиологических условиях (а) и в патогенезе НСД (б).

наследству. Основные молекулярно-генетические причины возникновения ПНСД можно разделить на 3 большие группы.

К 1-й группе относят мутации факторов транскрипции  $\beta$ -клеток (IPF1 [11], GLIS3 [12], PTF1A [13, 14]), контролирующих нормальную закладку и развитие поджелудочной железы, а также экспрессию ключевых генов  $\beta$ -клеток, включая ген проинсулина (INS). Мутации данных генов приводят к агенезии (гипоплазии) поджелудочной железы, что фенотипически проявляется сочетанием ПНСД с синдромом мальабсорбции.

2-я группа мутаций представлена дефектами генов проинсулина *INS* [15], *E1F2AK3* [16], *FOXP3* [17], вызывающих развитие ПНСД в результате преждевременного  $\beta$ -клеточного апоптоза.

Для практической деятельности наиболее интересна 3-я группа мутаций, обуславливающих функциональные нарушения АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов панкреатических  $\beta$ -клеток, играющих ключевую роль в секреции инсулина. К данной группе мутаций относят дефекты генов *KCNJ11* [7], *ABCC8* [18], *GSK* [19].

АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы регулируют поток ионов калия через клеточную мембрану, связывая внутриклеточный метаболизм глюкозы с электрическим потенциалом  $\beta$ -клетки и последующим повышением секреции инсулина [20]. Наличие активирующих мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих KIR6.2- и SUR1-субъединицы, вызывает нарушение функции  $K^+$ -каналов и развитие НСД [7, 19] (рис. 2).

Клинические проявления ПНСД крайне неспецифичны. Для большинства пациентов с дефектами гена *KCNJ11* характерны раннее начало

заболевания и низкие массо-ростовые показатели при рождении, отражающие дефицит инсулина во внутриутробном периоде [21]. Наиболее постоянным клиническим признаком является отсутствие прибавки или прогрессирующая потеря массы тела при адекватном кормлении ребенка. Реже встречаются жалобы на жажду, полиурию, появление «крахмальных пятен» на пеленках, рецидивирующее течение грибковой или бактериальной инфекций. При нарастании уровня гликемии и появлении кетоацидоза присоединяются повторная рвота, немотивированная вялость, отсутствие аппетита, сухость кожных покровов, снижение тургора тканей, повышение температуры тела, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. В случае поздней диагностики заболевания развивается глубокая кетоацидотическая кома с высокой вероятностью летального исхода.

По результатам нашего исследования, средний возраст манифестации НСД в группе пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* составил 60,1 день (3–154 дней), средняя масса тела при рождении – 2745 г (2100–3500 г), рост – 48,75 см (45–53 см). Высокий уровень гликемии в дебюте заболевания – 21 ммоль/л (15,4–27,2 ммоль/л) отмечался у всех пациентов. В 3 случаях НСД манифестировал кетоацидотической комой, в 5 случаях заболевание было выявлено при плановом обследовании ребенка.

По данным литературы, изолированное нарушение углеводного обмена характерно для большинства пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. Сопутствующие неврологические нарушения (DEND-синдром) встречаются у 25% пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* [22, 23], а также

при наличии единичных мутаций в гене *ABCC8* [24]. Основными составляющими DEND-синдрома (development delay, epilepsy, neonatal diabetes) являются НСД, выраженная задержка психомоторного и речевого развития, мышечная гипотония, эпилепсия. Дополнительно могут быть выявлены малые аномалии развития: выступающие надбровные дуги, билатеральный птоз, опущенные вниз уголки рта. Промежуточный фенотип – iDEND (intermediate DEND) – характеризуется умеренной задержкой моторного и речевого развития, отсутствием очагов эпиактивности на ЭЭГ.

По нашим данным, сопутствующие неврологические расстройства были зарегистрированы в 2 случаях: iDEND-синдром у пациентки с мутацией V59M; ДЦП с тетрапарезом средней степени тяжести и грубым нарушением когнитивных функций у пациента с мутацией V69M. У остальных пациентов отмечалось изолированное течение НСД.

В отличие от аутоиммунного СД 1-го типа, единственным методом лечения которого на сегодняшний день является инсулинотерапия, большинство пациентов с НСД с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* могут быть успешно компенсированы на фоне лечения пероральными производными сульфонилмочевины [7, 18, 25].

В нашем исследовании все пациенты до проведения молекулярно-генетического исследования гена *KCNJ11* получали инсулинотерапию по интенсифицированной схеме в средней суточной дозе 0,93 ед/кг. После генетической верификации диагноза в 5 случаях (62,5%) из 8 удалось добиться компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии глибенкламидом в средней суточной дозе 0,86 мг/кг (0,1–2,2 мг/кг). Важно отметить, что пациенты с НСД требуют назначения гораздо более высоких доз производных сульфонилмочевины (0,1–2,2 ед/кг/сутки) для компенсации углеводного обмена, чем взрослые пациенты с СД 2-го типа (0,3 ед/кг/сут) [25].

Существует ассоциация между локализацией мутации в гене *KCNJ11*, тяжестью клинических проявлений заболевания и чувствительностью пациентов к производным сульфонилмочевины [26]. Достоверное улучшение углеводного обмена на фоне терапии глибенкламидом характерно для пациентов с НСД с мутациями, расположенными в месте связывания KIR6.2 субъединицы K-каналов

с АТФ, в то время как для пациентов с мутациями, расположенными в порообразующем домене KIR6.2, характерна низкая чувствительность к глибенкламиду. Единственным методом лечения таких пациентов на сегодняшний день является инсулинотерапия [26].

В частности, попытка назначения глибенкламида в максимальной суточной дозе 1,6 мг/кг для компенсации углеводного обмена нашему пациенту с мутацией L164P привела к ухудшению гликемического профиля и нарастанию кетоза, в результате чего была назначена прежняя схема инсулинотерапии.

### Заключение

Неспецифичность клинической картины СД у детей первых месяцев жизни, редкость данной патологии и потенциально высокий риск развития летального исхода в случае поздней верификации диагноза требуют постоянного совершенствования знаний в этой области как эндокринологов, так и врачей широкого профиля.

Понятна необходимость быстрой амбулаторной диагностики НСД на ранних этапах заболевания. Врачи общей практики обязаны учитывать вероятность развития СД в любом возрасте ребенка, в том числе и в раннем неонатальном периоде. Педиатрические кабинеты, бригады круглосуточной педиатрической помощи детям на дому, а также бригады «скорой помощи» должны быть оснащены портативными приборами для измерения гликемии в амбулаторных условиях – глюкометрами. Экспресс-диагностика гликемии с помощью глюкометра, учитывая его простоту и доступность, позволяет быстро и достоверно определять уровень сахара в крови в любое время суток и принять правильное клиническое решение.

Принципиально разные подходы к лечению НСД (инсулинотерапия и/или таблетированные сахароснижающие препараты) требуют точной верификации диагноза с указанием этиологического компонента заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование гена *KCNJ11* показано всем пациентам с манифестацией НСД в течение первых 6 месяцев жизни, а также от 6 месяцев до года при отсутствии маркеров аутоиммунного поражения поджелудочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK et al. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. Archives of Disease in Childhood. 1997; 76: F39–F42.
2. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. Endocrine Review. 2008; 29 (3): 265–291.
3. Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. Diabetologia. 2009; 52 (8):1683–1685.
4. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogene-

sis of diabetes. Diabetes. 2000; 49: 1359–1366.

5. Weimerskirch D, Klein DJ. Recurrence of insulin-dependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes: a report of two cases. J. Pediatr. 1993; 122: 598–600.

6. Shield JP, Baum JD. Is transient neonatal diabetes a risk factor for diabetes in later life? Lancet, 1993; 341: 693–698.

7. Gloyd AL, Pearson ER et al. Activating mutations in the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 gene are associated with permanent neonatal diabetes. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1838–1849.

8. Flanagan SE, Edghill EL, Gloun AL et al. Mutations in

KCNJ11, which encodes Kir 6.2., are a common case of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the genotype determined by genotype. *Diabetologia*, 2006; 49: 1190–1197.

9. *Den Dunnen JT, Antonarakis SE*. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum. Genet.* 2001; 109 (1): 121–124.

10. *Flanagan SE et al*. Update of Mutations in the Genes Encoding the Pancreatic Beta-Cell K-ATP Channel Subunits Kir 6.2 (KCNJ11) and Sulfonylurea Receptor 1 (ABCC8) in Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism. *Human Mutation*, 2008; 30 (2): 170–180.

11. *Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V et al*. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110.

12. *Senee V, Chelala C et al*. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism *Nat. Genet.* 2006; 38 (6): 682–687.

13. *Hoveyda N, Shield JP, Garrett C et al*. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 700–704.

14. *Sellick GS et al*. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet.* 2004; 36 (12): 1301–1305.

15. *Stoy J, et al*. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104: 15040–15044.

16. *Delepine M et al*. EIF2AK3, encoding translation initiation factor-2 alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet.* 2000; 25: 406–409.

17. *Bennett CL et al*. X-Linked syndrome of polyendocri-

nopathy, immune dysfunction, and diarrhea maps to Xp11.23-Xq13.3. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 461–468.

18. *Babenko AP et al*. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 456–464.

19. *Njolstad PR et al*. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1588–1592.

20. *Henquin JC*. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*, 2000; 49: 1751–1760.

21. *Fowden AL et al*. Endocrine regulation of fetoplacental growth. *Horm. Res.* 2009; 72 (5): 257–265.

22. *Proks P et al*. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 17539–17544.

23. *Hattersley AT, Ashcroft FM*. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*, 2005; 54 (9): 2503–2513.

24. *Proks P et al*. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Human Molecular Genetics*, 2006; 15 (11): 1793–1800.

25. *Pearson ER et al*. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir 6.2 mutations. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 467–477.

26. *Shimomura K*. The K-ATP Channel and Neonatal Diabetes. *J. Endocr.* 2008; 56 (2): 165–175.

## РЕФЕРАТЫ

### ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ МАТЕРИ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ФУНКЦИЮ ГИПОТАЛАМУСА У ПОТОМСТВА

Ожирение у матери может сказываться на предрасположенности потомства к ожирению и диабету 2-го типа. Авторы исследовали взаимоотношения между материнской инсулинорезистентностью (ИР), последствием которой является повышенное отложение жира, ожирением матери и развитием плода. Эксперимент проводился на гетерозиготных мышах с нулевой аллелью гена инсулинового рецептора (Инср) чтобы изучить влияние материнской ИР на фенотип плода при исключении воздействия ожирения как такового, а также изучали, может ли диета матери с высоким содержанием жиров (ВЖД) вызывать нарушения у плода независимо или в сочетании с ИР. Что касается потомства получавших ВЖД, у дикого типа (+/+) потомства самок с Инср (+/-) масса тела и отложение жира на 5–7-й неделе увеличивались по сравнению с потомством самок дикого типа, получавших ВЖД. Потомство самок дикого типа, получавших ВЖД, имело большую массу тела, более высокий уровень глюкозы крови и более высокую концентрацию инсулина в плазме по сравнению с потомством самок дикого

типа, получавших нормальный рацион. Проведен количественный анализ проопиомеланокортина (ПОМК) и нейропептида Y (НПУ) в дуговидном ядре гипоталамуса (ДЯГ) у потомства самок дикого типа и самок с Инср (+/-), чтобы установить действительно ли материнская ИР нарушает формирование пищевых цепей в ЦНС. Мы обнаружили 20%-повышение числа ПОМК-экспрессирующих клеток у потомства Инср (+/-) самок на 9-й день после рождения. Итого, материнская ВЖД независимо от явного ожирения самого по себе вносила большой вклад в развитие у потомства ИР, повышения у него массы тела и отложения жира, проявление фенотипа печеночных триглицеридов. ИР у матери играет меньшую роль в предрасположенности потомства к ожирению и ИР. Хотя, если она действует совместно с материнской ВЖД, она вызывает раннее развитие ожирения у потомства.

*Carmony JS, Wan P, Accili D, Zeltser LM, Leibel RL. Obesity (Silver Spring). 2010; 14.*