

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА В НЕОНАТОЛОГИИ

© Коллектив авторов, 2015

Л.В. Дитковская, Ю.Л. Скорожок, Л.В. Тыртова, Е.Н. Суспицын,
Л.А. Желенина, М.Е. Туркунова

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ ГЛЮКОКИНАЗЫ (GCK)

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет»,
г. Санкт-Петербург, РФ

L.V. Ditkovskaya, J.L. Skorodok, L.V. Tyrtova, E.N. Suspitzin,
L.A. Zhelenina, M.E. Turkunova

NEONATAL DIABETES CAUSED BY MUTATIONS IN GLUCOKINASE GENE (GCK)

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Moscow, Russia

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – редкое заболевание, встречающееся с частотой от 1:300 000 до 1:400 000 живых новорожденных. Манифестирует, как правило, в первые 6 месяцев жизни. Характеризуется отсутствием аутоиммунных маркеров диабета, низким уровнем С-пептида и инсулина, часто – отсутствием склонности к кетоацидозу. Чаще всего НСД возникает спорадически, семейные случаи заболевания встречаются редко. Причиной перманентного НСД преимущественно являются мутации генов *ABBC8*, *KCNJ11*, *INS*, в то время как мутации гена *GCK* крайне редко приводят к возникновению заболевания. В статье представлено описание семейного случая сахарного диабета, ассоциированного с ранее неописанным дефектом гена глюкокиназы. Родители пробанда, гетерозиготные по мутации *GCKQ347X*, страдают легкой формой моногенного диабета (*MODY-2*); их ребенок гомозиготен по данному аллелю, что обуславливает наличие у него перманентного НСД с тяжелым течением.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, моногенный сахарный диабет, перманентный неонатальный сахарный диабет, *MODY-2*, мутации, ДНК-диагностика, *GCK*.

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare disease with occurrence frequency from 1:300 000 to 1:400 000 in live births. It manifests usually in the first 6 months of life. It is characterized by absence of diabetes autoimmune markers, low levels of C peptide and insulin and often by lack of propensity to ketoacidosis. NDM mostly occurs sporadically, familial cases of the disease are rare. The most often cause of NDM are mutations of *ABBC8*, *KCNJ11*, *INS* genes, while the *GCK* gene mutation rarely becomes the cause of the disease. The article describes a family case of diabetes associated with previously undescribed glucokinase gene defect. Parents of a proband, heterozygous for *GCQ347X* mutation, suffer from a mild form of monogenic diabetes (*MODY-2*); their child is homozygous for this allele, and that caused permanent NDM with severe symptoms.

Keywords: neonatal diabetes, monogenic diabetes, permanent neonatal diabetes, *MODY-2*, mutations, DNA diagnostics, *GCK*.

Контактная информация:

Дитковская Лилия Викторовна – к.м.н., доц.
каф. педиатрии, неонатологии и эндокринологии
ГБОУ ВПО СПб ГПМУ
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, 2
Тел.: (812) 295-40-43, E-mail: klinika.spb@mail.com
Статья поступила 16.09.15,
принята к печати 15.12.15.

Contact Information:

Ditkovskaya Lilia Victorovna – Ph.D., associate
professor of Pediatrics, Neonatology and
Endocrinology Department, Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University
Address: Russia, 194100, St. Petersburg,
Litovskaya str., 2
Tel.: (812) 295-40-43, E-mail: klinika.spb@mail.com
Received on Sep. 16, 2015,
submitted for publication on Dec. 15, 2015.

Сахарный диабет (СД) – этиологически гетерогенное заболевание, порядка 90% которого у детей приходится на СД 1-го типа, менее 10% – СД 2-го типа. Эти варианты СД относят к мультифакториальным заболеваниям. Около 1–2% случаев СД возникает вследствие мутаций в отдельном гене – моногенный СД [1]. Особое место в этой группе занимает неонатальный СД (НСД) [2], частота которого варьирует от 1:300 000 до 1:400 000 живых новорожденных [3]. Для этого заболевания характерны ранняя манифестация (первые 6 месяцев жизни), отсутствие аутоиммунных маркеров диабета, за исключением ИРЕХ-синдрома; как правило, низкий уровень С-пептида и инсулина; часто – отсутствие склонности к кетоацидозу. Большинство случаев НСД являются спорадическими. Важной клинической особенностью пациентов с НСД, отмечающейся почти у половины больных, является задержка внутриутробного развития, связанная с дефицитом инсулина [4]. Принято различать транзиторный НСД (ТНСД) и перманентный НСД (ПНСД). При ТНСД ремиссия заболевания возникает в среднем в возрасте 3 месяцев, однако описаны случаи более позднего исчезновения симптомов диабета [5]. Примерно у половины пациентов ТНСД рецидивирует в подростковом возрасте, тогда его ошибочно расценивают как СД 2-го типа [6]. При отсутствии ремиссии заболевания диагностируют ПНСД.

Генетическая природа НСД многообразна. Причиной нарушения гомеостаза глюкозы при НСД могут быть мутации генов, ответственных за ключевые механизмы эмбриогенеза поджелудочной железы, скорость процессов апоптоза β -клеток, секреции и действия инсулина. В настоящее время известно 19 генов, ответственных за развитие НСД. Возникновение ПНСД обусловлено мутациями в генах *KCNJ11* (30%), *ABCC8* (19%), *INS* (20%), *GCK* (4%) [7], в то время как причиной ТНСД являются мутации гена *ZAC/HYAMI* (71%) и генов калиевых каналов *KCNJ11* (11%), *ABCC8* (11%) [8].

Описано около 150 мутаций в гене глюкокиназы (*GCK*), приводящих к патологическим состояниям. Наиболее известные мутации наследуются по аутосомно-доминантному типу. Например, активирующая мутация в гене *GCK* обуславливает хроническую гиперинсулинемическую гипогликемию, в то время как инактивирующая (при наличии одной дефектной аллели гена) – моногенный СД типа MODY-2 [9]. Инактивирующие мутации гена *GCK* в гомозиготном состоянии, приводящие к развитию ПНСД, чаще встречаются при близко родственных браках в изолированных популяциях [8].

GCK является ключевым ферментом β -клетки, активируя гликолитический путь преобразования глюкозы в глюкозо-6-фосфат и играет решающую роль в секреции инсулина. Выполняя роль глюкозного сенсора β -клетки, *GCK* активируется при концентрации глюкозы

в крови 4–5 ммоль/л [10]. Снижение активности фермента приводит к повышению порога чувствительности β -клеток к глюкозе и снижению секреции инсулина. Кроме того, при синтезе измененной *GCK* нарушаются процессы накопления гликогена в печени и ускоряется процесс глюконеогенеза, что нарушает подавление продукции глюкозы печенью при физиологических концентрациях инсулина и усиливает гипергликемию натощак [11].

Приводим наше клиническое наблюдение НСД вследствие мутации гена *GSK*.

Девочка Л. родилась 12.08.2013 в перинатальном центре СПб ГПМУ на 37-й неделе гестации, с низкой массой тела для гестационного возраста: 1800 г, длиной 43 см, окружностью головы 32 см, груди – 29 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Из анамнеза известно, что данная беременность II, протекала на фоне СД (компенсированного инсулинотерапией) и наследственной тромбофилии. На 28-й неделе была диагностирована фетоплацентарная недостаточность, на 30-й – выявлены ультрасонографические признаки задержки развития плода. Родоразрешение провели путем операции кесарева сечения в связи с нарастающей фетоплацентарной недостаточностью. С рождения состояние ребенка расценивали как тяжелое; отмечали синдром угнетения ЦНС, гипотрофию и анемию (снижение уровня гемоглобина до 98 г/л). С первых суток жизни обнаружили повышение уровня глюкозы крови до 9,8–11,9 ммоль/л, в возрасте 2–3 дней зарегистрировали стойкую гипергликемию (максимальный уровень глюкозы крови 35 ммоль/л) и глюкозурию. Признаков кетоацидоза не было: рН крови 7,36 (N 7,36–7,45); pCO_2 крови 40,3 мм рт. ст. (N 35–45 мм рт. ст.); $SB HCO_3$ крови 23,3 ммоль/л (N 21–25 ммоль/л); кетоны в моче отрицательные. В возрасте 3 дней начали внутривенное введение простого инсулина со скоростью 0,05–0,1 ед/кг/ч в зависимости от показателей глюкозы крови. На 10-е сутки жизни было отмечено ухудшение состояния ребенка (нарастание дыхательной недостаточности и анемии), потребовавшее реанимационных мероприятий, в т.ч. искусственной вентиляции легких. С целью коррекции анемии была проведена гемотрансфузия эритроцитарной массой. В результате лечения были устранены дыхательная недостаточность (экстубирована через 24 ч) и анемия (уровень гемоглобина повысился до 130 г/л), достигнута стабилизация показателей глюкозы крови. В дальнейшем девочка переведена на подкожное введение инсулина средней продолжительности действия 2–3 раза в сутки в дозе 0,5–0,8 ед/кг/сут, а затем на непрерывное подкожное введение инсулина ультракороткого действия с помощью инсулиновой помпы. Суточное мониторирование уровня глюкозы крови позволило зафиксировать значимую вариабельность гликемии от 2,9 до 17,5 ммоль/л в течение всего периода наблюдения. Уровень С-пептида (1,2 нмоль/л; референсный интервал 0,1–1,22 нмоль/л) был нормальный, GAD-65 антитела, IA-2 антитела, ICA антитела отсутствовали. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии органов брюшной полости признаков

органического поражения, в т.ч. гипоплазии поджелудочной железы, не выявлено.

Из семейной истории известно, что мать больна СД с 17 лет. Заболевание диагностировано при отсутствии клинических симптомов СД в ходе диспансерного обследования. В течение некоторого времени заболевание было компенсировано диетотерапией (стол № 9), после чего с возраста 22 лет начато лечение метформином (в максимальной дозе 2000 мг/сут). Еще через 5 лет в связи с неудовлетворительной компенсацией СД (уровень HbA_{1c} 7,8%) к терапии добавлен инсулин продленного действия. Во время беременности женщина переведена на инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, причем потребность в инсулине составляла 0,2–0,3 Ед/кг/сут. У отца пациентки в 2014 г. в ходе обследования семьи диагностировали СД: гипергликемия 13,2 ммоль/л через 120 мин после стандартной нагрузки глюкозой, уровень инсулина – 11,6 мкМЕ/мл (N до 35 мкМЕ/мл), С-пептида – 2,89 нг/мл (N 0,78–1,89 нг/мл); заболевание компенсировано диетотерапией. Мать и отец девочки – троюродные брат и сестра. Бабушка по линии матери наблюдается в связи с инсулинозависимым СД, выявленным в возрасте 26 лет, у родственников отца – инсулинонезависимый СД.

Как видно из рис. 1, в данной семье СД наследуется по аутосомно-доминантному типу.

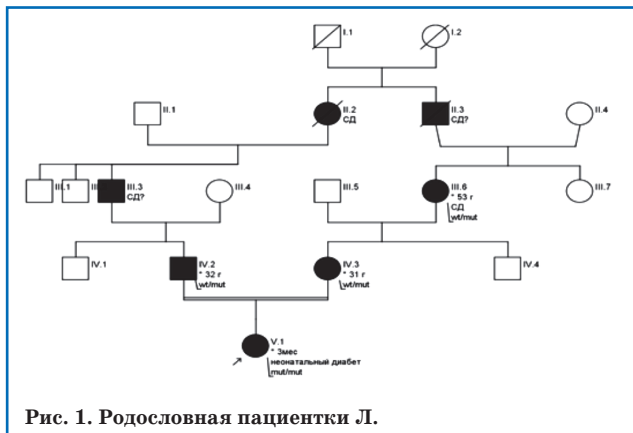


Рис. 1. Родословная пациентки Л.

Учитывая данные о частоте встречаемости мутаций *KCNJ11* (30%), *ABCC8* (19%), *INS* (20%), *GCK* (4%), девочке проведено секвенирование генов АТФ-зависимых калиевых каналов, по результатам которого данных за наличие патогенных мутаций не выявлено.

Принимая во внимание семейную историю легкого течения СД у отца и матери с манифестацией в молодом и юношеском возрасте соответственно и наличие СД у родственников, вероятность наследственной (моногенной) формы заболевания у ребенка была высокой.

Девочке, ее родителям и бабушке проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования полной кодирующей

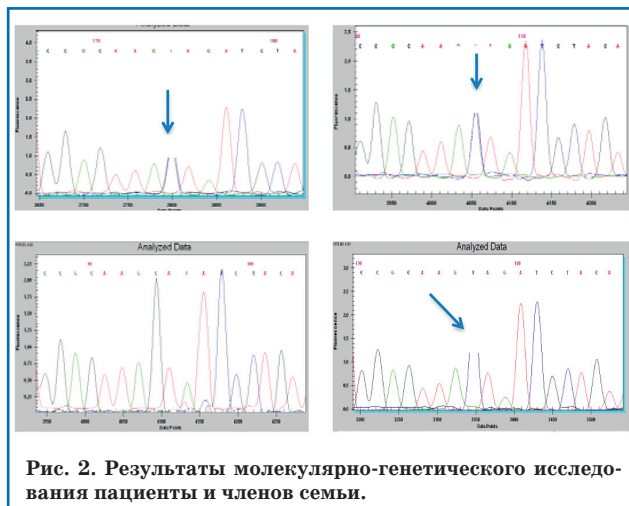


Рис. 2. Результаты молекулярно-генетического исследования пациентки и членов семьи.

последовательности гена *GSK* (OMIM 138079). У обоих родителей и бабушки обнаружена мутация p.Q347X (с.1039C>T) в гетерозиготном состоянии, что свидетельствует о наличии у обследуемых СД типа MODY-2. У девочки выявлена мутация p.Q347X (с.1039C>T) в гомозиготном состоянии, обусловившая развитие ПНСД. В доступных нам источниках литературы мы не нашли описания схожего семейного случая мутации p.Q347X (с.1039C>T). На рис. 2 представлены результаты молекулярно-генетического исследования членов семьи ребенка.

Как видно из рис. 2, пациентка является носителем гомозиготной мутации в гене *GSK*, в то время как у родителей выявлена гетерозиготная мутация.

Повторное обследование девочки проведено в эндокринологическом отделении СПб ГПМУ в апреле 2015 г. (в возрасте 1 год 9 мес). Получает непрерывное подкожное введение инсулина ультракороткого действия 12–14 Ед/сут с помощью инсулиновой помпы. Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствует возрасту: девочка среднего роста (80 см), нормостенического телосложения, удовлетворительного питания (11 кг). Результаты клинического и биохимического анализов крови в норме. Уровень HbA_{1c} 8,1%, С-пептида – 0,26 нмоль/л (N 0,1–1,22 нмоль/л).

В представленном клиническом случае у ребенка, рожденного в близкородственном браке, с отягощенной семейной историей СД типа MODY-2 выявлена неопиcанная ранее мутация p.Q347X (с.1039C>T) гена *GSK* (OMIM 138079) в гомозиготном состоянии, обусловившая развитие ПНСД. Заболевание потребовало постоянной инсулинотерапии с первых дней жизни, а для достижения приемлемой компенсации углеводного обмена ребенку раннего возраста понадобились дозы инсулина не менее 1 Ед/кг/сут.

Литература

1. *Siri Atma W. Greeley, Rochelle N. Naylor, Louis H. Philipson, Graeme I.* Bell neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr. Diab. Rep.* 2011;11 (6): 519–532.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 42–53.
3. *Michel Polak.* Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphan Journal of Rare Diseases.* 2007; 2: 1–12.
4. *Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghy K.* The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009;10: 33–42.
5. *Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al.* Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia.* 2013; 4 (56): 758–762.
6. *Никитина И.Л., Костарева А.А., Платонов В.В., Скородок Ю.Л.* Неонатальный диабет в практике детского эндокринолога. Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 4: 15–20.
7. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015. URL: file:///Users/stanislav/Desktop/PermanentNeonatalDiabetesMellitus-GeneReviewsAENCBIBookshelf.html (дата обращения: 13.06.2015).
8. *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. Вестник РАМН. 2012; 1: 81–86.
9. *Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F, Undlien DE, Shiota C, Magnuson MA, Molven A, Matschinsky FM, Bell GI.* Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001; 21 (344): 1588–1592.
10. *Залевская А.Г.* Структура и функции глюкокиназы в норме и патологии, β-клетка: секреция инсулина в норме и патологии. М.: б/и, 2012: 86–104.
11. Сахарный диабет у детей и подростков. И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, ред. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013: 271.

РЕФЕРАТЫ

БЕЗОПАСНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕТИНОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Цель исследования – описать побочные эффекты (ПЭ) и важные клинические данные, связанные с процедурами обследования на предмет ретинопатии недоношенных (РН). Для этого был проведен описательный анализ предопределенных нежелательных явлений (НЯ) и важных данных в ходе проспективного наблюдательного когортного исследования новорожденных с весом <1251 г при рождении, которые проходили обследование, включавшее в себя бинокулярную непрямую офтальмоскопию (БНО) и цифровое сканирование сетчатки. Проведено сравнение данных младенцев во время обследования с и без ПЭ. Сравнивали респираторную поддержку, питание и количество апноэ, случаи брадикардии или гипоксии в течение 12 ч до и после обследования на РН. Обследованы 1257 младенцев со средним весом при рождении 802 г. Проведено 4263 сеанса БНО и 4048 сеансов сканирования сетчатки (всего 8311 процедур). С процедурой БНО не было связано никаких ПЭ. Всего было зарегистрировано 65 случаев ПЭ у 61 пациента. Доля ПЭ составила 4,9% (61/1257) от общего числа новорожденных или 0,8% от общего числа

процедур (65/8311). Большинство ПЭ были связаны с апноэ, брадикардией и/или гипоксией (68%), тахикардией (16%) или рвотой (8%). С большей долей вероятности ПЭ возникали у младенцев на искусственной вентиляции легких (26% против 12%, $p=0,04$). Важные клинические данные были получены в ходе 8% БНО и 15% процедур сканирования. Дыхательная и питательная поддержка существенно не отличалась до и после процедур обследования. Данное исследование позволяет сделать вывод, что перечисленные методы диагностики безопасны. Важные клинические данные были получены в ходе обеих процедур. Фактором риска для возникновения ПЭ является искусственная вентиляция легких. Анализ частоты возникновения ПЭ необходим для безопасного назначения процедур.

Kelly C. Wade, Maxwell Pistilli, Agnieszka Baumritter, Karen Karp, Alice Gong, Alex R. Kemper, Gui-Shuang Ying, Graham Quinn. The Journal of Pediatrics. 2015; 167 (5): 994–1000.