

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АТЛАС

Под редакцией
И.И. Дедова, В.А. Петерковой



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2016

5. МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Моногенные формы СД обусловлены мутациями в различных генах, контролирующих развитие и функцию β -клеток, а также действие инсулина на органы-мишени.

- ♦ **Синдромальные формы СД** — сочетание СД с другими экстрапанкреатическими проявлениями. Клинический симптомокомплекс обусловлен мутациями в разных генах или хромосомными aberrациями.
- ♦ **Неонатальный СД (НСД)** — клинически и генетически гетерогенная группа заболеваний с манифестацией в возрасте до 6 мес.

Частота

1 на 300 000–500 000 новорожденных.

Этиология

- ♦ Аномалии импринтинга в локусе 6q24 — нарушение созревания панкреатических β -клеток.
- ♦ Активирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* — нарушение секреции инсулина вследствие дисфункции АТФ-зависимых калиевых каналов.
- ♦ Нарушение развития или полное отсутствие поджелудочной железы или островковых клеток и др.

Клиническая картина

Острая манифестация СД, часто с кетозом, у детей до 6 мес.

Формы:

- ♦ транзиторная;
- ♦ перманентная;
- ♦ DEND-синдром (**D**evelopment delay, **E**pilepsy, **N**eonatal **D**iabetes) — НСД, задержка интеллектуального развития, эпилепсия и проявления внутриутробного диморфизма.

Лечение

- ♦ Инсулиноterapia в интенсифицированном режиме, предпочтительно с помощью инсулиновой помпы.
- ♦ При определенных мутациях в генах *KCNJ11* и *ABCC8* — препараты сульфонилмочевины.

Профилактика

Семейное консультирование.

IPEX-синдром (FOXP3)

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked) — иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия, X-сцепленная: НСД, колит, хроническая диарея с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, экзема, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, частые инфекции. Большинство детей умирают на первом году жизни от тяжелого сепсиса. В некоторых подобных случаях описана атрофия островков Лангерганса.

NDH-синдром

Этиология

Этиология NDH-синдрома (Neonatal Diabetes and congenital Hypothyroidism) связана с мутацией в гене *GLIS3*, кодирующем фактор транскрипции.

Клиническая картина

- ◆ Дисгенезия поджелудочной железы с развитием НСД.
- ◆ Врожденный гипотиреоз.
- ◆ Тяжелая атония желчного пузыря с гепатомегалией, колит, хроническая диарея.
- ◆ Гемолитическая анемия, тромбоцитопения.
- ◆ Частые инфекции.

Лечение

- ◆ Инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.
- ◆ Препараты левотироксина.
- ◆ Симптоматическая терапия.

MODY тип диабета

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young — диабет зрелого типа у молодых) — гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно более 15 подтипов.

Частота

2–5% всех случаев СД у детей. Наиболее часто встречаются MODY 2 и MODY 3.

Этиология

Мутации в генах, приводящие к дисфункции β -клеток: гликолитический фермент глюкокиназы (GCK); гены, кодирующие факторы транс-

крипции, — печеночные ядерные факторы HNF-1 α , HNF-4 α , HNF-1 β ; инсулиновый промоторный фактор (IPF1) и др.

Клиническая картина

- ◆ В большинстве случаев — умеренная гипергликемия натощак (5,5–8 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетия. При оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ) — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — в пределах нормы или слегка повышен.
- ◆ Симптомы заболевания чаще отсутствуют.
- ◆ Диагноз может быть установлен в любом возрасте.
- ◆ Отягощенная наследственность: родители с известными нарушениями углеводного обмена (СД, НТГ, нарушение гликемии натощак — НГН) либо требуется их активное обследование (ОГТТ).

Диагностика

Верификация диагноза — молекулярно-генетическая.

Лечение

- ◆ Диета.
- ◆ Пероральные сахароснижающие препараты, реже — инсулин.

Осложнения

Частота специфических осложнений зависит от типа и степени компенсации.

Профилактика

- ◆ Своевременная диагностика.
- ◆ Адекватная терапия.
- ◆ Обследование родственников.

DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)

Тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением.

Этиология

Мутация в гене Вольфрамина (*WFS1*).

Клиническая картина

- ◆ Полная форма — СД (инсулинопотребный), несахарный диабет, атрофия зрительных нервов и сенсоневральная тугоухость, развивающиеся в течение первого-второго десятилетия жизни.

- ♦ Часто встречаемый компонент — поражение мочевыделительной (атония мочевыделительной системы) и центральной нервной систем (стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие), чаще диагностируемые в 3–4-м десятилетии.

Лечение

- ♦ Инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.
- ♦ Симптоматическая терапия составляющих синдрома.

Синдром Альстрема

Тяжелое прогрессирующее заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем.

Распространенность

Менее 1:100 000.

Этиология

Мутация в гене *ALMS1*.

Клиническая картина

- ♦ Нистагм и светобоязнь (вследствие прогрессирующей дистрофии колбочек сетчатки) наблюдаются с 6-месячного возраста и прогрессируют до полной потери зрения во втором десятилетии жизни.
- ♦ Сенсоневральная тугоухость (обычно с 6 лет).
- ♦ Ранний дебют ожирения (к первому году жизни).
- ♦ СДс выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью после 10 лет.
- ♦ Кардиомиопатия в любом возрасте с возможным исходом в острую сердечную недостаточность.
- ♦ Патология печени, гиперлипидемия.
- ♦ Гипогонадотропный гипогонадизм.
- ♦ Нефропатия, развивающаяся к 16-летнему возрасту.

Лечение

- ♦ Препараты бигуанидов при сохранных функциях печени, при отсутствии должной компенсации заболевания — инсулинотерапия.
- ♦ Симптоматическое.

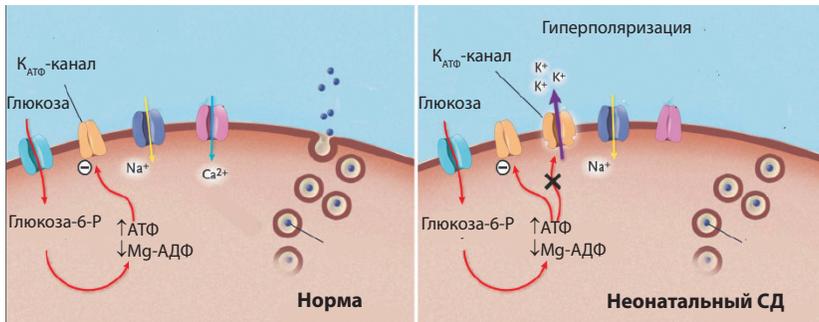


Рис. 5.1. Патогенез СД при дефектах в *KCNJ11*- и *ABCC8*-генах, кодирующих Kir 6.2- и SUR1-субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. Поступление глюкозы в клетку обеспечивается глюкозным транспортером. Далее глюкоза под влиянием глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Р), который в процессе гликолиза переходит в пируват, поступающий в митохондрии. Пируват метаболизируется до CO_2 и H_2O ; образующаяся при этом энергия используется для превращения АДФ в АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ у здоровых людей закрывает АТФ-зависимые калиевые каналы, происходят деполяризация мембраны и активация кальциевых каналов. В результате кальций входит в клетку, что активирует секрецию инсулина. При нарушении структуры Kir 6.2- и SUR1-субъединиц калиевые каналы остаются открытыми, независимо от наличия гипергликемии, что прекращает выделение инсулина β -клетками (по Gribble et Reimann, 2004, с изменениями)