

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Генетика сахарного диабета у детей и подростков

Пособие для врачей

Москва
2003

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Генетика сахарного диабета у детей и подростков

Пособие для врачей

И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов,
В. А. Петеркова, В. В. Носиков, Л. Н. Щербачёва

Москва
2003

Организация разработчик:

Эндокринологический научный центр РАМН.

Составители:

Директор ГУ ЭНЦ РАМН, академик РАМН *И. И. Дедов*

Зав. отд. сах. д-та И-та дет. эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН д.м.н. *Т. Л. Кураева*

Старший науч. сотр. И-та дет. эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН к.м.н. *О. В. Ремизов*

Директор И-та дет. эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН проф. *В. А. Петеркова*

Зав. лабораторией ГосНИИ "Генетика" д.б.н. *В. В. Носиков*

Ведущий науч. сотр. И-та дет. эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН к.м.н. *Л. Н. Щербачева*

Данное пособие для врачей содержит сведения по генетике сахарного диабета (СД) типа 1 и 2 и генетических синдромах, ассоциированных с СД в детском и подростковом возрасте. Дано понятие о СД как синдроме гипергликемии, включающем многие самостоятельные нозологические формы заболевания. Представлена новая классификация СД. Обсуждены основные методологические подходы, используемые при изучении генетики СД, типы наследования и молекулярно-генетические основы развития каждой нозологической формы заболевания. Приведены эмпирические оценки риска, представлены методы индивидуальной оценки риска на основе данных иммунологических, молекулярно-генетических исследований, гормонально-метаболических тестов. Изложенные в пособии сведения являются базисом для проведения медико-генетического консультирования и профилактики развития заболевания в семьях больных СД в зависимости от нозологической формы.

Пособие предназначено для эндокринологов, диабетологов, генетиков и врачей общей практики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина, либо обоих факторов одновременно (ISPAD, 2000).

По определению И. И. Дедова (1998), сахарный диабет (*diabetes mellitus*) – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (1 тип) или относительным (2 тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма.

Таким образом, СД представляет собой гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. Генеалогические и популяционно-генетические исследования помогают установить тип наследования различных клинических форм СД, а также ответить на вопрос об их генетической самостоятельности или, иными словами, выделить нозологические самостоятельные формы болезни.

Результатом новых достижений в области молекулярной генетики, иммунологии и некоторых других смежных дисциплин явилась разработка Комитетом экспертов ВОЗ по сахарному диабету с учетом предложений Американской диабетической ассоциации (АДА) новой усовершенствованной классификации сахарного диабета (ВОЗ, 1999 г.) (табл. 1).

В новой классификации предложено исключить класс "нарушенной толерантности к глюкозе", так как это состояние может встречаться при различных гипергликемических нарушениях, не являющихся еще собственно диабетом. При этом термин "нарушенная толерантность к глюкозе" считать стадией нарушенной регуляции глюкозы.

Кроме того, предложено изменить название "инсулинзависимый" и "инсулиннезависимый" сахарный диабет на диабет типа 1 и типа 2. Это вызвано частотой встречающейся практикой установления типа сахарного диабета исходя из проводимой больному терапии, а не патогенеза развития гипергликемии.

Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется деструкцией β -клеток, наличием аутоантител, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинзависимостью, тяжелым течением с наклонностью к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости – HLA. К идиопатическому сахарному диабету относят случаи заболевания обычно у лиц, не

Таблица 1. Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.)

Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)	А. Аутоиммунный Б. Идиопатический
Сахарный диабет типа 2 (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее)	
Другие специфические типы диабета	А. Генетические дефекты β -клеточной функции Б. Генетические дефекты в действии инсулина В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы Г. Эндокринопатии Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими агентами Е. Инфекция Ж. Необычная форма иммуноопосредованного диабета З. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом
Гестационный сахарный диабет	

относящихся к европейской расе, с деструкцией β -клеток, склонностью к кетозу, но неизвестным патогенезом.

СД типа 1 и СД типа 2 – наиболее часто встречающиеся основные типы СД. На их долю приходится более 95% всех форм диабета. Они различаются по ряду клинических, эпидемиологических и иммунологических характеристик, уровню секреции инсулина, ассоциации с генетическими маркерами. СД типа 1 наиболее часто встречается у детей и лиц молодого возраста, хотя может манифестировать в любом возрасте. Сахарный диабет 2 типа среди взрослых является доминирующим, в детском возрасте встречается крайне редко. Однако в некоторых странах диабет 2 типа встречается чаще и ассоциирует с увеличивающейся распространенностью ожирения. У японских детей, коренных американцев и канадцев, мексиканцев, африканских и испанских американцев,

австралийских аборигенов и в некоторых других популяциях сахарный диабет 2 типа встречается чаще, чем диабет 1 типа.

Диабет 2 типа в детском возрасте чаще протекает бессимптомно или с минимальной клинической симптоматикой. В то же время при инфекционных заболеваниях или сильных стрессах может развиваться кетоацидоз. В развитии заболевания в детском возрасте основное значение придается генетическому фактору. Монозиготные близнецы в 100% случаев конкордантны (сходны) по диабету 2 типа. У родителей также в большинстве случаев имеется сахарный диабет 2 типа, особенно при обследовании в условиях теста на толерантность к глюкозе. Большое значение в инициации заболевания имеют привычки поведения, такие как переедание и сниженная физическая активность. Внутритрубная задержка развития с дефицитом массы тела, а также недостаточное питание в раннем постнатальном периоде могут способствовать развитию диабета 2 типа в детском возрасте из-за избыточного кормления ребенка, приводящего к формированию ожирения, гиперинсулинизма, инсулинрезистентности.

В подраздел "Генетические дефекты β -клеточной функции" предлагается включить сахарный диабет MODY 1, 2, 3, 4, 5, 6 и некоторые другие моногенные виды сахарного диабета, в патогенезе которых четко установлена причина заболевания, обусловленная нарушением определенного гена.

К генетическим дефектам действия инсулина относятся: резистентность инсулину типа А, лепрехаунизм, синдром Рабсона-Менделхолла, липоатрофический диабет (подробно см. в разделе "Генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом...") и некоторые другие формы диабета, являющиеся следствием мутации гена рецептора инсулина. При этом клинически наблюдается различная степень нарушений углеводного обмена – от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного сахарного диабета. Лепрехаунизм и синдром Рабсона-Менделхолла встречаются в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы – фиброкалькулезная панкреатопатия, панкреатит, травмы с панкреатэктомиями, неоплазии, кистозный фиброз, гемохроматоз и некоторые другие заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной части поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

Эндокринопатии (синдром Иценко-Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, глюкагонома, гипертиреоз, соматостатинома и некоторые другие) вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов β -клеток поджелудочной железы.

Сахарный диабет может быть индуцирован рядом лекарственных препаратов или химических веществ, к которым относятся глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, и α - и β -адренэргические агонисты, никотиновая кислота, тиазиды, дилантин, пентамидин, вакор, α -интерферон и другие. Механизм действия их может быть различен: ухудшение действия инсулина на периферии, усиление имеющейся инсулинрезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный диабет, с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина.

При вирус-индуцированном диабете под действием β -токсических вирусных инфекций (врожденная краснуха, цитомегаловирус) происходит деструкция β -клеток, выражающаяся в развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко.

К необычным формам иммуноопосредованного диабета относится синдром «скованного человека» – аутоиммунное заболевание ЦНС, при котором выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе и почти в 50% случаев развивается сахарный диабет. Ряд других заболеваний может сопровождаться образованием аутоантител к рецепторам инсулина (системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи – *acantosis nigricans*). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Сахарный диабет может входить в качестве составляющего компонента во многие генетические синдромы: Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, Лоренса-Муна-Бидля, Прадера-Вилли, атаксию Фридрейха, хорею Хентингтона, порфирию, миотоническую дистрофию и пр. Для детского возраста наиболее характерен синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром), при котором наблюдается инсулиновый дефицит, требующий обязательную инсулинотерапию.

Гестационным диабетом предложено называть все состояния нарушения углеводного обмена при беременности, включая нарушенную толерантность к глюкозе. Это вызвано повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных женщин.

Таким образом, в понятие СД входит большое количество заболеваний, главным симптомом которых является гипергликемия. В наиболее общем виде все клиническое многообразие форм СД можно разделить на СД 1 и 2 типа, генетические синдромы, ассоциированные с СД, и вторичные формы СД.

Роль наследственности и характеристика генетических изменений при отдельных формах СД существенно различаются (табл. 2).

СД 1 и 2 типа относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов внеш-

Таблица 2. Генетические факторы в формировании разных форм СД

Нозологические формы СД	Тип наследования	Особенности генов
СД 1 типа	Полигенное	Неблагоприятная комбинация множества нормальных генов
СД 2 типа	Полигенное	Комбинация нескольких патологических генов
Генетические синдромы	Моногенное (аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное)	Патологический (мутантный) ген (чаще – единственный)

ней среды. В цифровом выражении соотношение генетических и средовых факторов может быть оценено с помощью применяемого в генетике коэффициента наследуемости, который рассчитывается по формуле Смита. Его величина находится в прямой зависимости от частоты повторных случаев заболевания среди родственников и в обратной – от популяционного риска. Коэффициент наследуемости для СД 1 и 2 типа равняется 0,6-0,8. Это означает, что **вклад генетических факторов в развитие СД 1 и 2 типа составляет 60-80%**. Значительно различаются факторы внешней среды для обоих типов СД. В основе развития СД 1 типа лежит аутоиммунная деструкция β -клеток островков Лангерганса, инициирующим фактором которой в большинстве случаев является вирусная инфекция. В основе развития СД 2 типа лежат периферические нарушения действия инсулина и/или первичные нарушения секреции инсулина β -клетками. Важными внешнесредовыми провоцирующими диабет факторами являются особенности питания, низкая физическая активность, урбанизация.

Оба основных типа СД являются полигенно наследуемыми заболеваниями. Это означает, что развитие их определяется комбинацией многих генов. Однако при этом развитие СД 1 типа определяет неблагоприятная комбинация аллельных вариантов **нормальных генов**, большинство из которых кодируют разные звенья аутоиммунных процессов. В то же время, СД 2 типа развивается у лиц, имеющих мутации в генах, кодирующих процессы синтеза, секреции и действия инсулина.

Генетические синдромы являются моногенно наследуемыми (аутосомно-доминантными или аутосомно-рецессивными) заболеваниями. Нарушение углеводного обмена при этом целиком зависит от наличия единого,

в большинстве случаев, патологического (мутантного) гена. Изучение влияния различных патологических генов при генетических синдромах на формирование синдрома гипергликемии имеет большое значение для понимания природы сахарного диабета.

Значение генетических факторов в развитие вторичных форм СД менее изучено. Тем не менее можно предполагать ту или иную степень участия генетических факторов в их формировании.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДВУХ ОСНОВНЫХ ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В течение длительного времени как в клинических, так и в генетических исследованиях СД рассматривался как единая в нозологическом отношении па-

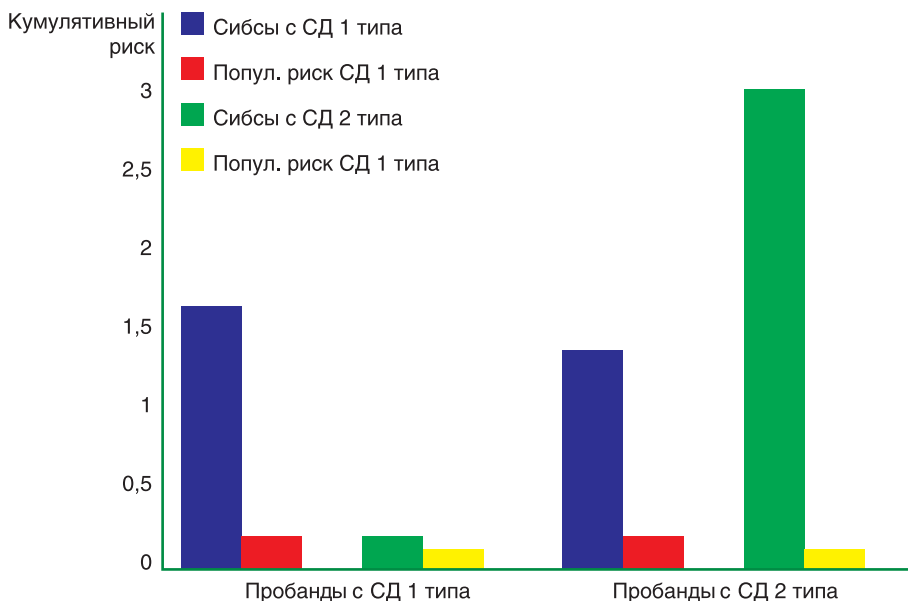


Рисунок 1. Оценка риска развития СД у сибсов в зависимости от типа диабета у пробанда на основании популяционно-генетического анализа 1256 больных СД, заболевших в возрасте от 20 до 40 лет

тология. Исследования генетической гетерогенности идиопатического СД были начаты в 20-30-е годы. Однако только с разработкой *генетико-эпидемиологического подхода* и совершенствованием методов популяционной статистики удалось получить наиболее надежные данные, касающиеся значимости наследственных факторов в развитии заболевания. Сущность популяционно-генетических исследований заключается в сравнении частоты заболевания в популяции и в семьях больных СД. ***Доказательством генетической гетерогенности определенной формы заболевания является повышение у родственников, по сравнению с популяционной, частоты той же формы заболевания, что и у больного, с которого начато исследование (в генетике он называется пробандом), и отсутствие такого повышения (по сравнению с популяционными данными) для других форм.***

При значительных популяционно-генетических исследованиях за рубежом, а затем и в нашей стране доказана генетическая гетерогенность форм СД, развившегося в молодом и пожилом возрасте. Установлено повышение частоты ювенильного СД среди sibсов пробандов только с этой же формой заболевания. Риск развития ювенильного диабета в семьях пробандов с взрослой формой заболевания не превышал популяционный риск для этой формы.

С разработкой новой классификации ВОЗ нами было проведено исследование генетической гетерогенности 1 и 2 типов сахарного диабета, возникшего в одном и том же возрастном интервале 20 – 40 лет (рис. 1). Установлено, что среди sibсов больных СД 1 типа заболеваемость СД 1 типа достоверно повышена, а заболеваемость СД 2 типа не отличается от популяционной. В то же время среди sibсов больных СД 2 типа повышена заболеваемость как СД 2 типа, так и СД 1 типа. Однако если повышение частоты СД 2 типа у них статистически достоверно, то для СД 1 типа различие статистически недостоверно. Обнаруженная тенденция могла быть связана с тем, что, несмотря на тщательную работу по определению типа диабета у обследуемых, в группе с СД 1 типа определенный процент могли составлять больные с развившейся в дальнейшем вторичной инсулинзависимостью (так называемый инсулинопотребный диабет) или больные с типом LADA (латентный аутоимунный сахарный диабет).

Таким образом, ***анализ семейного материала позволяет сделать вывод, что два типа СД наследуются независимо друг от друга и нозологически являются самостоятельными заболеваниями.*** Отсюда следует, что система генетических факторов, определяющих предрасположенность к двум типам СД, различна. Результаты анализа СД в семьях, проведенного в настоящем исследовании, показали, что внутрисемейное сходство по типу диабета в значительной

степени обусловлено генетическими факторами, о чем свидетельствует наличие корреляций по типу диабета между пробандами и их родственниками.

Факт генетической самостоятельности СД 1 типа был также подтвержден нами при семейных исследованиях СД 1 типа, возникшего в возрасте 0 – 20 лет. При этом как у родителей, так и у sibсов больных СД 1 типа обнаружено повышение по сравнению с популяционными значениями того же типа диабета (СД 1 типа) и отсутствие такого повышения диабета 2 типа.

Таким образом, СД 1 и 2 типа являются нозологически самостоятельными заболеваниями с разными этиологическими факторами, патогенезом, клинической картиной и течением болезни. Они различаются также по своим эпидемиологическим характеристикам, семейному риску развития заболевания, возможностям и методам доклинической диагностики и профилактики.

Выделение генетически самостоятельных форм заболевания имеет большое теоретическое значение, поскольку направляет на отдельный поиск их этиологических факторов и патогенетических механизмов. Не меньшее значение оно имеет для медико-генетического консультирования, которое будет рассматриваться в соответствующих разделах.

Исследование этиологии и патогенеза заболевания может быть успешным лишь в гомогенных группах. В этом смысле генетика является базисным исследованием при выяснении эндогенных и экзогенных причин СД.

Как показывает расчет коэффициента наследуемости, роль наследственной предрасположенности в развитии СД 1 и 2 типа достаточно высока. В этой связи исключительную актуальность и перспективу приобретает оценка индивидуального риска развития заболевания у консультируемого члена семьи и диагностика диабета на ранних, доклинических стадиях болезни, когда профилактические мероприятия могут быть проведены наиболее успешно.

Синдромы, ассоциированные с СД, относятся к заболеваниям с моногенным наследованием – аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным.

ЧАСТОТА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ

Семейная концентрация сахарного диабета или частота повторных случаев заболевания в семьях больных определяется рядом факторов:

- 1) *частотой сахарного диабета в популяции;*
- 2) *количеством больных и здоровых родственников, степени их родства;*

- 3) *возрастом возникновения сахарного диабета у пробанда, в некоторых случаях – полом пробанда;*
- 4) *возрастом обследуемых родственников, в некоторых случаях – их полом;*
- 5) *типом сахарного диабета у пробанда.*

При проведении медико-генетического консультирования необходимо помнить, что 1 и 2 типы сахарного диабета являются патогенетически различными, генетически самостоятельными заболеваниями и наследуются независимо друг от друга. Нельзя связывать появление сахарного диабета 1 типа у ребенка с имеющимся сахарным диабетом 2 типа у бабушки – это два различных заболевания. Имеющиеся в родословной отдельных больных СД 1 типа случаи СД 2 типа носят случайный характер и не должны учитываться при оценке семейного риска.

Значительно различаются заболеваемость и распространенность двух типов сахарного диабета в популяции: при 1 типе эти показатели в 10 и более раз ниже, чем при 2 типе СД, при этом и частота повторных случаев заболевания 1 типом СД среди родственников больных СД 1 типа существенно ниже, чем частота 2 типа СД в семьях со 2 типом заболевания.

Семейный риск СД 1 типа

Эмпирическим путем получены средние оценки риска развития диабета для членов семей, имеющих одного больного СД 1 типа родственника. Максимальный риск имеют родственники I степени родства (дети, родители, братья-сестры) – в среднем от 2,5-3% до 5-6%. Установлено, что частота заболевания диабетом у детей от отцов с СД 1 типа на 1-2% выше, чем от матерей с СД 1 типа.

В каждой конкретной семье **риск развития заболевания зависит от многих факторов: количества больных и здоровых родственников, возраста манифестации диабета у членов семьи, возраста консультируемого** и пр.

По специальной методике рассчитываются таблицы риска развития СД 1 типа в зависимости от количества больных и здоровых родственников и возраста консультируемого для семей различного типа.

В каждом типе родительских браков (оба родителя здоровы, один родитель болен, второй – здоров, оба родителя больны) рассчитан риск развития СД 1 типа для детей в зависимости от количества больных ($r=0,1, \dots, 4$) и здоровых ($p=0,1, \dots, 5$) братьев и сестер.

Эти оценки повторного риска являются базовыми, исходными, так как они не зависят от возраста консультируемого. Поскольку **с возрастом риск возникновения диабета 1 типа снижается** (к 75 годам новые случаи заболевания ли-

Таблица 3. Оценки повторного риска развития СД 1 типа с учетом семейного анамнеза
 Популяционный риск: $Q=0,194$. Наследуемость: $h=0,805$

Статус родителей	Число здоровых sibсов, n	Число больных sibсов (r)				
		r=0	r=1	r=2	r=3	r=4
Оба родителя здоровы	n=0	0,18	3,25	9,50	16,37	22,75
	n=1	0,17	3,04	8,78	15,12	21,09
	n=2	0,17	2,86	8,17	14,06	19,66
	n=3	0,16	2,71	7,64	13,14	18,42
	n=4	0,16	2,57	7,19	12,34	17,33
	n=5	0,15	2,45	6,79	11,64	16,36
Один родитель болен, другой – здоров	n=0	3,94	11,96	20,71	28,54	35,17
	n=1	3,61	10,77	18,66	25,89	32,15
	n=2	3,34	9,81	17,00	23,70	29,61
	n=3	3,12	9,03	15,63	21,87	27,45
	n=4	2,93	8,38	14,48	20,30	25,59
	n=5	2,77	7,82	13,49	18,96	23,97
Оба родителя больны	n=0	34,31	40,20	45,42	50,01	54,03
	n=1	31,23	36,70	41,60	45,99	49,89
	n=2	28,75	33,85	38,48	42,66	46,43
	n=3	26,69	31,48	35,87	39,86	43,49
	n=4	24,94	29,47	33,63	37,45	40,95
	n=5	23,44	27,73	31,70	35,36	38,73

бо не появляются, либо появляются с исчезающе малой частотой), то при проведении медико-генетического консультирования необходимы поправки на возраст консультируемого. В таблице 3 представлена оценка повторного риска для будущих детей, в таблице 4 – поправка на возраст консультируемого к моменту обследования.

Поскольку заболеваемость СД 1 типа у мужчин и женщин в популяции одинакова, в таблицах указано общее количество больных и здоровых родственников без подразделения по полу. Ожидаемый риск заболевания очередного потомка тем выше, чем больше больных в семье, и тем ниже, чем больше здоровых детей в данной семье.

Чтобы найти оценку риска развития СД для семьи с сочетанием конкретного числа больных и здоровых родственников, нужно в графе "статус роди-

Таблица 4. Таблица поправок на возраст консультируемого к моменту обследования для СД 1 типа

Возраст консультируемого, годы	Поправки для мальчиков		Поправки для девочек	
	Pt	Qt%	Pt	Qt%
0-4	0,95	0,01	0,96	0,01
5-9	0,88	0,01	0,90	0,02
10-15	0,70	0,03	0,72	0,04
16-19	0,53	0,03	0,53	0,05
20-24	0,31	0,03	0,29	0,04
25-30	0,00	0,00	0,00	0,00

телей" (табл. 3) отыскать соответствующую информацию по перечисленным выше возможным типам родительских браков, а затем на пересечении соответствующих чисел больных и здоровых детей найти оценку риска.

Наличие родственников со вторым типом СД не учитывается, принимая во внимание независимость наследования двух типов заболевания.

Для поправки на возраст консультируемого ребенка необходимо найденный по таблице 3 показатель умножить на первую поправку из таблицы 4 для данного возраста (Pt) и затем прибавить вторую поправку (Qt). При этом **с увеличением возраста консультируемого риск развития СД 1 типа постепенно снижается.**

Эти таблицы рассчитаны для **московской популяции**, где "накопленная" до 40 лет заболеваемость СД 1 типа составляет 0,2%. Очевидно, что для каждой конкретной популяции должны быть получены свои оценки семейного риска с учетом популяционной заболеваемости и частоты СД 1 типа среди sibсов. **Для популяции с более высоким уровнем заболеваемости они будут выше, с более низким – ниже.**

Из таблицы 3 видно, что в семьях, не имеющих больных диабетом 1 типа, риск развития заболевания несколько ниже популяционного – 0,15-0,18%. В случаях, когда диабетом 1 типа болен один из родителей, риск для ребенка составляет 3,94% (3-3,5% – когда диабетом больна мать и 4,5-5% – когда диабетом болен отец). При наличии одного больного родителя и одного больного ребенка риск для другого повышается уже до 11,96%. При возникновении диабета 1 типа у обоих родителей риск для ребенка составляет 34,31%, а если в этой семье заболевает еще и ребенок, риск для другого повышается до 40,20%. При гипотетической в современных социальных

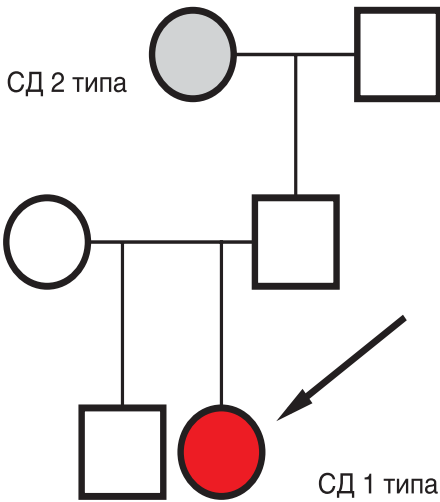


Рисунок 2. Пример родословной

11 лет) здоров. Сахарным диабетом 2 типа страдает мать отца (рис. 2). Родители хотят иметь еще одного ребенка. Требуется оценить вероятность развития СД: а) у планируемого ребенка, б) у имеющегося здорового.

А. В таблице 3 на пересечении данных "оба родителя здоровы", "1 здоровый sibс" и "1 больной sibс" находим риск, равный 3,04%. Наличие диабета 2 типа у бабушки не влияет на риск развития диабета 1 типа у ребенка, учитывая независимость наследования двух типов диабета. Таким образом, риск развития СД 1 типа у планируемого ребенка составляет 3,04%.

Б. Для установления риска развития СД 1 типа у имеющегося второго ребенка по таблице 3 на пересечении данных "оба родителя здоровы", "0 здоровых sibсов" (не считая консультируемого), "1 больной sibс" находим риск, равный 3,25%. Для поправки на возраст ребенка (11 лет) найденные 3,25% умножаем на первую поправку (Pt) для этого возраста (10-15 лет) из таблицы 16 и к полученному результату прибавляем вторую поправку (Qt), т.е. $3,25 \times 0,7 + 0,03 = 2,305\%$.

Предлагаемые таблицы оценки риска СД 1 типа обладают по крайней мере **двумя преимуществами**: во-первых, они предусматривают практически все возможные ситуации заболеваемости в семьях различного размера, во-вторых, и это самое главное, таблицы обеспечивают основу для динамического наблюдения с изменением в течение жизни (с возрастом консультируемого) риска возникновения СД.

условиях ситуации, когда СД 1 типа в многолетней семье страдают оба родителя и четыре sibса, риск для пятого ребенка составляет 54,03%. С увеличением числа здоровых детей оценки риска снижаются. Так, для последней рассмотренной ситуации при наличии еще пяти здоровых детей риск для десятого ребенка составляет не 54%, а 38,7%. В случаях, когда статус родителей неизвестен, оценки риска несколько выше, чем при наличии обоих здоровых родителей.

Поясним методику пользования таблицами на примере. В семье, где оба родителя здоровы, имеется двое детей: один ребенок (дочь) болен сахарным диабетом 1 типа, второй (сын

При наличии больных родственников II степени родства (дедушки-бабушки, дяди-тети, двоюродные братья-сестры) риск развития СД 1 типа повышается в меньшей степени. Влияние больных родственников III степени родства выражено слабо.

Кроме того, при проведении медико-генетического консультирования необходимо помнить, что **существует обратная зависимость между возрастом дебюта СД 1 типа у первого случая в семье и риском его развития для остальных родственников**. При манифестации СД 1 типа в возрасте от **0 до 20 лет** частота его возникновения у братьев-сестер составляет **6,4%**, а при манифестации в **20-40 лет** – всего **1,2%**. Таким образом, чем в более раннем возрасте развился случай диабета 1 типа в данной семье, тем больший риск заболеть имеют остальные члены семьи.

Помимо этого, между больными родственниками существует корреляция по возрасту, в котором произошла манифестация заболевания, а также по времени дебюта СД 1 типа в семье. Возникновение повторных случаев СД 1 типа в одной семье в течение одного года наблюдается примерно в 25%. Случаи, когда разница в возрасте манифестации не превышает 1 года, наблюдаются в 15%, а при разнице в возрасте манифестации в пределах 5 лет – в 44%. У 1/3 семей повторные случаи СД не имели зависимости от времени и возраста дебюта диабета у первого члена семьи.

Таким образом, временной фактор также должен учитываться при медико-генетическом консультировании и обследовании для формирования групп высокого риска. **Хронологически наибольший риск для развития диабета родственники имеют в течение ближайших 1-2 лет от первого случая заболевания, а также в том же возрасте** плюс-минус 2-3 года.

Семейный риск СД 2 типа

У родственников больных 2 типом СД повышен риск развития именно второго (но не первого) типа заболевания. Оценки семейного риска развития сахарного диабета 2 типа более сложны в связи с выраженными поло-возрастными различиями в заболеваемости этим типом диабета в популяции и трудностью установления возраста манифестации из-за отсутствия явной клинической картины в начале заболевания. Эти исследования требуют большой корректности в методическом плане. Известно, что около 20% пациентов развивают заболевание до 40 лет, 40% – в возрасте от 40 до 60 лет, и 40% – после 60 лет. У женщин частота СД 2 типа выше, чем у мужчин. К 70 годам кумулятивный риск диабета 2 типа в московской популяции составляет для женщин 11,9%, для мужчин – 6,6%.

Половые различия в частоте СД 2 типа в популяции определяют различный риск заболевания в зависимости от пола пробанда и родственника. По данным, полученным нами совместно с Институтом медицинской генетики, риск развития сахарного диабета у братьев пробандов-мужчин равен 19,3%, а у братьев пробандов-женщин – 9,6%, что в 2,9 и 1,5 раза выше популяционного риска развития диабета у мужчин (6,6%). Та же закономерность отмечается и для сестер больных: у сестер пробандов-мужчин риск составил 27,3%, у сестер пробандов-женщин – 21,6%, что в 2,3 и 1,8 раза выше популяционного риска для женщин (11,9%). Кроме того, можно отметить, что у sibсов пробандов-мужчин риск развития сахарного диабета в целом выше (19,3% и 27,3%), чем у sibсов пробандов-женщин (9,6% и 21,6%). При этом риск развития диабета максимальный у сестер пробандов-мужчин (27,3%) и минимальный – у братьев пробандов-женщин (9,6%). Полученные различия в распределении частоты сахарного диабета среди sibсов в зависимости от пола sibса и пробанда соответствуют мультифакториальной модели сахарного диабета. Они обусловлены различиями подверженности к сахарному диабету у лиц разного пола в популяции.

Частота диабета 2 типа в семьях больных в значительной степени зависит от возраста манифестации заболевания у пробанда. В одном французском исследовании сравнивали две группы больных – с диагностированным диабетом 2 типа в возрасте от 10 до 44 лет и от 45 до 59 лет. Частота диабета у родителей была выше в группе с рано развившимся диабетом – 66%, против 36% в группе пробандов с поздно развившимся диабетом. При этом была получена очень высокая распространенность диабета 2 типа у родителей в группе пробандов, заболевших до 25 лет (MODY тип).

Эти данные, полученные по родителям-потомкам, наводят на мысль о различии наследования сахарного диабета 2 типа с ранним и поздним его началом. Случаи с ранним началом более близко соприкасаются с аутосомно-доминантным типом наследования, в то время как случаи с поздним началом в большей степени могут быть детерминированы окружающей средой.

Подобную закономерность дают американские исследования по sibсам. "Накопленная" заболеваемость к возрасту 50 лет составляла 20% у sibсов, пробанды которых заболели диабетом до 45 лет, и всего 17% к возрасту 65 лет у sibсов, пробанды которых заболели после 45 лет. В популяции "накопленная" заболеваемость к возрасту 70 лет составляла 11%.

Публикаций по определению частоты сахарного диабета у потомков, имеющих обоих больных диабетом 2 типа родителей, немного в связи со сложностью получения такого семейного материала. В исследовании, проведенном в Джослиновском диабетологическом центре за 25-летний период,

риск был определен у 606 потомков от двух больных родителей. Кумулятивный риск к возрасту 65 лет у них составлял 45%, что было в 5 раз выше, чем в общей популяции. Интересно, что начало диабета у потомков было намного раньше, если диабет у родителей диагностирован до 50-летнего возраста по сравнению с потомками родителей, диабет у которых диагностирован после 50 лет.

Таким образом, как и при 1 типе сахарного диабета, при 2 типе существует выраженная корреляция между возрастом начала диабета у родителей и потомков, а также у сибсов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа

Наследственная предрасположенность к сахарному диабету 1 типа реализуется через неблагоприятную комбинацию нормальных генов, расположенных в различных локусах на разных хромосомах, большинство из которых контролируют в организме различные звенья аутоиммунных процессов. Наиболее изученной является HLA-область, расположенная на коротком плече 6-й хромосомы.

Молекулярно-генетические исследования позволяют индивидуализировать риск для каждого конкретного члена семьи. Этот риск может быть оценен двумя способами:

1) по наличию тех или иных предрасполагающих или предохраняющих антигенов (аллелей) в HLA-системе;

В русской популяции высокую степень предрасположенности к сахарному диабету 1 типа несут следующие аллели и их комбинации HLA-DQ- и DR-генов:

***SS/SS (то есть Arg 52+ Arg 52+/ Asp 57- Asp 57-),
DRB1*04-DQB1*0302,
DRB1*04-DQA1*0301,
DQA1*0301,
DQB1*0302;***

среднюю степень предрасположенности – следующие аллели и их комбинации:

*SP/SS или SS/SP,
DQA1*0501-DQB1*0201,
DRB1*17,
DRB1*17(03)-DQA1*0501,
DRB1*17(03)-DQB1*0201,
DRB1*04.*

2) у sibсов дополнительная информация может быть получена при исследовании степени их идентичности с больным sibсом по этим маркерам. Этот методический подход, применяемый в семейных молекулярно-генетических исследованиях, получил название *"метод определения идентичности по гаплотипам, наследуемым от предков"* (*Identical by descent – IBD-идентичные по происхождению*) или *гаплоидентичность*.

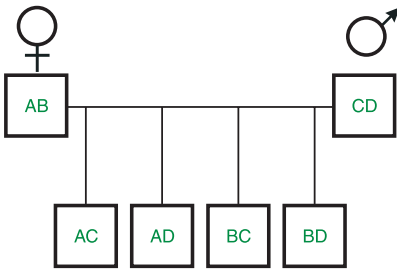


Рисунок 3. Варианты наследования детьми хромосомных локусов от родителей

При этом может быть оценен риск развития СД 1 типа среди братьев-сестер больного сахарным диабетом в зависимости от степени их HLA-идентичности с больным.

Суть метода состоит в следующем. Как известно, все клетки человеческого организма имеют **диплоидный набор**

хромосом. Парные хромосомы, содержащиеся в диплоидном наборе, имеют различное происхождение. Одна из них происходит от хромосомы, полученной из яйцеклетки матери, и несет в себе только материнские гены. Другая хромосома получена через сперматозоид отца и несет лишь отцовские гены. Это происходит **благодаря процессу мейоза – разделения половых клеток (гамет)**, в результате чего **они приобретают гаплоидный набор хромосом**. После оплодотворения вновь образуется диплоидный набор. При этом происходит **случайное комбинирование хромосом**, которое лежит в основе генетической разнородности гамет.

Схематически этот процесс представлен на рис. 3.

При этом дети по ряду хромосом могут быть полностью идентичны друг другу (например, АС-АС или АД-АД и т.д.), наполовину идентичны (например, АС-АД или АС-BC и т.д.) или же полностью различны (АС-ВД). При случайном распределении потомство чаще (в 50% случаев) наполовину

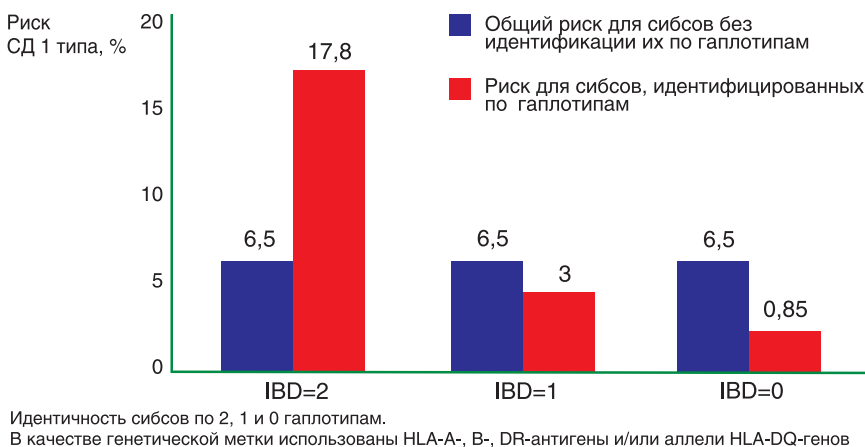


Рисунок 4. Оценка риска СД 1 типа среди сиссов в зависимости от их идентичности по генетическим маркерам (гаплотипам)

идентично, в 25% случаев сиссы полностью идентичны, в 25% – различны. При генетическом типировании пар сиссов, конкордантных по СД 1 типа (оба ребенка больны), значительно чаще, чем при случайном распределении, сиссы были идентичны по 2 гаплотипам (62% против 25%). Количество полуидентичных и полностью различных сиссов было значительно меньше (26,9% и 3,9% соответственно), чем при случайном распределении (50% и 25%). Различие высоко достоверно ($p < 0,001$). В то же время **среди пар сиссов, дискордантных по наличию СД 1 типа (один болен, второй здоров), распределение их по гаплогенотипам достоверно не отличалось от случайного** (21,4%, 64,3% и 14,3%).

Очевидно, что в том случае, когда здоровый ребенок идентичен с больным по двум HLA-гаплотипам, он будет иметь наибольший риск развития заболевания. Полуидентичные братья и сестры имеют меньший риск, и минимальному риску подвержены полностью различные с больным ребенком сиссы. Эти показатели риска могут быть получены в числовом выражении на основании представленных соотношений. Оказалось, что **в случае идентичности здорового сисса с больным по 2 гаплотипам, риск развития заболевания у него составляет 17,8%, по 1 гаплотипу – 3%, у сиссов, идентичных по 0 гаплотипам (то есть гаплогенотипных) – 0,85%**. При этом необходимо учитывать, что средний риск развития СД 1 типа для сиссов без подразделения их на гаплотипы составляет для московской популяции 6,5% (рис. 4).

Таким образом, у сибсов, идентичных с больным по 2 гаплотипам, риск развития диабета почти в 3 раза превышает средний риск для сибсов, у идентичных по 1 гаплотипу он близок к среднестатистическому, а у полностью различных он существенно ниже, однако не достигает популяционного уровня (0,2%). Последнее свидетельствует о том, что **HLA-область не определяет весь спектр генетических маркеров, определяющих предрасположенность к развитию СД 1 типа.**

При обследовании ребенка, один из родителей которого страдает СД 1 типа, достаточно исследования генетических маркеров у консультируемого ребенка и больного родителя. При медико-генетическом консультировании здорового сибса исследование генетических маркеров проводится у всех членов семьи – обоих сибсов (здорового и больного) и обоих родителей для верификации распределения у детей родительских гаплотипов, то есть для установления степени гаплоидентичности сибсов. Интерпретация полученных данных осуществляется на основе таблиц степени генетического риска развития СД 1 типа с учетом относительного риска для каждого маркера (табл. 5).

Таблица 5. Степень генетического риска в семьях больных СД 1 типа в зависимости от носительства генетических маркеров, их комбинаций и гаплоидентичности сибсов

Группы риска	Комбинации аллелей HLA-генов	Носительство конкретных аллелей и HLA-аg	Гаплоидентичность сибсов
Генетически высокий риск	SS-SS DRB1*04-DQB1*0302 DRB1*04-DQA1*0301 DQA1*0301-DQB1*0302	DQA1*0301 DQB1*0302 DR3/4	По 2 гаплотипам
Генетически средний риск	SS-SP DRB1*04 DQA1*0501-DQB1*0201 DRB1*17 DRB1*17(03)-DQA1*0501 DRB1*17(03)-DQB1*0201	DQA1*0401 DR4 DQB1*0201 B16	По 1 гаплотипу
Генетически низкий риск	SS-PP SP-PP PP-PP	Все остальные аллели DR2	По 0 гаплотипов

S – предрасполагающие и P – протекторные аллели HLA-DQ-генов

Однако исследование генетических маркеров имеет только прогностическую, но не диагностическую ценность. Доклиническая диагностика сахарного диабета проводится на основе комплексного молекулярно-генетического, иммунологического и, в ряде случаев, гормонально-метаболического исследований.

Сахарный диабет 2 типа

В отличие от СД 1 типа СД 2 типа не ассоциирован с генами HLA-региона. С другой стороны, установлено, что сочетание нарушений нескольких генов или их полиморфизм необходимы для развития СД 2 типа. Констатируя определяющий вклад генов в развитие СД, следует выделять "диабетогенные" гены и неспецифические, или гены-пособники (гены, регулирующие аппетит, энергозатраты, накопление внутриабдоминального жира и др.), которые могут участвовать в механизмах развития СД 2 типа (рис. 5).

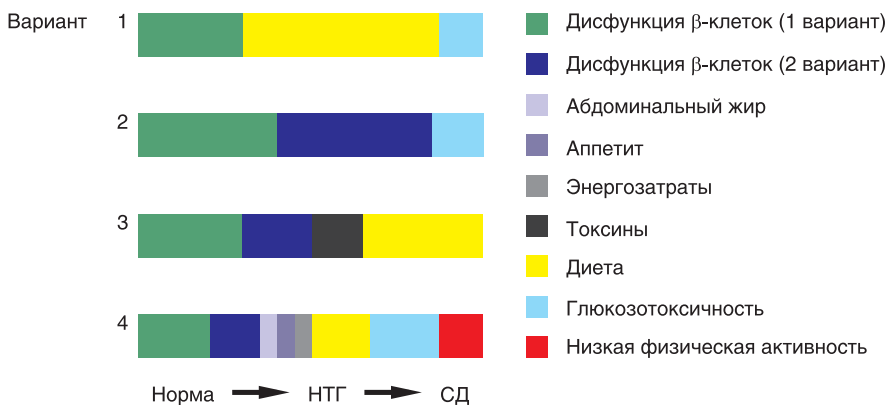


Рисунок 5. Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в патогенезе СД 2 типа

К настоящему времени проведенные генетические исследования выявили несколько локусов, ассоциированных с СД 2 типа (табл. 6). Локус на 2-й хромосоме наиболее тесно связан с СД.

Следует отметить, что в отличие от СД 1 типа молекулярно-генетические исследования пока не информативны при оценке индивидуального риска развития СД 2 типа.

Таблица 6. Локусы, ассоциированные с СД 2 типа

Локус (ген)	Расположение на хромосоме
Амилин	12p12.3-p.12.1
Рецептор сульфонилмочевины	11p15.1
Глюкокиназа	7p15-p13
Инсулин	11p15.5
Конвертаза 2	20p11.2
Аполипопротеин А1, С 3, А4	11q23
Аполипопротеин В	2p24
β 3-адренергический рецептор	5q32-q34
Рецептор инсулина	19q13.3
СТГ	17q22-q24
Субстрат-1 рецептора инсулина	2q36-q37
Синтаза гликогена мышц	19q13.3
Карбоксикиназа фосфоэнолпирувата	20q13.31
Ras, ассоциированный с СД	16q
Рецептор В типа холецистокинина	11p15.5-p15.4
Хромосома 1	1, D1S191
Хромосома 2	2, D2S125
Хромосома 11	11, D11S935
Хромосома 20	20q, D20S197

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наличие специфических антител характерно для 1, но не 2 типа СД, что является одним из дифференциально-диагностических признаков 1 типа диабета. Поэтому **иммунологические исследования проводятся только у родственников больных 1 типом СД.**

При этом наиболее специфичным оказалось определение антител к островковым клеткам (ICA). Они выявляются у 5-8% родственников I-й степени родства. Большинство случаев предстоящего диабета концентрируется среди лиц, позитивных по ICA. Причем появление антител регистрируется уже за 10 и более лет до манифестации заболевания. Это позволило использовать определение их для прогнозирования СД 1 типа.

Чем выше титр антител, тем больше вероятность развития диабета 1 типа. Среди родственников I-й степени родства с титром антител к островковым клеткам от 4 до 14 JDF (Juvenile Diabetes Foundation) ед. манифестация СД 1 типа через 5 лет отмечается в 5%, при титре свыше 20 JDF ед – в 35% через 5 лет, и в 60-70% через 10 лет. Остальная часть лиц, позитивных по ICA, может никогда не заболеть.

Однако и **отсутствие этих антител полностью не исключает развитие СД 1 типа.** При ретроспективном исследовании семейных случаев в доклиническом периоде высокий уровень ICA (свыше 40 JDF ед.) был обнаружен у 40-50%, средний уровень – у 30%, а у 10-30% пациентов антитела к островковым клеткам не были выявлены.

При однократном скрининге вышеуказанный прогноз возможен менее чем в 20% семейных случаев. Дело в том, что, как оказалось, **аутоиммунный процесс в доклинической стадии заболевания носит персистирующий характер.** Чтобы его обнаружить, необходимо длительное мониторируемое наблюдение в группе повышенного риска.

Уточнить риск позволяет, в дополнение к ICA, определение антител к инсулину (IAA). Само по себе определение IAA имеет низкое прогностическое значение. Однако среди родственников больных с титром ICA свыше 40 JDF ед + IAA через 5 лет СД 1 типа развился в 77%, против 42%, имевших только ICA того же титра. И антитела к островковым клеткам, и антитела к инсулину имеют более высокую прогностическую ценность в детском возрасте по сравнению со взрослыми.

На втором месте по прогностической значимости после ICA стоят **антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD)** – ферменту, содержащемуся в β -клетках, GAD-эргических нейронах и некоторых других тканях человека. Они обнаружены у 80-90% больных с впервые выявленным СД 1 типа. Более чем у 80% сибсов с титром ICA свыше 20 JDF ед и у 1% ICA-негативных сибсов определяются антитела к GAD. У 12% ICA негативных лиц с нарушенной толерантностью к углеводам определяются антитела к GAD-65. Позитивная прогностическая ценность GAD-65 антител у детей в возрасте до 10 лет ниже, чем у взрослых.

В целом следует отметить, что ICA – более чувствительный маркер, чем GAD-антитела, особенно у детей младшего возраста и у лиц мужского пола. Однако комплексное определение антител к GAD и еще одному малоспецифическому ферменту – **тирозинфосфатазе (IA2)** обладает высокой прогностической ценностью, не уступающей таковой для ICA.

В преклиническом периоде изменяется соотношение отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов. Обнаруженные изменения Т-клеточного звена иммунитета неспецифичны, что затрудняет их использование с целью предсказания СД 1 типа.

Таблица 7. Оценка иммунологического риска

Группы риска	Антитела ICA измерены в единицах (JDF)
Иммунологически высокий риск	Титр ICA > 40 ед стабильный или нарастающий или титр ICA 20 – 40 ед + антитела к GAD и/или IAA или антитела к GAD + IA2
Иммунологически средний риск	Титр ICA 20 – 40 ед или положительные антитела к GAD
Иммунологически низкий риск	Отсутствие ICA, GAD, IA2, IAA

Аналогично группам генетического риска, можно выделить три группы иммунологического риска, необходимых в комплексной диагностике ранних стадий СД 1 типа (табл. 7).

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение гормонально-метаболического статуса имеет большое значение в доклинической диагностике как 1, так и 2 типа СД.

Наиболее информативным доклиническим тестом гормональных нарушений является исследование 1 фазы инсулиновой секреции в условиях внутривенного глюкозотолерантного теста (ВВГТТ). Этот тест отличается малой инвазивностью, достаточной легкостью проведения и относительно невысокой стоимостью. Гормональный статус оценивается либо на основании определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), либо – С-пептида. Этот показатель достаточно быстро снижается в преклиническом периоде при сахарном диабете 1 и 2 типа. В связи с этим **снижение первой фазы ниже 3 перцентили от контрольных данных обладает высокой диагностической ценностью.**

Условия проведения ВВГТТ представлены в табл. 8.

В большинстве случаев **сниженный инсулиновый ответ предшествует манифестации СД 1 типа за 1-1,5 года. Тем не менее, часть обследуемых с низким инсулиновым ответом могут длительное время не иметь нарушений углеводного обмена.**

Таблица 8. Протокол проведения внутривенного глюкозотолерантного теста

Подготовка	В соответствии с рекомендациями по проведению орального глюкозотолерантного теста, в течение трех дней обследуемый получает неограниченную диету, содержащую минимум 150 г углеводов, и имеет нормальную физическую активность. Необходимо избегать тяжелых физических нагрузок за один день до проведения теста. Проведение теста должно быть отложено у лиц с интеркуррентными заболеваниями. Исключение приема пищи – минимально за 10 час., но не более чем за 16 час. Разрешается прием воды, но не допускается курение.
Время начала теста	Инъекции глюкозы – от 7.30 до 10 часов
Количество глюкозы	0,5 г/кг массы, но не более 35 г
Концентрация вводимой внутривенно глюкозы	25%
Растворитель	Физиологический раствор
Время введения	3 мин. 15 сек.
Нулевая точка	Конец введения раствора глюкозы
Минимальное количество забора крови для исследования	2 исходных, +1, +3, +5, +10 мин.

Используется обычная игла с катетером для внутривенных манипуляций, которая промывается физраствором после введения глюкозы.

Для оценки риска развития СД 2 типа, помимо исследования первой и второй фазы секреции инсулина, большое значение имеет определение уровня ИРИ натошак, соотношения С-пептида и глюкозы к уровню ИРИ натошак. У многих больных сахарным диабетом 2 типа при снижении первой фазы секреции инсулина выявляется гиперинсулинемия натошак, которая свидетельствует об инсулинрезистентности (рис. 6). Риск развития СД 2 типа у лиц с уровнем ИРИ натошак в пределах 90 процентиля в 15,8 раз выше риска развития диабета у лиц с

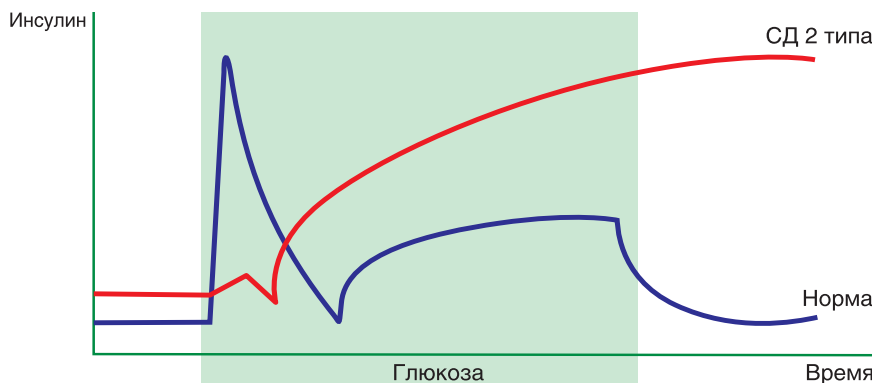


Рисунок 6. Секреция инсулина на внутривенную нагрузку глюкозой

ИРИ натошак в пределах 10 проценти. В целом для лиц, предрасположенных к СД 2 типа, характерны признаки дисфункции β -клеток и инсулинрезистентность.

Нарушение толерантности к глюкозе при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) определяется на более поздних стадиях прогресса СД 1 и 2 типа. При проспективном наблюдении за родственниками с СД 1 типа нарушения ОГТТ были зафиксированы в период 1–28 мес. примерно у 70% пациентов, у половины кривая носила явно диабетический характер. Нарушение ОГТТ у лиц, не имеющих еще клинических симптомов СД 1 типа, является конечной точкой, когда еще можно использовать другие, отличные от инсулина, методы лечения. При СД 2 типа нарушения ОГТТ не всегда переходят в клиническую форму заболевания. Не более чем у 15% лиц с нарушениями ОГТТ на протяжении 5–10 лет разовьется клиническая манифестация.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

В новой этиологической классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) различные генетические синдромы входят в разные группы в составе раздела "Другие специфические типы диабета".

Сочетание сахарного диабета с генетическими синдромами является одним из доказательств его генетической гетерогенности. Доля лиц с генетическими

Таблица 9. Генетические синдромы, ассоциированные с ИЗСД

Синдромы	Тип наследования	Клинические симптомы
Врожденное отсутствие поджелудочной железы	АР ?	Внутриутробная гипотрофия, нарушение всасывания жиров и переваривания мышечных волокон Дегидратация, СД – врожденный
Врожденное отсутствие островков Лангерганса	АР или ХР	Внутриутробная гипотрофия, СД – врожденный
Врожденная гипоплазия поджелудочной железы	АР ?	Внутриутробная гипотрофия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, СД грудного возраста
Почечно-печеночная и панкреатическая дисплазия	АД	Кистозная дисплазия почек, билиарный дисгенез, кисты и панкреатический фиброз, полиспления, СД
Наследственный рецидивирующий панкреатит	АД	Абдоминальные боли, хронический панкреатит, НТГ – СД
Кистофиброз	АР	Мальабсорбция, хронические респираторные заболевания, НТГ – СД
Полиэндокринная недостаточность (синдром Шмидта)	АР, АД ?	Аутоиммунные эндокринные заболевания (гипотиреоз, гипокортицизм, СД)
IgA-дефицит, мальабсорбция и диабет	АД	Дефицит Ig A, мальабсорбция, СД
DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)	АР	Оптическая атрофия, несахарный диабет, глухота, неврологическая симптоматика, СД
Атаксия Фридрейха	АР	Спиноцеребеллярная дегенерация, СД
Синдром ригидного человека	АД ?	Флюктуирующая мышечная ригидность с болезненными спазмами, характерная ЭМГ, аутоиммунная патология нервной системы и эндокринных желез, СД
Эпифизарная дисплазия и сахарный диабет, начинающийся в грудном возрасте	АР	Эпифизарная дисплазия, аномалии зубов и кожи, СД

Сокращения: АР – аутосомно-рецессивный тип наследования

ХР – сцепленный с X-хромосомой рецессивный тип наследования

АД – аутосомно-доминантный тип наследования

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

синдромами, сопровождающимися диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам, составляет менее 1 % среди всех больных СД. В настоящее время описано более 70 таких синдромов, одним из составляющих которых является СД или нарушенная толерантность к глюкозе. При этом основная масса синдромов сочетается с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД), не требующим для компенсации углеводного обмена введения инсулина. Сочетания с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) (то есть с диабетом, для лечения которого требуется инсулин) более редки. В табл. 9 представлены некоторые синдромы, ассоциированные с ИЗСД.

При некоторых генетических синдромах наблюдается **выраженная инсулинрезистентность**, которая является следствием генетического дефекта на пути действия инсулина или образования аутоантител к рецептору инсулина, в результате чего нарушается функция инсулинового рецептора.

Природа СД при большинстве генетических синдромах не изучена из-за их редкости. В то же время выяснение патогенеза развития диабета при синдромах имеет фундаментальное значение для изучения механизмов развития всего СД в целом. По мнению некоторых ученых, изучение механизма развития гипергликемии при отдельных синдромах может дать даже больше информации для понимания природы так называемого идиопатического сахарного диабета. Кроме того, знание генетических синдромов необходимо при медико-генетическом консультировании, поскольку характерное для них моногенное наследование определяет другие показатели риска для родственников, чем при СД 1 и 2 типов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИЗСД

DIDMOAD-синдром

DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама) является одним из наиболее распространенных и интересных синдромов, ассоциированных с ИЗСД, где место диабета в ряду остальных нейродегенеративных компонентов абсолютно неясно.

В авторском варианте, впервые описанном Вольфрамом в 1938 г. у 4 sibсов, синдром включал атрофию дисков зрительных нервов (ДЗН) и СД. **Термин**

"DIDMOAD-синдром" – акроним основных составляющих его проявлений: *сахарный и несахарный диабет, атрофия ДЗН, нейросенсорная тугоухость (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic atrophy, Deafness)* – стал применяться в дальнейшем для обозначения формы заболевания с большим числом составляющих патологий. С тех пор дискутируется вопрос, являются ли эти два варианта синдрома единой нозологией. Анализ его клинических проявлений у 45 больных позволил Barrett T. G. и соавторам прийти к выводу, что это одно заболевание, а количество составляющих зависит от возраста больных и длительности заболевания, так как не все проявления возникают одновременно.

В основе синдрома лежит ретроградная или антероградная транссинаптическая дегенерация. Семейные исследования позволяют предполагать **аутосомно-рецессивный тип наследования**. По нашим данным, частота повторных случаев заболевания среди sibсов составила 19,4 %, что не противоречит гипотезе об аутосомно-рецессивном наследовании данного синдрома. Предполагается также, что один рецессивный ген у гомозиготных больных обуславливает развитие всех составляющих синдрома, а у гетерозиготных sibсов повышается риск развития СД.

Как показали исследования последних лет, **развитие DIDMOAD-синдрома вызвано митохондриальной дисфункцией**. Известно, что митохондриальные прогены кодируются митохондриальными и ядерными геномами, и нарушение в любом из них может быть причиной митохондриального заболевания. Ядерный ген, ассоциированный с синдромом Вольфрама, был недавно картирован на коротком плече 4-й хромосомы. Пока не установлено, вызван ли данный синдром дефектом в обоих геномах – ядерном и митохондриальном.

Надежных данных по популяционным частотам нет. По расчетам, основанным на данных о частоте оптической атрофии при юношеской форме сахарного диабета, равной 1:148, распространенность DIDMOAD-синдрома должна составлять 1 на 100 000 детей. Имеется сообщение, основанное на регистре синдрома Вольфрама в двух регионах Англии, что распространенность его составляет 1 на 770 000, это существенно ниже полученных ранее данных. Предполагается, что частота рождения детей с синдромом Вольфрама равняется распространенности его в популяции в возрасте от 20 до 49 лет, то есть один случай на 480 564 человека. Тогда частота носительства гена для этого аутосомно-рецессивного состояния составила 1 на 354. Оба пола поражаются с одинаковой частотой.

Клиническая картина заболевания

Из-за редкости синдрома в литературе обычно встречаются описания отдельных его случаев либо анализ суммированных литературных данных. При этом СД и атрофия ДЗН являются постоянными составляющими синдрома,

а несахарный диабет и снижение слуха выявлены только в 51% случаев. Все четыре составляющих синдрома имелись лишь в 13% описаний.

Нами обследовано 14 больных с DIDMOAD-синдромом (12 – первичных пробандов и 2 – их пораженных сибса) из различных регионов страны, находившихся в отделениях Института диабета ЭНЦ РАМН.

Доля лиц с полной формой синдрома в нашем исследовании (71,4%) выше, чем в предыдущих сообщениях (от 13% до 53%), что делает маловероятным "ошибочность диагноза" в данной группе. Дело в том, что при диагностике синдрома Вольфрама следует принимать во внимание возможность развития атрофии ДЗН в результате большого числа врожденных и приобретенных причин: травматические, воспалительные, дегенеративные, онкологические, гипогликемические и пр. процессы, а также наследственные заболевания (например, наследственная оптическая нейропатия Лебера). Поэтому наличие большего числа составляющих синдрома позволяет с большей уверенностью подтвердить данный диагноз. В большинстве случаев остальные составляющие появляются по мере увеличения длительности заболевания.

Однако в наших исследованиях средний возраст больных (17,1 г.) был ниже, а частота полной формы синдрома выше (71,4%), чем в аналогичных исследованиях (28 лет и 54% соответственно). Можно предполагать, что в ряде случаев неполная форма DIDMOAD-синдрома является более мягким вариантом течения этого заболевания. Появление всех 4 основных компонентов синдрома в ближайшие годы от начала диабета может быть отражением наиболее высокой степени митохондриальной дисфункции в этой группе больных.

Манифестация заболевания начинается обычно в детском возрасте (чаще в 4-6 лет), хотя описаны и более поздние сроки его возникновения. Первым проявлением, как правило, бывает сахарный диабет. Одновременно или через несколько лет развиваются атрофия ДЗН, несахарный диабет и снижение слуха. Атрофия ДЗН носит прогрессирующий характер и может развиваться в полную слепоту. Описано сочетание атрофии ДЗН с пигментной дегенерацией сетчатки. Несахарный диабет не всегда вовремя диагностируется, так как проявления его часто интерпретируются как декомпенсация СД. Тугоухость длительно протекает латентно и выявляется на ранних стадиях при аудиографическом исследовании преимущественно в диапазоне высоких частот.

Barrett T. G. и соавторы на основании анализа 45 больных из регистра DIDMOAD-синдрома выделили **хронологические стадии появления компонентов синдрома:**

- начало – в большинстве случаев с СД и следующая за ним атрофия ДЗН – в первом десятилетии жизни;
- несахарный диабет и сенсорная тугоухость – во втором десятилетии;
- расширение мочевыводящих путей – в третьем десятилетии;

- множественные неврологические осложнения следуют в четвертом десятилетии жизни.

Возможны и различные отклонения от типичной хронологии развития составляющих синдрома. Приводим собственное наблюдение.

Больная Г.К., 13 лет, находится под наблюдением в детской клинике ЭНЦ РАМН с 8-летнего возраста. В 1 г. 6 мес. после перенесенного ОРВИ с крупом у девочки появилась жажда (количество выпитой жидкости достигало 10 л.), полиурия, слабость. Несмотря на неоднократное обращение к врачу диагноз несахарного диабета был установлен только в возрасте 7 лет, после чего была назначена терапия адиуретином с хорошим эффектом. В 8 лет при осмотре окулистом по поводу ухудшения зрения диагностирована частичная атрофия ДЗН. При консультации нейрохирургом объемный процесс в головном мозгу исключен. При проведении теста на толерантность к глюкозе получена кривая, характерная для манифестного сахарного диабета: 4,9-8,8-9,9-13,8-12,2 ммоль/л. При поступлении в отделение колебание гликемии в течение суток от 3,5 до 9,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин A1 – 9,1%, Ale – 6,2%. На основании полученных данных был поставлен диагноз: сахарный диабет, впервые выявленный. При аудиометрическом исследовании обнаружена нейросенсорная тугоухость I ст. В неврологическом статусе отмечалась органическая диффузная симптоматика, в частности, двустороннее поражение пирамидных путей. Наличие всех 4 составляющих позволило поставить диагноз DIDMOAD-синдром, несмотря на некоторое изменение сроков их манифестации. При иммунологическом исследовании у больной обнаружены антитела к поверхности островковых клеток, к инсулину, к тиреоглобулину и ДНК.

Потребность в инсулине появилась лишь через 1,5 г., суточная доза при этом составляла 6 ед. Через 2 года обнаружены начальные проявления атонии мочевого пузыря в виде увеличения объема остаточной мочи до 43 мл, выявленном при ультразвуковом исследовании (норма до 30 мл). При последней госпитализации через 5 лет от манифестации СД суточная потребность в инсулине составляла 26 ед (0,57 ед на кг массы тела). Hb A1 – 13,4%, Hb Ale – 10,2% при отсутствии самоконтроля в домашних условиях. В анализах мочи изменения, характерные для инфекции мочевыводящих путей. Микроальбуминурия не зафиксирована. Анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез составлял 400 мл, ночной – 350 мл, колебания плотности мочи от 1000 до 1017 с поправкой на глюкозу (на фоне применения 4 капель адиуретина в день). При консультации окулистом отмечено нарастание атрофии ДЗН в виде снижения остроты зрения с 0,5 до 0,3. При осмотре невропатологом отмечены элементы стопы Фридрейха, неустойчивая походка "на цыпочках". Име-

лось также увеличение щитовидной железы II степени и повышение ее плотности. При ультразвуковом исследовании структурных изменений в ткани железы не обнаружено. Уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона был в пределах нормы. При иммунологическом исследовании обнаружены антитела к тиреоглобулину в титре более 1:100, к микросомальной фракции щитовидной железы – в титре 1:100, а также антитела к фибробластам. Полученные данные позволили поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита у больной с DIDMOAD-синдромом. Через 5 лет после первого случая в семье диагностирован повторный случай DIDMOAD-синдрома – у младшей сестры, достигшей 8-летнего возраста.

В представленном наблюдении обращает на себя внимание раннее появление (в 1,5 г.) несахарного диабета, диагностируемого обычно во втором десятилетии жизни больного. В данном случае можно было бы говорить о возможном поражении нервной системы, вызванном экзогенными факторами (гипоксии, обусловленной крупом) с развитием несахарного диабета, а через 5 лет атрофии ДЗН и нейросенсорной тугоухостью. Однако появление одновременно с атрофией ДЗН сахарного диабета вряд ли носит случайный характер. Наличие всех четырех составляющих позволило нам поставить у этой больной диагноз DIDMOAD-синдром. Вероятно, **экзогенные факторы могут провоцировать изменение сроков и порядка манифестации проявлений синдрома.** Следует отметить, что к 13 г., хотя и в слабой степени, у больной появились и другие составляющие синдрома – начальные проявления атонии мочевого пузыря и элементы атаксии. Развитие типичной клинической картины DIDMOAD-синдрома у младшей сестры явилось дополнительным подтверждением диагноза у пробанда.

Кроме изменения сроков появления основных составляющих синдрома, данное наблюдение наглядно демонстрирует мягкую манифестацию и более мягкое течение СД с небольшой инсулиновой потребностью, чем при обычном аутоиммунном СД 1 типа. В то же время при манифестации заболевания были обнаружены антитела к клеткам поджелудочной и щитовидной желез, инсулину, а в дальнейшем у больной развился аутоиммунный тиреоидит.

Необязательный, но частый компонент DIDMOAD-синдрома – дилатация мочевыводящих путей, которая нередко осложняет прогноз для жизни больного.

Патология мочевыводящего тракта обнаружена всего у 4 больных (28,6%), что обусловлено, очевидно, сравнительно небольшой длительностью заболевания в нашей группе. В то же время у 2 больных эти нарушения регистрировались значительно раньше, чем обычно – не в третьем десятилетии жизни, а во втором и даже первом десятилетии. Один из этих слу-

чаев представляет несомненный клинический интерес как наиболее тяжело протекающая форма синдрома.

Больной И.Д., 9 лет, поступил с жалобами на жажду, полиурию, снижение остроты зрения, энурез, задержку роста. Мальчик родился с пороком развития верхней челюсти и губы ("волчья пасть" и "заячья губа") – хейлогнатопалатосхизисом. В возрасте 3 и 4 лет произведены две пластические операции по поводу незаращения верхней губы. Наследственность: такой же порок развития верхней челюсти отмечался у брата матери (умер в возрасте 3 мес. из-за невозможности вскармливания, вызванной незаращением твердого неба), а также у полусибса матери по отцу (погиб в 17 лет). Родители (38 и 34 года) и 3 сибса больного (13 и 14 лет) здоровы. СД у больного выявлен в возрасте 4 лет при подготовке ко второй пластической операции. С 8 лет диагностирован несахарный диабет (диурез превышал 15 л в сутки). С 9 лет замечено снижение остроты зрения.

При поступлении рост 107,5 см, масса 18 кг, что соответствует 4-летнему возрасту. Отставание в психическом развитии. Верхняя губа сращена с челюстью, имеется расщелина твердого неба. Кожные покровы бледные, сухие. Волосы тусклые, сухие. Ногти в виде "часовых стекол". Пульсация сосудов в яремной ямке. Сердце: умеренно выраженный систолический шум на верхушке и в V точке. Живот вздут, печень увеличена на 5 см, край плотный. Пальпируется мочевого пузырь на уровне пупка, после мочеиспускания – на 3 см над лоном. Отмечается спазм сфинктера после начала мочеиспускания и расслабление его с произвольным мочеиспусканием в горизонтальном положении больного. Гликемия от 6,4 до 21 ммоль/л, суточная глюкозурия не определялась из-за энуреза. Ацетона в моче нет. Общий анализ крови: гипохромная анемия, лейкоцитоз, нейтропения с лимфоцитозом, увеличение СОЭ. Общий анализ мочи: лейкоциты 20-25 в поле зрения. Анализ мочи по Зимницкому: количество мочи 1,54 л (не весь суточный диурез из-за энуреза, по той же причине не определен дневной и ночной диурез), относительная плотность 0,005-1,009 (на фоне приема адиуретина в нос в дозе 4 капли в день). Повышение мочевины до 9,9 ммоль/л (норма до 8,3 ммоль/л). Уровень СТТ, тироксина, трийодтиронина, ТТГ в крови в пределах нормы. На ЭКГ – умеренные изменения миокарда. Эхокардиография – синдром пролапса митрального клапана с нерезко выраженной регургитацией. ЭЭГ – неустойчивая патологическая активность глубоких отделов мозга, общезлобовые изменения резидуально-органического характера с вовлечением в процесс стволовых и дисэнцефальных отделов. ЭхоЭЭГ – признаки внутричерепной гипертензии. Рентгенограмма черепа без особенностей. "Костный возраст" соответствует 6 годам. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень увеличена на 3,5

см, структура гомогенная, почки – двусторонний гидронефроз, мегауретер. На аудиограмме двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Заключение окулиста: задняя чашеобразная катаракта, атрофия дисков зрительных нервов, тапеторетинальная абиотрофия, беспигментная форма. Заключение невропатолога: органическая симптоматика, свидетельствующая о поражении оболочек и ствола мозга пирамидных путей.

Таким образом, в приведенном наблюдении у ребенка имелось сочетание двух генетических заболеваний – хейлогнатопалатосхизиса и DIDMOAD-синдрома, осложнившегося очень рано развившимся гидронефрозом и хронической почечной недостаточностью I ст. и пиелонефритом.

Наличие множественной сочетанной патологии позволяет предполагать наиболее тяжелую степень поражения митохондриального аппарата. В то же время этот больной имел другое врожденное заболевание – хейлогнатопалатосхизис. Наличие таких же врожденных нарушений у двух родственников II степени родства позволяет рассматривать эти пороки развития не как следствие внутриутробного влияния тератогенных факторов, а как наследственно обусловленную патологию.

Комбинация DIDMOAD-синдрома с хейлогнатопалатосхизисом, очевидно, является случайной, поскольку в литературе отсутствуют подобные наблюдения. Само по себе сочетание с другими генетическими синдромами – достаточно редкая ситуация, хотя описаны сочетания DIDMOAD-синдрома с атаксией Фридрейха, синдромами Альстрома, Рефсума, Лоуренса-Муна-Бидля. Можно предполагать, что в приведенном наблюдении раннее формирование патологии мочевыделительной системы и тяжесть ее течения обусловлено сочетанной генетической патологией, как неврологической, так и соединительнотканной.

Для DIDMOAD-синдрома характерны множественные неврологические симптомы, которые регистрируются однако лишь при большой длительности заболевания. Распространенность их неизвестна. Наиболее часто встречается стволовая атаксия, проявляющаяся неустойчивой походкой и падением, миоклональные судороги, горизонтальный нистагм, тяжелые апноэ центрального генеза, дисфагия, anosmia, нарушение терморегуляции, судорожный синдром, слабоумие. При магнитно-ядерном сканировании определяется генерализованная атрофия моста, мозжечка, продолговатого мозга, отсутствие сигнала от задней доли гипофиза, уменьшение сигнала со зрительного нерва. При патологоанатомическом исследовании также выявлялась оливопонтно-мозжечковая атрофия.

Грубых неврологических нарушений, связанных с мостостволовой атрофией и наблюдаемых в основном в 3 десятилетия жизни, нами не отмечено. Имелись лишь нерезко выраженные признаки атаксии у 4 больных. Для детс-

кого возраста оказались более характерными явления задержки умственного развития или олигофрении (у 3 больных).

Из пороков развития, кроме хейлогнатопалатосхизиса, отмечены врожденный порок сердца (тетрада Фалло), а также врожденная аномалия развития зубов – первичная частичная адентия обеих челюстей. Известно, что эти пороки мультифакториального происхождения. И хотя они различны по фенотипу, относятся к "порокам несращения".

В обследованной группе отмечены и другие описанные при данном синдроме нарушения – анемия, задержка роста, трофические нарушения кожи и ее придатков, первичный гипогонадизм, пигментная дегенерация сетчатки. В то же время сообщений о тапеторетинальной абiotрофии при DIDMOAD-синдроме в доступной нам литературе не встретилось. По современным представлениям, тапеторетинальная абiotрофия рассматривается как проявление врожденного снижения жизнеспособности нервной ткани, что сближает ее с митохондриальной дисфункцией, лежащей в основе DIDMOAD-синдрома.

Таким образом, анализ группы больных с DIDMOAD-синдромом позволяет говорить об **однотипности** его проявлений, выражающейся в наличии обязательных составляющих синдрома, достаточно характерных сроках их появления, с одной стороны, и, с другой стороны, о **полиморфизме** его клинической симптоматики из-за частого сочетания с врожденными пороками, другими генетическими синдромами, нарушениями ряда органов и систем.

Диагноз DIDMOAD-синдром у больного СД предопределяет неблагоприятный прогноз с развитием слепоты, тугоухости, тяжелых почечных и неврологических нарушений в будущем. Возраст смерти больных, по данным зарубежных авторов, варьировал от 25 до 49 лет, составляя в среднем 30 лет. Среди причин смерти наиболее частыми являются почечная недостаточность и уросепсис, а также нарушение дыхания центрального генеза.

Диагноз DIDMOAD-синдром в начале заболевания может представлять определенные сложности, поскольку несахарный диабет, тугоухость, а особенно нарушения мочевого тракта и неврологические расстройства появляются позже сахарного диабета и атрофии ДЗН. Поэтому при диагностике оптической атрофии у больных СД необходимо исключить возможные другие причины атрофии: синдром врожденной краснухи, постгипогликемическую атрофию, атрофию травматического, воспалительного, онкологического или сердечно-сосудистого происхождения.

Дифференциальный диагноз DIDMOAD-синдром необходимо проводить со следующими заболеваниями:

1) Рефсума синдромом, для которого характерны сахарный диабет, глухота, пигментный ретинит, атаксия, нистагм, периферическая нейропатия и ихтиоз;

2) Лоуренса-Муна-Бидля синдромом, при котором наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки, ожирение, гипогонадизм, умственная отсталость, полидактилия, глухота;

3) атаксией Фридрейха, при которой может наблюдаться сахарный диабет и атрофия диска зрительного нерва;

4) атрофией зрительного нерва Лебера, которая возникает во 2-3 десятилетия жизни;

5) другими митохондриальными заболеваниями, и в первую очередь, с синдромом Кейра-Сайра, для которого характерны СД 1 типа в сочетании с тугоухостью, и наличие СД 2 типа у матери, а оптическая атрофия – непостоянный симптом. При DIDMOAD-синдроме отсутствуют характерные для данного синдрома нарушения в дыхательной цепи и специфические изменения красных волокон, выявляемые при электронной микроскопии, а также нарушения в митохондриальной транспортной РНК в виде мутации tRNA LEU (3243).

Особенности течения СД

Характеристика диабета при различных синдромах трудна, потому что число пациентов в отдельных сообщениях мало. Известно, что диабет всегда инсулинзависимый, с кетоацидозом при манифестации или отмене инсулина. Однако при этом в большинстве случаев он имеет более мягкое течение и манифестацию, проходящую в отдельных случаях через стадию нарушенной толерантности к глюкозе.

Наши данные соответствуют литературным сообщениям о более мягком его течении и манифестации у большинства больных. Несмотря на то что в отдельных случаях СД был диагностирован в состоянии кетоацидотической комы (в зарубежной литературе также описаны подобные наблюдения), это может быть вызвано не быстрым нарастанием декомпенсации, как это часто имеет место при идиопатическом СД, а поздней диагностикой. При рано установленном диагнозе, как это мы наблюдали в случае, когда несахарный диабет и оптическая атрофия предшествовали развитию СД, еще в течение 1,5 лет после установления явной формы диабета больная могла обходиться без инсулина.

Мягкость течения заболевания выражалась в субнормальных значениях гликированного гемоглобина, быстром достижении компенсации углеводного обмена в стационаре, редкости кетоза в домашних условиях у больных, практически не обученных самоконтролю, не имевших средств самоконтроля, большинство из которых были из регионов с недостаточным уровнем медицинской помощи.

Очень слабо изучен вопрос о частоте специфических диабетических осложнений у больных с DIDMOAD-синдромом, поскольку для этого требуются дос-

таточно большие эпидемиологические исследования. Предполагается, что при данном синдроме **осложнения развиваются реже**, чем при обычном СД 1 типа, однако необходимы большие клинические исследования для уточнения этого вопроса. В единственном эпидемиологическом исследовании 45 больных, проведенном на основе регистра DIDMOAD-синдрома в Великобритании, лишь 7% имели диабетическую ретинопатию и никто не имел диабетической нефропатии, которая оценивалась по креатинину в сыворотке крови. Средняя длительность диабета в исследуемой группе составляла 24 года. В нашей небольшой группе больных с длительностью СД от 10 до 25 лет диабетическая ретинопатия и ранние проявления нефропатии, оцениваемой по наличию микроили макроальбуминурии, наблюдались в 28%, а хайропатия и некробиоз – в 14%. В то же время по данным Национального регистра сахарного диабета частота специфических осложнений у подростков г. Москвы составляет при меньшей длительности диабета (10-14 лет) 40-45%. Отмечена также связь между наличием осложнений и более тяжелым течением диабета с более высокой потребностью в инсулине. У одной больной имелась выраженная диабетическая хайропатия. Как известно, хайропатия – специфичное для детского возраста осложнение СД, развивающееся в предпубертатном и пубертатном возрасте у наиболее плохо компенсированного контингента больных. Отмечена высокая ассоциация этого осложнения с другими специфическими осложнениями СД. В доступной нам литературе мы нашли лишь одно описание наблюдения хайропатии при DIDMOAD-синдроме. Следует отметить, что течение диабета у больной с хайропатией было достаточно тяжелым, со значительной потребностью в инсулине, из осложнений имелся также обширный некробиоз голени. Нельзя исключить, что причиной такого тяжелого течения заболевания явились социальные факторы (больная проживала в зоне боевых действий). Тем не менее можно предположить, что одной из причин редкости специфических осложнений СД при DIDMOAD-синдроме является мягкость течения диабета.

Природа сахарного диабета в ряду чисто неврологических составляющих синдрома пока неясна. При исследовании С-пептида были получены противоречивые результаты, варьирующие от выраженного дефицита инсулина до значительного инсулинового резерва. Не обнаружено характерных для аутоиммунного СД 1 типа антител к островковым клеткам, к глутаматдекарбоксилазе, а также органонеспецифических аутоантител. Однако при патологоанатомическом исследовании обнаружено избирательное поражение β -клеток при сохранности α - и D-клеток, как и при обычном, аутоиммунном СД 1 типа. Тем не менее считается, что диабет при данном синдроме является неаутоиммунным. В качестве аргументов приводится отсутствие специфических аутоантител к островковым клеткам, отсутствие ассоциации с другими ауто-

иммунными заболеваниями и отсутствие ассоциации с антигенами системы HLA, специфичными для ИЗСД.

Однако в нашем исследовании зафиксировано наличие антител к островковым клеткам у 2 больных при манифестации диабета до начала инсулинотерапии. Следует отметить, что диагностика DIDMOAD-синдрома в большинстве случаев происходит на несколько лет позже манифестации диабета из-за запаздывания появления остальных составляющих синдрома. Тем не менее следует признать, что специфические антитела для данного синдрома не характерны.

С другой стороны, в последние годы появились сообщения о том, что *мутации в митохондриальной ДНК часто ассоциируют с СД*, хотя роль их в развитии гипергликемии неясна. К таким заболеваниям относятся синдром Керна-Сайра, при котором энцефаломиопатия сочетается с СД, протекающим со склонностью к лактацидозу, а также наследуемый по материнской линии диабет и глухота (*MIDD – maternally inherited diabetes and deafness*). Причем СД может протекать по типу неаутоиммунного инсулинзависимого или инсулиннезависимого. Однако в некоторых случаях при этом обнаруживаются антитела против островковых клеток в небольшом титре. Секреция инсулина, определяемая по оральному глюкозотолерантному тесту, пробе с глюкагоном и С-пептиду, в большинстве случаев снижена. Учитывая, что глюкозоиндуцированная секреция инсулина островковыми клетками зависит от соотношения АДФ/АТФ в клетках, предполагается, что *митохондриальная дисфункция в β -клетках может быть одним из факторов нарушения секреции инсулина*.

Роль антител к островковым клеткам в генезе развития СД при митохондриальных синдромах пока непонятна.

При изучении *HLA-системы* у больных с DIDMOAD-синдромом оказалось, что ассоциация существует, но не с антигенами, предрасполагающими к развитию обычного СД 1 типа, а с протекторным для него антигеном DR2. Суммированный анализ данных литературы по HLA-типированию 36 случаев DIDMOAD-синдрома показал достоверное *увеличение частоты HLA-DR2-антигенов* у этих больных и *тенденцию к увеличению частоты HLA-DR3 и DR7* по сравнению со здоровыми лицами. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к повышению антигена DR5. Ассоциация с антигеном DR2 поразительна, и ее молекулярно-генетические основы пока неизвестны. Однако обнаруженная в свое время ассоциация СД 1 типа с антигенами системы HLA уже сама по себе натолкнула на мысль об аутоиммунной природе этого типа диабета и к поиску нарушений гуморального и клеточного иммунитета. Таким образом, следует признать, что вопрос о природе СД при DIDMOAD-синдроме остается открытым.

Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха (АФ) является вторым по распространенности генетическим синдромом, ассоциированным с сахарным диабетом 1 типа. Сведения о течении СД немногочисленны, очевидно, в значительной степени в связи с тем, что тяжесть состояния больных больше определяется неврологическими проявлениями, и они чаще оказываются в поле зрения невропатологов, чем эндокринологов.

АФ – наиболее частое изученное заболевание из группы наследственных атаксий. Она описана еще в 1860-70-х гг. немецким терапевтом Н. Фридрейхом. АФ встречается повсеместно, в большинстве регионов распространенность составляет 0,5-3,0/100 тыс. чел., в некоторых небольших инбредных популяциях – выше, в других (в частности, в Японии) – ниже. Наследование только аутосомно-рецессивное. **Основное проявление заболевания – спиоцеребеллярная атаксия**, но ею клиническая картина не исчерпывается, имеются другие неврологические, а также разнообразные **экстраневральные проявления**, поэтому было предложено заменить название АФ на более общее "болезнь Фридрейха" (в литературе встречаются оба названия).

Типичным является начало на 1-2-м десятилетиях жизни, причем отмечают **два пика возраста манифестации: в 6-9 и 12-15 лет**. До недавнего времени верхней границей возраста начала считали 20 лет, сейчас эта граница сдвинулась к гораздо более позднему возрасту, но случаи с поздним началом составляют небольшую долю. **Первые проявления** – неустойчивость походки (особенно в темноте), пошатывание, вскоре появляются расстройства координации в руках, меняется речь (становится дизартричной). **Заболевание неуклонно прогрессирует** и неизбежно приводит к глубокой инвалидизации, но темпы прогрессирования различны: иногда больные в течение нескольких лет перестают ходить, в других случаях сохраняют возможность передвижения и самообслуживания достаточно долго. Нарушение функции тазовых органов появляются у части больных с длительно текущим заболеванием. Интеллект в большинстве случаев не страдает.

Широк спектр **экстраневральных симптомов АФ**. Самым типичным из них (имеется у 2/3-3/4 больных) является характерная деформация стопы ("стопа Фридрейха", "полая стопа"): высокий вогнутый свод с переразгибанием пальцев в основных фалангах и сгибанием в концевых фалангах. Характерен также кифосколиоз позвоночника. У подавляющего большинства больных имеется прогрессирующая кардиомиопатия (чаще гипертрофическая, реже дилатационная), именно она часто является причиной смерти больных. В части случаев выявляется атрофия зрительных нервов, изредка

катаракта. *Из эндокринных расстройств* встречаются гипогонадизм, половой инфантилизм, гипотиреоз, но *ведущим по частоте и клинической значимости является СД.*

Приводим описание собственного наблюдения АФ с СД.

Больной А.Ф. 19 лет., единственный ребенок здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве. Беременность у матери с угрозой прерывания в 15-20 недель, роды в 32 недели наступили вследствие случайного падения матери, масса тела 2350 г, длина 48 см. На первом году жизни развивался без отклонений. Всегда был двигательно несколько неловким, быстро уставал физически.

В 5 лет после пневмонии резко ослабел, перестал ходить и даже удерживать голову, затем состояние улучшилось, но походка осталась неустойчивой, неуверенно стоял, появились нарушения координации в руках. В том же году диагностирована АФ. Заболевание прогрессировало быстро: с 7 лет не мог ходить без опоры, с 10 лет не ходит. Обучался на дому, почерк изменен, но писать может, речь изменилась мало.

В 12 лет появились жажда, полиурия, потеря веса. Выявлены глюкозурия, кетонурия и гипергликемия до 18,3 ммоль/л, с этого времени получает инсулинотерапию. Течение СД стабильное, явления кетоза крайне редки даже при интеркуррентных заболеваниях, однако суточная доза инсулина всегда была довольно высокой (1-1,5 ед/кг). Углеводный обмен компенсирован: НВА1 7,5%. Колебания гликемии в течение суток от 5,6 до 10,3 ммоль/л. При давности заболевания 7 лет обнаружена диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии (МАУ 83 мг/л при норме до 20 мг/л).

С наступлением пубертата у больного резко ухудшилось зрение: OD sph - 8,5 cyl 2,5 ax 0°, OS sph -9,0 cyl 3,0 ax 170°. Прогрессирующая близорукость явилась причиной начинающейся отслойки сетчатки. В 15 лет была произведена склеропластика и лазерокоагуляция сетчатки с явным положительным эффектом.

При осмотре: рост 170 см, масса тела 67 кг. Костные изменения: кифосколиоз грудного отдела позвоночника, деформация стоп по типу фридрейховых. Изменения в неврологическом статусе: нистагм, на фоне диффузной мышечной гипотрофии более выраженная амиотрофия дистальных отделов конечностей (больше ног), грубый периферический нижний паранарез, арефлексия, изредка недержание кала, нарушена глубокая чувствительность в кистях и стопах, выраженная атаксия в руках (в ногах оценить невозможно из-за пареза), негрубая дизартрия. Интеллект в пределах нормы. ЭКГ: тахисистолия 90-120 в мин., гипертрофическая кардиомиопатия, очаговые изменения боковой стенки левого желудочка (расцененные как дисметаболические), синдром ранней реполяризации желудочков.

ДНК-диагностика: в НИИ неврологии РАМН установлено носительство гена X25 в семье Ф.

Впервые сочетание АФ и СД описано еще в конце XIX в., к концу 60-х гг. количество таких наблюдений (в том числе семейных) составило 70. **Частота СД при АФ**, по данным разных авторов, колеблется **от 5 до 32%**. Различия отчасти обусловлены разными критериями СД. Важность учета этих критериев демонстрируют данные Sharpcott et al: из 50 обследованных ими больных клинику СД имели 18%, а нарушение толерантности к углеводам – 40%. Источником различий может быть и характер выборки больных: если в ней преобладают больные с небольшим "стажем" АФ (дети, подростки), доля случаев СД меньше. Если речь идет о тяжелых формах, возрастает и частота СД: анализ 82 случая АФ с летальным исходом показал, что в половине случаев причиной смерти была сердечная недостаточность, СД страдали 19 больных (23%), у 4 из них развился диабетический кетоз.

В отличие от кардиомиопатии и скелетных деформаций, которые могут опережать неврологическую симптоматику, **СД манифестирует обычно на фоне уже длительно текущей АФ (10 лет и более)**. В то же время еще до манифестации СД у больных АФ имеется инсулинрезистентность.

Большинство исследователей указывает, что СД при АФ является инсулинзависимым и протекает достаточно тяжело, но подробные описания его развития и течения единичны. Так, Schoenie et al. сообщили о 3 пациентах с АФ (2 девушки и юноша 13-20 лет), у которых имелись следующие **характеристики СД**:

- 1) инсулинозависимость и склонность к кетоацидозу;
- 2) потребность в инсулине в среднем 1 ед/кг массы тела;
- 3) отсутствие типичного для СД 1 типа гаплотипа HLA;
- 4) отсутствие серологических доказательств аутоиммунной деструкции островковых клеток;
- 5) отсутствие ремиссий.

Авторы считают, что эти данные отражают общие особенности СД при АФ: потеря островковых клеток, как при обычном СД, но без HLA-ассоциации и без аутоиммунной деструкции β -клеток. Обследование семей,отягощенных по АФ, свидетельствует о тесной связи АФ с инсулинрезистентностью, которая, в свою очередь, связана с наличием мембранных аномалий, приводящих к рецепторным дефектам.

До недавнего времени причины плеiotропизма гена АФ (множественного действия в различных органах и тканях) и клинической вариабельности болезни были неизвестны. Молекулярно-генетические исследования последних лет в значительной степени расширили наши знания о природе заболевания. В 1988 г. **картирован ген АФ** (в 9q13-q22), с этим локусом связаны все случаи

заболевания и стала возможной косвенная дородовая и доклиническая ДНК-диагностика. Ген АФ, обозначаемый как ген X25, экспрессируется не только в ЦНС (преимущественно в спинном мозге, меньше – в мозжечке), но также в сердце (где его экспрессия максимальна), в поджелудочной железе и других энергоемких органах и тканях (скелетные мышцы, печень), что обуславливает множественность клинических проявлений.

Ген АФ кодирует белок **фратаксин**, находящийся на внутренней мембране митохондрий. Рядом работ показано его участие в обеспечении функций митохондрий, т.е. в энергетическом метаболизме клетки. Тем самым АФ сближается с митохондриальными болезнями. В частности, СД встречается при многих митохондриальных заболеваниях. Вместе с тем, для многих митохондриальных болезней характерна атаксия – основное проявление АФ). Взгляд на АФ как на митохондриальную болезнь может открыть новые подходы к терапии этого пока неизлечимого заболевания.

Сахарный диабет 1 типа при телеангиоэктатической болезни

Мы также наблюдали сочетание СД 1 типа с тяжелой атаксией, носящей, вероятно, вторичный характер, обусловленный телеангиоэктатической болезнью в сочетании с метаболическими нарушениями за счет СД. По литературным данным, телеангиоэктатическая болезнь ассоциирует с СД 2, но не СД 1 типа. Приводим наше наблюдение.

Больная А., 15 лет, поступила в детское отделение Института диабета ЭНЦ РАМН с жалобами на резкую слабость в ногах, невозможность самостоятельного передвижения, кровоточивость десен, носовые кровотечения, жажду, полиурию.

Мать – 39 лет, отец – 43 года, сестра – 12 лет – здоровы. Больная от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении. Две предыдущие беременности у матери больной закончились выкидышами. Роды на 8 месяце в ягодичном предлежании, с отслойкой плаценты. Масса тела при рождении 1800 г, длина тела 44 см. Больная родилась в асфиксии, с кровоизлияниями в кожу лица.

В возрасте 2 лет 3 мес. после перенесенной ОРВИ у ребенка появились одышка, отеки, увеличение печени до 6,0 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, повышение систолического артериального давле-

ния до 160 мм. рт. ст. В 3 года 4 мес. был установлен диагноз: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз. С этого возраста больную периодически беспокоили сильные боли в животе, сопровождавшиеся тошнотой и рвотой, которые расценивались как обострение хронического панкреатита. Последний приступ в 15 лет (при этом амилаза мочи была в пределах нормы).

В 6 лет в связи с частыми носовыми кровотечениями, наблюдавшимися с 5-летнего возраста, а также телеангиэктазиями сосудов кожи поставлен диагноз: болезнь Рандю-Вебера-Ослера. В связи с сохраняющейся гепатомегалией для исключения гликогеноза в 15 лет был проведен глюкозотолерантный тест. Выявлено нарушение толерантности к углеводам. Через 1 мес. появились симптомы манифестации сахарного диабета. Спустя еще месяц в прекоматозном состоянии девочка была госпитализирована в больницу по месту жительства. При выписке суточная доза инсулина составляла 44 ед. Через 3 мес. после манифестации сахарного диабета появилась слабость в ногах, которая быстро прогрессировала. Через 5 мес. больная была госпитализирована в ЭНЦ РАМН.

При осмотре: масса тела 43,0 кг (10 перцентиль), длина тела 163 см (60 перцентиль). Конституциональный тип долихостенический. Череп с умеренными вдавлениями и лобными буграми, гротесковые черты лица. Небо высокое. Стопы короткие с высоким сводом. Имеются распространенные телеангиэктазии сосудов кожи лица, туловища, конечностей. На левой стопе 2 очага липоидного некробиоза. Отмечается умеренная гиперрастяжимость кожи, генерализованная гипермобильность суставов, наиболее выраженная в суставах кисти, локтевых и коленных сочленениях. Мышцы нижних конечностей субатрофичны. Мышечная сила в проксимальных отделах 3,5-4,0 балла, в дистальных – 4,0-5,0 балла. При физической нагрузке небольшая одышка. Границы относительной сердечной тупости: правая – в четвертом межреберье на 1,5 см кнаружи от края грудины, левая – в пятом межреберье по среднеключичной линии, верхняя – в третьем межреберье. Над всей поверхностью сердца выслушивается грубый голосистолический шум с максимумом в точке Боткина – Эрба. Шум проводится на сосуды шеи, межлопаточную область, брюшную аорту. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 3,5-4,0 см, по передней подмышечной – на 4,5-5,0 см. Поверхность гладкая, край плотноэластичный, слабоблезненный. Интеллект высокий. Отмечается мышечная слабость, неустойчивость в позе Ромберга, умеренная интенция при пальценосовой пробе, положительные пробы "мимопадания", адиадохокинеза, $D < S$. Наблюдается горизонтальный средней амплитуды с ротаторным компонентом

нистагм, возникающий при отведении и крайних положениях глаз в стороны и вверх. Конвергенция неустойчивая. Рефлексы снижены, в руках $D>S$, в ногах $D<S$. Патологических рефлексов не выявлено. В чувствительной сфере преобладают умеренные симптомы полиневритического типа расстройств преимущественно поверхностной чувствительности по типу "высоких перчаток", "носков", "лоскутные" симптомы выпадения. Выражены симптомы вегетативной дисфункции. Выявлена триглицеридемия – 2,39 ммоль/л (норма до 1,9 ммоль/л). При УЗИ печень увеличена (край на 5,0-6,0 см. ниже реберной дуги), контуры ровные, структура однородная, уплотнена. Портальная вена, желчный пузырь, почки без особенности. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, структура однородная, уплотнена. ЭКГ: недостаточность кровоснабжения переднесептальной области, нарушение внутрижелудочковой проводимости, перегрузка левого предсердия, замедление атриоventрикулярной проводимости. ЭхоЭКГ: гипертрофия межжелудочковой перегородки до 25,0 мм (норма – 0,7-0,8 мм), стенка левого желудочка – 10 мм (норма – 10 мм), индекс – 2,5 (норма до 1,0). Электронейромиография: снижение скорости проведения нервного импульса по периферическим нервам верхних и нижних конечностей от 10 до 50%. Консультация кардиолога: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

Учитывая отчетливо диспластичный фенотип, патологию сердечно-сосудистой системы, а также неврологическую симптоматику, нетипичную для сахарного диабета, больная была консультирована в разных медико-генетических и неврологических центрах. Дифференциальная диагностика проводилась между синдромами Фридрейха, Рефсума, Шарко-Мари-Тута, Луи-Бар (Бодер-Седжвика), Русси-Леви, Бассена-Корнцвейга, болезнью Рандю-Вебера-Ослера. Однако клиническая картина заболевания не соответствовала полностью ни одному из перечисленных синдромов. Обобщая данное наблюдение, следует подчеркнуть, что в неврологическом статусе на первый план выступали симптомы мышечной слабости, сопровождающиеся диффузной амиотрофией, которая сочеталась с выраженной гипорефлексией и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Вместе с тем, имела место статическая атаксия, умеренный интенционный тремор и мелкоразмашистый бьющий нистагм. Картина ЭМГ соответствовала поражению периферического нейромоторного аппарата. Изменения на глазном дне соответствовали картине идиопатического отека дисков зрительных нервов с умеренной ангиопатией сетчатки. Эпibuльбарная конъюнктивa была инъецирована за счет разрастания эндотелия, в петливой перилимбальной зоне – продукты распада форменных элементов крови в виде мелкой "ржавой" пылеобразности. Отмеченные телеангиэктазии кожи, гипербильность суставов, гиперрастяжимость кожи мог-

ли свидетельствовать о системной патологии соединительной ткани. Было предположено, что в основе развития атаксии у больной лежали сосудистые нарушения (телеангиэктазии), усугубившиеся развитием сахарного диабета.

На фоне тщательной компенсации углеводного обмена и массивной терапии ангиопротективными препаратами у больной отмечена значительная положительная динамика. Появилась возможность самостоятельного передвижения. В дальнейшем больная переносила более значительные физические нагрузки – длительную ходьбу, танцы. Это явилось косвенным подтверждением вторичности развития атаксии вследствие сосудистой аномалии развития, носящей генерализованный характер. В литературе нам не встретилось описаний подобного **симптомокомплекса** проявлений телеангиэктатической болезни, в который, кроме **телеангиэктазий**, вошли **атаксия, гипермобильный синдром, гипертрофическая кардиомиопатия**, а в последствии развился **СД 1 типа**.

Телеангиэктазии представляют собой расширение сосудов, которые выстланы эндотелием и лежат на базальной мембране при практическом отсутствии эластической и мышечной ткани. Телеангиэктазии могут служить одним из клинических проявлений заболевания, либо отражают суть синдрома. В отдельных случаях они способны протекать по геморрагическому, псевдотуморозному типу или еще реже – с неспецифической неврологической симптоматикой, обусловленной локализацией телеангиэктазии (церебральная форма болезни Рандю-Вебера-Ослера). Телеангиэктазии также могут обусловить различные патологические состояния внутренних органов (висцеральная форма болезни Рандю-Вебера Ослера). Висцеральная локализация телеангиэктазий могла быть одной из причин острых приступов болей в животе в описываемом случае, а также развития гепатомегалии.

Изменения в размерах телеангиэктазий зависят от целого ряда физиологических или патологических факторов, таких как гормональные изменения в переходном возрасте, заболевания печени, психические травмы и прочее. Вероятно, что неизбежные при сахарном диабете гормонально-метаболические нарушения и явились основным фактором, усугубившим проявления телеангиэктатической болезни. Это могло привести к возникновению периферической полинейропатии и развитию атаксии. Однако нельзя исключить, что развитие полинейропатии могло быть сопряжено и с синдромом Элерса Данлоса. Описанное Т. I. Farag и RJST. Schimke в 1989 году наблюдение этого синдрома у двух сибсов в сочетании с периферической полинейропатией, рассматриваемое авторами как следствие самостоятельного генетического дефекта, подтверждает такую возможность.

Нам представляется закономерным сочетание телеангиэктатической болезни с синдромом Элерса-Данлоса, хотя в литературе среди 11 выделенных ти-

пов этого синдрома телеангиэктазии отсутствуют. Такая сочетанная патология соединительной ткани могла быть обусловлена нарушением генетического управления синтеза одного или нескольких типов коллагена.

Имеющиеся в литературе наблюдения сочетания гипермобильного синдрома с гипертрофической кардиомиопатией позволяют связать идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз с остальными составляющими описываемого синдрома.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, некоторые типы синдрома Элерса-Данлоса и идиопатический субаортальный стеноз (по крайней мере в 50% случаев) – заболевания, наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Отсутствие этих недугов у родителей больной позволяет предположить мутацию *de novo*. Однако, учитывая привычную невынашиваемость в акушерском анамнезе матери, причиной которой могла быть непрочность плодных оболочек вследствие поражения соединительной ткани, можно предположить наличие рецессивного наследования описанного синдрома.

В отношении сочетания описанного симптомокомплекса с сахарным диабетом возможно случайное совпадение. Однако ассоциация телеангиоэктатической болезни с СД 2 типа позволяет предположить, что наиболее тяжелые проявления ее с поражением висцеральных органов могут быть причиной выраженной инсулиновой недостаточности с развитием инсулинпотребности.

Неонатальный сахарный диабет

Неонатальный сахарный диабет может существовать самостоятельно или быть частью синдрома. В настоящее время выделяют две формы заболевания – **транзиторный диабет новорожденных и перманентный сахарный диабет.**

Транзиторный сахарный диабет новорожденных встречается приблизительно у 1 на 400000 рождений и составляет 50-60% всех случаев диабета новорожденных. При дифференциальном диагнозе транзиторного и перманентного диабета возникают большие трудности. В обоих случаях имеет место недостаточность секреции инсулина фетальной поджелудочной железой. Клинические симптомы транзиторного неонатального диабета выявляются уже на первой неделе жизни. Дети, как правило, рождаются с малым весом по отношению к гестационному возрасту (ниже 2 перцентили), у них выявляется гипергликемия, глюкозурия, выраженное обезвоживание, иногда обменный ацидоз и очень редко кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии у новорожденных может быть разной, уровень глюкозы в крови достигает 73-

100 ммоль/л, кетоз, как правило, небольшой и может отсутствовать, коматозное состояние у новорожденного обычно не развивается. Существует несколько объяснений этому явлению. С одной стороны, у новорожденных кетоновые тела реабсорбируются в почечных канальцах с натрием. С другой стороны – чрезмерная гипергликемия является антикетогенным фактором, также как тяжелая дегидратация. Инсулинотерапия требуется всем больным, лечение продолжается не менее 15-18 месяцев от выявления заболевания. После введения инсулина состояние ребенка быстро улучшается, купируется обезвоживание, снижается гликемия, увеличивается масса тела. Потребность в инсулине обычно минимальная 1-2 ед/кг/сутки инсулина промежуточного действия в двух инъекциях. Снижение дозы возможно при наличии очевидных гипогликемий, затем следует спонтанное выздоровление. Следует отметить, что до начала инсулинотерапии уровень инсулина в плазме не отличается от нормы, но его реакция на введение глюкозы отсутствует или очень низкая. После спонтанного выздоровления реакция инсулина на раздражители оживляется и нормализуется.

У некоторых детей возможно наличие врожденных аномалий развития, таких как пупочная грыжа, макроглоссия. У всех больных отсутствуют антитела к β -клетке, что подтверждает отсутствие аутоиммунного процесса, характерного для классического детского диабета 1 типа. Транзиторный диабет не ассоциирован с антигенами HLA-системы. Последующий рост, развитие и пубертат у детей нормальные. Однако в отдаленные сроки возможно развитие диабета 2 типа.

Предполагают, что эти две формы заболевания имеют различную генетическую основу. Так, транзиторный диабет ассоциирован с изодисомией 6-й хромосомы и экспрессией на ней гена, влияющего на развитие и созревание β -клетки.

В 1995 году Temple с соавторами описали двух больных с транзиторным диабетом и изодисомией 6 хромосомы. Кроме того, у других больных была обнаружена дупликация длинного плеча 6-й хромосомы. В 2000 году эти же авторы обобщили результаты генетического, иммунологического и клинического обследования 30 пациентов с транзиторным неонатальным диабетом (9). Кроме изодисомии 6-й хромосомы, дупликации части хромосомы 6q, у одного больного выявлена метилированная мутация, а у 7 пациентов (все случаи спорадические) не отмечалось каких-либо аномалий 6-й хромосомы. Фенотипические различия у больных отсутствовали, что подтверждало схожий механизм заболевания у обследованных. Диагноз транзиторного сахарного диабета был установлен в период от нескольких часов жизни до 31 дня. Лечение инсулином продолжалось, в среднем, 16 недель с колебаниями от 4 до 60 недель. Интересно, что

выздоровление больных совпадало с нормализацией ростовых параметров. Рецидив заболевания приходился, в среднем, на возраст 14 лет (4-25 лет). Потребность в инсулине была значительно меньше, чем при сахарном диабете 1 типа и не у всех больных.

Приводим собственное наблюдение.

М., 12 лет, поступила в детское отделение ЭНЦ РАМН для обследования. Родители ребенка здоровы. Больных сахарным диабетом среди родственников нет. Ребенок от первой беременности протекавшей с отечным синдромом во второй половине. Роды на 41 неделе. Масса тела 2100 г. длина тела 49 см. В возрасте 19 дней поступила в стационар с жалобами на повышение температуры, отказ от еды. При обследовании выявили гипергликемию натощак 16,9-24,9 ммоль/л. глюкозурию до 1,5% в утренней моче. Реакция на ацетон в моче была отрицательной. Диагностирован инсулинпотребный сахарный диабет, назначен свиной инсулин 0,4 ед 2 раза в сутки утром и вечером. В возрасте 1,5 месяцев от лечения инсулином мать отказалась. У ребенка отмечалась хорошая массо-ростовая прибавка, удовлетворительное психомоторное развитие, гликемия натощак до 6,7 ммоль/л, аглюкозурия. В возрасте года длина тела ребенка соответствовала 74 см., масса тела 9700 г. В дошкольном возрасте часто болела острыми респираторными заболеваниями, в 7 лет перенесла скарлатину. Имела три черепно-мозговые травмы с сотрясением мозга. В возрасте 11,5 лет вновь зарегистрирована гипергликемия натощак до 8,7 ммоль/л. глюкозурия до 6-13 г в сутки. Обследована в стационаре по месту жительства. Выписана с диагнозом нарушение толерантности к углеводам. Через 10 месяцев отмечено ухудшение в состоянии – появилась жажда, полиурия, гипергликемия до 10,7 ммоль/л. Назначен инсулин в интенсифицированном режиме. Суточная доза инсулина 17 ед.

При обследовании в нашем отделении жалоб не предъявляла. Масса тела 38,9кг (10 перц.). Рост 156 см (50 перц.). По внутренним органам без патологии. Гликемия в течение суток 4,6-9,5ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c 9,8%. На глазном дне изменений не выявлено. Суточная доза инсулина 5 ед в двух инъекциях. Таким образом, у ребенка диагностирована транзиторная форма неонатального диабета с длительным периодом ремиссии. Подобное наблюдение описано Е. Khallouf с соавторами в 1999 г.

Ш., 3 месяца, родился от третьей беременности, протекавшей на фонеотягощенного акушерского анамнеза, угрозы прерывания во второй половине (хламидиаз, фето-плацентарная недостаточность). Роды первые, срочные. Вес тела при рождении 1850 г, длина тела 46 см. Состояние при рождении средней тяжести, в течение первых суток ухудшилось в связи

с присоединением геморрагического синдрома. Со вторых суток сознание sopорозное, активные движения единичные, скованные. Крика нет. Вызываются рефлексы орального автоматизма, остальных нет. Кожные покровы и слизистые сухие, восковидной бледности. Проявляется чувство жажды, много и жадно пьет. Выраженные плотные отеки подкожной клетчатки. Со стороны легких и сердца без особенностей. Живот большой, вздут. Печень 2,5 см. Стул почти после каждого кормления непереваренный с зеленью и слизью. В ходе обследования выявлена стойкая гипергликемия до 32,3 ммоль/л. Положительная реакция на ацетон в моче, не стойкая. Биохимия крови: общий белок 48 г/л, мочевины 21,9 ммоль/л, креатинин 166 мкмоль/л, осмолярность 459 mosm/l, K⁺ 4,5 ммоль/л, Na⁺ 136 ммоль/л. УЗИ брюшной полости и почек: деформация желчного пузыря, увеличение головки и уплотнение паренхимы поджелудочной железы. Проведен биохимический скрининг митохондриальных болезней – митохондриальной недостаточности не выявлено. Заключение окулиста – ангиопатия сетчатки. Заключение невропатолога – пре- и перинатальная энцефалопатия, обусловленная глубоким поражением ЦНС на ранних сроках беременности. Синдром двигательных расстройств. Консультация гастроэнтеролога – синдром мальабсорбции. Не исключается лактазная недостаточность. Дисбактериоз кишечника.

На основании проведенного обследования диагностирован неонатальный сахарный диабет. Начато лечение инсулином. Актрапид внутривенно 0,2 ед/кг/час, затем 0,2-0,3 ед п/к без строгого режима по уровню гликемии. На втором месяце жизни находился на Монотарде 0,2 ед 2 раза в сутки с подколками Актрапида по 0,05 ед при повышении гликемии выше 13,0-15,0 ммоль/л. В возрасте трех месяцев инсулинотерапия была прекращена в связи с частыми эпизодами гипогликемии. Несмотря на нормогликемию, аглюкозурию, отсутствие ацетона в моче состояние оставалось тяжелым. Ребенок был беспокоен. Отмечалось увеличение всех групп лимфатических узлов. Живот был вздут, увеличен в объеме. Печень 1,5 см селезенка 1,0 см, стул до 5-6 раз в сутки непереваренный с зеленью и слизью. Проводимая комплексная терапия была не эффективна, ребенок умер в возрасте 6 месяцев. Патологоанатомического исследования не проводилось. Данное наблюдение свидетельствует также о транзитном неонатальном диабете у ребенка с тяжелыми сопутствующими нарушениями.

Перманентный неонатальный диабет до 6 месяцев встречается редко и менее распространен, чем транзитный неонатальный диабет. Разли-

читать эти два типа в период дебюта трудно, и только последующая динамика клинических симптомов позволяет определиться в диагнозе. Одной из причин перманентного диабета является гипоплазия поджелудочной железы. У некоторых младенцев перманентный диабет сочетается с экзокринной недостаточностью. Врожденное отсутствие островков с нормальной экзокринной панкреатической тканью описано Dodge и Laurence (1977). Подобно детям с транзиторным диабетом новорожденные с перманентным диабетом могут иметь небольшой гестационный возраст. Темпы роста ускоряются после начала инсулинотерапии, что подтверждает роль инсулина в регуляции фетального роста. В отличие от новорожденных с транзиторным диабетом, секреция инсулина поджелудочной железой никогда не восстанавливается, и больные остаются инсулинзависимыми до конца жизни. В литературе имеется сообщение о высокой заболеваемости перманентным неонатальным диабетом в Султанате Оман. Заболеваемость в среднем составляет 2,0 на 100 000 новорожденных. У всех пациентов отмечается внутриутробная задержка роста, в 80% случаев – диабетический кетоацидоз. Характерна гипертриглицеридемия, отсутствие секреции С-пептида и циркулирующих антител к β -клеткам поджелудочной железы как при рождении, так и при последующем наблюдении. В 80% случаев отмечена ассоциация с антигенами HLA DR3 и DR4. У всех пациентов в родословной были родственные браки, и у родственников в семьях имели место аутоиммунные заболевания.

A. Maret с соавторами описали случай перманентного неонатального диабета и экзокринной недостаточности поджелудочной железы, обусловленный, предположительно, новой мутацией гена IPF-1. Эндокринная и экзокринная панкреатическая недостаточность у новорожденного была подтверждена сканированием, выявившим гипоплазию поджелудочной железы.

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫРАЖЕННОЙ ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Генетические синдромы, ассоциированные с инсулинрезистентностью, различаются по своим клиническим, лабораторным и патогенетическим характеристикам (табл. 10).

Таблица 10. Характеристика синдромов тяжелой инсулинрезистентности, встречающихся в детском возрасте

Характеристика	Тип А	Лепрехуанизм	Синдром Рабсона-Менделхола	Генерализов. липоатрофия
Клинич. проявления				
Возраст начала (годы)	10-20	0-1	Детский	10-20
Ожирение	+/-	-	-	-
Гирсутизм (СПЯ*)	+	+	+	+
Гепатомегалия	-	+	?	+++
Лабораторные данные				
Гиперандрогенемия	+	+	+	+
Антитела к рецепторам инсулина	-	-	-	-
Гиперлипидемия	-	+	?	+++
Гипогликемия натощак	-	+	-	-
Инсулинрезистентность в культуре клеток	+++	+++	+++	+
Патогенез	Мутация инсулинового рецептора	Мутация инсулинового рецептора (+ ассоциированные дефекты ?)	Мутация инсулинового рецептора (+ гиперплазия ишквидной железы ?)	Неизвестен (дефект постинсулинового связывания ?)

* СПЯ – синдром поликистоза яичников

Инсулинрезистентность типа А

Встречается только у лиц женского пола. В допубертатном возрасте единственным клиническим симптомом является наличие *acanthosis nigricans*, хотя инсулинрезистентность носит врожденный характер. В период полового созревания появляются умеренно выраженные признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне), ановуляторный менструальный цикл, олигоменорея вплоть до аменореи. Изменения в содержании половых и гонадотропных гормонов близки к таковым при синдроме поликистозных яичников, являющихся фактором риска развития сахарного диабета 2 типа.

В крови у больных определяется гиперинсулинемия различной степени выраженности. Нарушение углеводного обмена у большинства подростков отсутствует, в некоторых случаях возможно нарушение толерантности к глюкозе. Предполагается как аутосомно-доминантное, так и аутосомно-рецессивное наследование с различной степенью пенетрантности.

Причиной развития синдрома инсулинрезистентности типа А являются обнаруженные мутации в гене рецептора инсулина, приводящие к нарушению функциональной активности рецептора. Имеются также сообщения о наличии дефектов пострецепторного механизма, участвующего в передаче биологического сигнала действия инсулина.

Представляет интерес клинический вариант инсулинрезистентности типа А, сочетающейся с явлениями акромегалии: ускорение роста в сочетании с акромегалоидными чертами лица, макроглоссией, увеличением ушных раковин, акральной гипертрофией. Предполагается, что причиной такой симптоматики является так называемая селективная инсулиновая резистентность. При этом часть тканей в организме имеют нормальные инсулиновые рецепторы, а гиперинсулинизм, вызванный рецепторными нарушениями в других тканях, приводит к анаболическому эффекту вплоть до развития акромегалоидного фенотипа в тканях с нормально функционирующими рецепторами.

Лепрехуанизм

Редкий врожденный синдром, с характерным фенотипом – эльфовидное лицо (шаровидные глаза, большие уши, микрогнатия), внутриутробная или постнатальная задержка роста, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гирсутизм, гиперплазия полового члена у мальчиков, клитора – у девочек, кистозное увеличение яичников у девочек. Возможны нарушения развития внутренних

Таблица 11. Различные формы синдрома липодистрофий

Генерализованная липодистрофия (липоатрофический диабет)		Синдром частичной липодистрофии	
Врожденная генерализованная липодистрофия (с-м Берардинелли-Шейпа)	Преобращенная тотальная липодистрофия (с-м Лоуренса)	Синдром врожденной частичной липодистрофии (с-м Кобберлинга-Даннигана)	Липодистрофия верхней половины туловища (черепно-грудная липодистрофия)

органов – легких, почек, выпадение прямой кишки. Впервые описан в 1954 г. у двух сестер. Наследование – аутосомно-рецессивное.

Характерны эпизоды гипогликемии натощак и выраженная посталиментарная гипергликемия. В крови гиперинсулинемия, достигающая очень высоких цифр (600-1000 мкед/л). Для компенсации сахарного диабета требуются огромные дозы экзогенного инсулина. Причиной гиперинсулинизма являются различные мутации гена рецептора к инсулину, которые приводят к уменьшению их количества, уменьшению взаимодействия инсулина с рецептором, скорости транспорта рецептора к мембране, диссоциации инсулина от рецептора и т.д. Задержка роста больных связана с уменьшением биологического действия инсулина на синтез белка, в том числе и на синтез ДНК.

Синдром Рабсона-Менделхола

Редкий, малоизученный генетический синдром, впервые описанный в 1950–56 гг. Развивается в детском возрасте. При этом имеется сахарный диабет, требующий для своей компенсации больших доз инсулина, ускоренный рост, признаки ложного преждевременного полового созревания, acanthosis nigricans, густые медленно растущие волосы на голове и утолщенные ногти. Нередко выявляется гиперплазия шишковидной железы, причина которой не установлена, с возможным повышением ее мелатонинообразующей функции. Течение диабета лабильное, плохо поддающееся компенсации, характерны микрососудистые осложнения. Причиной инсулиновой резистентности является мутация гена рецептора к инсулину (замещение Asn d 15 в 15 положении на Lis), что приводит к снижению аффинности и комплексирования инсулина с рецептором.

Липоатрофический диабет

Для большого спектра синдрома липодистрофий характерна резистентность к инсулину. Различают несколько форм заболевания (табл.11).

Для детской диабетологии наибольшее значение имеет врожденная генерализованная липодистрофия, имеющая весьма характерную клиническую картину. С рождения у ребенка определяется полное отсутствие жировой ткани – не только в подкожной клетчатке, но и висцеральной. Определяется гепатомегалия, при пункционной биопсии печени обнаруживается избыточное отложение гликогена и жира, очаги некроза в гепатоцитах с разрастанием фиброзной ткани. В крови выявляется гиперлипидемия (повышение уровня триглицеридов, хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности). Возможно развитие острого панкреатита вследствие гиперлипидемии. После ускоренного роста в первые годы жизни, в дальнейшем нередко происходит задержка физического, а иногда и интеллектуального развития. Наследование аутосомно-рецессивное.

Сахарный диабет, как правило, развивается во втором десятилетии жизни, характеризуется тяжелым течением с кетозом и повышением содержания НЭЖК, плохо снижающихся несмотря на введение экзогенного инсулина. Нередко заболевание осложняется развитием цирроза печени, портальной гипертензией. Описаны случаи развития у таких больных акромегалии, гигантизма. Возможно раннее развитие вторичных половых органов и гиперплазии клитора у девочек, *acantosis nigricans*.

Выраженная резистентность к инсулину при данном синдроме связана с различными мутациями гена рецептора инсулина. Предполагается также наличие дефектов в пострецепторном механизме действия инсулина. Причина развития врожденной генерализованной липодистрофии до настоящего времени неизвестна. Предполагается, что для развития полной картины заболевания требуется взаимодействие гена рецептора к инсулину с другими генами, регулирующими количество адипоцитов. Существует две гипотезы, объясняющих повышенный уровень липидов в крови. Согласно одной из них, гиперлипидемия является следствием повышенного липолиза из-за отсутствия функционирующих адипоцитов. С другой стороны, гиперлипидемия может быть следствием внутрисосудистого гидролиза триглицеридов.

В заключение следует подчеркнуть, что для моногенных заболеваний, к которым относятся и генетические синдромы, ассоциированные с СД, установление единичного мутантного гена (генов), ответственного за развитие болезни, является менее сложной задачей, чем выделение всего спектра ге-

нов, участвующих в развитии полигенно наследуемых заболеваний, к которым относятся СД и 1, и 2 типа. Изучение генетических синдромов, ассоциированных с СД, раскрытие их генетической и патогенетической сущности может помочь в понимании этиопатогенеза идиопатического СД и его специфических осложнений.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА MODY

"Диабет взрослого типа у молодых лиц" ("maturity-onset diabetes mellitus of the young"; MODY) – моногенная форма сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием и высокой пенетрантностью. В литературе употребляются и такие альтернативные MODY названия, как семейный диабет с доминантным типом наследования или "масонский" диабет. MODY включает в себя несколько клинически и генетически гетерогенных подтипов. В патогенезе метаболических нарушений при MODY ведущую роль обычно отводят первичным нарушениям секреции инсулина. Американская диабетологическая ассоциация относит MODY к формам СД, обусловленным генетическими дефектами β -клеток. Однако следует учитывать, что некоторые подтипы MODY связаны с дисфункцией почек и/или печени, а также с инсулинрезистентностью.

Считается, что первое упоминание в литературе одного из подтипов этого диабета (по-видимому MODY2) принадлежит P. J. Cammidge, который еще в 1928 году указал на то, что "доминантный тип имеет практически всегда мягкое течение, даже у больных молодого возраста, и может персистировать в течение многих лет без выраженных проявлений или значительного влияния на общее состояние здоровья". Первые проспективные исследования, проводимые с 1960 года, показали, что гликемия у части больных MODY в течение 30 и более лет может успешно контролироваться препаратами сульфонилмочевины. В 1964 году S. S. Fajans и J. W. Conn впервые использовали термин "диабет зрелого типа у молодых лиц", который в последующем получил в литературе широкое распространение. В 1974 году R. B. Tattersall приводит наблюдение трех семей с MODY и впервые после P. J. Cammidge указывает на аутосомно-доминантный тип наследования. Первое систематизированное сообщение о MODY в России опубликовано И. И. Дедовым и соавторами в 2000 году.

Выявление MODY без молекулярно-генетического исследования не всегда является простой задачей. К сожалению, путем сбора семейного анамнеза достаточно сложно установить факт аутомно-доминантного наследования. Даже в семьях, где СД наблюдается в трех поколениях, заболевание не обязательно по своей природе является моногенным. "Псевдоминантность" вследствие взаимодействия нескольких генов может иметь место и при полигенном СД 2 типа. Однако, когда редкий фенотип СД с ранней манифестацией наблюдается не только в нескольких поколениях, но и в разных ветвях генеалогического древа, включая двоюродных и троюродных братьев и сестер, установление факта моногенности заболевания с аутомно-доминантным типом наследования упрощается. Следует отметить, что без молекулярно-генетического анализа особенно сложно выделить MODY при отсутствии исчерпывающих сведений о родственниках или в спорадических случаях – при новых мутациях.

Распространенность MODY

Установление истинной распространенности MODY из-за указанных выше причин длительное время было затруднено. До изучения генетических основ заболевания сообщалось, что среди больных СД распространенность MODY составляет от 0,15 до 17,4%. При использовании таких строгих критериев как манифестация СД в возрасте до 25 лет с относительно высоким уровнем С-пептида, по крайней мере, у двух членов семьи, а также "накопление" диабета, по крайней мере, в трех поколениях, с поражением двоюродных и троюродных родственников, оцениваемая распространенность MODY составляла 0,5-1%. В последние годы считается, что MODY составляет 2-5% от всех случаев СД. Т. Н. Lindner (1999) считает, что только в Германии с населением более 82 млн человек, около 60000 лиц имеют MODY. До настоящего времени малоизученным остается вопрос, касающийся частотного распределения разных подтипов MODY. Согласно анализу показателей 67 семей, проведенному во Франции, в 63% случаев у больных имеется MODY2 и в 21% случаев – MODY3. В 16% случаев MODY был обусловлен мутацией в неизвестном локусе или локусах. В центральной Италии MODY2 выявлен у 25%, а MODY3 – у 15% больных. Т. М. Frayling и соавторы выявили MODY2 у 11%, а MODY3 у 73% английских детей. Полученные результаты, безусловно, отражают особенности сбора семейного материала, а также различия в генетическом фоне популяций.

Молекулярная генетика, патогенез и клинический полиморфизм MODY

Изучение молекулярных основ MODY за последние 8 лет ознаменовалось рядом достижений.

MODY2 (мутации гена глюкокиназы). Первыми выявленными генетическими дефектами (1992) при СД оказались мутации гена глюкокиназы – фермента, который вовлечен в метаболизм глюкозы. К настоящему времени описано более 150 различных мутаций. Глюкокиназа относится к ферментам семейства гексокиназ. Она катализирует процесс фосфорилирования глюкозо-6-фосфата, то есть первую реакцию метаболизма глюкозы, приводящую к образованию АТФ через процессы гликолиза. У человека ген глюкокиназы расположен на коротком плече 7-й хромосомы и имеет сложную структуру, включающую 12 экзонов. Большинство описанных мутаций расположено в 7-м и 8-м экзонах. Глюкокиназа экспрессируется в β -клетках, гепатоцитах и в определенных зонах костей. Экспрессия кодирующего ее гена контролируется двумя специфическими промоторами. В отличие от других гексокиназ, глюкокиназа имеет низкое сродство к глюкозе и не ингибируется ее продуктом – глюкозо-6-фосфатом. Благодаря этим уникальным свойствам, скорость фосфорилирования глюкозы в β -клетках и гепатоцитах пропорциональна концентрации глюкозы. Снижение активности мутантной глюкокиназы может приводить к уменьшению притока глюкозы в β -клетки и повышению порога концентрации глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина. Сравнение скорости секреции инсулина при различных концентрациях глюкозы показало, что снижение секреции инсулина при дефекте глюкокиназы может достигать 60%. Однако следует отметить, что одни мутации приводят к незначительному, а другие – к выраженному изменению каталитической активности и/или других свойств глюкокиназы. Секреторный ответ инсулина на аргинин у больных MODY обычно сохранен. Это подтверждает, что в патогенезе MODY2 участвуют механизмы, связанные с нарушением чувствительности к глюкозе. У больных с мутациями глюкокиназы нарушены также процессы накопления гликогена в печени и увеличена скорость глюконеогенеза. Более того, при поддержании эугликемии (клэмп-метод) у больных этой группы продемонстрировано нарушение подавления продукции глюкозы печенью при физиологических концентрациях инсулина. Безусловно, это также является важным патогенетическим фактором, обуславливающим гипергликемию после приема пищи у больных этой группы. Таким образом, в патогенезе гипергликемии у больных MODY2 важную роль, помимо нарушений функции β -клеток, играют нарушения метаболизма глюкозы в печени.

Большой интерес вызывает изучение кинетических и других свойств мутантной глюкокиназы. S. P. Miller (1999) и соавторы исследовали восемь ассоциированных с MODY2 мутаций: Ala53Ser, Val367Met, Gly80Ala, Thr168Pro, Arg36Trp, Thr209Met, Cys213Arg, Val226Met. Было показано, что эти миссенс-мутации в разной степени влияют на кинетическую активность глюкокиназы.

Мутации Cys213Arg и Thr168Pro приводят к значительному снижению V_{max} и полной утрате кооперативности при связывании глюкозы. Кроме того, мутация Gly80Ala приводит к шестикратному, а Thr168Pro – к восьмикратному повышению полунасыщающей глюкокиназу концентрации субстрата (АТФ). Мутации Thr168Pro и Cys213Arg ассоциированы с шести- и пятикратным увеличением полунасыщающей фермент концентрации другого субстрата – глюкозы. Мутации Thr209Met и Val226Met приводят к трех- и пятикратному повышению полунасыщающих глюкокиназу концентраций субстрата (АТФ). Эти мутации в значительной степени влияют также и на V_{max} . Из выявленных мутаций только замена Cys213Arg сопровождалась уменьшением активности глюкокиназы и снижением ее термостабильности. Фермент с мутациями Ala53Ser и Val367Met имел практически нормальные кинетические свойства и термостабильность. Глюкокиназа, несущая данные мутации, имела повышенную чувствительность к пальмитоил-КоА и белку-регулятору глюкокиназы, снижающим ее активность. Проведенное исследование показало, что фенотип MODY2 обусловлен не только нарушением кинетических свойств глюкокиназы, но и регуляции ее активности.

Несмотря на то, что при MODY2 нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы – обычно умеренная. Тем не менее, нарушения углеводного обмена у носителей мутаций могут быть выявлены уже в первые годы жизни (наиболее ранний возраст постановки клинического диагноза – 1 год) и практически у всех – к завершению полового развития. Развитие кетоацидоза не характерно для больных MODY2. Выраженность гипергликемии натошак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше в среднем возрасте. Дебют этой формы СД у женщин наступает несколько раньше, чем у мужчин, и обычно отмечается во время беременности. Как правило, только у пожилых лиц гипергликемия сопровождается клиническими симптомами диабета. Явный СД развивается приблизительно у 50% лиц, имеющих дефекты глюкокиназы. Интересно, что масса тела при рождении у дискордантных по мутации глюкокиназы sibсов достоверно различается, причем для новорожденных, имеющих данную мутацию, не характерно развитие макросомии. Это может быть связано с относительно низкими резервными возможностями β -клеток у таких плодов в ответ на гипергликемию у женщины во время беременности. Следует отметить, что у больных MODY2, несмотря на длительную гипергликемию, обычно не наблюдается повышение частоты специфических осложнений диабета. Предполагают, что это связано с умеренным повышением гликемии, а также с тем, что MODY2 не ассоциирован с артериальной гипертензией.

MODY3 (мутации гена ядерного фактора-1а гепатоцитов), MODY1 (мутации гена ядерного фактора-4 гепатоцитов) и MODY5 (мутации гена ядерного фактора-1b гепатоцитов).

В 1996 году было установлено, что мутации ядерного фактора-1а гепатоцитов, экспрессирующегося в печени, β -клетках поджелудочной железы и других тканях, ответственны за развитие MODY3. Ядерный фактор-1b гепатоцитов является фактором транскрипции, который участвует в экспрессии нескольких генов печени, а также действует как слабый трансактиватор гена инсулина. В настоящее время около 100 мутаций этого фактора обнаружено в различных популяциях. Как у лиц с развившимся диабетом, так и у носителей мутаций без диабета характерным является нарушение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы или лейцина при отсутствии выраженной инсулинрезистентности.

Для MODY3 характерно относительно позднее начало, но затем – быстро прогрессирующее развитие заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета. До 10-летнего возраста большинство носителей мутаций имеют нормогликемию натощак. У детей более старшего возраста показатели гликемии незначительно превышают верхнюю границу нормы. Однако в ходе пероральной пробы на толерантность к глюкозе (ППТГ) у них выявляется тип кривой, характерный для диабета. По сравнению с MODY2, при варианте MODY3 наблюдается более тяжелое течение, часто развиваются осложнения диабета, особенно ретинопатия. У больных MODY3 ретинопатия встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с MODY2, но в 2,6 раза реже, чем у больных СД 2 типа с поздним началом заболевания. Развитие ретинопатии у больных MODY3 зависит от качества контроля гликемии и, в меньшей степени, от длительности диабета. С ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией MODY3 ассоциирован не более, чем СД 1 типа. В отличие от MODY2, гипергликемия у больных MODY3 обычно развивается к завершению полового созревания. Пенетрантность MODY3 выше, чем MODY1. Так, из 69 членов английских семей, имеющих мутацию гена ядерного фактора-1а гепатоцитов, только два носителя (3%) сохраняли нормогликемию в возрасте старше 25 лет (26 и 42 года).

В 1997 году было установлено, что MODY1 обусловлен мутациями гена, кодирующего ядерный фактор-4а гепатоцитов. Этот фактор относится к надсемейству стероидных/тиреоидных рецепторов и является регулятором экспрессии ядерного фактора-1а гепатоцитов. Предполагают, что ядерный фактор-4а гепатоцитов оказывает опосредованное влияние на функцию β -клеток, изменяя экспрессию ядерного фактора-1а гепатоцитов. Ядерный фактор-4а гепатоцитов экспрессируется в печени, почках, кишечнике и ост-

ровках поджелудочной железы. Мутации этого фактора к настоящему времени идентифицированы в 3 семьях. В американской семье RW, которая охватывает 320 лиц, включая 72 больных, выявлена нонсенс-мутация (Q268X). В другой, английской семье, выявлена миссенс-мутация в 7-м экзоне (E276Q). В третьей, немецкой семье, мутация обнаружена во 2-м экзоне (N392, AAC AAT). Клинический фенотип MODY1 вариабелен. В американской семье RW диабет, как правило, выявляется в возрасте до 25–30 лет. Пик заболеваемости приходится на подростковый период (9–13 лет). У большинства детей и подростков, а также у молодых взрослых больных диабет протекает бессимптомно. Однако у части больных на фоне интеркуррентных заболеваний развиваются классические клинические проявления и даже острая декомпенсация заболевания. Кетоацидоз чаще наблюдается среди больных с избыточной массой тела. Для больных из семьи RW нарушения липидного обмена нехарактерны. Проспективные наблюдения показали, что у одних больных MODY1 нарушения углеводного обмена носят непостоянный характер на протяжении многих лет, у других больных происходит быстрое ухудшение состояния, вплоть до развития явного диабета с потребностью в инсулине. У членов семьи RW выявлен практически весь спектр нарушений углеводного обмена от пограничной до нарушенной толерантности к нагрузке глюкозой и от нарушенной толерантности к глюкозе до диабета. У членов семьи RW длительность развития СД (от выявления нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета) варьировала от 6 мес. до 27 лет. У 27 (84%) из 32 больных MODY1 с нормальной массой тела, потомков II-2 и II-5 в III-V поколениях, гипергликемия натощак развивалась в возрасте 9–30 лет. При этом уровень глюкозы крови варьировал от 140 до 360 мг/дл. У 10 (31%) из 32 больных гипергликемия натощак выявлена в возрасте 9–14 лет. Следует отметить, что семь носителей мутации на протяжении многих лет продолжали сохранять нормальную толерантность к глюкозе (5 носителей – в возрасте до 25 лет, 2 – в возрасте 36 и 44 лет). В английской семье возраст постановки диагноза варьировал от 21 до 41 года (ср. возраст 33,2 года). У 4 из 5 больных MODY1 не было ожирения (ср. ИМТ=25,2 (17,5-30,7) кг/м²). Из семи членов семьи, у которых выявлена мутация фактора, два (29%) носителя мутации (в возрасте 17 и 37 лет) имели нормогликемию натощак, а уровень HbA1c находился у них в пределах нормы. Таким образом, пенетрантность MODY1 несколько ниже, чем MODY3. Однако клиническое течение MODY1, включая ассоциацию с микроваскулярными осложнениями, имеет сходные черты с MODY3.

Подтип MODY, обозначаемый как MODY5, обусловлен нарушениями гена, кодирующего ядерный фактор-1b гепатоцитов, который регулирует транскрипционную активность и функционирует как гомодимер и гетеродимер.

Ядерный фактор-1 β гепатоцитов экспрессируется в поджелудочной железе и почках. MODY5 впервые был установлен в двух японских семьях (1997), что приблизительно составляет 2,5% среди всех больных MODY в японской популяции, а затем был выявлен также в одной норвежской семье. MODY5 ассоциирован с почечной дисфункцией, которая может предшествовать манифестации диабета. У больных MODY5 могут наблюдаться и такие урогенитальные нарушения, как поликистоз почек, олигомеганефрония и вагинальная аплазия. В японской семье с MODY5 у многих родственников пробанда смерть наступала от почечной недостаточности. Женщины, у которых во время беременности отмечалась артериальная гипертензия, погибали в молодом возрасте от уремии. Обычно у членов семьи, больных СД, при ультразвуковом исследовании определялись кисты в почках. Интересно, что у родственников пробанда, III-1 и IV-1, которые не имели СД, не обнаружены также и кисты почек. У отца пробанда, находящегося на гемодиализе, устойчивая протеинурия (до 300 мг/сутки) была выявлена за 20 лет до манифестации диабета (в возрасте 41 года). При этом, течение диабета было мягкое, а метаболические нарушения корригировались диетой. Гипергликемия у пробанда выявлена в 19 лет. У старшей сестры глюкозурия, которая предшествовала развитию гипергликемии, выявлена в 14 лет. Пробанд и ее сестра, у которых быстро развились нарушения функции почек, получали инсулин в дозе 10-20 ед в сутки.

MODY4 (мутации гена фактора-1 регуляции промотора гена инсулина). Фактор-1 регуляции гена промотора инсулина (IPF1) является фактором транскрипции, который контролирует развитие поджелудочной железы и экспрессию ключевых генов β -клеток, включая ген инсулина. Дефект IPF1 приводит к нарушению развития β -клеток, а также к нарушению экспрессии переносчика глюкозы, GLUT2, и/или глюкокиназы. Новорожденные с мутациями обоих аллелей имеют агенезию поджелудочной железы. У членов американской семьи, имеющих мутацию одного аллеля (Pro63fsdelC), клинический фенотип варьирует от нормальной толерантности к глюкозе до явного диабета. В этой семье проведено генотипирование 26 человек в 5 поколениях. Мутация выявлена у 8 членов, из которых у 6 развился диабет. Кетоацидотическое состояние у больных СД не отмечалось. Возраст выявления хронической гипергликемии варьировал от 17 до 67 лет и в среднем составлял 35 лет. У однойяцевых близнецов в другой семье выявлена миссенс-мутация (P33T) в 33-м кодоне 1-го экзона гена IPF1. У пробанда, имеющего ожирение (ИМТ=33,3 кг/м²), СД развился в возрасте 30 лет, а у его брата (ИМТ=32,4 кг/м²) – в 46 лет. В этой семье СД сопровождался ранним развитием микроваскулярных осложнений. Так, у пробанда развилась ретинопатия, а у брата – нефропатия и атеросклероз.

Роль системы HLA и состояние аутоиммунитета при MODY. Между антигенами системы HLA и MODY значимые ассоциации не установлены. В литературе имеются сообщения о единичных случаях СД 1 типа в семьях с MODY. Так, в семье RW (MODY1), у пациента IV-144 в возрасте 13 лет манифестировал СД 1 типа с кетоацидозом, с наличием антител к островковым клеткам и с низкой концентрацией С-пептида натощак и после нагрузки глюкозой. У пациента IV-131 через 2 года после обнаружения нарушенной толерантности к глюкозе также манифестировал СД 1 типа. В семье На у одного из sibсов развился СД 1 типа, а в последующем – диабетическая ретинопатия и фатальная нефропатия. В целом, риск развития СД 1 типа в семьях с MODY не выше, чем в популяции.

У больных MODY антитела к островковым клеткам обнаруживаются редко, а если и обнаруживаются, то в невысоком титре ($ICA < 20$ ед JDF). В этих случаях более специфические антитела, такие как антитела к глутаматдекарбоксилазе (ГДК) и к тирозинфосфатазе 2 отсутствуют. Частота выявления антител к ГДК у больных MODY (4-5%) сопоставима с частотой обнаружения антител к ГДК в когорте практически здоровых людей (4,4%). При выявлении антител к ГДК и к островковым клеткам у больного MODY следует ожидать развития СД 1 типа.

Метаболическая гетерогенность MODY

В семьях с MODY выявлены различные нарушения секреции инсулина в ответ на введение глюкозы. Так, в семье RW секреция инсулина отсрочена и в целом ниже нормы. В семье На отмечается задержка секреции на 30 мин. с последующей гиперсекрецией через 1 час после ППТГ.

В целом, для многих больных MODY характерным является задержка и/или снижение 1-й фазы, а также нормальная или повышенная 2-я фаза секреции инсулина. Сниженная секреция инсулина в ответ на внутривенное или пероральное введение глюкозы может предшествовать нарушениям гликемии, выявляемым в ходе ППТГ. Истощение секреторной емкости β -клеток приводит через несколько лет или десятилетий у ряда больных MODY к потребности в экзогенном инсулине.

F.Barbetti и соавторы (1999) изучали 1-ю фазу секреции инсулина в ходе внутривенной пробы на толерантность к глюкозе у 70 пробандов MODY, из которых у 30 больных были установлены генетические нарушения. Исследование показало, что у 38,5% ($n=10$) больных MODY2 и у 75% ($n=3$) больных MODY3 1-я фаза секреции инсулина была ниже 1-3-й процентили номограммы, у 23% ($n=6$) больных MODY2 – в пределах от 3-5-й до 10-й процентили,

у 15,4% (n=4) больных MODY2 и у 25% (n=1) больных MODY3 – в пределах от 5-й до 10-25-й процентиля. Только 23% (n=6) больных MODY2 имели 1-ю фазу секреции инсулина в пределах от 25-й до 50-й процентиля. Исследователи установили, что носители мутаций глюкокиназы, расположенных внутри или рядом с ее каталитическим центром и носители дизруптивных (разрушающих) мутаций имели в большинстве случаев низкую 1-ю фазу секреции инсулина, в то время как носители мутаций в остатках, расположенных на поверхности молекулы глюкокиназы, имели близкие к среднереференсным показатели 1-й фазы секреции инсулина. Из оставшегося 41 обследованного больного, у 68% (n=28) 1-я фаза секреции инсулина была низкой или ниже средней, у 7,3% (n=3) – выше 50-й процентиля, у 17% (n=7) выше 75-й процентиля и у 7,3% (n=3) выше 90-й процентиля. Авторы отметили, что 13 пробандов со среднереференсным или высоким уровнем 1-й фазы секреции инсулина не являются носителями MODY2 или MODY3.

Несколько раньше (1998) А. Dogia и соавторы описали аутосомно-доминантный СД у детей со сниженной чувствительностью к инсулину и не связанный с известными генами MODY (MODY2, MODY3, MODY1). По сравнению с 75 пробандами MODY3, в группе 215 больных с неустановленными генетическими вариантами MODY (MODYx) чаще наблюдалось ожирение (19,1% и 50,5% соответственно, $p=0,0001$), а частота случаев с потребностью в инсулине не различалась (40,7% и 47,3%, $p= n.s.$). Потребность в инсулине у больных MODYx была выше, чем у больных MODY3 (0,7 0,4 и 0,45 0,2 ед/кг/сут., $p=0,001$), а уровень С-пептида и степень компенсации были сходными. У больных MODYx, не получающих инсулин, концентрация иммунореактивного инсулина была выше, чем у пациентов с MODY3, как натощак (16,3 16 и 8,0 10 миллиед/мл, $p=0,01$), так и через 2 часа после ПГТТ (52,0 44,0 и 11,0 7,0 миллиед/мл, $p=0,0001$). Более того, пациенты с MODYx, вне зависимости от возраста, имели более высокий уровень триглицеридов (169,0 128,0 и 100,0 58,0 мг/дл, $p=0,0003$), ниже уровень липопротеинов высокой плотности (5,0 14,0 и 44,0 14,0 миллиед/мл, $p=0,003$), а также выше частоту артериальной гипертензии (56,2% и 10,4%, $p=0,0001$). Авторы предположили, что в патогенезе генетически неизученных вариантов MODY ведущим фактором является сниженность чувствительности к инсулину. Не исключено, что в этих случаях связь инсулинрезистентности с дисфункцией β -клеток может быть обусловлена нарушением передачи сигнала инсулина. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что отсутствие рецепторов инсулина в β -клетках приводит к нарушению секреции инсулина в ответ на глюкозу.

У лиц, носителей мутаций, манифестация диабета обычно провоцируется факторами, вызывающими снижение чувствительности к инсулину. К ним от-

носятся факторы внешней среды и такие состояния, как период активного роста и полового созревания, избыточная масса тела, беременность, инфекционный процесс и пр. В семьях с MODY у части детей, имеющих нормальную массу тела, нарушения углеводного обмена выявляются в возрасте 9–12 лет, то есть в период полового созревания и высоких темпов роста. Следует отметить, что для здоровых детей характерна более низкая секреция инсулина в ответ на глюкозу, но более высокая чувствительность к инсулину, чем у подростков. Можно полагать, что даже лица с генетически детерминированной низкой секрецией инсулина могут сохранять нормальный углеводный обмен в период детства. Однако в период полового созревания, когда чувствительность к инсулину снижается, а компенсаторное повышение секреции инсулина недостаточно, у носителей генов MODY не исключена вероятность острых нарушений углеводного обмена (включая кетоацидоз). Следует подчеркнуть, что интермиттирующие нарушения углеводного обмена у носителей мутаций, вызывающих MODY, могут наблюдаться на протяжении многих лет.

MODY и ожирение

Значительная часть (до 75%) больных MODY (включая все возрастные группы) в период выявления диабета не имеют избыточной массы тела. В среднем или пожилом возрасте распространенность ожирения среди пациентов с MODY сопоставима с ожирением в общей популяции. Однако среди молодых больных MODY распространенность ожирения несколько выше (25–55%), чем у здоровых сверстников. Не исключено, что тесная связь гена MODY1 с одним из генов ожирения на 20-й хромосоме обуславливает у части больных MODY1 склонность к избыточной массе тела.

Подходы к лечению MODY

У части больных MODY в первые годы и даже десятилетия заболевания углеводный обмен удается компенсировать соблюдением диеты и/или назначением сахароснижающих таблетированных препаратов (обычно производных сульфонилмочевины). Имеются немногочисленные сообщения об эффективности бигуанидов и ингибиторов -глюкозидазы. В период полового созревания сахароснижающие или антигипергликемические препараты назначают многим больным. С течением времени у части пациентов появляется потребность в инсулине. Инсулинотерапия у больных MODY2, за исключением периода беременности, обычно не проводится. У больных MODY3 развитие гипергликемии отсрочено по сравнению с больными MODY2. Однако у больных MODY3 наблюдается быстро прогрессирующее ухудшение углеводного обмена, требующее назначения пероральных саха-

роснижающих препаратов и инсулина. Приблизительно у 1/3 больных MODY3 в течение 3–25 лет развивается инсулинопотребность. Клиническое течение MODY1 имеет сходные черты с MODY3. Около 30-35% больных MODY1 нечувствительны к максимальным дозам производных сульфонил-мочевины. Из 38 больных диабетом поколений III-V семьи RW 12 (32%) получают лечение инсулином. В одной из двух описанных семей с MODY4 нарушения углеводного обмена корригировались диетой или пероральными сахароснижающими препаратами. В другой семье у близнецов развилась тяжелая форма СД с потребностью в инсулине и с ранним прогрессированием микроваскулярных осложнений.

Следует отметить, что некоторым больным MODY сразу после постановки диагноза приходится на несколько дней или недель назначать инсулин. В таких случаях непродолжительное введение инсулина снимает глюкозотоксичность и, как правило, улучшает секрецию инсулина. При манифестации MODY или СД 2 типа может развиваться кетоацидоз.

Заключение

Результаты исследования генетики сахарного диабета последнего десятилетия имеют не только фундаментальное значение. Эти данные представляют несомненную ценность для практической медицины: они направляют на диагностический поиск всех нетипичных для СД 1 типа форм заболевания. Любое, даже небольшое повышение гликемии, должно быть самым тщательным образом изучено и проанализировано. Необходимо исключить медленно прогрессирующий СД 1 типа, СД 2 типа, митохондриальные формы СД, исключить медикаментозную или связанную с другими заболеваниями гипергликемию. У таких больных особое значение приобретает тщательный сбор генеалогического анамнеза, молекулярно-генетические и иммунологические исследования. Молекулярно-генетические исследования помогают не только проводить дифференциальный диагноз различных форм СД, при MODY-типе они позволяют идентифицировать различные варианты синдрома, прогнозировать клиническое течение, а также выявить носителей мутации среди родственников.

Однако при этом необходимо учитывать, что абсолютное большинство случаев СД, развивавшегося в детском возрасте, является сахарным диабетом 1 типа. При его классической манифестации и течении на требуется дополнительных, кроме показателей углеводного обмена, методов исследования для верификации диагноза.

Медико-генетическое консультирование должно проводиться с учетом типа диабета у пробанда. В настоящее время в ЭНЦ РАМН разработаны и внедрены методы обследования групп повышенного риска развития СД, позволяющие проводить раннюю доклиническую диагностику заболевания. Она основана на молекулярно-генетических, иммунологических и гормонально-метаболических исследованиях. Разрабатываемая в последние годы превентивная терапия СД может быть успешна только на ранних доклинических стадиях СД.

Краткий словарь используемых генетических терминов

Учитывая сложность для практической медицины многих понятий, применяемых в генетике, приводим краткое определение некоторых терминов, использованных в настоящем пособии.

Аддитивность – совокупный эффект гена, равный сумме эффектов отдельных составляющих.

Аллель – один из возможных вариантов нуклеотидной последовательности гена или полиморфного маркера.

Антигены – белки, вызывающие образование антител и дающие специфическую реакцию с соответствующими сыворотками.

Ассоциация – (здесь) связь генетического маркера с заболеванием, более частая (положительная ассоциация) или более редкая (отрицательная ассоциация) встречаемость генетического маркера среди больных по сравнению с популяцией.

Гамета – половая клетка.

Гаплоидный набор хромосом – набор хромосом в гаметах, который равен половине диплоидного набора соматических клеток.

Гаплотип – сочетание аллелей одного локуса, расположенных на разных хромосомах.

Ген – элементарная единица наследственности, наименьший неделимый элемент наследственного материала, который может быть передан от родителей потомству как целое и который определяет признаки, свойства или физиологическую функцию организма. На молекулярном уровне – это участок молекулы ДНК, кодирующий первичную структуру белков и РНК.

Геномный импринтинг – зависимость выражения патологического гена от пола родителя.

Гетерозиготность – наличие разных аллелей в соответствующих локусах генов в диплоидном наборе хромосом.

Гомозиготность – наличие одинаковых аллелей в соответствующих локусах генов в диплоидном наборе хромосом

Диплоидный набор – двойной набор хромосом в соматических клетках организма, из которых один передается от одного родителя, а второй – от другого.

Дискордантность – несовпадение индивидов по наличию или отсутствию заболевания или любого другого признака, включая генетический.

Конкордантность – совпадение индивидов по наличию или отсутствию заболевания или любого другого признака, включая генетический.

Локус – местоположение определенного гена (его аллелей) или генетического маркера на хромосоме.

Мейоз – основное звено гаметогенеза (формирование половых клеток), в результате которого происходит уменьшение числа хромосом вдвое и переход клеток из диплоидного состояния в гаплоидное.

Неравновесность по сцеплению – неслучайное сочетание аллелей разных локусов в гаметах.

Пенетрантность гена – проявляемость гена.

Плейотропный эффект гена – многонаправленность действия гена; каждый ген имеет свою основную функцию плюс дополнительное действие на другие процессы организма.

Полиморфизм – многообразие аллельных форм гена. Полиморфным считается ген, имеющий два и более аллеля.

Пробанд – лицо, с которого начинается семейное исследование.

Сибсы – общее наименование для братьев и сестер.

Хромосома – составной элемент клеточного ядра, являющийся носителем генов. В основе хромосомы лежит линейная молекула ДНК.

Экспрессия гена – его действие, проявляющееся через синтез белкового продукта данного гена.

Используемая литература:

1. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Зилов А. В. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету.// Сахарный диабет.- 1998.- № 1.- С.19-21
2. Балаболкин М. И. Диабетология.// М. Медицина.- 2000.- 671 с.
3. Бочков Н. П., Гинтер Е. К., Сергеев А. С. Генетика сахарного диабета: итоги и перспективы исследований.// Вест. АМН СССР.- 1989.- № 5.- С.17-22
4. Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. З., Семякина А. И. Наследственная патология человека. Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. М.- 1992.- Т.1.- С.100-109
5. Гурская Н. З. Клинико-генетический анализ болезни Фридрейха (роль экстраневральной патологии).// Дисс. канд. мед. наук. М. 1969. 274 с.
6. Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С. Генетика сахарного диабета.// Ленинград, Медицина.- 1988.-С.159
7. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова О. В. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков.// Педиатрия.- 2000, № 6.- С.77-83
8. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков.// Сахарный диабет.- 2001, № 4.- С. 26-32
9. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М., Универсум Паблишинг.- 2002.- С.391
10. Зилов А. В., Алексеев Л. П., Болдырева М. Н. Генотипы HLA класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете.// Сахарный диабет.- 1998.- № 1.- С.31-33
11. Руденская Г. Е., Иноземцева В. С., Перепелов А. В., Петрин А. Н. Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы // В кн. "Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы". Саранск.- 1996.- С.7-99.
12. Barrett T. G., Bunday S. E., Macleod A. F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome // Lancet.- 1995.- Vol.346.- P.1458-1463
13. Barbetti F., Masst O., Toni O. et al. Short intravenous glucose tolerant test (IVGTT defines a MODY subtype).// Diabetes.- 1999.- Vol. 48(suppl.).- 1806 A

14. Bartollota E., Guazzarotti L., Blanche H. et al. Prevalence of the maturity onset diabetes of the young (MODY) in the pediatric population of the Italy,s marche region.// *Diabetologia.*- 1999.- Vol. 42 (suppl.1).- 419 A
15. Bodmer J., March S. HLA class nucleotide sequences 1991. // *Tissue Antigens.*- 1991.- Vol. 31.- P.181-189
16. Cehvre J. C., Hani E. H., Boutin P. et al. Mutation screening of the hepatocyte nuclear factor-1 and -4 genes in MODY families: suggestion of the existence of at least a fourth MODY gene.// *Diabetologia.*- 1997.- Vol. 40 (suppl. 1).- 157A
17. Chamberlain S., Shaw J., Wallis J. et al. Genetic homogeneity at the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9.// *Amer. J. Hum. Genet.*- 1989.- Vol.44.- P.518-521
18. Chern M. M., Anderson V. E., Barbosa J. Empirical Risk for Insulin - dependent Diabetes (IDD) in Sibs.// *Diabetes.*- 1982.- Vol.31.- P.1115-1118
19. Donohue W. L., Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J/Pediatr.*- 1954.- Vol.45- P.505-519.
20. Doria A., Yang Y., Malecki M., Warram J. H. Insulin-resistance characterizes autosomal dominant early onset type 2 diabetes that is unlinked to known MODY genes (MODYx).// *Diabetes.*- 1998.- Vol. 47 (suppl. 1).- 16A
21. Dorman J., La Porte R., Stone R. et al. Worldwide differencies in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of HLA-DQb chain.// *Proc. Natl. Acad. Sci. Usa.*- 1990.- Vol.87.- P.7370-7374
22. Durr A., Cossee M., Agid J. et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia.// *N. Engl. J. Med.*- 1996.- Vol.35.- P.1169-1175.
23. Eisenbarth G. S., Ziegler A. G., Colman P. A. Pathogenesis of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus.// In: *Joslins Diabetes Mellitus.* Edd. Kahn C. R., Weir G. C. Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo.- 1994.- P. 216-239
24. Frayling T. M., Bulman M. P., Ellard S., Applaton M. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK.// *Diabetes.*- 1997.- Vol. 46, N. 4.- P. 720-725
25. Garsia-Luna P., Villechenous E., Leal-Cerro A. et all Contrasting features of insulin dependent diabetes mellitus associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent diabetes mellitus.// *Acta Paediatr. Scand.*- 1988.- Vol.77.- P.4713-4718
26. Goldstein B. J. Syndromes of extreme insulin resistance.// In: *Joslins Diabetes Mellitus.* Edd. Kahn C. R., Weir G. C. Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo.- 1994.- P.282-299

27. Gunn T., Bortolussi R., Little J. et al. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, sensory nerve deafness, and diabetes insipidus: a syndrome // *J. Paediatr.*- 1976.- Vol.89.- P.565-70
28. Jackson M. J., Bindoff L. A., Weber K. et al. Biochemical and molecular studies of mitochondrial function in diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness // *Diabetes Care.*- 1994.- Vol.17.- P.728-733
29. Lindner T. H., Cockburn B. N., Bell G. I. Molecular genetics of MODY in Germany.// *Diabetologia.*- 1999.- Vol. 42, № 1.- P. 121-123 (letter)
30. Miller S. P., Anand G. R., Karschnia E. S., Bell G. I., LaPorta D. S., Lauge A. S. Characterization of glucokinase mutations associated with maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2): different glucokinase defects lead to a common phenotype.// *Diabetes.*- 1999.- Vol. 48, № 8.- P. 1645
31. Rotter J. I. The modes of inheritance of insulin-dependent diabetes mellitus // *Amer. Y. Hum. Genet.*- 1987.- Vol.33, № 6.- P.835-851
32. Schoenle E. J., Boltshauser E. J., Balkkeskov S., Landin Olsson M. Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich's ataxia: no evidence of immune process behind the islet cell destruction. // *Diabetologia.*- 1989.-Vol.32,№ 6.- P.378-81
33. Simpson N. E. The genetics of diabetes mellitus in man // *Cfnfd. J. Genet. and Cytol.*- 1980.- Vol.22, № 4.- P.497-506
34. Shapcott D., Melancon S., Butterworth R. F., Khoury K. Glucose and insulin metabolism in Friedreich's ataxia. // *Can.J.Neurol.Sci.*-1976.- Vol.3, №4.- P.361-4
35. Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial disease // *Ann. Human Genet.*- 1976.- Vol.39, № 3.- P.281-291
36. Todd J. A. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1995.- Vol. 92, № 19.- P.8560-8565
37. Trucco M., Dorman J.S. Immunogenetics of insulin dependent diabetes mellitus in humans // *Crit. Rev. Immunol.* - 1989.- Vol.9.- P.201-245
38. Wagener D. K., Sacks J. M., LaPorte R. E. et al. The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes mellitus: Risk for diabetes among relatives of IDDM. *Diabetes.*- 1982.- Vol. 31.-P. 136-144
39. Warram J. H., Martin B. C., Krolewski A. S. Risk of IDDM in Children of diabetic mothers decreases with increasing maternal age of pregnancy. *Diabetes.*- 1991.- Vol.40.- P.1679-1684
40. Wolfram D. J. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases.// *Mayo Clin. Proc.*- 1938.- Vol.9.- P.715-7



По заказу Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ГУП «Медицина для Вас». В рамках Федеральной целевой программы
«Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»,
подпрограмма «Сахарный диабет».

