

На правах рукописи

**ТИХОНОВИЧ ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА**

**КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ И  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

**(14.01.02.-Эндокринология)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва - 2013 год**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

(директор – академик РАН и РАМН, профессор, д.м.н. **И. И. Дедов**)

**Научный руководитель:**

**Тюльпак** Анатолий Николаевич  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Куцев Сергей Иванович**  
доктор медицинских наук, заведующий  
лабораторией мутагенеза Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
“Медико-генетический научный центр”  
Российской академии медицинских наук

**Самсонова Любовь Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой детской  
эндокринологии Государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального  
образования «Российская медицинская  
академия последипломного образования»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Научный центр здоровья  
детей» Российской академии медицинских  
наук

Защита состоится «26» марта 2013 г. в 13 часов на заседании Диссертационного  
совета Д.208.126.01 ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава  
России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «25» февраля 2013 г

Ученый секретарь Диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность проблемы.

Сахарный диабет (СД) у детей раннего возраста продолжает оставаться значимой медико-социальной проблемой, требующей постоянного совершенствования знаний в этой области, как эндокринологов, так и врачей широкого профиля. Это обусловлено лабильным течением заболевания, трудностью компенсации углеводного обмена в данной возрастной группе, высокой стоимостью лечения, а также потенциальным риском развития тяжелых инвалидизирующих осложнений к моменту достижения пациентом трудоспособного возраста. Отсутствие специфической клинической симптоматики в дебюте заболевания и недостаточная настороженность врачей и родителей пациентов в отношении возможности развития СД у детей 1 года жизни в ряде случаев приводят к поздней диагностике заболевания, что сопряжено с высоким риском развития тяжелого кетоацидоза и летальным исходом.

Сахарный диабет (СД) у детей 1 года жизни представлен гетерогенной группой заболеваний, включающей две основные подгруппы: СД 1 типа в результате аутоиммунного поражения поджелудочной железы и моногенные формы, ассоциированные с мутациями в генах, обеспечивающих нормальное развитие и функцию панкреатических - клеток.

В настоящее время для обозначения всех случаев СД, манифестировавшего в течение первых 6 месяцев жизни, принято определение «Неонатальный сахарный диабет» (НСД). Различают две формы НСД: перманентный (ПНСД) и транзиторный (ТНСД). Большинство случаев ТНСД связано с аномалиями хромосомы 6q24 и функциональными дефектами АТФ-зависимых К-каналов. К основным причинам ПНСД в настоящее время относят активирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих АТФ-зависимые К-каналы, а также мутации в гене инсулина (*INS*). Реже, причиной ПНСД являются гомозиготные инактивирующие мутации в гене *GCK*. Помимо нарушений углеводного обмена у ряда пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* описаны сопутствующие неврологические нарушения в виде задержки психоречевого развития, мышечной гипотонии и эпилепсии, что связано с экспрессией АТФ-зависимых К-каналов в миоцитах и некоторых нейронах. В отличие от пациентов с НСД дефекты генов АТФ-зависимых К-каналов у детей второго полугодия жизни встречаются реже, роль других генов изучена недостаточно.

Понимание молекулярно-генетических основ возникновения СД в младенческом возрасте является ключом к ранней диагностике заболевания и назначению патогенетически обоснованного лечения. Уникальная способность производных сульфонилмочевины связываться с SUR1-субъединицей калиевых каналов, вызывая увеличение секреции инсулина, в течение многих лет используется для лечения СД 2 типа. Этот же механизм может быть использован и при СД, обусловленном дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8* у детей 1 года жизни. Генетическая верификация диагноза у пациентов с мутациями в гене *INS* необходима

для проведения медико-генетического консультирования в вопросах дальнейшего планирования семьи.

В настоящее время в России нет единого подхода к диагностике и лечению НСД, и практически отсутствует опыт использования производных сульфонилмочевины при дефектах АТФ-зависимых К-каналов. Молекулярно-генетическое исследование гена *KCNJ11* в нашей стране проводилось у единичных пациентов, исследование генов *ABCC8* и *INS* ранее не проводилось. Также не изучен вклад генов *INS*, *ABCC8* и *KCNJ11* в развитие СД у детей второго полугодия жизни.

### **Цель исследования.**

Оценить роль мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* в возникновении СД у детей 1 года жизни.

### **Задачи исследования.**

1. Провести молекулярно-генетическое исследование генов *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* у детей с дебютом СД в возрасте до 1 года.
2. Провести анализ корреляции генотип-фенотип у пациентов с мутациями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS*.
3. Оценить эффективность препаратов сульфонилмочевины у пациентов с доказанными мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*.

### **Научная новизна исследования.**

Впервые в РФ нами было проведено молекулярное исследование генов *INS* и *ABCC8* у пациентов с НСД, а также с дебютом СД от 6 до 12 месяцев жизни. Исследование гена *KCNJ11* у пациентов с дебютом СД на 1 году жизни впервые было проведено на большой группе пациентов. В генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* выявлено 6 новых мутаций, в том числе был проведен функциональный анализ мутации D323Y в гене *KCNJ11*. Впервые в РФ был обобщен опыт использования производных сульфонилмочевины у детей с СД в результате мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* и разработаны алгоритмы обследования и лечения таких больных.

### **Практическая значимость.**

Нами изучен вклад мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* в развитие СД у детей 1 года жизни. Показано, что клинико-лабораторные данные не позволяют проводить дифференциальную диагностику между моногенными и аутоиммунными формами СД у детей данной возрастной группы, что доказывает необходимость проведения молекулярно-генетических исследований. На основании полученных данных разработан алгоритм обследования пациентов с дебютом СД на 1 году жизни, а также алгоритм лечения пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* производными сульфонилмочевины. Полученные данные также могут быть использованы для проведения медико-генетического консультирования в вопросах

дальнейшего планирования семьи и проведения пренатальной диагностики в семьях с верифицированным прежде молекулярно-генетическим диагнозом.

### **Внедрение в практику.**

Результаты исследования с 2010 года по настоящее время используются в работе эндокринологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» и отделения диабетологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в региональных клинических больницах г. Самары, г. Екатеринбурга, г. Уфы и г. Краснодара.

### **Апробация работы**

Основные результаты исследования по материалам диссертации были доложены на межотделенческой научной конференции НИИ Детской Эндокринологии (г. Москва) 19.10.2012 г.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описаний собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, и указателя списка литературы, который содержит 5 отечественных и 110 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 25 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены пациенты с манифестацией СД от 0 до 12 месяцев жизни. Критерием исключения из исследования явилось наличие высокого титра аутоиммунных маркеров СД1 типа (ICA, IAA, GAD, IA-2) у пациентов с дебютом заболевания от 6 до 12 месяцев жизни.

Первоначально нами была набрана группа из 71 пациента. На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных в 3 случаях было заподозрено наличие MODY2. Диагноз был подтвержден результатами анализа гена *GCK* (выявлены гетерозиготные миссенс-мутации Y273N, T228M и гетерозиготная делеция c.452\_4delCCTp.151delS).

В дальнейшее исследование было включено 68 пациентов. 24 пациента (35%) проживали в Москве и Московской области, 44 ребенка (65%) были направлены из регионов. Набор и клиническое обследование пациентов проводились на базе отделения эндокринологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (г. Москва), отделения диабетологии ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

(г. Москва), отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (г. Москва).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Клинико-лабораторное обследование проводилось по месту госпитализации ребенка и включало:

- сбор анамнеза жизни, анамнеза заболевания, изучение семейного анамнеза;
- клинический осмотр, антропометрию и лабораторно-инструментальное обследование по стандартному протоколу для пациентов с СД;
- пациентам с впервые выявленным СД проводилось исследование уровня аутоиммунных маркеров СД1 типа (GAD, IAA, ICA, IA-2).

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование генов *KCNJ11*, *INS* и *ABCC8*.

**Молекулярно-генетический анализ** проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагменты геномной ДНК, включающие кодирующие последовательности генов *KCNJ11* (экзон 1), *ABCC8* (экзоны 1-39) и *INS* (экзоны 2-3) с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора Wizard PCR Preps DNA Purification System, и затем секвенировали на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Applied Biosystems).

В качестве референсных последовательностей кДНК *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номерами NM\_000525, NM\_000352, J00265.1, соответственно. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis.

Функциональные исследования, подтверждающие клиническую значимость мутаций D323Y, V64M и V231\_Q235del в гене *KCNJ11* были проведены профессором Frances Ashcroft (Department of Physiology Anatomy & Genetics, Parks Road, Oxford, OX1 3PT, UK).

#### **Коррекция сахароснижающей терапии.**

Перевод с инсулинотерапии на производные сульфонилмочевины пациентов с доказанными мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* осуществлялся в условиях стационара под контролем суточного мониторирования гликемии, уровня кетонов и лактата крови. Контрольные обследования пациентов, переведенных на глибенкламид, проводились через 3 и 6 месяцев после перевода, далее 1 раз в год.

### **Выбор препарата сульфонилмочевины.**

Теоретически любой препарат сульфонилмочевины может быть эффективен для лечения НСД, обусловленного мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. Однако, известно, что гликлазид связывает только SUR1 белок К-каналов, расположенных в нейронах и панкреатических  $\beta$ -клетках; в то время как глибенкламид связывает также SUR2А белок К-каналов, расположенных в кардиальных и мышечных клетках. Всем пациентам с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, включенным в наше исследование, для коррекции углеводного обмена назначался глибенкламид.

**Статистический анализ** проводился на IBM-совместимом компьютере с использованием программ MS Excel и с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде Me [X1/4;X3/4]. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – достоверность различий средних. Достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ . Выявление корреляционной зависимости проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика пациентов.**

В исследование было включено 68 пациентов с манифестацией СД от 0 до 12 месяцев жизни, среди них 35 мальчиков (51%) и 33 (49%) девочки. 30 случаев СД были выявлены впервые (44%), 38 пациентов (56%) были приглашены по катамнезу. Медиана возраста пациентов на момент проведения обследования составила 11,5 мес. [4 мес.; 66 мес.] (от 1,5 до 300). Семейный анамнез по СД был отягощен у 6 пациентов (8,8%). На момент проведения генетического обследования в 6 случаях отмечалась ремиссия заболевания (8,8%); 60 пациентов находились на инсулинотерапии по интенсифицированной схеме. Медиана суточной дозы инсулина составила 1,0 ед/кг [0,9;1,3] (от 0,2 до 2,3). Два пациента получали лечение инсулинами только пролонгированного действия (Изофан, Детемир) в суточных дозах 0,2 ед/кг и 0,25 ед/кг. В дальнейшем, развитие ремиссии СД отмечалось еще у 3 пациентов. В одном случае определить течение заболевания в настоящее время не представляется возможным из-за раннего возраста ребенка.

В зависимости от возраста манифестации заболевания пациенты были разделены на 2 группы: 46 пациентов с дебютом СД от 0 до 6 месяцев (НСД) и 22 пациента с дебютом СД от 6 до 12 месяцев жизни.

Помимо нарушения углеводного обмена у одного пациента из группы 1 отмечались признаки экзокринной панкреатической недостаточности; среди пациентов группы 2 в одном случае наблюдалось сочетание СД с гидронефрозом правой почки и аплазией левой почки.

Неврологические нарушения (DEND/iDEND-синдром) были зарегистрированы у 8 пациентов из группы 1 (17%) и у одной пациентки из 2 группы (4,5%).

### Результаты молекулярно-генетического обследования пациентов.

Всем пациентам с дебютом СД от 0 до 12 месяцев жизни первоначально был проведен анализ гена *KCNJ11*, в результате чего было выявлено 12 мутаций у 25 пациентов. Остальным пациентам было проведено исследование генов *INS* (выявлены 3 мутации у 3 пациентов) и *ABCC8* (выявлены 3 мутации у 3 пациентов).

Распределение мутаций *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1.

	Всего	<i>KCNJ11</i>	<i>ABCC8</i>	<i>INS</i>
Группа 1	46	23	3	1
Группа 2	22	2	-	2

Таким образом, наличие генетического дефекта было подтверждено у 27 пациентов из 1 группы (58,7%) и у 4 пациентов из 2 группы (18%).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод, что мутации в генах АТФ-зависимых К-каналов являются ведущей причиной СД у детей с дебютом заболевания от 0 до 6 месяцев жизни (56,5%), что сравнимо с результатами зарубежных исследований. Мутации в гене *INS* были выявлены только у одной пациентки из 1 группы (2%), что может быть связано с особенностями распространения мутаций в гене *INS* в российской популяции, т.к. по данным литературы дефекты *INS* встречаются у 15-20% пациентов с НСД.

Частота встречаемости моногенного СД у пациентов с дебютом заболевания от 6 до 12 месяцев жизни в нашем исследовании составила 18%, при этом мутации в гене *INS* и *KCNJ11* были распределены с одинаковой частотой.

Подавляющее большинство выявленных мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* возникли de novo, что свидетельствует о высокой частоте спорадических случаев и согласуется с данными литературы.

### Распределение мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* в зависимости от возраста манифестации заболевания.

Наибольшее количество случаев моногенного СД было диагностировано в течение первых трех месяцев жизни пациентов (76,7% случаев). В возрастной группе 9-12 месяцев мутации в вышеуказанных генах обнаружены не были. Распределение мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* в зависимости от возраста манифестации заболевания (месяцы) представлено в таблице 2.



Таблица 2.

Возраст (мес.)	0-1,5	1,5-3	3-4,5	4,5-6,0	6-9	9-12
мутации в гене <i>KCNJ11</i> (n)	12	8	2	1	2	-
мутации в гене <i>ABCC8</i> (n)	1	2	-	-	-	-
мутации в гене <i>INS</i> (n)	-	1	-	-	2	-
Итого (n)	13 (42%)	11 (35,5%)	2 (6,5%)	1 (3%)	4 (13%)	-

n = число пациентов.

### Описание найденных мутаций.

У 25 пациентов из 24 семей мы идентифицировали 12 гетерозиготных мутаций в гене *KCNJ11*: R201H (n=10), R201C (n=3), V59M (n=2), V64M (n=2), E51A, G334D, L164P, V231\_Q235del, C42R, L233F, G53D, D323Y. Большинство мутаций относятся к миссенс-мутациям, в одном случае была выявлена делеция фрагмента гена *KCNJ11* без нарушения рамки считывания (V231\_Q235del).

В 2 случаях заболевание носило семейный характер. В одной семье мутация R201H была выявлена у отца (дебют СД в 3 месяца) и дочери (дебют СД в 3 дня); оба пациента были включены в исследование. Во второй семье мутация D323Y была обнаружена у пробанда (дебют СД в 8,5 месяцев), отца пробанда (бессимптомное течение СД, HbA1c 6,3%), бабушки пробанда по линии отца (дебют СД2 типа в 50 лет, HbA1c 6,5%) и родной тети пробанда по линии отца (дебют СД в 15 лет, установлен диагноз СД1 тип, назначена инсулинотерапия 0,5 ед/кг/сутки).

Мутации R201H, R201C, L164P, C42R и L233F относятся к известным мутациям, вызывающим перманентное течение НСД. Мутации V59M, G53D описаны у пациентов с iDEND-синдромом; мутации E51A и G334D у пациентов с DEND-синдромом. Мутации V64M, D323Y и V231\_Q235del нами были идентифицированы впервые.

Функциональные исследования, подтверждающие клиническую значимость мутации D323Y, были проведены профессором Frances Ashcroft (Department of Physiology Anatomy & Genetics, Parks Road, Oxford, OX1 3PT, UK).

Наиболее частыми мутациями в гене *KCNJ11* среди наших пациентов с ПНСД оказались замены R201H (37,5% случаев) и R201C (12,5% случаев), что согласуется с данными литературы. Аминокислотный остаток R201 участвует в формировании АТФ-связывающего домена (binding site), консервативного у большинства видов млекопитающих. Замена аргинина на этом участке приводит к нарушению взаимодействия KIR6.2 субъединицы с АТФ и нарушению функции К-канала. Для пациентов с мутациями, локализованными в пределах АТФ-связывающего домена (R201H, R201C, L233F, D323Y) или на границе между двумя KIR6.2 субъединицами характерно изолированное нарушение углеводного обмена, транзиторное или

перманентное течение СД и хорошая чувствительность к производным сульфонилмочевины.

Мутации, расположенные в порообразующем регионе (V59M, V64M, G53D, G334D), нарушают способность канала к закрытию под влиянием ингибирующего действия АТФ. Фенотипически для пациентов с подобными мутациями характерно наличие ПНСД, DEND/iDEND-синдрома в сочетании с низкой чувствительностью к глибенкламиду.

Самыми частыми мутациями среди наших пациентов с iDEND/DEND-синдромом оказались замены в аминокислотных остатках V59 (8,3% случаев) и V64 (8,3% случаев). Интересно, что оба пациента с мутацией V64M проживают в Краснодарском крае.

Спектр выявленных нами мутаций в гене *KCNJ11* представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Мутация	Замена нуклеотидов	Тип мутации	n	Фенотип	Глибенкламид	Новая/ Ранее описана
R201H	c.602G>A	миссенс	10	ПНСД -9 DEND - 1	Ч	описана
R201C	c.601C>T	миссенс	2	ПНСД-3	Ч	описана
C42R	c.124T>C	миссенс	1	ПНСД	Ч	описана
L164P	c.491T>C	миссенс	1	ПНСД	Р	описана
V231_Q235 del	c.692_706del TGCCCCCTC CACCCAGG	делеция	1	ТНСД	Ч	новая
L233F	c.697 C>T	миссенс	1	ПНСД	Ч	описана
E51A	c.152A>C	миссенс	1	DEND	ЧР	описана
V59M	c.175G>A	миссенс	1	iDEND-2	Ч	описана
V64M	c.190G>A	миссенс	2	DEND-2	Р	новая
G334D	c.1001G>A	миссенс	1	DEND	Р	описана
G53D	c.158G>A	миссенс	1	iDEND	Ч	описана
D323Y	c.922G>T	миссенс	1	ПНСД	Ч	новая

Ч - чувствительность; Р-резистентность; ЧР – частичная резистентность

В гене *ABCC8* мы идентифицировали 3 гетерозиготные миссенс-мутации у трех пациентов из трех семей: D212G, D209E, Y798C, из них 2 мутации ранее не были описаны. Все мутации были выявлены *de novo*. В одной семье мутация Y798C была выявлена у пробанда (дебют СД в 2 месяца) и матери пробанда. Дедушка пробанда по линии матери с 50 лет страдает СД2 типа, однако проведение ему генетического исследования в настоящее время не представляется возможным.

Спектр выявленных мутаций в гене *ABCC8* представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Мутация	Замена нуклеотидов	Экзон	Тип мутации	Частота	Фенотип	Глибенкламид	Новая/Описана
D212G	c.635A>G	5	миссенс	1	ТНСД	Ч	новая
D209E	c.627C>A	5	миссенс	1	ПНСД	Ч	описана
Y798C	c.2393A>G	20	миссенс	1	ПНСД	Ч	новая

Ч – чувствительность

Мутации D212G и D209E расположены в экзоне 5 гена, кодирующем участок цитоплазматической петли между трансмембранными доменами TMD0 и TMD1. Впервые мутация D209E была описана Ellard с соавт. в 2007 году у пациента с транзиторным течением НСД, возникшим на 5 неделе жизни пациента. Мутация D212G ранее не описана, однако известны 2 мутации D212N и D212I, ассоциированные с транзиторной формой НСД и затрагивающие тот же кодон.

Учитывая отсутствие у матери клинико-лабораторных признаков нарушения углеводного обмена, мутация Y798C изначально рассматривалась нами как полиморфизм. Однако, в дальнейшем пациент успешно ответил на пробное лечение глибенкламидом, с сохраняющейся нормогликемией на фоне приема препарата в течение 1 года, что исключает аутоиммунную деструкцию инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и предполагает наличие функциональных изменений в АТФ-зависимых К-каналах.

В гене *INS* нами были идентифицированы 3 гетерозиготные миссенс-мутации у 3 пациентов из 3 семей: F48C, L30R, L41R. Все мутации были выявлены *de novo*.

Гетерозиготные мутации L30R, L41P и F48C, выявленные у наших пациенток, расположены во втором экзоне гена *INS*, кодирующем критические регионы В-цепи, в районах формирования дисульфидных связей: В7-А7 и В19-А20 соответственно. Мутации такого типа обычно наследуются по аутосомно-доминантному типу и нарушают процесс укладки (folding) молекулы проинсулина. Чрезмерное накопление в  $\beta$ -клетках проинсулина с неправильной третичной структурой инициирует стресс эндоплазматического ретикулума и последующий апоптоз  $\beta$ -клеток. Различный

возраст манифестации заболевания при наличии гетерозиготных миссенс-мутаций в гене *INS* зависит от локализации мутации, скорости  $\beta$ -клеточного апоптоза и, по мнению ряда авторов, частичной способности панкреатических  $\beta$ -клеток к регенерации.

Мутация F48C на сегодняшний день считается одной из наиболее частых мутаций в гене *INS*. Мутации L30R и L41R ранее не были описаны. В пользу их патогенности свидетельствуют консервативность аминокислотной последовательности инсулина у большинства видов млекопитающих (исключение составляют крысы и мыши, имеющие по два гена инсулина), и локализация мутаций в районах формирования дисульфидных связей. В частности, описаны две миссенс-мутации L30P и L30V, затрагивающие тот же кодон, что и мутация L30R, и ассоциированные с ПНСД.

Спектр выявленных мутаций в гене *INS* представлен в таблице 5.

Таблица 5.

Мутация	Замена нуклеотидов	Экзон	Тип мутации	Частота	Фенотип	Новая/Описана
F48C	с.143 T>G	2	миссенс	1	ПНСД	описана
L30R	с.89T>G	2	миссенс	1	ПНСД	новая
L41P	с.122T>C	2	миссенс	1	ПНСД	новая

Гетерозиготные мутации L30R, L41P и F48C, выявленные у наших пациенток, расположены во втором экзоне гена *INS*, кодирующем критические регионы В-цепи, в районах формирования дисульфидных связей: В7-А7 и В19-А20 соответственно. Мутации такого типа обычно наследуются по аутосомно-доминантному типу и нарушают процесс укладки (folding) молекулы про-инсулина. Чрезмерное накопление в  $\beta$ -клетках проинсулина с неправильной третичной структурой инициирует стресс эндоплазматического ретикулума и последующий апоптоз  $\beta$ -клеток. Различный возраст манифестации заболевания при наличии гетерозиготных миссенс-мутаций в гене *INS* зависит от локализации мутации, скорости  $\beta$ -клеточного апоптоза и, по мнению ряда авторов, частичной способности панкреатических  $\beta$ -клеток к регенерации.

Мутация F48C на сегодняшний день считается одной из наиболее частых мутаций в гене *INS*. Мутации L30R и L41R ранее не были описаны. В пользу их патогенности свидетельствуют консервативность аминокислотной последовательности инсулина у большинства видов млекопитающих (исключение составляют крысы и мыши, имеющие по два гена инсулина), и локализация мутаций в районах формирования дисульфидных связей. В частности, описаны две миссенс-мутации L30P и L30V, затрагивающие тот же кодон, что и мутация L30R, и ассоциированные с ПНСД.

### **Корреляция: генотип-фенотип.**

Сопутствующие неврологические нарушение (DEND/iDEND-синдром) были выявлены у 9 обследуемых (13%): 8 пациентов из 1 группы и 1 пациентка из 2 группы.

У 8 из 9 пациентов с DEND/iDEND-синдромом (89%) были выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в гене *KCNJ11*, что указывает на высокую специфичность данного симптомокомплекса и может являться критерием для отбора группы пациентов для проведения генетического исследования. По данным литературы DEND/iDEND-синдром встречается у 25% пациентов с активирующими мутациями в гене *KCNJ11* и в единичных случаях у пациентов с мутациями в гене *ABCC8*. Частота выявления DEND/iDEND синдрома у пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* в нашем исследовании составила 33,3%, что незначительно превышает данные аналогичных исследований. При этом в 5 случаях (62,5%) была зарегистрирована полная форма DEND-синдрома (мутации V64M (2); E51A; G334D; R201H), из них у трех пациентов (мутации V64M (2); G334D) отмечалась особая форма эпилепсии – синдром Веста. Помимо синдрома Веста, у пациента с мутацией G334D с рождения были диагностированы расщелина твердого неба и сгибательные контрактуры 4 пальцев обеих кистей. Наличие DEND-синдрома у пациентов с мутацией R201H ранее не было описано. Вполне вероятно, что существует ряд дополнительных факторов, которые могли сыграть роль в патогенезе данного состояния у нашей пациентки (отягощенный перинатальный анамнез, наличие внутриутробной инфекции и др.).

У пациентов с мутациями в гене *ABCC8* сопутствующие неврологические нарушения зарегистрированы не были.

### **Коррекция сахароснижающей терапии у пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*.**

На момент проведения обследования все пациентов с мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов (n=28) получали заместительную инсулинотерапию, из них 26 пациентов - инсулинами короткого и пролонгированного действия по базис-болусной схеме; 2 пациента – только инсулинами пролонгированного действия.

После генетической верификации диагноза 19 пациентов (67,8%) с мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов (из них 16 пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* и 3 пациента с дефектом гена *ABCC8*) были полностью переведены с инсулинотерапии на терапию глибенкламидом. Медиана возраста перевода на глибенкламид составила 6,5 месяцев [4; 21] (от 2,5 до 98), медиана суточной дозы инсулина перед переводом составила 1,0 ед/кг/сутки [0,9; 1,0] (от 0,2 до 1,8), медиана стартовой дозы глибенкламида составила 0,3 мг/кг [0,2; 0,85] (от 0,1 до 2,1).

Мы отметили высокую потребность в глибенкламиде (1-2 мг/кг/сутки) у большинства пациентов с сопутствующей неврологической патологией (iDEND-синдром), а также со стажным течением НСД.

Двум пациентам была назначена комбинированная терапия глибенкламидом в средней суточной дозе 0,8 мг/кг (0,5-1,1) в сочетании с инсулином пролонгированного действия (Гларгин) в средней дозе 0,55 ед/кг (0,3-0,8); 14% пациентов (n=4) с мутациями в гене *KCNJ11* оказались резистентными к терапии глибенкламидом, при этом в большинстве случаев наблюдалось течение DEND-синдрома.

2 пациента с мутациями R201H от перевода на производные сульфонилмочевины отказались. В одном случае (пациентка с мутацией G53D) ожидается плановая госпитализация.

### **Оценка показателей углеводного обмена и уровня С-пептида у пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* на фоне монотерапии глибенкламидом.**

Динамическое наблюдение за пациентами после перевода на глибенкламид осуществлялось спустя 3,6, 12, 24, 36 месяцев от момента назначения препарата, медиана длительности периода наблюдения составила 16,9 мес. [10-25](от 1 до 38).

Сразу после перевода у всех пациентов отмечалось значительное улучшение показателей гликемического профиля без увеличения клинически значимых гипогликемий, что было подтверждено данными суточного мониторирования гликемии.

Через 3 месяца от момента перевода у всех пациентов было отмечено снижение уровня HbA1c на фоне повышения уровня базального С-пептида. Медиана уровня HbA1c до перевода составила 8,3% [7,3; 8,5] (от 6,9 до 11,1), через 3 месяца от момента перевода - 6,1% [5,85-6,2](5,7-7,5). Уровень базального С-пептида перед переводом был снижен до неопределяемых значений, через 3 месяца после перевода медиана уровня базального С-пептида составила 0,9 нг/мл [0,8-1,0](0,6-1,5) (таблица 6).

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что уже через 2 месяца от модификации лечения у всех пациентов были отмечено значительное снижение суточной дозы глибенкламида. Через 1 год от момента перевода медиана поддерживающей дозы глибенкламида составила 0,07 мг/кг/сутки [0,06;0,1](0,04-1,3). При этом сохранялось изначальное уменьшение уровня HbA1c и повышение уровня С-пептида (таблица 6).

В двух случаях спустя 2 месяца от начала приема глибенкламида мы наблюдали развитие ремиссии заболевания (пациент с делецией V231\_Q235del в гене *KCNJ11* и пациентка с мутацией D212G в гене *ABCC8*).

Таблица 6. Динамика уровней HbA1c, С-пептида и суточной дозы глибенкламида у пациентов с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* после модификации лечения. Данные приведены в виде медианы и 25-75 перцентилей.

	НbA1c,%	С-пептид, нг/мл	Глибенкламид, мг/кг/сутки	Число пациентов
Перед переводом	8,3 [7,3-8,5]	0,15[0,1-0,2]	0,3 [0,2;0,85]	19
Через 3 мес.	6,1[5,85-6,2]	0,9[0,8-0,9]	0,23 [0,1;0,6]	17
Через 6 мес.	5,9[5,8-6,1]	0,9[0,8-1,0]	0,1 [0,1-07;0,5]	16
Через 1 год	5,7[5,8-5,9]	0,89[0,8-1,0]	0,07 [0,06;0,1]	12
Через 2 года	6,0[6,0-6,1]	0,8[0,8-9]	0,06 [0,04;0,08]	3
Через 3 года	5,9[5,9-6,0]	0,8[0,7-1,0]	0,06 [0,04;0,08]	3

Попытка самостоятельной отмены препарата у пациентов с мутациями D323Y (0,06 мг/кг/сутки) и L233F (0,08 мг/кг/сутки) в гене *KCNJ11*, привела к ухудшению гликемического профиля и повышению уровня НbA1c до 6,8% и 7,2% соответственно.

#### **Частичный перевод на производные сульфонилмочевины.**

У двух пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* (R201H и E51A) мы наблюдали декомпенсацию углеводного обмена на фоне монотерапии глибенкламидом и достижение целевых показателей гликемии на фоне комбинированного лечения: глибенкламид и инсулин пролонгированного действия.

Наличие частичной резистентности к глибенкламиду у пациента с мутацией E51A объясняется локализацией мутации в порообразующем домене KIR6.2 субъединицы, что приводит к нарушению кинетики К-канала со значительным снижением чувствительности к ингибирующему действию АТФ, что клинически проявляется развитием СД в сочетании с тяжелой неврологической патологией.

Недостаточный эффект от терапии глибенкламидом у второй пациентки (мутация R201H) может быть связан с целым рядом факторов: снижение чувствительности К-каналов к производным сульфонилмочевины на фоне длительного стажа СД (17 лет), частичная гибель и быстрое истощение панкреатических β-клеток на фоне длительно существующей декомпенсации заболевания; кроме того, нельзя исключить влияние регулярного нарушения диеты и низкой комплаентности пациентки.

#### **Клиническая характеристика дебюта СД у пациентов с генетически доказанной причиной заболевания и с СД неизвестной этиологии.**

Исходя из результатов молекулярно-генетического исследования, мы выделили 2 группы пациентов: пациенты с моногенным СД в результате мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* (группа А) и пациенты с СД неясной этиологии (группа В).

Для выявления возможных клинико-лабораторных маркеров моногенных форм СД мы проанализировали весоростовые показатели при рождении; возраст манифестации СД; уровень гликемии, С-пептида, наличие кетоза/кетацидоза и потребность в экзогенном инсулине в дебюте заболевания; наличие сопутствующей неврологической патологии, а также течение СД и наличие отягощенной наследственности у пациентов обеих групп.

Данные представлены в таблице 7 в виде медианы и 25-75 перцентиля.

Таблица 7.

Признак	Группа А (n=31)	Группа В (n=37)	P1	P2
Вес при рождении, SDS	-1,66 [-2,64;-0,98]	-1,42 [-2,53;-0,2]	0,35	-
Рост при рождении, SDS	0,06 [-1,07;1,2]	0,23 [-1,1;1,3]	0,1	-
Дебют СД, мес.	2 [1,1;3]	5,2 [0,1;9]	0,003	-
Гликемия в дебюте, ммоль/л	22,7 [19;27]	23,7 [18,1; 27,8]	0,28	-
С-пептид в дебюте, нг/мл *	0,2 [0,1;0,4]	0,2 [0,15; 0,24]	0,4	-
Доза инсулина в дебюте, ед/кг/сутки	1,0 [1,0;1,5]	1,0 [0,9;1,2]	0,41	-
Кетоз в дебюте, % случаев	16,6	18	-	0,28
ЛКА в дебюте, % случаев	13,3	18	-	0,31
СКА в дебюте, % случаев	13,3	13	-	0,42
ТКА в дебюте, % случаев	10	8	-	0,41
DEND-синдром, число случаев, %	27	3	-	0,001
ПНСД,% случаев	67	79	-	0,04
ТНСД, % случаев	6	18	-	0,032
Наследственность по СД, % случаев	10	8	0,37	-

\* Базальный С-пептид был исследован у 24 пациентов из 1 группы и у 23 пациентов из 2 группы.

P1 - достоверность различий, рассчитанных по критерию Манна-Уитни

P2 - достоверность различий средних

При сравнении групп пациентов мы не выявили статистически достоверных различий между антропометрическими показателями при рождении у пациентов с моногенным диабетом в результате мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* и пациентов с СД неизвестной этиологии. Хотя в литературе имеются сообщения, что для большинства пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* характерно наличие дефицита веса и роста при рождении, отражающее дефицит инсулина во внутриутробном периоде.



У пациентов с моногенным СД отмечалось более раннее начало заболевания, при этом уровни гликемии, базального С-пептида, а также потребность в экзогенном инсулине при манифестации СД у пациентов обеих групп достоверно не различались. Частота встречаемости кетоза и кетоацидоза при манифестации СД у пациентов обеих групп также существенно не различалась.

Мы не использовали уровень HbA1c для оценки дебюта СД у наших пациентов, т.к. этот показатель не является достоверным у детей первых месяцев жизни из-за высокого содержания фетального гемоглобина.

Анализ наследственности показал отсутствие отягощенного наследственного анамнеза у большинства пациентов с моногенным СД и СД неясной этиологии, что свидетельствует о высокой частоте спорадических случаев и согласуется с данными литературы.

Анализ клинического течения СД показал высокую частоту транзиторного СД у пациентов группы В, что может быть связано с патологией хромосомы 6, и высокую частоту DEND-синдрома у пациентов с моногенным СД, причем все случаи DEND-синдрома были ассоциированы с мутациями в гене *KCNJ11*.

#### **Оценка значимости определения уровня маркеров аутоиммунного поражения панкреатических $\beta$ -клеток.**

Наличие высокого титра аутоантител (GAD, IAA, ICA, IA-2) на сегодняшний день считается достоверным показателем аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В то же время исследование уровня аутоантител (IAA, ICA, GAD, IA-2) не входит в перечень обязательных диагностических мероприятий при манифестации СД у детей 1 года жизни и проводится не во всех регионах Российской Федерации. В частности, по нашим данным аутоиммунные маркеры СД1 типа были определены только у 67% пациентов с дебютом СД от 0 до 6 месяцев жизни и у 38,6% пациентов с манифестацией заболевания от 6 до 12 месяцев, при этом большинство пациентов проживали в Москве и Московской области. Пациенты с дебютом СД от 6 до 12 месяцев и высоким титром аутоантител при манифестации заболевания из дальнейшего исследования были исключены. Пациентам с НСД исследование генов *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* проводилось независимо от наличия аутоантител.

По нашим данным, повышение уровня антител выше референсных значений среди пациентов с НСД было выявлено у 3 пациентов (6,5%) с генетически подтвержденным моногенным СД и у 1 пациента (2%) с СД неясной этиологии.

При этом у пациентки с мутацией R201C в гене *KCNJ11* антитела к GAD были выявлены в высоком диагностическом титре.

Результаты иммунологического обследования пациентов приведены в таблице 8.

Таблица 8.

Группа А.	Мутация	ICA, ед/л (норма 0-5)	GAD, ед/л (норма 0-5)	IA-2	IAA
1.	L233F/ <i>KCNJ11</i>	10	-	-	-
2.	R201C/ <i>KCNJ11</i>	-	90	-	-
3.	D209E/ <i>ABCC8</i>	-	7	-	-
Группа В.					
1.	Не выявлены	>27	>40	-	-

У всех пациентов с моногенным СД и повышением уровня аутоантител (таблица 8) отмечалась высокая чувствительность к глибенкламиду, что исключает сочетание нескольких форм диабета. Медина периода наблюдения за пациентами после перевода на глибенкламид составила 13 мес. [1; 38]. Динамическое исследование уровня антител у данных пациентов спустя 1 год от начала заболевания не выявило отклонений показателей от референсных значений.

Подобное повышение титра антител выше диагностических значений у пациентов с мутациями в гене *KCNJ11* было ранее описано в работах Gach A. et all в 2007 г. и Stoy J. et all в 2008 г. Кроме того, повышение титра антител к GAD до 5-10 Ед/л было доложено как случайная находка у 1-2% здоровых школьников Hermann R. et all в 2003 г.

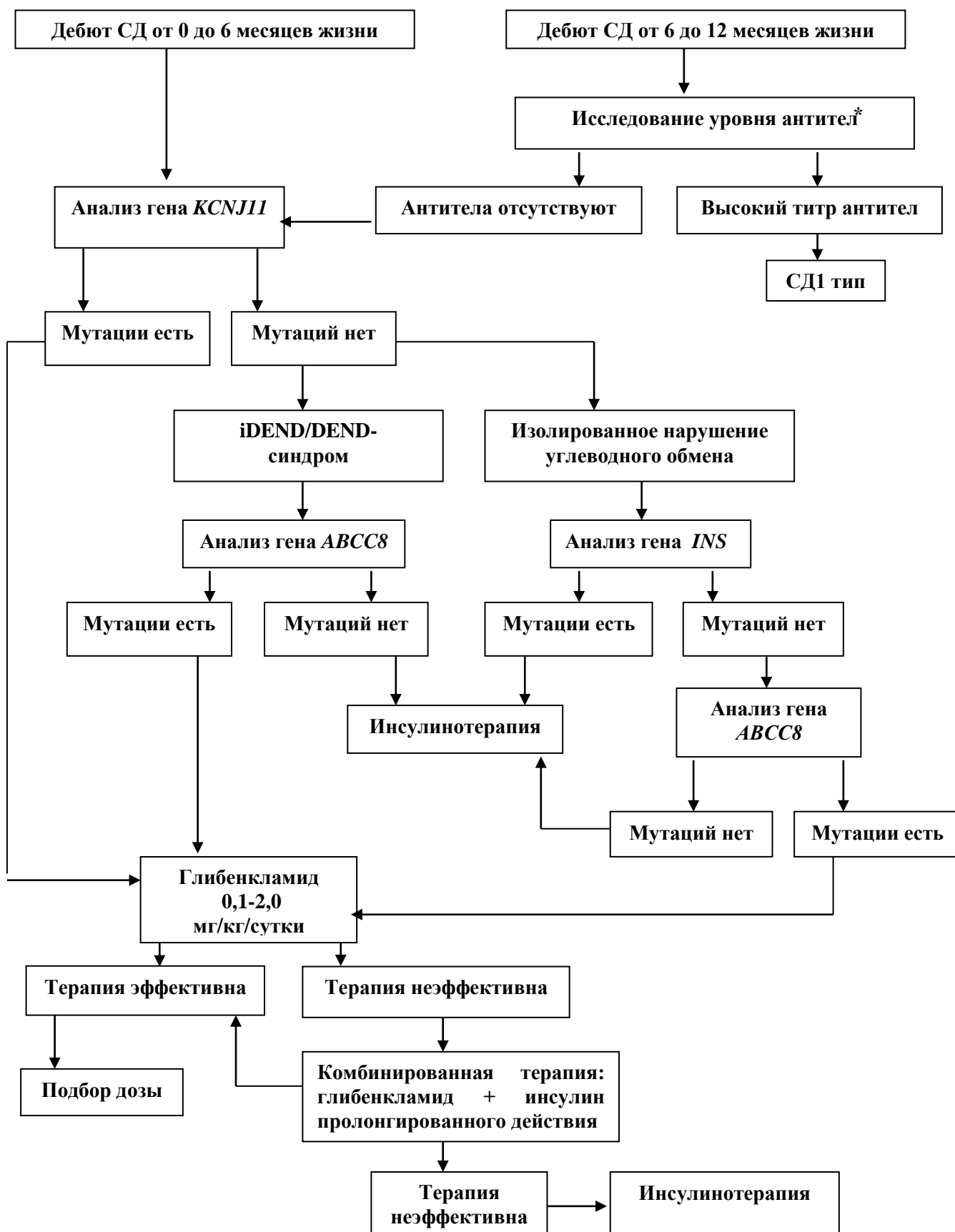
### **ВЫВОДЫ:**

1. Моногенные формы СД в результате мутаций в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* были выявлены у 58,7% пациентов с НСД и у 18% пациентов с дебютом СД от 6 до 12 месяцев жизни.
2. В 56,5% случаев причиной НСД являются мутации в генах АТФ-зависимых К-каналов.
3. По нашим данным 88,8% случаев DEND/iDEND-синдрома были связаны с дефектами гена *KCNJ11*, что может использоваться как диагностический критерий при проведении молекулярно-генетического исследования у пациентов с дебютом СД от 0 до 12 месяцев жизни.
4. У пациентов 1 года жизни без DEND/iDEND-синдрома не существует достоверных клинико-лабораторных критериев, позволяющих без проведения молекулярно-генетического анализа дифференцировать пациентов с мутациями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS*.
5. Эффективность терапии глибенкламидом была доказана у 66,7% пациентов с мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Исследование аутоиммунных маркеров СД1 типа (ICA, GAD, IAA, IA-2) должно проводиться всем детям с дебютом СД от 6 до 12 месяцев жизни для выделения группы пациентов для дальнейшего генетического обследования.
2. Проведение молекулярного исследования генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* необходимо всем пациентам с НСД, а также пациентам с дебютом СД от 6 до 12 месяцев при отсутствии маркеров аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.
3. Пациентам с дебютом СД от 0 до 12 месяцев жизни с изолированным нарушением углеводного обмена в первую очередь должно быть проведено исследование гена *KCNJ11*, во вторую очередь – исследование гена *INS*.
4. Пациентам с DEND/iDEND-синдромом в первую очередь должно быть проведено исследование гена *KCNJ11*, во вторую очередь – исследование гена *ABCC8*.
5. Пациентам с СД в результате мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8* показано назначение терапии производными сульфонилмочевины.
6. При недостаточной эффективности монотерапии производными сульфонилмочевины пациентам с СД в результате мутаций в генах *KCNJ11* или *ABCC8* рекомендовано назначение комбинированной терапии глибенкламидом и инсулином пролонгированного действия. При наличии резистентности к производным сульфонилмочевины показана заместительная инсулинотерапия.

**Протокол ведения пациентов с дебютом СД от 0 до 12 месяцев жизни.**



\*В сомнительных случаях рекомендовано проведение генетического обследования

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, И.Г. Рыбкина, Е.А. Пронина, И.В. Гаряева, Т.Д. Михайлова, В.Л. Фомина, Л.Г. Черных, И.Ю. Черняк, Н.А. Зубкова, И.Э. Волков, О.В. Стотикова, А.Н. Тюльпаков. Особенности клинических проявлений, диагностики и лечения неонатального сахарного диабета, ассоциированного с активирующими мутациями в гене *KCNJ11*. Журнал Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2011. Том 90/№1, стр. 48-55
2. И.И. Дедов, А.Н. Тюльпаков, Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, И.Г. Рыбкина, И.Э. Волков, О.В. Стотикова, Л.Г. Черных. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых калиевых каналов: результаты наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена *ABCC8* в России. Проблемы эндокринологии. 2011. №2. С3-8.
3. Н.А. Зубкова, Ю.В. Тихонович, А.Н. Тюльпаков. Моногенные формы сахарного диабета. Журнал Фарматека. №16 (249) 2012. С 65-71.
4. Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, А.Н. Тюльпаков. Мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS* как причина развития неонатального сахарного диабета. Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии» (тиреодология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия). 23-26 ноября 2009 года. Москва. Сборник тезисов стр. 307.
5. Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, И.Г. Рыбкина, И.Э. Волков, О.В. Стотикова, А.Н. Тюльпаков. Особенности лечения пациентов с неонатальным сахарным диабетом в зависимости от локализации мутации в гене *KCNJ11*. Сборник тезисов 5 Всероссийского Диабетологического Конгресса, 23-26 мая 2010 года. г. Москва, стр. 95.
6. Ю.В. Тихонович, И.Г. Рыбкина, Е.А. Пронина, И.В. Гаряева, Т.Д. Михайлова, Е.Л. Юрцева, А.Н. Тюльпаков. Коррекция сахароснижающей терапии у пациентки 17 лет с перманентным неонатальным сахарным диабетом. Клинический случай. Сборник тезисов 5 Всероссийского Диабетологического Конгресса, 23-26 мая 2010 г., г. Москва, стр. 246.
7. J. Tihanovich, E. Petraikina, I. Garyaeva, E. Pronina, I. Rybkina, T. Mihailova, A. Timofeev, A. Tiulpakov. Case report: permanent neonatal diabetes mellitus due to a novel mutation in the *INS* gene. Abstracts for the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the ISPAD. 27-30 October, 2010, Buenos Aires, Argentina. P/166/FRI/- Pediatric Diabetes 2010. – Volume 11. Supplement 14. P.97-98.
8. Ю.В. Тихонович, Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Волков И.Э., Стотикова О.В., Тюльпаков А.Н. Дефекты генов *KCNJ11* и *ABCC8* как причина развития неонатального сахарного диабета: особенности диагностики и лечения. Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков, Ростов-на-Дону. 16-17 мая 2010 года, стр. 180.
9. Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, В.Л. Фомина, И.Г. Рыбкина, Е.А. Пронина, И.В. Гаряева, Т.Д. Михайлова, А.Н. Тюльпаков. Неонатальный сахарный диабет: от диагностики к лечению. Опыт московского детского городского стационара. Сборник тезисов IX Московской Ассамблеи «Здоровье Столицы», 16-17 декабря 2010 года, г. Москва, стр. 113-115.

10. Tihonovich Y. V., Petryaikina E.E., Ribkina I.G., Stotikova O.V., Zubkova N.A., Tulpakov A.N. The identification of *KCNJ11*, *ABCC8* and *INS* gene mutations in patients with Infancy-onset diabetes mellitus: results of 2-year investigation. Abstracts for 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the ISPAD, 19-22 October 2011. Miami Beach, Florida, USA. P/224/WED. - Pediatric Diabetes, V.12., Sup.15., p. 118.
11. Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петрайкина, И.Г. Рыбкина, Е.А. Пронина, Стотикова О.В., Зубкова Н.А., Волков И.Э., А.Н. Тюльпаков. Дефекты генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* в структуре причин развития сахарного диабета у детей первого года жизни. Сборник материалов 5 Городской Научно-Практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии», Москва, 23-24 ноября 2011 года. С. 45-46.
12. Ю.В. Тихонович, Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Пронина Е.А., Волков И.Э., Стотикова О.В., Н.А. Зубкова, А.Н. Тюльпаков. Дефекты генов *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS* в структуре причин развития СД у детей 1 года жизни. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов 27-31 мая 2012 года. С. 623.
13. Y. Tichonovich, E.E. Petryaikina, I.G. Ribkina, I.V. Garyeva, N.A. Zubkova and A.N. Tulpakov. The treatment experience of adult patient suffering from PNDM due to *KCNJ11* mutation. Pediatric Diabetes 2012: Volume 13, Supplement 17, October 2012: P-54-223, Abstracts for the 38th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 10-13 October 2012, Istanbul, Turkey, p. 126.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

1. СД - сахарный диабет
2. НСД - неонатальный сахарный диабет
3. ПНСД - перманентный неонатальный сахарный диабет
4. ТНСД - транзиторный неонатальный сахарный диабет
5. ЛКА\* - диабетический кетоацидоз легкой степени (рН крови 7,25-7,3)
6. СКА\* - диабетический кетоацидоз средней степени тяжести (рН крови 7,0-7,24)
7. ТКА\* - тяжелый диабетический кетоацидоз (рН крови <7,0)
8. Me - медиана
9. HbA1c - гликированный гемоглобин
10. DEND - синдром (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes) – задержка психомоторного развития, эпилепсия, мышечная гипотония, неонатальный сахарный диабет.
11. iDEND (intermediate DEND) – задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, неонатальный сахарный диабет.
12. ICA – антитела к β-клеткам
13. GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе
14. IAA – антитела к инсулину
15. IA-2 - антитела к тирозинфосфатазе
16. АТФ - аденозинтрифосфорная кислота

\* Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет №3, 2011 год, с.17.

Подписано в печать: 21.02.2013  
Объем: 1,0 п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 100  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
119526, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 39  
(495) 363-78-90; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)