

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1515-18>

Оригинальное исследование

Анамнестические, клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом

Д.О. Иванов¹, Л.В. Дитковская¹, О.И. Марьина¹, Ю.С. Александрович¹, М.Е. Туркунова², Е.Н. Суспицын¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В настоящее время отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом во всем мире, в том числе неуклонно увеличивается число редких, генетически обусловленных форм диабета. Особый интерес представляют моногенные формы, в том числе неонатальный сахарный диабет, представляющий собой редкое гетерогенное заболевание, манифестирующее, как правило, в первые 6 мес. жизни ребенка, характеризующееся тяжелым лабильным течением и высоким риском развития осложнений. В настоящее время известно более 25 генов, мутации в которых вызывают как перманентный, так и транзиторный неонатальный сахарный диабет, а также синдромальные варианты этого заболевания, представляющие особый интерес ввиду их тяжести и полиморфности клинической картины. В связи с этим особую важность представляет своевременная верификация диагноза.

Цель — повысить эффективность диагностики неонатального сахарного диабета на основе анализа анамнестических, клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 14 пациентов с транзиторным и перманентным неонатальным сахарным диабетом.

Результаты. Изолированный неонатальный диабет имели 11 (78,6 %) пациентов, у троих заболевание верифицировано в структуре наследственных синдромов (синдром Уолкотта – Раллисона, IPEX-синдром и синдром Донохью). По данным молекулярно-генетического анализа обнаружено 14 вариантов в генах *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*, три из которых ранее не описаны в литературе.

Выводы. Выявленная у пациентов клиническая гетерогенность определяется преимущественно разнообразием верифицированных вариантов в каузативных генах. Новые варианты в генах *CACNA1D* и *IGF1R*, которые могут быть ассоциированы с развитием диабета, остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет; моногенный диабет; ген *IGF1R*; ген *CACNA1D*; синдром Уолкотта – Раллисона; IPEX-синдром; синдром Донохью.

Как цитировать

Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Александрович Ю.С., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н. Анамнестические, клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические особенности пациентов с неонатальным сахарным диабетом // Педиатр. 2024. Т. 15. № 1. С. 5–18. <https://doi.org/10.17816/PED1515-18>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1515-18>
Research Article

Anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus

Dmitry O. Ivanov¹, Liliya V. Ditkovskaya¹, Olga I. Maryina¹, Yurii S. Alexandrovich¹, Mariia E. Turkunova², Evgeny N. Suspitsin¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Childrens' City Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, there is an increase in the incidence of diabetes mellitus throughout the world, including the steadily increasing number of rare, genetically determined forms of diabetes. Of particular interest are monogenic forms, including neonatal diabetes mellitus, which is a rare heterogeneous disease that manifests, as a rule, in the first 6 months of a child's life, characterized by a severe labile course and a high risk of complications. Neonatal diabetes mellitus is a rare heterogeneous disease that usually manifests itself in the first 6 months of a child's life, characterized by a severe, labile course and a high risk of complications. Currently, more than 25 genes are known, mutations in which cause both permanent and transient neonatal diabetes mellitus, as well as syndromic variants of this disease, which are of particular interest due to their severity and polymorphic clinical picture. In this regard, timely verification of the diagnosis is of particular importance.

AIM: The aim of this study is to increase the efficiency of diagnosis of neonatal diabetes mellitus based on the analysis of anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients.

MATERIALS AND METHODS: 14 patients with transient and permanent neonatal diabetes mellitus were examined.

RESULTS: 11 (78.6%) patients had isolated neonatal diabetes, in three of them the disease was verified in the structure of hereditary syndromes (Wolcott–Rallison syndrome, IPEX syndrome and Donohue syndrome). According to molecular genetic analysis, 14 variants were found in the genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*, three of which were not previously described in the literature.

CONCLUSIONS: The clinical heterogeneity identified in patients is determined primarily by the diversity of verified variants in causative genes. New variants in the *CACNA1D* and *IGF1R* genes that may be associated with the development of NDM, remain poorly understood and require further research.

Keywords: neonatal diabetes mellitus; monogenic diabetes; gene *IGF1R*; gene *CACNA1D*; Wolcott–Rallison syndrome; IPEX syndrome; Donohue syndrome.

To cite this article

Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Alexandrovich YuS, Turkunova ME, Suspitsin EN. Anamnestic, clinical, laboratory and molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(1):5–18. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1515-18>

Received: 18.12.2023

Accepted: 30.01.2024

Published: 29.02.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неонатальный сахарный диабет (НСД) относится к группе редких гетерогенных заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в первые 6 мес. жизни ребенка. В некоторых случаях, при наличии вариантов в каузативном гене, НСД может быть верифицирован в возрасте от 6 до 12 мес. [8, 20, 32]. Частота встречаемости НСД по данным литературы варьирует от 1 : 90 000 до 1 : 500 000 живых новорожденных [13, 20, 25, 28, 32] с более высоким уровнем распространенности в обособленных популяциях, например в странах Ближнего Востока (1 : 21 000–29 000), что обусловлено сохранением инбридинга [24].

В настоящее время выделяют две основные формы НСД: транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) и перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД), а также синдромальные варианты этого заболевания. ТНСД характеризуется наступлением клинико-лабораторной ремиссии после манифестации и высоким риском рецидива в подростковом возрасте. При ПНСД ремиссия заболевания не наступает [2, 5, 20, 24].

НСД относится к моногенным формам сахарного диабета (СД). В настоящее время известно более 25 генов, варианты в которых приводят к его развитию (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA4*, *GATA6*, *PDX1*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GLIS3*, *INS*, *INSR*, *HNF1B*, *IER3IP1*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *NEUROG3*, *RFX6*, *SLC2A2*, *SLC19A2*, *WFS1*, *ZFP5*, *KCNMA1*, *CACNA1D* и др.) [20, 33]. Кроме того, выделяют хромосомные aberrации импринтированного локуса в 6q24 (однородительская дисомия хромосомы 6; дупликация отцовской копии хромосомы 6; гипометилирование ICR копии материнской хромосомы 6q24), обуславливающие развитие ТНСД [5, 20, 32].

Более половины всех случаев НСД обусловлены мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы, которые играют главную роль в глюкозостимулированной секреции инсулина [20].

Глюкоза, поступая в β -клетку с помощью глюкозного транспортера GLUT-2, метаболизируется, что приводит к накоплению АТФ, который ингибирует АТФ-зависимые K^+ -каналы, вызывая их закрытие. Деполаризация клеточной мембраны и увеличение концентрации ионов Ca^{++} внутри клетки индуцирует секрецию инсулина. Активирующие варианты в гене *KCNJ11*, кодирующем субъединицу Kir6.2, и в гене *ABCC8* — рецепторе сульфонилмочевины SUR1, приводят к искажению процессов закрытия АТФ-зависимых K^+ -каналов. K^+ -каналы остаются открытыми, в связи с чем не происходит достаточной стимуляции выхода инсулина в кровоток в ответ на гипергликемию [13, 25, 32].

Гораздо реже при НСД встречаются гетерозиготные инактивирующие варианты в гене *INS*, вызывающие снижение функции проинсулина и преждевременный апоптоз β -клеток поджелудочной железы [20, 32].

Кроме того, причиной НСД могут быть гомозиготные и компаунд-гетерозиготные инактивирующие варианты в гене *GCK*, кодирующем ключевой фермент β -клетки, который играет решающую роль в секреции инсулина. Снижение активности фермента приводит к повышению порога чувствительности β -клеток к глюкозе и снижению секреции инсулина. При синтезе измененной *GCK* нарушаются процессы накопления гликогена в печени, ускоряется глюконеогенез, что приводит к увеличению продукции глюкозы при физиологических концентрациях инсулина и усиливает гипергликемию натощак [1, 4].

Развитие НСД, сопряженного с вариантами в генах *EIF2AK3*, *FOXP3*, *IER3IP1*, *WFS1*, обусловлено гибелью β -клеток [5, 20].

Существуют также формы НСД, обусловленные вариантами в генах семейства *GATA*. Ген *GATA6* экспрессируется в тканях эндо- и мезодермального происхождения, включая кишечник, легкие, сердце и поджелудочную железу, что объясняет формирование дефектов в данных органах и системах. Кроме того, гены *GATA6* и *GATA4* участвуют в регуляции постэмбриональной функции ацинарных клеток, образующих ткань поджелудочной железы. В этих случаях НСД может сочетаться с врожденным гипотиреозом и пороками развития сердечно-сосудистой системы [33].

Выделяют НСД в структуре редких наследственных синдромов, ассоциированных с вариантами в генах: *EIF2AK3* (синдром Уолкотта – Раллисона), *FOXP3* (IPEX-синдром), *SLC2A2* (синдром Фанкони – Бикеля), *SLC19A2* (синдром Роджерса), *KCNJ11* (DEND-синдром), *GLIS3* (NDH-синдром), *KCNMA1* (синдром Liang – Wang), *INSR* (синдром Донохью) и др. [5, 10, 23, 33].

НСД в структуре синдрома Уолкотта – Раллисона может сочетаться с задержкой роста, скелетной эпифизарной дисплазией и тяжелой патологией печени (гепатит, печеночная недостаточность). Реже отмечаются другие компоненты, такие как экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гипотиреоз, рецидивирующие инфекции и задержка развития, а также почечная недостаточность, в том числе острое повреждение почек, существенно ухудшающее прогноз для жизни пациентов [5, 31].

IPEX-синдром (Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome) относится к группе аутоиммунных полигландулярных синдромов и характеризуется триадой — аутоиммунная энтеропатия, полиэндокринопатии, поражение кожи и слизистых оболочек. В структуру синдрома кроме ПНСД входит выраженная задержка развития, первичный иммунодефицит, аутоиммунное поражение щитовидной железы, реже аутоиммунная цитопения, пневмонит, нефрит, гепатит, артрит, миозит, аллопеция и др. [5, 11].

Синдром Донохью (лепречаунизм) — тяжелая форма инсулинорезистентности, возникающая вследствие биаллельных мутаций в гене рецептора инсулина (*INSR*).

Данный синдром характеризуется тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом. Основными клинико-лабораторными признаками синдромов резистентности к инсулину являются *acanthosis nigricans*, значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, избыток андрогенов и, как правило, развитие НСД [3].

Гетерогенность генетических вариантов при НСД, полиморфизм его клинических проявлений, широкий спектр поражения органов и систем при синдромальных формах обуславливает необходимость своевременной верификации диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования (МГИ), позволяющего идентифицировать механизм клеточного повреждения и персонализировать лечение пациента.

В нашем исследовании представлены результаты клинико-лабораторного, инструментального и молекулярно-генетического обследования и лечения 14 пациентов с НСД, ассоциированными с вариантами в генах: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOX3P*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*.

Цель — повысить эффективность диагностики НСД на основе анализа анамнестических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 14 пациентов с НСД, наблюдающихся в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, из них 5 (35,7 %) мальчиков и 9 (64,3 %) девочек. Возраст пациентов на момент исследования составил от 2 мес. до 21 года, что соответствует периоду наблюдения (средний возраст составил 6 лет).

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее анализ анамнестических данных (возраст манифестации, наследственный анамнез), антропометрическое исследование и оценка нутритивного статуса новорожденных (использовали гендерные номограммы Фентона и INTERGROWTH-21), биохимический и гормональный анализ крови (инсулин, с-пептид). Мониторинг гликемии выполняли с использованием систем непрерывного flash-мониторирования.

МГИ было выполнено 12 (85,7 %) пациентам в медико-генетической лаборатории ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, в отделении наследственных эндокринопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России и в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» в рамках программы «Альфа-эндо»; двое пациентов ожидают молекулярно-генетического подтверждения диагноза НСД.

У большинства пациентов МГИ проведено методом массового параллельного секвенирования (NGS) на наличие вариантов из таргетной панели «Сахарный диабет — гиперинсулинизм», включающей 46 генов (*ABCC8*, *AKT2*, *ALMS1*, *ARMC5*, *BLK*, *CACNA1D*, *DIS3L2*, *EIF2AK3*, *FOXA2*, *GATA6*, *GCG*, *GCGR*, *GCK*, *GLIS3*, *GLUD1*, *GPC3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IGF1*, *IGF1R*, *INS*, *INSR*, *KCNJ11*, *KDM6A*, *LIPE*, *MC3R*, *MC4R*, *NEUROD1*, *NSD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PGM1*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PPP1R3A*, *PTF1A*, *RFX6*, *SH2B1*, *SIM1*, *SLC16A1*, *TUB*, *UCP2*, *WFS1*, *ZFP57*), у 2 детей методом прямого секвенирования по Сэнгеру отдельных генов (*GCK*, *KCNJ11*). Кроме того, одному пациенту с синдромом IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) выполнено таргетное секвенирование с использованием генетической панели «Первичный иммунодефицит и наследственные анемии», включающей 368 генов, связанных со стойкими иммунными дисфункциями. МГИ также проведено 5 родителям из трех семей.

Патогенность вариантов оценивали, используя международные рекомендации American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS [6].

Статистическая обработка данных исследования выполнена в программе Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — нижний и верхний квартили соответственно, а также средних, минимальных (min) и максимальных (max) значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с НСД

У 4 (28,6 %) пациентов диагностирован ТНСД, у 8 (57,1 %) — ПНСД, у 2 детей в возрасте 2 и 4 мес. на момент исследования сохраняется потребность в инсулинотерапии. При этом у 3 (21,4 %) пациентов СД выявлен в структуре редких наследственных синдромов. Генеалогические данные пациентов с НСД представлены в табл. 1.

Отягощенную наследственность по первой и второй линии родства имели 3 (21,4 %) пациента (табл. 1). Так, у матери пациента № 4 был диагностирован гестационный СД, у двоюродной сестры СД 1-го типа. У пациента № 5 с гомозиготной мутацией в гене *GCK* моногенная форма СД была верифицирована у отца, матери, бабушки и дяди по линии отца, а также у бабушки по материнской линии. У обоих родителей пациента № 7, с ранее диагностированным СД 1-го типа, выявлен гетерозиготный вариант в каузативном гене *WFS1*, аналогичный обнаруженному у пробанда. Другие родственники пробанда также страдали СД (бабушка по линии матери — СД 2-го типа без ожирения, тетя по линии отца — СД 2-го типа, компенсирован на ПСС, двоюродная сестра по линии отца — СД 1-го типа).

Таблица 1. Генеалогические данные пациентов с неонатальным сахарным диабетом

Table 1. Genealogical data of patients with neonatal diabetes mellitus

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Отягощенная наследственность по сахарному диабету у родственников 1-й линии / Family history of diabetes in first-degree relatives	Отягощенная наследственность по сахарному диабету у родственников 2-й линии / Family history of diabetes in second-degree relatives	Кровнородственный брак / Consanguineous marriage
1	<i>ABCC8</i>	–	+	–
2	<i>KCNJ11</i>	–	–	–
3	<i>KCNJ11</i>	–	–	–
4	<i>ABCC8 + GCK</i>	+	+	–
5	<i>GCK</i>	+	+	+
6	<i>GATA6</i>	–	–	–
7	<i>WFS1</i>	+	+	–
8	<i>EIF2AK3</i>	–	–	+
9	<i>CACNA1D + PAX4</i>	–	+	–
10	<i>FOXP3</i>	–	–	–
11	<i>INSR</i>	–	–	–
12	–	–	–	–
13	<i>IGF1R</i>	–	+	+
14	–	–	+	–

Еще в четырех семьях был выявлен СД только у родственников второй линии. Близкородственный брак зарегистрирован в трех семьях. Аналогичные данные о наследственном характере НСД отражают работы большинства авторов [14, 20].

При анализе анамнестических данных выявлено, что все пациенты имели отягощенный перинатальный анамнез: угроза прерывания беременности — 5 (35,7 %), анемия — 1 (7,1 %), обострение хронического пиелонефрита — 1 (7,1 %), многоводие — 2 (14,3 %). У двух матерей беременность протекала на фоне ранее выявленного СД, еще у одной был диагностирован ГСД. Недоношенными родились 6 (42,9 %) детей. Неблагоприятные антенатальные факторы затрудняли верификацию диагноза, в связи с высокой частотой транзиторных нарушений углеводного обмена в неонатальном периоде.

При оценке антропометрических данных выявлено, что при рождении низкую к сроку гестации массу тела имели 4 пациента, очень низкую — 2, и экстремально низкую — 3. Дефицит веса (ниже 3-го перцентиля) наблюдался у 7 (50 %) новорожденных, 4 из которых родились раньше срока. Задержка внутриутробного роста была зарегистрирована у 3 пациентов, вероятно обусловленное внутриутробным дефицитом инсулина, что отмечают и другие авторы [14, 20].

У 11 (78,6 %) исследуемых, заболевание манифестировало в 1-й месяц жизни, у 3 (21,4 %) было отмечено более позднее начало. Медиана возраста манифестации НСД составила 9 сут жизни [1; 52,5]; min — 1 сут жизни; max — 4 мес. жизни. У 13 из 14 детей отмечался высокий

уровень гликемии, средний уровень глюкозы составил $31,4 \pm 8,1$ ммоль/л. Низкие показатели инсулина и/или с-пептида были зарегистрированы у 6 (42,9 %) пациентов. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 2.

Неонатальный сахарный диабет

У 12 (85,7 %) детей отмечалось тяжелое, лабильное течение СД в дебюте заболевания, кроме того, 11 (78,6 %) пациентам потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжелые метаболические нарушения были основной причиной, обусловившей необходимость лечения пациентов в ОРИТ. У большинства детей имелись полиорганные повреждения, характеризующиеся вовлечением в патологический процесс дыхательной и центральной нервной систем. Одна пациентка с НСД длительно находилась в ОРИТ после оперативного лечения врожденного порока сердца.

Развитие классического диабетического кетоацидоза наблюдалось лишь в одном случае у пациента с ПНСД, обусловленном вариантом в гене *KCNJ11*, хотя периодическое появление кетонов в моче было отмечено у 4 детей в дебюте заболевания и позже, при этом показатели кислотно-основного состояния у них оставались в норме.

Большинство исследователей также отмечают, что развитие диабетического кетоацидоза у детей с НСД не характерно ввиду наличия антикетогенного эффекта, обусловленного чрезмерной гипергликемией и тяжелой дегидратацией, а также особенностями обменных процессов у новорожденных [5]. Диабетический кетоацидоз

Таблица 2. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с неонатальным сахарным диабетом
Table 2. Basic clinical and laboratory parameters of patients with neonatal diabetes mellitus

Показатель	№ пациента / Patient No.													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Возраст / Age	21 год / years	5 лет / years	12 лет / years	2 год / years	10 лет / years	9 лет / years	9 лет / years	6 лет / years	3 год / years	1 год / year	1 год / years	5 лет / years	2 мес. / months	14 мес. / months
Пол / Sex	Ж / F	М	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	Ж / F	М	М	Ж / F	М	Ж / F	Ж / F
Ген / Gene	ABCC8	KCNJ11	KCNJ11	ABCC8 + GSK756G>C	GSK	GATA6	WFS1	EIF2AK3	SACNA1D + PAX4	FOXР3	INSR	—	IGF1R	—
Вариант в гене / Variant in a gene	c.4139G>A p.Arg1379His	c.133_135del p.Ala45del	c.988T>C p.Tyr330His	p.Lys252Asn + c.483+26C>A	c.1039C>T p.Gln347	c.1477C>T p.Arg493*	c.2327A>T p.Glu776Val	c.1912C>T p.Arg638*	c.1189G>A p.Val377Ile + c.467A>G p.His156Arg	c.1190G>T p.Arg397Leu	c.6839A p.Cys280Pyr	—	c.390AA>T p.Ser1302Cys	—
Форма НСД / Form of NDM	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM	ТНСД / TNDM	ПНСД (синдром Уолкотта – Раллисона) / PNDM (Walcott-Rallison syndrome)	ТНСД / TNDM	ПНСД (ПРЕХ-синдром) / PNDM (PREX syndrome)	ПНСД (синдром Донохью) / PNDM (Donohue syndrome)	ТНСД / TNDM	ПНСД / PNDM	ПНСД / PNDM
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	38	—	39	29	37	36	24	38	36	38	40	25	41	36
Масса при рождении, г / Weight at birth, g	3000	—	2400	990	1800	1440	550	3100	1860	2840	1760	830	3610	1420
Длина при рождении, см / Length at birth, cm	51	—	50	38	43	44	28	49	45	51	45	31	53	38
Врожденные пороки и аномалии развития / Congenital defects and developmental anomalies	Да / Yes	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes
Возраст манифестации / Age of manifestation	3 мес. / 3 months	4 мес. / 4 months	2 мес. / 2 months	1 сут. / 1 day	1 сут. / 1 day	2 сут. / 2 days	5 сут. / 5 days	3 мес. / 3 months	13 сут. / 13 days	1 сут. / 1 day	1 мес. / 1 month	1 сут. / 1 day	1 мес. / 1 month	1 сут. / 1 day
Максимальный показатель глюкозы, ммоль/л / Max indicator of glucose, mmol/l	29,0	26,3	27,0	31,0	35,7	27,0	37,5	30,0	52,0	35,0	30,0	15,4	35,5	27,9
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, µU/ml (N 1,9–10,0)	—	—	2,0	3,5	—	6,08	1,55	—	—	—	>302,0	—	—	0,12
C-пептид, нг/мл / C-peptide ng/ml (N 0,5–3,2)	0,8	0,1	0,2	2,6	1,2	2,18–4,64	0,3	0,2	0,6–3,53	0,1–3,53	>16,0	—	0,90–0,85	1,90

Примечание. ТНСД — транзиторный неонатальный сахарный диабет; ПНСД — перманентный неонатальный сахарный диабет.
 Note. TNDM — transient neonatal diabetes mellitus; PNDM — permanent neonatal diabetes mellitus.

необходимо дифференцировать с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием с отсутствием кетоза и ацидоза [19].

В литературе описаны случаи НСД с развитием кетоацидоза, в том числе тяжелой степени. Например, у пациента из Индии с гомозиготным вариантом в гене *EIF2AK3* и верифицированным синдромом Уолкотта – Раллисона дебют НСД осложнился диабетическим кетоацидозом [30].

Это требует более детального изучения патогенетических механизмов и влияния антикетогенного эффекта на развитие кетоацидоза в данной возрастной популяции.

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с НСД

По результатам МГИ, проведенного 12 (85,7 %) пациентам, выявлено 14 различных вариантов в каузативных генах: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *GATA6*, *WFS1*, *CACNA1D*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *PAX4*, *INSR*, *IGF1R*. У 2 исследуемых были обнаружены парные варианты в двух различных генах, входящих в таргетную панель «Сахарный диабет – гиперинсулинизм». У 3 детей (пациенты № 8, 10, 11) с вариантами в генах *EIF2AK3*, *FOXP3*, *INSR* верифицированы синдромальные формы НСД. Еще 2 пациента (№ 12, 14) ожидают молекулярно-генетического подтверждения.

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с НСД представлена в табл. 3.

Активирующие варианты в генах, кодирующих АТФ-зависимые K^+ -каналы (*KCNJ11* и *ABCC8*), были выявлены у 4 пациентов.

Мутации в гене *KCNJ11* обнаружены у 2 детей (пациенты № 2, 3) с перманентными формами НСД, одна делеция и одна миссенс-мутация, идентифицированная как вероятно патогенная. Еще у 2 пробандов с транзиторной формой НСД найдены миссенс-мутации в гене *ABCC8*. У ребенка с НСД, обусловленным патогенной мутацией в каузативном гене (пациент № 1), после длительной клинико-лабораторной ремиссии возник рецидив СД в возрасте 12 лет, у другого (пациент № 4), с ранее неописанной миссенс-мутацией неопределенной клинической значимости и вариантом в гене *GCK* имеет место клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

Многообразие фенотипов, в том числе возникновение не только ПНСД, но и транзиторных форм, вероятно обусловлено различной степенью экспрессии генов. На высокий риск рецидива при НСД после длительной клинико-лабораторной ремиссии указывают большинство авторов, что мы и наблюдали у нашей пациентки [5, 9].

Особый интерес представляет семейный случай СД, ассоциированного с вариантом в гене *GCK*. У пробанда (пациент № 5) обнаружена гомозиготная инактивирующая мутация p.Q347X (с.1039C>T), обусловившая развитие ПНСД. Аналогичный гетерозиготный вариант в каузативном гене был выявлен у матери и отца пробанда, а также бабушки по линии матери, что указывает

на аутосомно-доминантный тип наследования заболевания в данной семье. Мать и отец девочки состоят в близкородственном браке. У всех членов семьи с подтвержденной мутацией был диагностирован СД в более старшем возрасте (17 лет, 32 года и 26 лет соответственно). Мать и бабушка пробанда получают инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, в то время как у отца и его родственников СД компенсирован на фоне соблюдения диеты.

Сведения о гетерозиготных мутациях в гене *GCK*, приводящих к развитию СД типа MODY2, достаточно широко представлены в литературе. По данным крупных когортных исследований, проведенных в разных странах, СД типа MODY2 встречается с частотой 32–77,5 % случаев и занимает 1–2-е место среди моногенных форм СД [7, 26].

Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные инактивирующие мутации в гене *GCK* достаточно редки, тем не менее в литературе описаны подобные случаи НСД, ассоциированного с вариантами в данном гене. Например, представлены сведения о 7 случаях ПНСД, обусловленных вариантами с.292C>T и с.781G>A в гене *GCK* у детей из Омана. При этом вариант с.292C>T был выявлен у 5 родственных пробандов [12].

Редкий гетерозиготный патогенный вариант с.1477C>T (р. Arg493*) в гене *GATA6*, приводящий к образованию стоп-кодона, был обнаружен у пациента № 6 с ПНСД, врожденным пороком сердца (стеноз аорты в области истмуса, открытый артериальный проток, открытое овальное окно), паховой грыжей и врожденным гипотиреозом. МГИ, проведенное родителям пробанда, аналогичных вариантов в гене *GATA6* не выявило, что указывает на возникновение мутации *de novo*. Из анамнеза известно, что девочка родилась недоношенной, с низкой массой тела к сроку гестации и задержкой внутриутробного роста. Дефицит массы тела и низкорослость, в том числе при рождении, у пациентов с вариантами в гене *GATA6* отмечают и другие исследователи [21, 33]. Кроме НСД у ребенка была выявлена экзокринная недостаточность. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости выявлены признаки аплазии желчного пузыря и гипоплазии поджелудочной железы. В настоящее время ребенок получает инсулинотерапию методом помпы и терапию ферментами.

Известно, что кроме СД мутации в генах семейства *GATA* ассоциированы с формированием врожденных пороков сердца, поджелудочной железы, аномалиями развития гепатобилиарной системы, а также другой патологией, в том числе эндокринной (низкорослость, гипотиреоз). НСД и агенезия поджелудочной железы у пациентов с мутацией *de novo* наблюдается чаще, чем у пациентов с вариантами, унаследованными от родителей [33]. В целом, по данным литературы, экстрапанкреатические проявления у пациентов с вариантами в гене *GATA6* встречаются примерно в 3 % случаев НСД и более чем в 50 % случаев при аплазии поджелудочной железы [17].

Таблица 3. Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с неонатальным сахарным диабетом**Table 3.** Molecular genetic characteristics of patients with neonatal diabetes mellitus

№ пациента / Patient No	Ген / Gene	Нуклеотид (положение в кДНК) / Nucleotide	Замена аминокислоты / Amino acid replacement	Генотип / Genotype	Тип варианта / Type of variant	Описание в литературе «+»/»-» / Description in the literature «+»/»-»	Частота аллеля (по gnomAD*) / Allele frequency (by gnomAD*)	Клиническая значимость вариантов по ACMG / Clinical significance of ACMG variants
1	<i>ABCC8</i>	c.4136G>A	p.Arg1379His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00001	Патогенный / Pathogenic
2	<i>KCNJ11</i>	c.133_135del	p.Ala45del	Гетерозигота / Heterozygote	Делеция, без сдвига рамки / Deletion, no frameshift	-	-	-
3	<i>KCNJ11</i>	c.988T>C	p.Tyr330His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	-	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
4	<i>GCK</i> + <i>ABCC8</i>	c.483+26C>A c.756G>C	p.Lys252Asn	Гетерозигота / Heterozygote Гетерозигота / Heterozygote	Интрон / Intron Миссенс / Missense	+ -	0,00048 -	Вероятно доброкачественный / Likely benign Неопределенная значимость / Uncertain significance
5	<i>GCK</i>	c.1039C>T	p.Gln347	Гомозигота / Homozygous	Нонсенс / Nonsense	+	0,00019	Патогенный / Pathogenic
6	<i>GATA6</i>	c.1477C>T	p.Arg493*	Гетерозигота / Heterozygote	Нонсенс / Nonsense	+	-	Патогенный / Pathogenic
7	<i>WFS1</i>	c.2327A>T	p.Glu776Val	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	-	Доброкачественный / Benign
8	<i>EIF2AK3</i>	c.1912C>T	p.Arg638*	Гомозигота / Homozygous	Нонсенс / Nonsense	+	-	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
9	<i>CACNA1D</i> + <i>PAX4</i>	c.1189G>A c.467A>G	p.Val397Ile .His156Arg	Гетерозигота / Heterozygote Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense Миссенс / Missense	+ +	0,00003 -	Неопределенная значимость / Uncertain significance Неопределенная значимость / Uncertain significance
10	<i>FOXP3</i>	c.1190G>T	p.Arg397Leu	Гемизигота / Hemizygote	Миссенс / Missense	+	-	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
11	<i>INSR</i>	c.G839A	p.Cys280Tyr	Гомозигота / Homozygous	Миссенс / Missense	+	-	Вероятно патогенный / Likely pathogenic
13	<i>IGF1R</i>	c.3904A>T	p.Ser1302Cys	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	-	-	Неопределенная значимость / Uncertain significance

Гетерозиготная миссенс-мутация с.2327A>T p.Glu776Val в гене *WFS1* была найдена у пациента № 7 с ПНСД. Учитывая отягощенную наследственность, МГИ было проведено другим членам семьи. У матери пробанда выявлен аналогичный вариант в гене *WFS1*, у других членов семьи данное повреждение не обнаружено. Других симптомов, характерных для синдрома Вольфрама, на момент исследования у пациентки выявлено не было, однако принимая во внимание этапность в манифестации компонентов данного синдрома ребенок требует тщательного динамического наблюдения.

Рядом авторов также описан изолированный СД у членов нескольких семей с вариантами в *WFS1*. Например, при обследовании 408 пациентов с СД, манифестировавшим в детском возрасте и потребовавшим инсулинотерапии, варианты *WFS1* были выявлены у 22 пробандов (4,2 %), чаще у пациентов от близкородственных браков [34]. Между тем мутация в гене *WFS1* была ранее описана у пациентов с классическим синдромом Вольфрама [16].

Варианты в гене *WFS1* могут приводить к различным фенотипам, от изолированных форм с одним компонентом до синдрома Вольфрама, являющегося тяжелым прогрессирующим заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и включающим в себя СД, несахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость, тяжелые дегенеративные нарушения, приводящие к дыхательной недостаточности центрального генеза на фоне атрофии ствола головного мозга, и почечной недостаточности [16].

Биаллельный (гомозиготный) вариант с.1912C>T (p.Arg638*) в гене *EIFAK3*, послуживший причиной развития ПНСД в структуре редкого генетического заболевания — синдрома Уолкотта – Раллисона, — выявлен у пациента № 8. Отцу и матери, состоящим в близкородственном браке, также проведено МГИ, по результатам которого у обоих родителей выявлен аналогичный вариант в гене *EIFAK3* в гетерозиготном состоянии. В данном случае замена p.Arg638* в кодирующей части гена привела к образованию стоп-кодона в 638-м положении. Девочка родилась в срок, с нормальной массой и длиной тела (3100/49), диспропорциональным телосложением (умеренное укорочение верхних и нижних конечностей). СД манифестировал остро, на фоне ОРВИ в возрасте 3 мес. Типичные для синдрома Уолкотта – Раллисона признаки проявились после 2 лет (скелетная дисплазия, низкорослость, SDS роста (-3,1); задержка психоречевого развития; хронический гепатит с выраженной гиперферментемией (АЛТ 4164,4 мЕд/л, ЛДГ 2275 Ед/л); лабильное течение сахарного диабета с тяжелыми гипогликемиями.

В доступной нам литературе описаны единичные случаи заболевания, отличающиеся наличием тех или иных компонентов и возрастом их проявления. Наряду с СД часто описывают развитие хронического гепатита, в том числе с острой печеночной недостаточностью, почечную недостаточность, экзокринную дисфункцию поджелудочной

железы, анемию, нейтропению. Встречается также низкорослость, грубая задержка психомоторного развития, мозжечковая атаксия. Именно биаллельные варианты в гене *EIF2AK3* служат причиной этого редкого аутосомно-рецессивного синдрома [31].

Редкое сочетание двух миссенс-вариантов с неопределенной значимостью с. 467A>G p.His156Arg в гене *PAX4* и с.1189G>A p.Val397Ile в гене *CACNA1D* найдено у пациента с ПНСД и врожденной нейро-сенсорной тугоухостью.

Мальчик (пациент № 9) родился недоношенным (36 нед.), с весом малым к сроку гестации. НСД манифестировал на 13-е сутки жизни, протекал лабильно, отмечалась длительная потребность во внутривенном введении инсулина. В дальнейшем переведен на подкожное введение инсулина методом помпы. В настоящее время потребность в инсулине у ребенка наблюдается при интеркуррентных заболеваниях или нарушении диеты.

С начала 2000-х годов активно публикуются работы, посвященные изучению функции генов *PAX4* и *CACNA1D*, в том числе их связи с развитием нарушений углеводного обмена. Так, в 2007 г. впервые были опубликованы результаты исследования, посвященные ассоциации патогенных вариантов в гене *PAX4* с развитием СД типа MODY, названным в последствии MODY [27]. В литературе описаны отдельные случаи MODY9 у детей и молодых людей. Самый юный пациент, информация о котором представлена в работе авторов из Китая — 19-месячный мальчик с гетерозиготной миссенс-мутацией с.487>T в 7-м экзоне гена *PAX4*, послужившей причиной развития MODY9 [35]. Роль гена *CACNA1D* в отношении развития нарушений углеводного обмена пока до конца не ясна. Известно, что этот ген кодирует кальциевые каналы L-типа, необходимые для функционирования β-клеток поджелудочной железы. Активно изучается связь вариантов в гене *CACNA1D* с развитием сахарного диабета 2-го типа. Есть целый ряд публикаций о связи мутаций в гене *CACNA1D* с развитием врожденного гиперинсулинизма, дегенеративных заболеваний нервной системы, эпилепсии, расстройств аутистического спектра, нарушений слуха [29].

Случаев НСД, ассоциированных с вариантами с. 467A>G p.His156Arg в гене *PAX4* и/или с.1189G>A p.Val397Ile в гене *CACNA1D*, в доступной авторам литературе не найдено.

Гемизиготный миссенс вариант с.1190G>T (p.Arg397Leu) в гене *FOXP3*, локализованный в ДНК-связывающем C-терминальном forkhead-домене, найден у пациента № 10 и расценен основными предсказательными программами как патогенный. У матери пробанда выявлена аналогичная мутация в каузативном гене.

У ребенка с первых суток жизни выявлено повышение сахара крови с нарастанием в динамике до 33,6 ммоль/л, по данным кислотно-основного состояния отмечались признаки метаболического ацидоза. Повышение уровня гликемии сопровождалось глюкозурией (сахар в моче до 2000 мг/дл) и умеренной кетонурией

(кетоны в моче 1,5 ммоль/л). Диагностирован НСД. При дальнейшем обследовании выявлены: аутоиммунная энтеропатия с тяжелым течением, аутоиммунный тиреоидит, специфическое поражение кожи, анемия, эозинофилия, врожденный первичный иммунодефицит. Аутоиммунная природа СД и аутоиммунного тиреоидита подтверждена результатами иммунологического исследования (антитела к ТПО 243,9 Мед/мл, N 0–30; антитела к ICA в положительном титре, антитела к GAD1,29 Ед/мл, N 0,0–1,0).

В связи с наличием у ребенка, страдающего НСД, аутоиммунного тиреоидита, тяжелой энтеропатии, признаков первичного иммунодефицита, выраженной эозинофилии был заподозрен IPEX-синдром и проведено МГИ, по результатам которого диагноз был подтвержден [11].

В настоящее время описано более 70 патогенных мутаций гена *FOXP3*, который является транскрипционным фактором, влияющим на деятельность регуляторных Т-клеток, отвечающих за поддержание аутоотолерантности, и приводит к развитию множественных аутоиммунных заболеваний и тяжелого первичного иммунодефицита, который может привести к тяжелым септическим осложнениям и летальному исходу, что мы и наблюдали у нашего пациента [5, 15, 22].

Патогенный гомозиготный вариант гена *INSR* с.G839A: p.c280y (HGMD:CH010893), описанный ранее при инсулинорезистентности типа А, локализованный в 3-м экзоне β -субъединицы инсулинового рецептора, был обнаружен у пациентки № 11 с синдромом Донохью [3].

С рождения у ребенка были выявлены множественные микроаномалии развития (макроцефалия, диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей, мышечная гипотрофия, *acanthosis nigricans*, гипертрихоз — оволосение лобковой области и подмышечных впадин, телархе, макрогениализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа, постоянное вправляемое выпадение участка прямой кишки), также обращали на себя внимание выраженные признаки лицевого дисморфизма — «лицо эльфа» (высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен). Кроме того, у девочки был диагностирован врожденный порок сердца (стеноз клапана легочной артерии), визуализированы мультифолликулярные яичники по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

С первого месяца жизни у пациентки отмечена гипергликемия, потребовавшая назначения инсулинотерапии. По данным гормонального исследования крови позже были выявлены запредельно высокие уровни инсулина и с-пептида (инсулин более 302,0 мкМЕ/мл, N 2,0–25,0; с-пептид выше 16,0 нг/мл, N 0,5–3,2). При мониторинговании гликемии была отмечена выраженная вариабельность с тенденцией к гипогликемиям (глюкоза крови 1,7–22,0 ммоль/л). В дальнейшем ребенок был переведен на терапию препаратом бигуанидов, на фоне которой была достигнута стабилизация гликемии в пределах целевого диапазона.

По данным литературы, биаллельные варианты в α - и/или β -субъединицах в гене *INSR* характеризуются тяжелым полиморбидным течением и неблагоприятным прогнозом, что также подтверждают результаты нашего исследования [3, 10].

Еще один редкий, ранее не описанный гетерозиготный вариант (HG38, chr15:98957242A>T, c.3904A>T) p.(Ser1302Cys) (NM_000875.5) в гене *IGF1R* был обнаружен у пациента № 13 с НСД и врожденным гипотиреозом. Данный вариант расценивается основными генетическими предсказательными базами как имеющий неопределенную клиническую значимость.

В настоящее время представлена информация о связи мутаций в гене *IGF1R* с внутриутробной, постнатальной задержкой роста и развитием онкологических заболеваний. Публикации о нарушении углеводного обмена, связанного с вариантами в гене *IGF1R*, представлены в виде единичных клинических наблюдений [18]. Сведений о развитии НСД, ассоциированного с мутациями в данном гене, в доступной нам литературе не найдено.

ВЫВОДЫ

1. Большинство пациентов в представленном исследовании имеют изолированный НСД (78,6 %), у 3 детей заболевание верифицировано в структуре наследственных синдромов.

2. Клиническая гетерогенность НСД определяется целым рядом факторов, среди которых решающим является генетический, обуславливающий разнообразие фенотипов. По результатам МГИ выявлено 14 различных вариантов в каузативных генах.

3. Выявленные у пациентов новые варианты в генах *CACNA1D* и *IGF1R*, которые могут быть ассоциированы с развитием НСД, остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

4. Ранняя верификация формы НСД с помощью молекулярно-генетического анализа позволяет определить патогенетические механизмы заболевания, индуцирующие нарушение углеводного обмена, разработать персонализированный план лечения, прогнозировать течение заболевания и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам и специалистам, проводившим молекулярно-генетическое исследование в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва) и ФГБНУ «НИИ АГАР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург), пациентам и их родственникам.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в том числе в рамках программы «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и фонда «КАФ».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final

approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Acknowledgement. The authors are grateful to all responsible employees and specialists who conducted molecular genetic study at the National Research Center for Endocrinology (Moscow) and D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), patients and their relatives.

Funding source. Molecular genetic research was carried out, among other things, within the framework of the Alfa-Endo program with the financial support of Alfa Group and the KAF Foundation.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой, Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.
2. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
3. Иванов Д.О., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., и др. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене *INSR*. Описание клинического случая // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 109–119. EDN: KENQED doi: 10.17816/PED135109-119
4. Кузнецова А.И., Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Ким А.В. Особенности состояния здоровья новорожденных от женщин с компенсированным гестационным сахарным диабетом // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 4. С. 24–32. EDN: PHERVW
5. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // Сахарный диабет. 2009. Т. 12, № 3. С. 10–15. EDN: PFAGHB doi: 10.14341/2072-0351-5445
6. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) // Медицинская генетика. 2017. Т. 16, № 7. С. 4–17. EDN: ZJTGDR
7. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (*GCK-MODY*): анализ данных 144 пациентов // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 145–154. EDN: VRYALM doi: 10.14341/DM12819
8. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты // University therapeutic journal. 2020. Т. 2, № 3. С. 42–48. EDN: SBZZOL
9. Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., и др. Тяжелый диабетический кетоацидоз у пациентки с рецидивом неонатального сахарного диабета // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 3. С. 293–304. EDN: WWWXON doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296
10. Тихонович Ю.В., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 42–45. EDN: VZDJJH doi: 10.14341/probl201662242-45
11. Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н., и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 99–104. EDN: YPSABV doi: 10.17816/PED8299-104
12. Al Senani A., Hamza N., Al Azkawi H., et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients // J Pediatr Endocrinol Metab. 2018. Vol. 31, N. 2. P. 195–204. doi: 10.1515/jpem-2017-0284
13. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal diabetes and the KATP channel: from mutation to therapy // Trends Endocrinol Metab. 2017. Vol. 28, N. 5. P. 377–387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003
14. Dahl A., Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes // Diabetes Metab Syndr Obes. 2020. Vol. 13. P. 355–364. doi: 10.2147/DMSO.S198932
15. De Benedetti F., Insalaco A., Diamanti A., et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-Linked syndrome // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006. N. 4. P. 653–659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014
16. Du D., Tuhuti A., Ma Y., et al. Wolfram syndrome type 1: a case series // Orphanet J Rare Dis. 2023. Vol. 18, N. 1. P. 359. doi: 10.1186/s13023-023-02938-5
17. Ellard S., De Franco E.D. Next-generation sequencing for the diagnosis of monogenic diabetes and discovery of novel aetiologies. В кн.: Front Diabetes. Genetics Diabetes: Type 2 Diabetes and Related Traits. Basel: Karger. 2014. Vol. 23. P. 71–86.
18. Fang P., Cho Y.H., Derr M.A., et al. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97, N. 2. P. E243–E247. doi: 10.1210/jc.2011-2142
19. Glaser N., Fritsch M., Priyambada L., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state // Pediatr Diabetes. 2022. Vol. 23, N. 7. P. 835–856. doi: 10.1111/pedi.13406

20. Greeley S.A.W., Polak M., Njølstad P.R., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents // *Pediatr Diabetes*. 2022. Vol. 23, N. 8. P. 1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426

21. Hammoud B., Greeley S.A.W. Growth and development in monogenic forms of neonatal diabetes // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022. Vol. 29, N. 1. P. 65–77. doi: 10.1097/MED.0000000000000699

22. Kirchner A., Sanchez I.M., Zalan A., et al. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing // *Pediatr Dermatol*. 2022. Vol. 39, N. 3. P. 483–485. doi: 10.1111/pde.14936

23. Mameli C., Cazzola R., Spaccini L., et al. Neonatal diabetes in patients affected by Liang–Wang Syndrome carrying KCNMA1 variant p. (Gly375Arg) suggest a potential role of Ca²⁺ and voltage-activated K⁺ channel activity in human insulin secretion // *Curr Issues Mol Biol*. 2021. Vol. 43, N. 2. P. 1036–1042. doi: 10.3390/cimb43020073

24. Mouler M., Lebenthal Y., de Vries L., et al. Clinical characteristics, growth patterns, and long-term diabetes complications of 24 patients with neonatal diabetes mellitus: A single center experience // *Pediatr Diabetes*. 2022. Vol. 23, N. 1. P. 45–54. doi: 10.1111/pedi.13295

25. Nicolaidis NC., Kanaka-Gantenbein C., Papadopoulou-Markotou N., et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020. Vol. 57, N. 8. P. 522–531. doi: 10.1080/10408363.2020.1752141

26. Nkonge K.M., Nkonge D.K., Nkonge T.N. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY) // *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020. Vol. 6, N. 1. P. 20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5

27. Plengvidhya N., Kooptiwut S., Songtawee N., et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young //

J Clin Endocrinol Metab. 2007. Vol. 92, N. 7. P. 2821–2826. doi: 10.1210/jc.2006-1927

28. Rabbone I., Barbetti F., Gentilella R., et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature // *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. Vol. 129. P. 126–135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007

29. Reinbothe T.M., Alkayyali S., Ahlqvist E., et al. The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in *CACNA1D* associate with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56, N. 2. P. 340–349. doi: 10.1007/s00125-012-2758-z

30. Sreeramani P.G.A., Ambula S.R.V. Ketoacidosis in neonatal diabetes mellitus, part of wolcott-rallison syndrome // *Am J Case Rep*. 2017. Vol. 18. P. 719–722. doi: 10.12659/ajcr.902804

31. Rubio-Cabezas O., Patch A.M., Minton J.A., et al. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94, N. 11. P. 4162–4170. doi: 10.1210/jc.2009-1137

32. Xu A., Lin Y., Sheng H., et al. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in a cohort of Chinese children // *Pediatr Diabetes*. 2020. Vol. 21, N. 3. P. 431–440. doi: 10.1111/pedi.12985

33. Yue X., Luo Y., Wang J., Huang D. Monogenic diabetes with GATA6 mutations: characterization of a novel family and a comprehensive analysis of the GATA6 clinical and genetics traits // *Mol Biotechnol*. 2024. Vol. 66, N. 3. P. 467–474. doi: 10.1007/s12033-023-00761-8

34. Zalloua P.A., Azar S.T., Delépine M., et al. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon // *Hum Mol Genet*. 2008. Vol. 17, N. 24. P. 4012–4021. doi: 10.1093/hmg/ddn304

35. Zhang D., Chen C., Yang W., et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, N. 51. P. e32461. doi: 10.1097/MD.00000000000032461

REFERENCES

1. Peterkova VA, editor. *Diabetes mellitus in children and adolescents: ISPAD consensus on clinical practice: 2014*. Translated from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 656 p. (In Russ.)

2. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of Perinatology*. Ed. by Ivanov DO. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)

3. Ivanov DO, Taits AN, Ditkovskaya LV, et al. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the *INSR* gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):109–119. EDN: KEHQED doi: 10.17816/PED135109-119 (In Russ.)

4. Kuznetsova AI, Boboshko IE, Zhdanova LA, Kim AV. Features of the health status of newborns from women with compensated gestational diabetes mellitus. *Medicine and Health Care Organization*. 2021;6(4):24–32. EDN: PHERVV

5. Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2009;12(3):10–15. EDN: PFAGHB doi: 10.14341/2072-0351-5445

6. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medical Genetics*. 2017;16(7):4–17. EDN: ZJTGDR

7. Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glu-

cokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):145–154. EDN: VRYALM doi: 10.14341/DM12819

8. Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(3):42–48. EDN: SBZZOL

9. Tikhonovich YuV, Petryaikina EE, Rybkina IG, et al. Severe diabetic ketoacidosis in a patient with a relapse of neonatal diabetes mellitus. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(3):293–304. EDN: WWWXON doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296

10. Tikhonovich YuV, Malievsky OA, Tyulpakov AN. Description of the first genetically confirming case with Donahue’s syndrome in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):42–45. EDN: VZDJJH doi: 10.14341/probl201662242-45

11. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsin EN, et al. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2):99–104. EDN: YPSABV doi: 10.17816/PED8299-104

12. Al Senani A, Hamza N, Al Azkawi H, et al. Genetic mutations associated with neonatal diabetes mellitus in Omani patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(2):195–204. doi: 10.1515/jpem-2017-0284

13. Ashcroft FM, Puljung MC, Vedovato N. Neonatal diabetes and the KATP channel: from mutation to therapy. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(5):377–387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003

14. Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:355–364. doi: 10.2147/DMSO.S198932
15. De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A, et al. Mechanistic associations of a mild phenotype of immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-Linked syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;(4):653–659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014
16. Du D, Tuhuti A, Ma Y, et al. Wolfram syndrome type 1: a case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):359. doi: 10.1186/s13023-023-02938-5
17. Ellard S, De Franco ED. Next-generation sequencing for the diagnosis of monogenic diabetes and discovery of novel aetiologies. In: *Front diabetes. Genetics diabetes: type 2 diabetes and related traits.* Basel: Karger. 2014;23:71–86.
18. Fang P, Cho YH, Derr MA, et al. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E243–E247. doi: 10.1210/jc.2011-2142
19. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835–856. doi: 10.1111/pedi.13406
20. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1188–1211. doi: 10.1111/pedi.13426
21. Hammoud B, Greeley SAW. Growth and development in monogenic forms of neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(1):65–77. doi: 10.1097/MED.0000000000000699
22. Kirchner A, Sanchez IM, Zalan A, et al. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(3):483–485. doi: 10.1111/pde.14936
23. Mameli C, Cazzola R, Spaccini L, et al. Neonatal diabetes in patients affected by Liang–Wang syndrome carrying KCNMA1 Variant p. (Gly375Arg) suggest a potential role of Ca²⁺ and voltage-activated K⁺ channel activity in human insulin secretion. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;43(2):1036–1042. doi: 10.3390/cimb43020073
24. Moular M, Lebenthal Y, de Vries L, et al. Clinical characteristics, growth patterns, and long-term diabetes complications of 24 patients with neonatal diabetes mellitus: A single center experience. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(1):45–54. doi: 10.1111/pedi.13295
25. Nicolaidis NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Markeitou N, et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(8):522–531. doi: 10.1080/10408363.2020.1752141
26. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1):20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5
27. Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2006-1927
28. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:126–135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007
29. Reinbothe TM, Alkayyali S, Ahlqvist E, et al. The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in *CACNA1D* associate with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013;56(2):340–349. doi: 10.1007/s00125-012-2758-z
30. Sreeramaneni PGA, Ambula SRV. Ketoacidosis in neonatal diabetes mellitus, part of wolcott-rallison syndrome. *Am J Case Rep.* 2017;18:719–722. doi: 10.12659/ajcr.902804
31. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, et al. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4162–4170. doi: 10.1210/jc.2009-1137
32. Xu A, Lin Y, Sheng H, et al. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in a cohort of Chinese children. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(3):431–440. doi: 10.1111/pedi.12985
33. Yue X, Luo Y, Wang J, Huang D. Monogenic diabetes with GATA6 mutations: characterization of a novel family and a comprehensive analysis of the GATA6 clinical and genetics traits. *Mol Biotechnol.* 2024;66(3):467–474. doi: 10.1007/s12033-023-00761-8
34. Zalloua PA, Azar ST, Delépine M, et al. WFS1 mutations are frequent monogenic causes of juvenile-onset diabetes mellitus in Lebanon. *Hum Mol Genet.* 2008;17(24):4012–4021. doi: 10.1093/hmg/ddn304
35. Zhang D, Chen C, Yang W, et al. C.487C>T mutation in PAX4 gene causes MODY9: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(51): e32461. doi: 10.1097/MD.00000000000032461

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

***Лилия Викторовна Дитковская**, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Ольга Ивановна Марьина, ординатор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Мария Евгеньевна Туркунова, врач-детский эндокринолог, канд. мед. наук, СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицын, д-р мед. наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Liliya V. Ditkovskaya**, MD, PhD, Associate Professor, Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Olga I. Maryina, resident doctor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Yurii S. Alexandrovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics of the Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Mariia E. Turkunova, MD, PhD, Children Endocrinologist, Children's City Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com