

УДК 616.379-008.64-053.1:575.113.1/.116.4:-616-036-07

АБАТУРОВ А.Е.¹, ПЕТРЕНКО Л.Л.¹, ЕРМОЛАЕВА О.А.², ЕНГОВАТОВА В.А.², УЗИЛЕВСКАЯ И.А.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина

²КУ «Днепропетровская ГКБ № 1» ДООС», г. Днепропетровск, Украина

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НАРУШЕНИЕМ ИМПРИНТИНГА ХРОМОСОМЫ 6Q24.

Часть 3. Клиника и диагностика

Резюме. В статье дана характеристика клинических периодов развития 6q24-TNDM: неонатальной гипергликемии, ремиссии и сахарного диабета II типа. Представлены клинические особенности 6q24-TNDM в зависимости от генетических нарушений. В статье указаны клинико-лабораторные критерии диагностики 6q24-TNDM. Подробно описаны методы современной молекулярно-генетической диагностики и возможности пренатальной диагностики.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, клиника, диагностика.

Клиника 6q24-TNDM

В развитии 6q24-TNDM условно выделяют три клинических периода: неонатальной гипергликемии, ремиссии и период сахарного диабета II типа [1].

Период неонатальной гипергликемии

Клиническая манифестация 6q24-TNDM наблюдается с первых дней жизни в виде гипергликемии, протекающей с эксикозом и без проявления кетоацидоза у детей с выраженной задержкой внутриутробного развития. Средняя масса тела детей с 6q24-TNDM при рождении составляет 1930 граммов при сроке беременности 39 недель. Первые признаки гипергликемии в среднем отмечаются на третий день жизни [1].

У новорожденных осложнения гипергликемии (обезвоживание, дизэлектролитемия и поражение головного мозга) связаны с изменением осмолярности плазмы [2]. Повышение концентрации глюкозы приводит к увеличению осмолярности плазмы: на каждый шаг в 18 мг/дл повышения концентрации глюкозы осмолярность плазмы увеличивается на 1 мосмоль/л. Таким образом, повышение концентрации глюкозы с 6,1 до 11,1 ммоль/л увеличивает осмолярность плазмы на 5 мосмоль/л, что является относительно небольшим изменением осмолярности. Предполагают, что уровень глюкозы в крови

выше 20 ммоль/л приводит к значительному изменению осмолярности. В клинической практике критическим порогом считают концентрацию глюкозы в сыворотке от 10 до 12 ммоль/л [3]. Гипергликемия ассоциирована с высоким риском развития ретинопатии [4, 5]. Содержание глюкозы в сыворотке крови ≤ 13 ммоль/л (230 мг/дл) не может привести к развитию осмотической полиурии и повреждению головного мозга. Однако, как показано на экспериментальных животных моделях, гипергликемия сравнимого уровня может усугубить ишемическое поражение головного мозга за счет подавления нейрогенеза [6] и активации сигнальных путей, связанных с Src, экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой протеинкиназой и с возбуждением генерации активированных кислородсодержащих метаболитов [7].

Время манифестации диабета коррелирует с гестационным возрастом ребенка при рождении.

Адрес для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Ермолаева О.А.,
Енговатова В.А., Узилевская И.А., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Часто гипергликемия протекает без каких-либо клинических проявлений, она диагностируется случайно по глюкозурии, определяемой во время планового обследования новорожденного. Неонатальная гипергликемия может потребовать назначения инсулинотерапии, но с течением времени потребность в инсулине постепенно снижается. Особенностью 6q24-TNDM в период новорожденности является высокая частота встречаемости макроглоссии (44 %), пупочной грыжи (21 %), задержки психомоторного развития, структурных аномалий головного мозга, аномалий и пороков развития мочевыводящей системы (удвоение почки, гидронефроз и пузырно-мочеточниковый рефлюкс — 9 %) и врожденных пороков сердца (тетрада Фалло, дефекты перегородок и открытое овальное отверстие — 9 %) [8, 9]. Реже встречаются клинодактилия, полидактилия (8 %) и гипотиреоз (4 %) [10].

Период ремиссии

Гипергликемия, как правило начавшись в течение первой недели жизни, продолжается около трех месяцев, но может проявляться и в течение года. Средняя продолжительность периода гипoinsулинемической гипергликемии составляет 12 недель (около 111 дней). Периодические эпизоды

гипергликемии могут возникать и в старшем возрасте, особенно во время интеркуррентных заболеваний. До подросткового возраста или начала взрослой жизни больные дети имеют нормальное содержание глюкозы в сыворотке крови и нормальный инсулиновый ответ на внутривенное введение глюкозы [11, 12].

Период сахарного диабета II типа

После подросткового периода или в течение взрослого периода жизни у 50–60 % больных в связи с потерей инсулинового ответа развивается сахарный диабет II типа [12].

Корреляция фено- и генотипа

По мнению I. Karen Temple и соавт. [13], клинические проявления 6q24-TNDM, вызванного различными генетическими причинами, не отличаются друг от друга ни по тяжести, ни по продолжительности гипергликемии. Louise E. Docherty и соавт. [10] провели самое масштабное исследование 6q24-TNDM, включившее практически всех зарегистрированных в Wessex Genetics Service больных 6q24-TNDM мира. Авторы сравнили проявления заболевания у 163 больных с 6q24-TNDM. Среди обследованных пациентов были диагностированы: в 41 % случаев — отцовская UPD6, в 33 % — дупли-

Таблица 1. Клинические особенности 6q24-TNDM в зависимости от генетических нарушений [10]

Признак	Варианты 6q24-TNDM					
	Дупликация отцовской копии хромосомы-6	Отцовская UPD6	Гипометилирование ICR копии материнской хромосомы 6q24			
			Все случаи гипометилирования ICR	Изолированная форма	Не ZFP57-HIL	ZFP57-HIL
Гестационный возраст ребенка при рождении (недели)	38,0 ± 2,5	37,3 ± 2,8		38,6 ± 2,3	37,6 ± 3,2	38,8 ± 2,9
Масса тела при рождении (граммы)	2005	1956		1968	2139	2098
День жизни манифестации заболевания	8	7		9	7	18
Возраст наступления ремиссии (месяцы)	3,8	4,8		4,2	3,9	6,0
Черепно-лицевые дисморфии (%)	1,1	22,7	20,6			
Макроглоссия (%)	28,6	46,2	55,6			
Пупочная грыжа (%)	5,6	15	21,2			
Аномалии развития сердца (%)	5,9	8,7	11,8			
Аномалии развития мочевыводящего тракта (%)	8,1	6,5	14,7			
Аномалии развития верхних конечностей (%)	2,9	10,4	8,8			
Гипотиреоз (%)	0	7,3	3,2			

кация отцовской копии хромосомы 6, в 26 % — гипометилирование ICR копии материнской хромосомы 6q24. У пациентов с гипометилированием ICR копии материнской хромосомы 6q24 в 11 % случаев обнаружено изолированное гипометилирование, в 7 % — гипометилирование множественных импринтированных локусов (ZFP57-HIL) и в 7 % случаев — гипометилирование множественных импринтированных локусов без ZFP57-гипометилирования (не ZFP57-HIL). Установлено, что врожденные пороки и аномалии развития реже наблюдаются при дупликации хромосомы 6q24, чем при отцовской UPD6 и гипометилировании ICR (табл. 1).

Гипометилирование ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* на копии материнской хромосомы может сопровождаться значительными трудностями в обучении [14].

Критерии диагностики

Клинико-лабораторными критериями диагностики 6q24-TNDM являются признаки, представленные в табл. 2.

Гипергликемия у новорожденных — достаточно неопределенное состояние, так как верхний безопасный предел уровня глюкозы в крови у детей данной возрастной группы не уточнен. Наиболее

Таблица 2. Критерии диагностики 6q24-TNDM [15]

Задержка внутриутробного развития	
Сахарный диабет	Уровень гликированного гемоглобина $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ или Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл). Состояние натощак определяется как отсутствие приема пищи не менее 8 ч или Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Для нагрузки используется 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 грамм или Симптомы сахарного диабета в сочетании со случайным выявлением концентрации глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л в сыворотке крови
Особенности проявления 6q24-TNDM	Манифестация сахарного диабета в течение первых шести недель жизни и самопроизвольное разрешение к 18-месячному возрасту Гипергликемия Эксикоз Гипоинсулинемия Отсутствие кетоацидоза Отсутствие антител к клеткам островков Лангерганса

Таблица 3. Характеристика молекулярно-генетических методов исследования, используемых при диагностике 6q24-TNDM [15]

Этап тестирования	Генетический дефект	Метод исследования	Процент больных с 6q24-TNDM, диагноз которых может быть верифицирован данным методом исследования
Этап 1	Все	Анализ метилирования ДНК	100
Этап 2	Однородительская дисомия 6	Детекция UPD при помощи полиморфных маркеров ДНК	~41
	Дупликация 6q24	Прямой анализ ДНК; ДНК-молекулярно-генетическое тестирование; целевой анализ мутации, FISH; анализ полиморфизмов и др.	~29
Этап 3	Гипометилирование ICR кластера <i>PLAGL1/HYMAI</i> материнской хромосомы 6	Мутации гена ZFP57	Прямой анализ ДНК; ДНК-молекулярно-генетическое тестирование; целевой анализ мутации
		Изолированные мутации центра импринтинга	Путем исключения других причин
		Гипометилирование множественных импринтированных локусов	

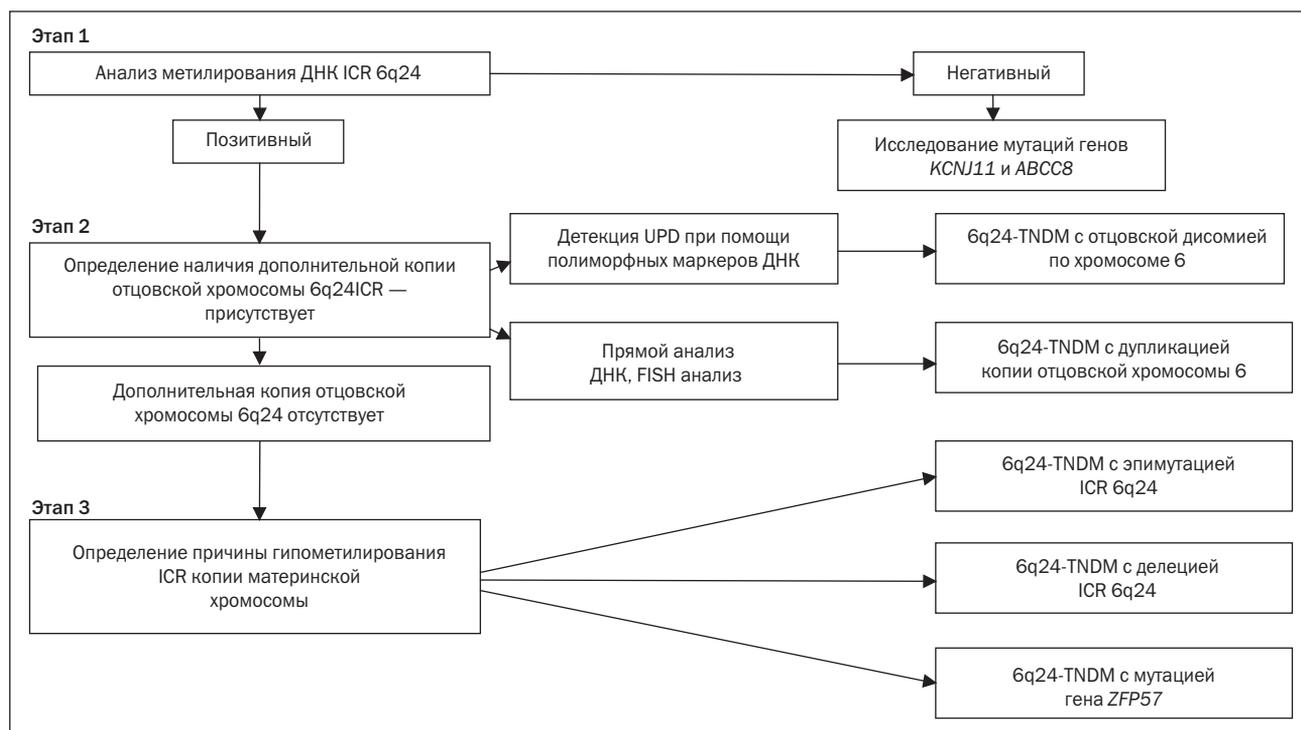


Рисунок 1. Алгоритм обследования больных с 6q24-TNDM [18]

часто критерием гипергликемии постулируют уровень глюкозы в сыворотке крови выше 8,3 ммоль/л (150 мг/дл), так как данная концентрация глюкозы соответствует почечному порогу глюкозы у недоношенных детей. Вместе с тем такие уровни глюкозы часто наблюдаются у новорожденных на фоне инфузии растворов глюкозы, особенно у недоношенных детей, и не требуют назначения инсулина [16, 19].

Молекулярно-генетическая диагностика

Основным методом молекулярно-генетической диагностики 6q24-TNDM является анализ метилирования ДНК, который может быть выполнен при помощи метил-специфической мультиплекс-лигандзависимой амплификации MS-MLPA (SALSA kit ME032 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands)); аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (allele-specific methylated multiplex real-time quantitative PCR — ASMM RTQ-PCR); метил-специфической полимеразной цепной реакции (MS-PCR), бисульфитного пиросеквенирования, метил-специфического однонуклеотидного расширения праймера (Mc-SNuPE). Определение количества гена *PLAGL1* проводят методом MS-MLPA, методами молекулярного кариотипирования, дупликаций — цитогенетического анализа. Для диагностики однородительской дисомии используют мини- и микросателлитные маркеры или молекулярное кариотипирование [17]. Краткая характеристика методов молекулярно-генетической диагностики представлена в табл. 3. Верификацию

диагноза 6q24-TNDM рекомендуют проводить поэтапно (рис. 1).

Пренатальная диагностика

Проведение пренатальной диагностики 6q24-TNDM рекомендуется при высоком риске наследования заболевания: при наличии дупликации копии отцовской хромосомы 6q24, мутациях гена *ZFP57* у предыдущего ребенка.

Список литературы

1. Temple I.K., Shield J.P. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting // *J. Med. Genet.* — 2002. — 39 (12). — 872-5. doi: 10.1136/jmg.39.12.872.
2. Cebra C.K. Hyperglycemia, hypernatremia, and hyperosmolality in 6 neonatal llamas and alpacas // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2000 Dec 1. — 217 (11). — 1701-4. PMID: 11110464.
3. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2005 Aug. — 10 (4). — 377-87. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2005.04.008.
4. Ahmadpour-Kacho M. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity / M. Ahmadpour-Kacho, A.J. Motlagh S.A., Rasoulinejad et al. // *Pediatr. Int.* — 2014 Oct. — 56 (5). — 726-30. doi: 10.1111/ped.12371.
5. Raju S.S., Chacko B. Reversible corneal clouding in neonatal hyperglycemia // *Indian Pediatr.* — 2014 Apr. — 51 (4). — 325-6. PMID: 24825287.
6. Tan S. Severe instead of mild hyperglycemia inhibits neurogenesis in the subventricular zone of adult rats after transient focal cerebral ischemia / S. Tan, P.K. Zhi, Z.K. Luo, J. Shi // *Neuroscience.* — 2015 Sep. — 10. — 303. — 138-48. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.041.
7. Zhang J.Z. Hyperglycemia increased brain ischemia injury through extracellular signal-regulated protein Kinase / J.Z. Zhang, L. Jing, A.L. Ma et al // *Pathol. Res. Pract.* — 2006. — 202 (1). — 31-6. doi:10.1016/j.prp.2005.10.002.
8. Battin M. Transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia / M. Battin, C. Yong, M. Phang, J. Daaboul // *J. Perinatol.* — 1996 Jul-Aug. — 16 (4). — 288-91. PMID: 8866300.

9. Suzuki S. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in monozygotic twins with transient neonatal diabetes mellitus and macroglossia / S. Suzuki, D. Fujisawa, K. Hashimoto et al. // *Clin. Genet.* — 2010 Dec. — 78 (6). — 580-4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01433.x.

10. Docherty L.E. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients / L.E. Docherty, S. Kabwama, A. Lehmann et al. // *Diabetologia.* — 2013 Apr. — 56 (4). — 758-62. doi: 10.1007/s00125-013-2832-1.

11. Shield J.P. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission / J.P. Shield, I.K. Temple, M. Sabin et al. // *Arch Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* — 2004 Jul. — 89 (4). — F341-3. doi: 10.1136/adc.2003.030502.

12. Mackay D.J., Temple I.K. Transient neonatal diabetes mellitus type 1 // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2010 Aug 15. — 154C (3). — 335-42. doi: 10.1002/ajmg.c.30272.

13. Temple I.K. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes / I.K. Temple, R.J. Gardner, D.J. Mackay et al. // *Diabetes.* — 2000 Aug. — 49 (8). — 1359-66. doi: 10.2337/diabetes.49.8.1359.

14. Boonen S.E. Clinical characterisation of the multiple maternal hypomethylation syndrome in siblings / S.E. Boonen, S. Pörksen, D.J. Mackay et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2008 Apr. — 16 (4). — 453-61. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201993

15. Temple I.K., Mackay D.J.G., Docherty L.E. Diabetes Mellitus, 6q24-Related Transient Neonatal / Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Smith R.J.H., Stephens K. Editors // *GeneReviews® [Internet].* — Seattle (WA): University of Washington, 2005 Oct 10 [updated 2015 Jan 15]. PMID: 20301706.

16. Kairamkonda V.R., Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant // *Indian. Pediatr.* — 2008 Jan. — 45 (1). — 29-38. PMID: 18250502.

17. Mackay D. Clinical utility gene card for: Transient Neonatal Diabetes Mellitus, 6q24-related / D. Mackay, S. Bens, G. Perez de Nanclares, R. Siebert, I.K. Temple // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2014 Sep. — 22 (9). doi: 10.1038/ejhg.2014.27.

18. Mitchell B.D., Pollin T.I. Genomic imprinting in diabetes // *Genome Med.* — 2010 Aug 23. — 2 (8). — 55. doi: 10.1186/gm176.

19. Stark A.R., Simmons R. Neonatal hyperglycemia // 2015 <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia>.

Получено 31.01.16 ■

Абатуров О.Є.¹, Петренко Л.Л.¹, Єрмолаєва О.О.², Єнговатова В.А.², Узілевська І.А.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна
²КЗ «Дніпропетровська МДКЛ № 1» ДОР», м. Дніпропетровськ, Україна

ТРАНЗИТОРНИЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПОРУШЕННЯМ ІМПРИНТИНГУ ХРОМОСОМИ 6Q24.

Частина 3. Клініка та діагностика

Резюме. У статті дана характеристика клінічних періодів розвитку 6q24-TNDM: неонатальної гіперглікемії, ремісії та цукрового діабету II типу. Наведено клінічні особливості 6q24-TNDM залежно від генетичних порушень. У статті вказані клініко-лабораторні критерії діагностики 6q24-TNDM. Докладно описані методи сучасної молекулярно-генетичної діагностики і можливості пренатальної діагностики.

Ключові слова: неонатальний цукровий діабет, клініка, діагностика.

Abaturov O.Ye.¹, Petrenko L.L.¹, Yermolaieva O.O.², Yenhovatova V.A.², Uzilevska I.A.²

¹State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine
²Municipal Institution «Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital № 1» of Dnipropetrovsk Regional Council», Dnipropetrovsk, Ukraine

TRANSIENT NEONATAL DIABETES ASSOCIATED WITH CHROMOSOME 6Q24 IMPRINTING ABNORMALITIES.

Part 3. Clinical Picture and Diagnostics

Summary. The paper presents the characteristics of clinical periods of 6q24-TNDM development: neonatal hyperglycemia, remission and type 2 diabetes mellitus. We present the clinical features of 6q24-TNDM depending on genetic disorders. The article indicated the clinical and laboratory criteria for 6q24-TNDM diagnosis. The methods of modern molecular and genetic diagnosis and the limitations of prenatal diagnosis were described in detail.

Key words: neonatal diabetes, clinical picture, diagnosis.