

# Цукровий діабет із МОНОГЕННИМ ТИПОМ успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 1)

П.М. Боднар<sup>1</sup>,  
Л.О. Кононенко<sup>1</sup>,  
Д.В. Кириєнко<sup>2</sup>,  
Н.М. Кобиляк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр

**Резюме.** Лекція присвячена вивченню клініко-діагностичних та лікувальних аспектів цукрового діабету з моногенним типом успадкування. Він зустрічається в 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу та виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β-клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності. До нього відносять перманентний неонатальний цукровий діабет, транзиторний неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька більш рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстрапанкреатичними проявами.

**Ключові слова:** неонатальний цукровий діабет, MODY-діабет, мітохондріальний ЦД, синдромальний ЦД, генетична дисфункція β-клітин, синдроми резистентності до інсуліну.

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найпоширеніших захворювань людини. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7% загальної популяції. На початок 2010 р. у світі зареєстровано близько 285 млн хворих на ЦД, а до 2030 р. прогнозується збільшення їх кількості до 430 млн (IDF Diabetes Atlas, 4th edition).

Необхідно зазначити, що як і в більшості країн

світу, розповсюдженість ЦД, перш за все 2 типу, у нашій країні невпинно зростає. Якщо у 2000 р. щорічна захворюваність на ЦД в Україні становила 131,6 випадку на 100 тис. населення, то у 2008 році – вже 248,4 (для ЦД 1 типу – 13,1 та 28,5 випадку, а для ЦД 2 типу – 118,5 та 219,8 випадку відповідно). Сьогодні за офіційними даними, кількість хворих на ЦД перевищує 1 млн 230 тис. осіб. Хоча не можна ігнорувати той факт, що розповсюдженість ЦД в Україні (близько 2,6%) і сьогодні суттєво нижча, ніж у більшості країн Європи, що може свідчити про недостатнє виявлення захворювання.

\* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, 01601, м. Київ, Україна.  
e-mail: zdovado@ukr.net

© П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, Д.В. Кириєнко, Н.М. Кобиляк

Проблеми ЦД всебічно досліджуються із застосуванням найрізноманітніших методологічних підходів, опрацьованих у процесі загального стрімкого розвитку біологічних та медичних галузей знань. Завдяки цьому отримано багато нових результатів. Деякі з висновків, що на них ґрунтуються, стали достатньо несподіваними для медичного загалу. Принаймні, протягом останнього десятиліття багато в чому доповнилися та змінилися уявлення про походження та механізми виникнення ЦД. Якщо виражатися точніше, то йдеться про типи ЦД, які можуть відрізнятися як за своїм походженням, так і за механізмами їх запуску.

Виділяють форми як із моногенним, так і з полігенним типом успадкування. Діабет із моногенним типом успадкування виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зниження функції  $\beta$ -клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності (ІР). На його долю припадає 1-2% усіх випадків діагностованого діабету, хоча часто він неправильно діагностується як діабет 1 або 2 типу. Знання про генетичну обумовленість етіології ЦД таких типів дозволяє, по-перше, призначати правильне лікування, оскільки декілька типів ЦД із моногенним успадкуванням (мутація в гені специфічних К-АТФ-залежних каналів  $\beta$ -клітин; мутація HNF-1A, 4A) краще піддаються терапії похідними сульфонілсечовини, ніж інсуліном, або ж взагалі не потребують цукрознижувальної терапії (мутація в гені GSK); по-друге, краще прогнозувати прогресування захворювання, проводити скринінг членів сім'ї та генетичне консультування. До діабету з моногенним успадкуванням відносять перманентний неонатальний ЦД, транзиторний неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстрапанкреатичними проявами.

**Неонатальний ЦД.** Неонатальний цукровий діабет (НЦД) відноситься до рідкісних (1:300 000 – 1:400 000 новонароджених) первинно генетичних захворювань. В його основі лежить порушення обміну речовин із постнатальною панкреатичною дисфункцією  $\beta$ -клітин, що проявляється гіперглікемією і гіпоінсулінемією. НЦД не є вродженою формою ЦД 1 типу і маніфестує у віці до 6 міс. Для даного типу ЦД не характерні специфічні для ЦД 1 типу аутоантитіла. У дітей із раннім порушенням вуглеводного обміну виявлено більшу кількість протекторних алелей HLA порівняно з класичним ЦД 1 типу.

Hutchinson та ін. вперше виділили перманентну (ПНЦД) і транзиторну (ТНЦД) форми НЦД. Ці дві основні форми характеризуються головним чином клінічними відмінностями за трива-

лістю інсулінозалежності після маніфестації. При ТНЦД інсулінотерапія потрібна протягом перших кількох місяців життя, але менш, ніж через 18 місяців настає ремісія захворювання з подальшим рецидивом через кілька років. При ПНЦД ремісії захворювання не спостерігається. За об'єднаними літературними даними, ТНЦД зустрічається дещо частіше, ніж ПНЦД (57% проти 43%). Крім того, виділяють синдромальні форми НЦД (табл. 1).

Причинами захворювання є порушення розвитку або повна відсутність підшлункової залози або острівцевих клітин, зниження маси  $\beta$ -клітин внаслідок підвищеного апоптозу або деструкції, або  $\beta$ -клітинна дисфункція, що обмежує адекватний синтез інсуліну.

#### **Транзиторний неонатальний цукровий діабет.**

ТНЦД зазвичай діагностується в перший тиждень життя (діапазон 1-81 день). Зазвичай спостерігається внутрішньоутробне уповільнення фізичного розвитку (маса при народженні в середньому 2100 г). У третини хворих розвивається макроглікемія, а іноді й пупкова грижа. Гіперглікемія, глюкозурія і в деяких випадках дегідратація з'являються відразу після народження. Іноді спостерігається метаболічний ацидоз, дуже рідко кетонурія і кетонемія. Ступінь гіперглікемії різний і може досягати рівня 70-100 ммоль/л. Коматозні стани для новонароджених не характерні. Цей феномен пояснюється особливістю обмінних процесів у новонароджених, а також антикетогенним ефектом надмірної гіперглікемії і важкої дегідратації.

Протягом неонатальної фази такі хворі потребують інсулінотерапії, проте під час рецидивів лікування може включати дотримання дієти, пероральні цукрознижувальні препарати і/або інсулін.

У лікувальній тактиці хворі з ТНЦД потребують менш інтенсифікованої схеми інсулінотерапії порівняно з ПНЦД, причому доза інсуліну поступово зменшується і в середньому курс лікування триває 12 тижнів. На тлі терапії інсуліном стан дитини швидко поліпшується, спостерігається корекція дегідратації, знижується глікемія, збільшується маса тіла.

У більшості дітей із ТНЦД протягом року захворювання переходить у фазу ремісії, у частини пацієнтів виявляють постійне порушення толерантності до глюкози і/або рецидив хвороби в підлітковому або дорослому віці. Частота рецидивів становила 50-60% у когорті підлітків у Франції та Великобританії із раніше діагностованим ТНЦД (медіана по віку 14 років, 95% довірчий інтервал 4-25).

Рецидивний перебіг ТНЦД обумовлює необхідність тривалого спостереження за хворими в період ремісії. У даний час предметом дискусії залиша-

## Клінічна лекція

ється питання можливого латентного  $\beta$ -клітинного дефекту при ТНЦД, який проявляється в період інтенсивного росту і розвитку дитини. Факторами ризику вважаються пубертація і пов'язана з нею фізіологічна інсулінорезистентність. Polak та ін. [5] впродовж двох років досліджували показники  $\beta$ -клітинної функції та чутливості до інсуліну периферичних тканин у дітей, що мали в анамнезі ТНЦД, а на момент дослідження перебували в стадії ремісії та не потребували інсулінотерапії. У дослідження увійшли 6 дітей (середній вік 7,5 років). Контрольну групу склали 16 дітей того ж віку. Вчені

виявили в одній дитині субнормальну інсулінову відповідь на внутрішньовенне введення глюкози, яка залишалася такою і два роки потому. В інших дітей інсулінова відповідь була майже або цілком нормальною. Дослідження  $\beta$ -клітинної функції (НОМА-В) та чутливості до інсуліну (QUICKI, НОМА-IR) натще не виявило достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою.

Більшість випадків ТНЦД (~70%) пов'язано з гіперекспресією імпринтованих генів, які розташовані в хромосомному регіоні 6q24 – PLAGL1 (pleiomorphic adenoma gene-like 1) та HYMAI

**Таблиця 1.** Характерні особливості різних форм неонатального цукрового діабету (global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence 2011, доповнено)

Синдром	Ген	Тип успадкування	ПНЦД/ТНЦД	Медіана маси тіла при народженні, г	Медіана віку постановки діагнозу (діапазон), тижні	Підшлункова залоза	Інші симптоми
6q24-ТНЦД	PLAGL1/ HYMAI	Дефект імпринтингу	70% ТНЦД	2100	0,5 (0-4)	Норма	Макроглюсія (23%), пупкова грижа
Kir 6.2	KCNJ11	>30 гетерозиготних інактивуючих мутацій	33-50% ПНЦД	2580	6 (0-26)	Норма	Затримка психічного розвитку (20%), епілепсія (6%), кетоацидоз (30%)
SUR1	ABCC8	інактивуючих мутацій	26% ТНЦД	2600	6 (0-17)		Затримка психічного розвитку (20%)
INS	INS	автосомно-рецесивний	20% ПНЦД	2600	9 (0-26)	Норма	-
IPEX-синдром	FOXP3	зчеплений із Х-хромосомою	ПНЦД	2860	6 (0-30)	Норма	Тільки хлопчики, хронічна діарея з атрофією ворсинок (95%), аутоантитіла до щитоподібної та підшлункової залоз (75%), екзема (50%), анемія (30%), рання смертність
Синдром Уолкотта-Ролінсона	EIF2AK3	автосомно-рецесивний	ПНЦД	3000	13 (6-65)	Екзокринна дисфункція (25%)	Епіфізарна дисплазія (95%), остеопенія (50%), гостра печінкова недостатність (75%), затримка психічного розвитку (80%), центральний гіпотиреоз (25%), нейтропенія
MODY2 (GCK)	GCK	автосомно-рецесивний	ПНЦД			Норма	У батьків глікемія натще (як у гетерозигот)
MODY4 (IPF1)	IPF1	автосомно-рецесивний	ПНЦД	2140		Агенезія	У батьків ранній дебют цукрового діабету (як у гетерозигот)
MODY5 (HNF-1B)	HNF-1B	автосомно-домінантний (60%) спонтанний	ТНЦД	1900		Атрофія	Пороки розвитку нирок
PTF1A	PTF1A	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1390		Агенезія	Виражені неврологічні розлади, гіпоплазія мозочка
GLIS3	GLIS3	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1800		↓ $\beta$ -клітинної маси	Вроджений гіпотиреоз, аномалії лицевого скелету, вроджена глаукома, фіброз печінки, полікістоз нирок
NEUROG3	NEUROG3	автосомно-рецесивний		1900	5	↓ $\beta$ -клітинної маси, екзокринна дисфункція	Хронічна діарея з синдромом мальабсорбції
MODY6 (Neurod1)	Neurod1	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1800	2	↓ $\beta$ -клітинної маси	Затримка психічного розвитку, гіпоплазія мозочка, нейросенсорна глухота і порушення зору
Синдром Мартінес-Фріас	?	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1900		Гіпоплазія (35%), кільцеподібна ПЗ (10%), норма 55%	трахеоезофагеальна фістула, атрезії дванадцятипалої кишки і позапечінкових жовчних протоків, гіпоспадія.

Примітки: \* – різниця вірогідна ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з показниками групи контролю;

\*\* – різниця вірогідна ( $p \leq 0,05$ ) порівняно з показником групи хворих із ДГР до лікування.

(hydatidiform mole associated and imprinted gene). У даному регіоні імпринтинг пов'язаний з епігенетичними змінами в ділянках диференційованого метилування (DMR – differentially methylated region). DMR функціонує як центр, який регулює програму імпринтингу в регіоні завдяки епігенетичним змінам у процесах метилування. У нормі відмічається сайленсінг (silencing – виключення гена) материнських алелів PLAGL1 і HУМАІ шляхом DMR метилування, а експресуються лише батьківські алелі. При 6q24-ТНЦД спостерігається гіперекспресія алелів PLAGL1 і HУМАІ через один із трьох генетичних механізмів:

- Часткова або повна дисомія батьківської 6-ї хромосоми (UPD6 – uniparental disomy 6). При цьому обидва 6q24 хромосомних регіони, кожен з яких експресує копію PLAGL1 і HУМАІ, успадковані від батька. На цей механізм припадає 41% випадків ТНЦД.

- Дуплікація хромосомного 6q24 регіону в батька. В основі лежить субмікроскопічне дублювання, що проявляється наявністю двох копій генів PLAGL1 HУМАІ на одній батьківській 6-й хромосомі (29% випадків ТНЦД).

- Гіпометилування материнських PLAGL1/HУМАІ. В основі лежить втрата здатності до нормального метилування (гіпометилування) в DMR материнських алелів PLAGL1/HУМАІ і, як наслідок, неадекватна експресія даних генів (30% випадків ТНЦД).

PLAGL1/ZAC – фактор транскрипції, який регулює гальмування і апоптоз клітинного циклу, а також поліпептидний рецептор 1, що активізує гіпофізарну аденілатциклазу (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide – PACAP1), яка є потужним стимулятором інсулінової секреції. Функція другого гена HУМАІ невідома.

Ма та ін. [6] на експериментальній моделі ТНЦД у мишей із гіперекспресією PLAGL1 продемонстрували зниження експресії PDX-1, який є ключовим фактором транскрипції, необхідним для нормального розвитку підшлункової залози. У мишей у фетальний період спостерігалось зменшення β-клітинної маси, яка відновлювалась до моменту народження, проте відповідь інсуліну на гіперглікемію знижувалася. Вважається, що сформованої β-клітинної маси недостатньо для підтримки нормального метаболізму вуглеводів, що проявляється маніфестацією ЦД за умови надмірного фізіологічного стресу, у результаті інтеркурентних захворювань або іноді з віком.

Приблизно у 25% дітей із ТНЦД виявляють активуючі мутації в генах KCNJ11 і ABCC8. Іноді діабет у таких дітей маніфестує після 6-місячного віку і без наявності НЦД в анамнезі.

Yorifuji та ін. [7] вперше описали випадок, коли гетерозиготна мутація в гені S148W HNF1β викликала розвиток ТНЦД у двох сибсів із різними фенотипами. В одного з них окрім ТНЦД діагностували декілька невеликих кіст у нирках за нормальної їх функції. У іншого спостерігався транзиторний епізод гіперглікемії та неонатальний полікістоз нирок із раннім порушенням їх функції. У їх здорової матері виявлена мозаїчна мутація в гені HNF1β. Надалі при скринінгу 27 пацієнтів з ідіопатичним НЦД була знайдена інша гетерозиготна мутація в гені-HNF1β (S148L). Вона ідентифікована в пацієнтки 17 років із ТНЦД в анамнезі, низькою вагою при народженні та атрофією підшлункової залози з її екзокринною недостатністю. Рецидив ТНЦД у маніфестну форму відбувся в пацієнтки у 8-річному віці.

**Перманентний неонатальний цукровий діабет.** ПНЦД зустрічається рідше, ніж транзиторна форма захворювання. Для нього характерне збільшення показників глікемії в динаміці і відсутність періоду ремісії. Хворі залишаються інсулінозалежними впродовж усього життя. Розрізнити ці дві форми захворювання в період маніфестації складно, оскільки ніяких клінічних особливостей, які змогли б вказувати на те, чи буде хворий у кінцевому рахунку мати перманентну або транзиторну форму, немає.

Особи з ПНЦД найчастіше стають носіями мутацій у генах KCNJ11 або ABCC8, які кодують відповідно Kir6.2 і SUR1 субодиниці специфічних K-АТФ-залежних каналів β-клітин (K<sub>АТФ</sub>-канал). Даний тип мутації можна знайти в половини пацієнтів. Важливо виявляти таких пацієнтів, оскільки незважаючи на те, що вони є інсулінозалежними, пероральний прийом препаратів сульфонілсечовини в максимальних дозах забезпечує найбільш ефективну терапію.

У більшості хворих із мутацією в гені KCNJ11 розвивається ізольований ПНЦД, але у 20% із них можливі неврологічні розлади: важка затримка психічного розвитку, епілепсія – DEND-синдром (delay, epilepsy and neonatal diabetes). Діабет зазвичай дебютує відразу після народження і до 26-тижневого віку (у середньому 6 тижнів), як правило, із вираженою гіперглікемією і кетоацидозом. Характерна низька вага при народженні (у середньому 2580 г), зазвичай, через дефіцит інсуліну під час внутрішньоутробного розвитку плода в матці, адже інсулін є основним чинником зростання плода в третьому триместрі вагітності.

Хворі з мутацією в гені ABCC8 мають схожий фенотип, проте в них частіше розвивається ТНЦД і набагато рідше зустрічається DEND-синдром.

K<sub>АТФ</sub> залежні канали – це октомерний комплекс, що складається з 4 внутрішніх ректифікаційних ка-

## Клінічна лекція

лівих каналів (Kir6.2) і чотирьох субодиниць рецепторів до сульфонілсечовини (SUR1) (рис. 1). Kir6.2 зв'язується з АТФ, що призводить до закриття каналу, а магнієві нуклеотиди зв'язуються з SUR1, що викликає активацію каналу. У стані харчового навантаження підвищення внутрішньоклітинного вмісту глюкози викликає утворення АТФ через гліколіз і закриває калієві канали. Це призводить до деполяризації мембрани клітини і виходу інсуліну. Голодування знижує внутрішньоклітинне співвідношення АТФ/АДФ, що призводить до відкриття калієвих каналів і гальмування секреції інсуліну.

Інактивуюча мутація в генах KCNJ11 або ABCC8, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом, викликає вроджену персистувальну гіперінсулінемічну гіпоглікемію в дітей грудного віку, яка характеризується повною втратою відповіді інсуліну на стимуляцію глюкозою.

Активуючі мутації в генах KCNJ11 або ABCC8 знижують реакцію каналу на АТФ, що перешкоджає його закриттю і, як наслідок, секреції інсуліну. На сьогоднішній день описано більше 30 гетерозиготних активуючих мутацій у  $K_{\text{ATФ}}$  каналах. У пацієнтів із даним типом діабету ендогенна секреція інсуліну знаходиться на низькому рівні або відсутня взагалі, рівень С-пептиду, як правило, також надзвичайно низький, тому такі хворі, як вважалося раніше, вимагали довічного лікування інсуліном. Проте, як виявилось, препарати сульфонілсечовини зв'язуються з SUR1 субодиницею  $K_{\text{ATФ}}$ -залежного каналу і закривають його АТФ-незалежним шляхом. Приблизно 90% таких хворих можуть перейти з інсуліну на препарати сульфонілсечовини і досягти покращання глікемічного профілю. Препаратом вибору є глібенкламід у дозах, значно вищих за такі, які використовуються для лікування ЦД 2 типу (зазвичай 0,4-0,8 мг/кг/добу), що може призвести до транзиторної діареї. Також глібенкламід неспецифічно зв'язується з іншими SUR субодиницями  $K_{\text{ATФ}}$ -залежних каналів у нервовій, м'язовій тканині і головному мозку, на

додаток до  $\beta$ -клітин і цим самим сприяє поліпшенню супутньої неврологічної симптоматики.

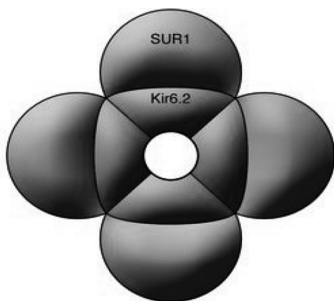
Широке застосування препаратів даної групи для лікування НЦД обмежене відсутністю в більшості країн їх реєстрації для використання в педіатричній практиці через можливі побічні ефекти.

Препарати сульфонілсечовини викликають часткове закриття  $K_{\text{ATФ}}$ -залежних каналів, що призводить до неповної деполяризації мембрани  $\beta$ -клітин. Внаслідок цього клітини здатні реагувати на інші стимули, зокрема глюкагонподібний пептид-1. Даний факт свідчить про створення передумов для пошуку альтернативних препаратів, наприклад, інкретинового ряду чи інших стимуляторів секреції інсуліну, із метою забезпечення адекватного глікемічного контролю у хворих даної когорти.

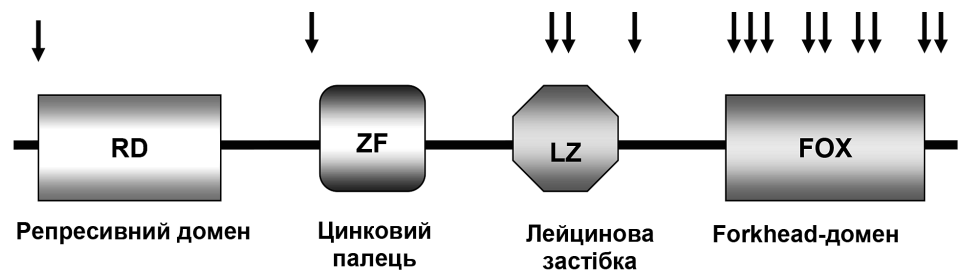
Другою за частотою причиною, яка викликає розвиток ПНЦД, є гетерозиготні мутації в гені інсуліну (INS) та його попередників. Поширеність мутації даного типу у хворих із ПНЦД становить 23%. Описано 16 рецесивних мутацій, що призводять до порушення утворення інсуліну з його попередників. Передбачається, що накопичення попередників інсуліну може індукувати пролонгований стрес ендоплазматичного ретикулула і призвести до апоптозу  $\beta$ -клітин.

**Синдромальні НЦД**

**ІРЕХ-синдром** (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome) є рідкісним, зчепленим із Х-хромосомою, захворюванням, яке призводить до важких системних аутоімунних розладів. Більшість пацієнтів з ІРЕХ мають клінічну триаду: ентерит, ендокринопатії і дерматит. Він зазвичай дебютує в перші кілька місяців життя дерматитом у вигляді екзематозного висипу, який покриває практично всю поверхню тіла. Інші симптоми включають кахексію та уповільнення фізичного розвитку в результаті аутоімунної ентеропатії, яка проявляється важкою водянистою діареєю. Гістологічно в кишечнику спостерігається атрофія ворсинок і значний лімфоцитарний інфільтрат у



**Рисунок 1.** Схематична структура  $K_{\text{ATФ}}$ -залежного каналу.



**Рисунок 2.** Схематичне зображення гена FOXP3. Стрілки вказують на розташування виявлених міссенс точкових мутацій у пацієнтів з ІРЕХ-синдромом

слизовій оболонці. ЦД 1 типу і автоімунні тиреопатії є найпоширенішими ендокринними проявами синдрому. У хворих виявляють запальні інфільтрати в підшлунковій та щитоподібній залозах, а також часто наявні антитіла до острівцевих клітин. На додаток до діагностичної тріади, хворі з ІРЕХ можуть мати кілька інших автоімунних проявів, у тому числі, гемолітичну анемію, гломерулонефрит, гепатит. Характерна підвищена сприйнятливості до широкого кола інфекцій, у тому числі, бактеріальних, вірусних і грибкових. В основі даного феномену лежить імунodefіцит і зниження бар'єрної функції. У лабораторних дослідженнях виявлено еозинofілію та гіпергаммаглобулінемію. Без лікування такі діти завичай помирають у перші 2 роки життя від сепсису.

На сьогодні відомо 20 мутацій у гені FOXP3, які було знайдено в пацієнтів із синдромом ІРЕХ (рис. 2). Більшість із цих мутацій локалізовані в forkhead-домени та регіоні лейцинової застіжки. Їх наслідком є неспроможність транскрипційного фактора Foxp3 зв'язуватись із ДНК у регуляторних Т-клітинах (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), що веде до зниження їх супресорної функції. Дизрегуляції функції Т-лімфоцитів CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> призводить до автоімунних захворювань і рецидивних інфекцій. У мишей лінії scurf1 описане захворювання, дуже схоже на ІРЕХ-синдром, і виділений ген scurf1n, гомологічний людському FOXP3. Експериментальні дослідження на мишах цієї лінії дозволили вченим зрозуміти патогенез захворювання і надали модель для оцінки методів лікування. Так, тимектомія в самців мишей лінії scurf1 в неонатальному періоді покращує перебіг захворювання та підвищує тривалість життя. Ізольована пересадка клону периферичних CD4<sup>+</sup>, але не CD8<sup>+</sup>, Т-лімфоцитів із заражених мишей до гомологічних дикого типу призводить до розвитку захворювання, тоді як пересадка кісткового мозку не викликає його. Периферичні CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити в таких мишей характеризуються гіперчутливістю у відповідь на антиген. Нездатність CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лімфоцитів адекватно регулювати імунну відповідь внаслідок мутацій у гені scurf1n (чи FOXP3 – у людини) призводить до розвитку синдрому ІРЕХ.

Трансплантація кісткового мозку може зменшити симптоми і продовжити термін виживання. Трансплантація повинна виконуватися на початку захворювання, щоб обмежити прояви автоімунного руйнування ендокринних органів і зменшення інфекційних ускладнень внаслідок хронічного імунodefіциту.

**ПНЦД з агенезією мозочка як наслідок мутації в гені Ptf1a.** Noveyda та ін. [10] описали синдром з автосомно-рецесивним типом успадкування в трьох

дітей із пакистанської кровноспорідненої сім'ї, у яких був ПНЦД, внутрішньоутробна затримка росту, мікроцефалія, дисморфізм лица, респіраторний дистрес-синдром і гіпоплазія мозочка. Sellick та ін. [11] повідомили про подібний синдром у північно-європейській сім'ї, коли при розтині було виявлено відсутність підшлункової залози. При геномному пошуку було виявлено дві мутації в гені Ptf1a в новому для ПНЦД локусі на короткому плечі хромосоми 10 у положенні 10p13-P12.1.

PTF1A це ДНК-зв'язувальна субодиниця (48кДа) тривимірного білкового комплексу – транскрипційний фактор підшлункової залози 1 (pancreas transcription factor-1 (PTF1), який експресується в екзокринній частині залози в дорослої особини і відіграє роль важливого активатора транскрипції. PTF1A, необхідного для диференціації панкреатичних ендокринних, екзокринних клітин і клітин протоків з їх попередників у ссавців. Продемонстровано, що в мишей на 9-й (E9) і 10-й (E10) день ембріонального розвитку спостерігається виразна експресія Ptf1a у вентральній і дорсальній панкреатичній бруньці. Нокаут гена Ptf1a (Ptf1a<sup>-/-</sup> дефіцитні миші), призводив до ранньої постнатальної смертності (середня тривалість життя 2-3 год). У мишей спостерігалась затримка внутрішньоутробного розвитку та повна відсутність нормального розвитку підшлункової залози.

У дітей із даним типом ПНЦД при аутопсійних макро- і мікроскопічних дослідженнях виявлена повна атрофія підшлункової залози. Більш того, у дуоденальній сосочок впадає лише холедох і не знайдено жодних ознак ендокринної або екзокринної тканини підшлункової залози навколо нього. В усіх дітей відмічається дуже низький рівень циркулюючого інсуліну і С-пептиду, що обумовлено наявністю аберантного клону клітин підшлункової залози. Продемонстровано, що в мишей лінії Ptf1a<sup>-/-</sup> невелика кількість попередників клітин підшлункової залози диференціюється до 4 ліній ендокринних клітин, які локалізовані в мезенхімі селезінки і зберігають функціональну активність до моменту постнатальної смерті.

В експериментальних дослідженнях доведено, що Ptf1a експресується в нервовій трубці ембріонів мишей на E9-E10, із наступним поширенням на зачатки мозочка на 12-й день ембріонального розвитку (E12). Серійні зрізи головного мозку мишей лінії Ptf1a<sup>-/-</sup>, підтверджують вирішальну роль даного гена в процесі нейрогенезу, оскільки зачаток мозочка був значно меншим за розміром на E16.5 порівняно з контролем, що призводило до його агенезії при народженні. Дані експериментальних досліджень знаходять своє підтвердження в клі-

ніці. Так, у дітей із мутацією в гені *Ptf1a* спостерігається агенезія мозочка, яка підтверджується на комп'ютерній томографії і аутопсії.

**Синдром Уолкотта-Ролінсона** – рідкісне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, що характеризується перманентним неонатальним або раннім розвитком ЦД, епіфізарної дисплазії, затримки розвитку, ниркової, екзокринної панкреатичної і гострої печінкової недостатності, а також нейтропенії. Зазвичай ЦД дебютує у віці від 6 до 65 тижнів (середній вік 13 тижнів). При аутопсії виявляється важка гіпоплазія підшлункової залози з дезорганізацією архітектури острівців, яка характеризується невеликою кількістю інсулін-позитивних і переважанням глюкагон-позитивних клітин. Гістологічно діагностуються зміни кісткової тканини, кардіомегалія, дисплазія кори мозочка. Клінічними маркерами даного синдрому є ЦД, епіфізарна дисплазія і затримка інтелектуального розвитку. У більшості дітей розвивається гостра печінкова недостатність, яка є наслідком перенесених супутніх захворювань. При біопсії печінки діагностується холестаза зі стеатозом і раннім фіброзом. Печінкова і ниркова недостатність є найпоширенішими причинами смерті при цьому синдромі.

За даними геномного аналізу, натеper описано декілька мутацій у гені еукаріотичного трансляційного фактора ініціації 2-альфа кінази 3 (*EIF2AK3* – eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3), який знаходиться в хромосомному регіоні 2p12.

*EIF2AK3* також відомий як *PERK* (*PKR-like endoplasmic reticulum kinase*) є трансмембранним ферментом, який локалізований в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР). Ген активно експресується в острівцевих клітинах підшлункової залози, діючи в якості регулятора синтезу інсуліну та інших білків, які синтезуються в ЕПР, шляхом регуляції фосфорилування альфа-субодиниці еукаріотичного трансляційного фактора ініціації 2 (*eIF2-α*). Наслідком мутації в гені є синтез вкороченого структурно-зміненого білка, що веде до підвищеного фосфорилування *eIF2-α* з наступним гальмуванням метаболічних процесів. Це супроводжується розтягуванням ЕПР і руйнуванням клітин, в яких експресується мутантний ген.

**ПНЦД та вроджений гіпотиреоз, як наслідок мутації в гені *Glis3***. У 2003 році Таха et al. [8] описали новий синдром, який проявлявся розвитком ПНЦД, вродженого гіпотиреозу, аномалій лицевого скелета, вродженої глаукоми, фіброзу печінки і полікістозу нирок у 2-х дітей кровноспорідненої сім'ї із Саудівської Аравії. Діти народжуються із затримкою внутрішньоутробного розвитку (маса

при народженні 1500 та 2100 г) з дебютом НЦД на 2-й день життя. У 2006 р. ця ж група вчених описала ще 6 випадків синдрому. Проте постійними константами синдрому, які відмічені в усіх дітей, були лише ПНЦД, вроджений гіпотиреоз і аномалії лицевого скелета, а прояви дисморфогенезу внутрішніх органів спостерігались у різних варіаціях. Провівши генетичний аналіз, вчені виявили, що даний синдром викликає мутація в гені *Glis3*.

Yang et al. [9] для вивчення фізіологічної ролі *GLIS3* та молекулярних механізмів, які ведуть до розвитку НЦД, розробили експериментальну модель із нокаутованим геном (*Glis3*<sup>-/-</sup> дефіцитні миші). Тварини помирали на 4-6-й день життя від важкої гіперглікемії та кетоацидозу. У них спостерігалась достовірно нижча кількість острівців Лангерганса порівняно з контрольною групою. Вчені продемонстрували, що *GLIS3* безпосередньо та синергічно із іншими транскрипційними факторами *HNF6* і *FOXA2* бере участь у диференціації попередників ендокринних клітин, контролюючи експресію нейрогеніну 3 (*NEUROG3*) – ключового фактора транскрипції, який відіграє важливу роль у морфогенезі острівців підшлункової залози в ембріональний період. Таким чином, мутація в гені *Glis3* веде до аберантної активації *Neurog3*, що призводить до порушення диференціації острівців Лангерганса у фетальний період із наступним розвитком НЦД.

**ПНЦД із хронічною діареєю і синдромом мальабсорбції**. Pinney et al. [14] описали новий клінічний синдром у жінки 23 років, який характеризувався наявністю ПНЦД, хронічної діареї, екзокринної дисфункції підшлункової залози із синдромом мальабсорбції. При народженні в пробанда спостерігалась затримка внутрішньоутробного розвитку (маса при народженні 1900 г). Починаючи з раннього постнатального періоду, у хворої спостерігалась постійна діарея (6-8 раз на добу), яка ускладнилась розвитком гіперхлоремічного ацидозу. У віці 5 місяців відбувся дебют НЦД, який вимагав призначення інсулінотерапії. Протягом всього часу з початку захворювання в пацієнтки спостерігався низький рівень С-пептиду. Під час інструментального обстеження гіпоплазії підшлункової залози не виявлено. Проте рівні амілази в крові і фекальної еластази були зниженими. Імуногістохімічне дослідження біоптату тонкої кишки за допомогою хромогранину А продемонструвало повну відсутність нейроендокринних клітин. При генетичному аналізі виявлено наявність гомозиготної нонсенс-мутації (*E123X*) в області, що кодує спіраль II гена *NEUROG3*, наслідком якої є синтез вкороченого *NEUROG3* (123 амінокислот-

ні залишки), який не здатний до повної активації промотора NEUROD1.

В експериментальних дослідженнях підтверджено, що NEUROG3 відіграє важливу роль не лише в морфогенезі островців підшлункової залози, а і є ключовим фактором транскрипції, необхідним для розвитку ентероендокриноцитів, ентероцитів, келихоподібних та клітин Панетта. Neurog3<sup>-/-</sup> дефіцитні миші повністю позбавлені ендокринних клітин у підшлунковій залозі і кишечнику та вмирають відразу після народження від важкого діабету. Транскрипційними мішенями, через які опосередковано діє NEUROG3, є NeuroD1/Beta2, Pax4, Nkx2.2, IA-1 і Rfx6.

Отже мутація в гені Neurog3 асоційована з розвитком ПНЦД, екзокринної дисфункції підшлункової залози та хронічної діареї із синдромом мальабсорбції.

**ПНЦД із гіпоплазією мозочка, нейросенсорною глухотою і порушенням зору.** Гетерозиготні мутації в гені NEUROD1 раніше були описані як дуже рідкісна причина MODY6. На сьогодні їх діагностовано лише в п'яти сімей. Rubio-Cabezas описав дві гомозиготні мутації в гені NEUROD1 (с.427\_428del і с.364dupG), наслідком яких був синтез вкороченого пептиду, нездатного до активації транскрипційних доменів [15]. Фенотипово мутації були асоційовані з розвитком ПНЦД у 2-х місячному віці без ознак екзокринної дисфункції і анатомічно нормальною підшлунковою залозою за даними МРТ-дослідження. У хворих також виявлені затримка психічного розвитку, важка гіпоплазія мозочка, глибока сенсоневральна глухота і порушення зору через важку міопічну дегенерацію сітківки.

У Neurod1<sup>-/-</sup> дефіцитних мишей у постнатальний період розвивається важкий діабетичний кето-

ацидоз, який є причиною смерті протягом перших кількох днів життя. Гістологічно в підшлунковій залозі виявляється порушення морфогенезу островців Лангерганса, що проявляється скороченням кількості β-клітин.

**Синдром Мартінес-Фріас із ПНЦД.** У 1992 році Martinez-Frias та ін. описали у 2 сибсів, народжених у кровноспорідненій сім'ї, новий синдром який характеризувався затримкою внутрішньо-утробного розвитку, а також наявністю трахеоезофагальної фістули, атрезії дванадцятипалої кишки і позапечінкових жовчних проток, гіпоплазії підшлункової залози і гіпоспадії [12]. На сьогоднішній день описано декілька варіацій даного синдрому в невеликій кількості хворих. Відомо, що він успадковується за автосомно-рецесивним типом, проте його генетичні маркери досі не ідентифіковані.

У частини хворих діагностують гіпоплазію підшлункової залози, в інших ПНЦД дебютує без явних аномалій розвитку панкреас, що свідчить про зниження її функціональних можливостей. Chappell та ін. провів генетичний аналіз у дитини з даним синдромом із метою ідентифікації мутації. Вчені дослідили структуру широкого спектра генів (KCNJ11, ABCC8, GSK, IPF1, HNF1beta, NeuroD1, TCF7L2), які відповідальні за розвиток моногенних форм діабету, проте мутацій у них не виявили.

На сьогодні ідентифіковано декілька клінічних синдромів, за яких зустрічається ЦД, який може дебютувати в перші 6 місяців життя: мітохондріальні захворювання, важка гіпоплазія підшлункової залози, пов'язана з IPF1 (PDX1)-мутацією, гомозиготна мутація глюकोкінази (нечутливість до глюкози, успадкована від батьків MODY 2) та інші (табл. 1).

*Продовження статті див. в наступному номері.*