

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ ГЕНА *INS*



© Р.А. Атанесян<sup>1,3\*</sup>, Т.А. Углова<sup>2</sup>, Т.М. Вдовина<sup>1</sup>, Л.Я. Климов<sup>1</sup>, М.Ю. Костанова<sup>1</sup>, В.А. Курьянинова<sup>1,2</sup>, М.В. Стоян<sup>1,2</sup>, Л.С. Алавердян<sup>1</sup>, С.В. Долбня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

<sup>2</sup>Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского, Ставрополь

<sup>3</sup>Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – тяжелая патология эндокринной системы, диагностируемая у детей первых месяцев жизни. НСД относится к редким (1 : 300 000–1 : 400 000 новорожденных) заболеваниям, вызванным нарушениями обмена веществ с постнатальной панкреатической β-клеточной дисфункцией, проявляющейся гипергликемией и гипоинсулинемией. В настоящее время установлено, что молекулярно-генетическая диагностика форм неонатального диабета может влиять на лечение заболевания и определять прогноз. Интересно, что большинство выявленных мутаций в гене инсулина не наследуются, а являются спорадическими. Кроме гетерозиготных мутаций *INS*, есть данные и о гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутациях, вызывающих НСД.

В статье представлен клинический случай девочки с НСД, связанным с мутацией гена инсулина. Мутации гена *INS* вызывают перманентный диабет, поэтому детям показано генетическое обследование, особенно пациентам с СД 1 типа при отсутствии антител.

В настоящее время нет общепризнанных данных, которые позволили бы составить фенотипический и генотипический «портрет» форм НСД, а также уточнить факторы, определяющие их возникновение. Требуется дальнейшее изучение случаев НСД у детей с целью определения детальной клинической и генетической характеристики подтипов НСД с последующим катамнестическим наблюдением для прогнозирования течения заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неонатальный диабет; перманентная форма; помповая инсулинотерапия

### A CLINICAL CASE OF NEONATAL DIABETES CAUSED BY *INS* GENE MUTATION

© Roza A. Atanesyan<sup>1,3\*</sup>, Tatyana A. Uglova<sup>2</sup>, Tatyana M. Vdovina<sup>1</sup>, Leonid Y. Klimov<sup>1</sup>, Marina Y. Kostanova<sup>1</sup>, Victoria A. Kuryaninova<sup>1,2</sup>, Marina V. Stoyan<sup>1,2</sup>, Lilit S. Alaverdyan<sup>1</sup>, Svetlana V. Dolbnya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Stavropol state medical University», Stavropol, Russia

<sup>2</sup>Municipal child's clinical hospital of a name of G. K. Filippsky, Stavropol, Russia

<sup>3</sup>Regional endocrinological dispensary, Stavropol, Russia

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a severe endocrine pathology diagnosed in children during the first months of life. It comprises rare (1:300 000–1:400 000 newborns) metabolic disorders with postnatal pancreatic β-cell dysfunction, manifested by hyperglycaemia and hypoinsulinaemia. It is currently established that molecular genetic diagnosis of neonatal diabetes forms can influence treatment and prognosis. Interestingly, most identified mutations in the insulin gene are not inherited, but are sporadic. There is evidence that, in addition to heterozygous *INS* mutations, NDM can be caused by homozygous or compound-heterozygous mutations.

The present article presents the clinical case of a girl with NDM associated with an *INS* gene mutation. *INS* gene mutations cause permanent diabetes and require children to undergo genetic examination, especially patients with type 1 diabetes in the absence of antibodies.

Currently, there are no data that allow to determine a phenotypic and genotypic 'portrait' of NDM forms or to explain the factors determining their occurrence. Further studies of clinical cases of neonatal diabetes are therefore required to determine the characteristics of NDM subtypes with subsequent disease prognosis.

**KEYWORDS:** neonatal diabetes; permanent form; pump insulin therapy

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – серьезная патология эндокринной системы, диагностируемая у детей первых 6 мес жизни. НСД является редким (1 : 300 000–1 : 400 000 новорожденных) заболеванием, обусловленным панкреатической β-клеточной дисфунк-

цией, проявляющейся дефицитом инсулина и симптомами гипергликемии [1, 2].

Благодаря широкому внедрению молекулярной диагностики представление об этиологии и патогенезе неонатального диабета кардинальным образом изменилось.



В относительно недавнем времени НСД рассматривали как вариант диабета 1-го типа, манифестирующего в раннем возрасте. Однако проведенные в течение последних десятилетий исследования продемонстрировали, что НСД является не аутоиммунным заболеванием, а результатом множественных мутаций в различных генах, кодирующих белки, выполняющие важную роль в нормальном функционировании  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [3, 4].

Очевидно на сегодняшний день, что результаты молекулярно-генетической диагностики различных форм НСД оказывают влияние на выбор терапии заболевания и определяют его прогноз. Это особенно актуально для пациентов, имеющих мутации в генах *KCNJ11* или *ABCC8*, кодирующих две белковые субъединицы (Kir6.2 и SUR1 соответственно) АТФ-чувствительных калиевых каналов [1, 3, 5, 6].

В основе этиологии НСД лежит патология участка хромосомы 6q24 и активация мутации в генах, кодирующих гликолитические ферменты, глюкокиназу и две белковые субъединицы (Kir6.2 и SUR1) панкреатического АТФ-канала  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [3, 7, 8]. Выявлены мутации ряда генов (*IPF1*, *PTF1A*, *FOXP3*, *E1F2AK3*, *HNF1B*, *GLIS3*), которые могут вызывать мультисистемные заболевания, включая НСД [9, 10]. Определение аномалий в структуре 6-й хромосомы, мутаций в *KCNJ11* и *ABCC8* генах позволяет проводить дифференциальную диагностику между транзиторной и перманентной формами НСД уже в периоде новорожденности [1, 6, 7].

В настоящее время определена мутация гена инсулина (*INS*), которая является также одной из причин неонатального диабета, при этом с генетической точки зрения важно, что большинство выявленных мутаций не наследуются, а являются спорадическими [5, 9, 11].

Аутоиммунный СД 1 типа крайне редко манифестирует у детей младше шестимесячного возраста. Существуют специфические подтипы моногенного СД, которые могут иногда встречаться у младенцев раннего возраста, однако сейчас считается, что большинство таких случаев связано с мутациями *FOX3*, а не с СД 1 типа [11, 12]. Таким образом, все пациенты, диагноз которым был установлен до шестимесячного возраста, нуждаются в генетическом обследовании с целью исключения моногенной формы НСД.

Большинство пациентов с НСД рождаются с дефицитом массы тела, отражающим пренатальный дефицит секреции инсулина, поскольку в антенатальном периоде инсулин является важнейшим ростовым фактором для плода.

Пациентам с НСД в половине случаев требуется лечение в течение всей жизни, так как у них чаще диагностируется перманентная форма неонатального диабета. В остальных случаях НСД переходит в стадию ремиссии в течение нескольких недель или месяцев – это транзиторный неонатальный диабет, однако он может рецидивировать в последующем [12]. НСД в основном проявляет себя как изолированное нарушение, однако у некоторых пациентов присутствуют различные внепанкреатические клинические признаки, связанные с определенным геном [2, 3].

Транзиторный НСД манифестирует вскоре после рождения, а затем подвергается спонтанной ремиссии во время младенчества, но может рецидивировать и пе-

реходить в постоянную форму СД в детстве или юности [11]. Генетическая основа транзиторного НСД примерно в 70% случаев представлена абберациями в хромосоме 6q24, которые вызывают избыточную экспрессию двух импринтированных генов *PLAGL1* и *HYMAI*, тогда как большинство остальных случаев связано с активирующими мутациями одного из двух генов, кодирующих две субъединицы АТФ-чувствительного калиевого канала на мембране  $\beta$ -клетки (*KCNJ11* или *ABCC8*) [13]. Небольшое количество случаев транзиторного НСД связано с мутациями других генов, в том числе *HNF1B*, *INS* (ген препроинсулина) и др. [6, 11].

Транзиторный НСД, обусловленный аномалиями импринтинга хромосомы 6q24, можно отличить от других типов неонатального диабета по весу ребенка при рождении, наличию пороков развития, указывающих на этиологическую подгруппу. У пациентов с транзиторным НСД, вызванным мутациями генов АТФ-чувствительных калиевых каналов, ремиссия диабета обычно наступает позже, а последующий рецидив раньше, чем у больных транзиторным НСД, вызванным мутациями 6q24 [7]. Для понимания генотипически-фенотипических особенностей неонатального диабета крайне важна молекулярно-генетическая диагностика, которая позволяет не только верифицировать мутацию, но и в значительной степени предсказать прогноз заболевания [4, 8].

Наиболее частыми причинами перманентного НСД являются мутации *KCNJ11* (приблизительно в 30–50% случаев), *ABCC8* (9–10%) и *INS* (12–20%) [1, 14, 15]. В 20–30% случаев этиология перманентного НСД остается неизвестной, хотя самой распространенной его причиной в аутобредных популяциях являются мутации генов АТФ-чувствительного калиевого канала или *INS* [3]. В случае близкородственных браков самая распространенная этиология – синдром Уолкотта–Раллисона, или гомозиготные мутации гена *GCK* [14].

АТФ-чувствительные калиевые каналы – это гетерооктамерные комплексы, состоящие из четырех поробразующих 2-субъединиц и четырех регулирующих SUR1-субъединиц, кодируемых генами *KCNJ11* и *ABCC8* соответственно. Они регулируют секрецию инсулина, связывая внутриклеточный метаболизм с электрической активностью  $\beta$ -клеток. Повышение внутриклеточной метаболической активности вызывает изменения в соотношении АТФ/АДФ в панкреатических  $\beta$ -клетках, вследствие чего закрываются АТФ-чувствительные калиевые каналы, происходит деполяризация клеточной мембраны, а в результате этого процесса инициируется секреция инсулина (рис. 1) [13].

Активирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8* не позволяют каналам закрываться, тем самым предотвращая секрецию инсулина в ответ на гипергликемию, и являются самой распространенной причиной перманентного НСД, а также второй по частоте причиной транзиторного НСД [6]. У большинства пациентов с мутациями *KCNJ11* диабет перманентный, а не транзиторный. И наоборот, мутации *ABCC8* чаще, примерно в 66% случаев, вызывают транзиторный НСД [13].

У пациентов с мутациями в генах АТФ-чувствительных калиевых каналов клиническая картина заболевания представлена инсулинозависимостью с низкими или нулевыми показателями С-пептида, при этом характер-

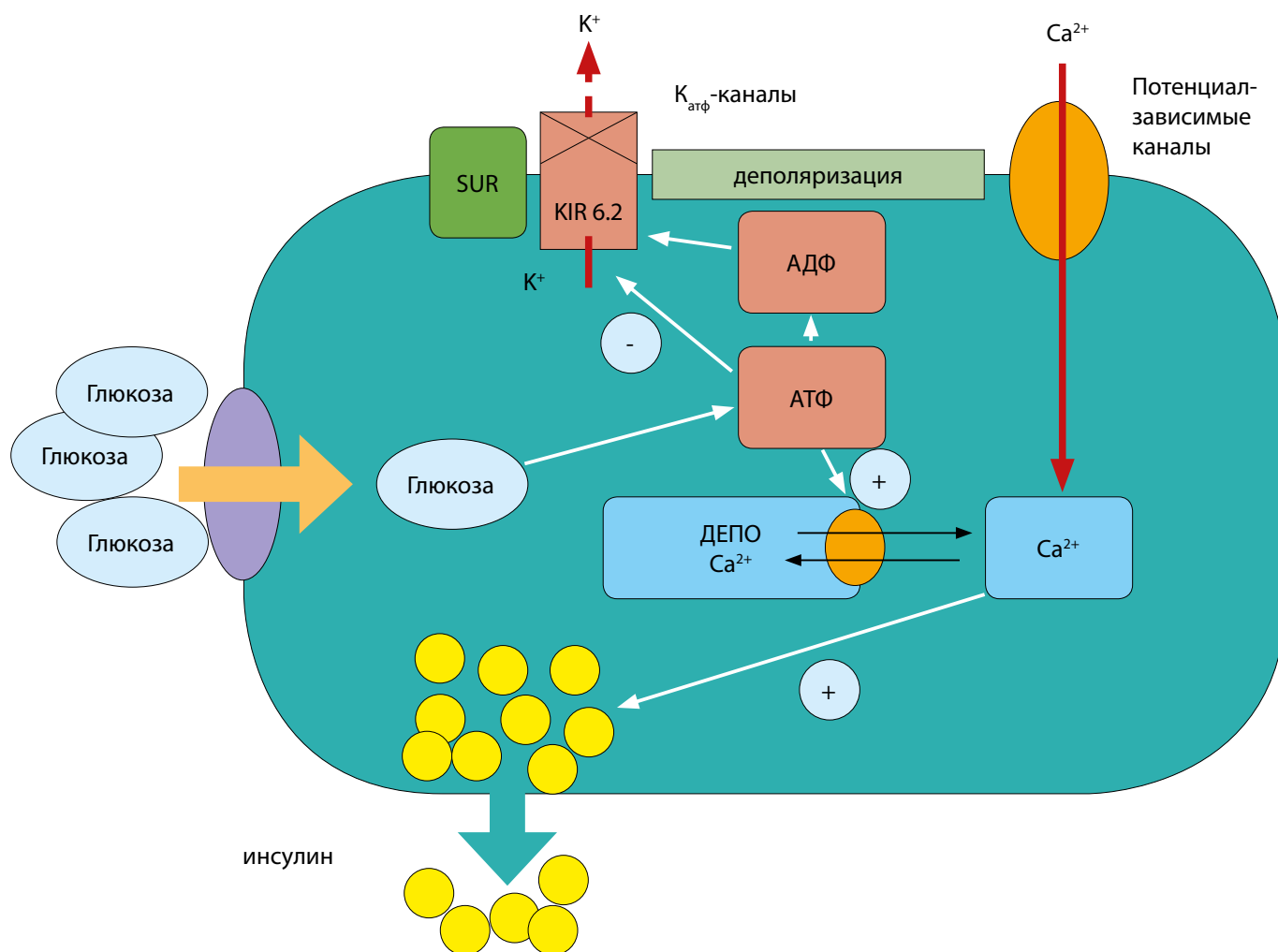


Рис. 1. Регуляция секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы: SUR – рецептор сульфонилмочевины; ПСМ – препарат сульфонилмочевины; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат.

на манифестация заболевания с диабетического кетоацидоза. В 20% случаев, обусловленных мутациями гена *KCNJ11*, манифестация заболевания, помимо диабета, часто включает неврологические проявления ввиду экспрессии генов АТФ-чувствительных каналов в нейронах и мышечных клетках [11].

Активирующие мутации *KCNJ11*, вызывающие НСД, всегда гетерозиготны. Так как примерно в 90% случаях эти мутации возникают *de novo*, в семейном анамнезе неонатальный диабет обычно отсутствует, однако в случаях наследственного диабета рассматривается аутосомно-доминантный тип наследования. Риск возникновения диабета у детей, рожденных пациентками с НСД, равен 50%, что характерно для большинства больных, имеющих активирующие мутации *ABCC8*. Неонатальный диабет у них наследуется рецессивно в тех случаях, когда пациенты гомозиготны или компаунд-гетерозиготны по двум разным мутациям [3].

Второй по распространенности причиной перманентного НСД после мутаций генов натрий-калиевых АТФ-каналов являются гетерозиготные кодирующие мутации гена *INS* [6]. Доминирующая часть гетерозиготных мутаций *INS* являются спорадическими мутациями *de novo*, и лишь 20% пробандов имеют аутосомно-доминантный неонатальный диабет в генеалогическом анамнезе [1, 16]. Наряду с гетерозиготными мутациями *INS* существует информация о гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутациях, вызывающих НСД [3, 13].

Мутации в гене инсулина могут нарушать свертывание его белка-предшественника и проинсулина, заменяя остаток цистеина, который необходим для образования дисульфидной связи, тем самым блокируя образование инсулина. «Мутантный» инсулин образует метастабильное состояние с большими эффектами на его N-концевую область, что включает в себя образование частично сложного промежуточного продукта с конформационным изменением в N-концевой области цепи А, которая генерирует гибкий N-концевой домен [17]. Это может привести к аномальным взаимодействиям с другими проинсулинами в процессе агрегации. Агрегация белков сопровождается частично сложным промежуточным продуктом с изменениями вторичной структуры, такими как потеря вторичной структуры  $\alpha$ -спирали. Увеличение количества неправильных дисульфидных связей в белковых комплексах проявляется доминантным отрицательным эффектом с присутствием неспаренного цистеина в проинсулине. Эти несогласованные белки сохраняются в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР)  $\beta$ -клетки, ингибируя нормальную функцию и, вероятно, приводя к гибели  $\beta$ -клеток через ЭР-стресс [17, 18].

Пациенты с гетерозиготными мутациями гена *INS* характеризуются тяжелой задержкой внутриутробного развития, как и пациенты с мутациями генов калиевых каналов в панкреатических клетках. Однако клиническая симптоматика диабета дебютирует в более позднем возрасте, хотя сроки могут и пересекаться, а неврологи-

ческие симптомы у пациентов не манифестируют, что является прямым следствием мутации.

Иногда мутации гена *INS* вызывают перманентный НСД после шестимесячного возраста ребенка, и поэтому в некоторых ситуациях показано генетическое обследование, особенно пациентам с СД 1 типа при отсутствии антител [19].

Генетическое обследование позволяет определиться с тактикой терапии, так, пациенты с активирующимися мутациями генов АТФ-чувствительного калиевого канала могут быть переведены на препараты группы сульфонилмочевины, что является вполне патофизиологически аргументированным подходом к лечению. Пероральная терапия препаратами сульфонилмочевины безопасна и эффективна в краткосрочной перспективе у большинства пациентов с диабетом, связанным с мутацией *SUR1*, и может успешно заменить лечение инсулиновыми инъекциями [18].

НСД, обусловленный мутациями гена *INS*, как правило, требует использования инсулина. Раннее начало терапии инсулином, вероятно, снижает потребность в эндогенном производстве инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, сокращая тем самым количество несогласованного проинсулина, который вырабатывается и сохраняется в ЭР. Этот эффект может позволить уменьшить гибель  $\beta$ -клеток и сохранить некоторое количество эндогенного производства инсулина и общую  $\beta$ -клеточную функцию [18, 20].

Таким образом, результаты генетического обследования не только необходимы для дифференциальной диагностики формы заболевания, но обеспечивают персонализированный подход к терапии пациентов с НСД.

Большинство научных исследований этой крайне редкой патологии основаны на анализе единичных случаев, поэтому мы также сочли возможным привести собственное клиническое наблюдение девочки с НСД, впервые диагностированным на 3-м месяце жизни.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка С., в возрасте 8 мес впервые оказалась на приеме у детского эндокринолога с жалобами на частые гипогликемии до 3–4 раз/месяц, суточные колебания глюкозы крови и частые гипергликемии до 24,0 ммоль/л.

Анамнез жизни: девочка от 2-й беременности (1-я беременность закончилась самопроизвольным абортom). Беременность протекала с осложнениями (в I триместре – угроза прерывания, в III триместре – фето-плацентарная недостаточность). Роды первые, срочные. Масса при рождении составила 2450 г, длина – 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Ребенок выписан из родильного дома на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. Находилась на смешанном вскармливании до 2-недельного возраста, затем вскармливание искусственное. Прорезывание зубов с 7 мес. Нервно-психическое развитие без особенностей: ребенок держит голову с 1,5–2 мес, сидит с 6–7 мес.

Родители не состоят в кровном родстве, русские по национальности. Матери к моменту рождения ребенка было 24 года, отцу – 29 лет. Со стороны матери – у бабушки артериальная гипертензия, хроническая варикозная болезнь нижних конечностей, у матери пациентки

врожденная тромбофилия, со стороны отца – у бабушки гипертоническая болезнь, отец девочки здоров.

Со слов мамы, в возрасте 3 мес стала отмечать полифагию, отсутствие адекватной прибавки в весе, беспокойство в течение всего дня. При обследовании в возрасте 5 мес у педиатра по месту жительства диагностированы: в ОАМ – глюкозурия, кетонурия (+++), глюкоза крови – 20,0 ммоль/л. Ребенок был госпитализирован в ОРИТ по поводу кетоацидоза в ДГКБ им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя. В стационаре был установлен диагноз «Сахарный диабет, 1 типа», инициирована инсулинотерапия (инсулин Лизпро (Хумалог) 0,5–1,0 Ед перед приемами пищи при глюкозе крови выше 10,0 ммоль/л + Гларгин (Лантус) 2 Ед/сут в 20.00), девочка выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства.

С возраста 5 мес и до 8 мес девочка наблюдалась эндокринологом по месту жительства (результаты гликированного гемоглобина – 12,3%), проводилась коррекция дозы продленного инсулина (увеличена доза Гларгина до 3 ЕД/сут).

В возрасте 8 мес девочка направлена на госпитализацию в педиатрическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) с целью уточнения этиологии СД. В отделении было проведено молекулярно-генетическое обследование. При поступлении ребенок находился на интенсифицированной инсулинотерапии (Лизпро 0,5 Ед при показателях глюкозы крови выше 10,0 ммоль/л и 2–3 Ед/сут Гларгина).

## Результаты физикального и лабораторно-инструментального исследования

Объективный статус на момент осмотра: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Рост – 68 см (-0,3 SDS), вес – 6,8 кг (-1,5 SDS), ИМТ – 14,78 кг/м<sup>2</sup> (-0,2 SDS). Подкожно-жировой слой развит равномерно. Мышечная система развита без особенностей. Кожные покровы чистые, сухие, физиологической окраски, гемангиома правой щеки.

Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 117 в минуту. Аускультативно дыхание в легких везикулярное. Живот не увеличен, мягкий при пальпации. Размеры печени и селезенки пальпаторно не увеличены.

Наружные половые органы развиты правильно по женскому типу. Вторичные половые признаки допустимые (стадия по Таннеру 1).

## Лабораторное обследование

ОАК: WBC –  $8,0 \cdot 10^9$ /л, HGB – 104 г/л, RBC –  $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, PLT –  $245 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 65 мм/ч, нейтрофилы – 14,5%, лимфоциты – 71,6%, моноциты – 11,5%, эозинофилы – 2,3%, базофилы – 0,1%.

ОАМ – прозрачная, удельный вес – 1.041, кислотность – 5,5 ед. рН, глюкоза >56 ммоль/л, кетоновые тела – отр., белок, нитриты, эритроциты, лейкоциты, уробилиноген – не определяются.

Биохимический анализ крови: общий белок – 66,0 г/л, натрий – 136 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, билирубин общий – 4,0 мкмоль/л, холестерин общий – 4,07 ммоль/л, триглицериды – 1,17 ммоль/л, холестерин ЛПВП – 1,13 ммоль/л, холестерин ЛПОНП – 0,54 ммоль/л, КА – 2,6, креатинин – 43,0 мкмоль/л, АЛТ – 18,0 Ед/л, АСТ – 32,0 Ед/л, фосфор – 1,66 ммоль/л.

**Таблица 1.** Гликемический профиль пациентки С. при поступлении в стационар

08.00	11.30	13.30	15.30	17.30	19.30	22.00	01.00	04.00
11,7	16,6	14,1	11,5	15,8	16,8	11,1	4,2	12,2
11,0	12,3	11,0	3,9	14,05	10,02	8,5	6,7	13,1
12,16	14,2	10,6	10,3	17,1	10,8	-	13,3	11,6
11,8	9,3	9,7	9,8	10,2	11,7	8,2	11,8	7,5

**Таблица 2.** Гликемический профиль пациентки С. на фоне перевода на помповую инсулинотерапию

08.00	11.30	13.30	15.30	17.30	19.30	22.00	01.00	04.00
5,8	7,6	7,7	7,5	10,2	4,0	8,4	8,7	9,5
7,12	6,93	4,3	8,1	11,2	8,51	8,84	8,2	7,6
6,99	10,3	8,11	7,5	6,8	8,17	7,5	9,5	7,7
10,1	8,12	6,7	8,16	12,6	7,88	5,5	6,8	9,3

Гликированный гемоглобин – 9,1%.

ТТГ – 1,61 мМе/л, свободный Т4 – 12,6 пмоль/л.

В таблице 1 представлены показатели гликемического профиля пациентки при поступлении в стационар (до коррекции терапии).

#### Инструментальное обследование

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 129 в минуту. Положение электрической оси сердца: нормальное. По форме ЭКГ без патологии.

УЗИ печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, почек, надпочечников: Эхо-признаки умеренной гепатомегалии, функциональная деформация желчного пузыря, минимальная каликоэктазия правой почки.

УЗИ щитовидной железы: без патологии.

КТ головного мозга: умеренная наружная неокклюзионная гидроцефалия.

Консультация невролога: перинатальная энцефалопатия постгипоксического генеза, поздний восстановительный период. Синдром двигательных нарушений, мышечная гипотония, улучшение.

Консультация нейрохирурга: в нейрохирургическом лечении не нуждается.

Результаты генетического обследования (метод параллельного секвенирования – платформа Ion Torrent): по данным генетического обследования: в гене *INS* выявлен гетерозиготный вариант с. 125T> G p.V42G, чаще ассоциированный с перманентным НСД.

Учитывая лабильность течения СД, состояние декомпенсации, а также с целью улучшения качества жизни ребенка в раннем возрасте в отделении принято решение об установке инсулиновой помпы. В отделении проведен подбор скорости инсулина под контролем суточной гликемии, мама обучена технике пользования инсулиновой помпой.

Ребенок переведен на ПИТ (система введения инсулина Ассу-Чек Combo). Базальная доза составила: 08:00–01:00 – 0,11 Ед/ч, 01:00–08:00 – 0,08 Ед/ч. Углеводные коэффициенты: на завтрак – 1 ХЕ=0,7 Ед; обед – 1 ХЕ=0,6 Ед; ужин – 1 ХЕ=0,5 Ед. Коэффициент чувствительности: 1 Ед – 15–20 ммоль/л. Результаты гликемического профиля пациентки после перевода на помповую инсулинотерапию представлены в табл. 2

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, учитывая раннюю манифестацию СД (до шестимесячного возраста), а также результаты проведенного генетического обследования, диагноз НСД не вызывает сомнений.

Пациентке с целью купирования кетоацидоза и нормализации показателей глюкозы крови на старте назначена терапия инсулином. Предполагалась коррекция лечения после получения результатов генетического обследования. Благодаря возможности выполнения генетической диагностики, была выявлена мутация гена *INS*, которая чаще ассоциирована с перманентной формой НСД, что позволило определиться с тактикой лечения в пользу продолжения инсулинотерапии.

Очевидно, что модель детского питания является непредсказуемой и сложной, что связано с различной продолжительностью и объемом кормления, сложностью подсчета углеводов, в свою очередь, обуславливает высокую вероятность гипогликемических состояний у детей грудного возраста. Несомненно, дети раннего возраста нуждаются в назначении инсулинотерапии с помощью инсулиновой помпы с целью достижения компенсации заболевания, профилактики микро- и макрососудистых осложнений, повышения качества жизни и, конечно, безопасного и эффективного управления диабетом. Результаты гликемического профиля девочки, выполненного после установления инсулиновой помпы, ярко демонстрируют улучшения показателей углеводного обмена, снижение суточной вариабельности гликемии и частоту гипогликемий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не существует данных, которые позволили бы составить фенотипический и генотипический «портрет» форм НСД, а также уточнить факторы, определяющие их возникновение. Требуется дальнейшее изучение клинических случаев НСД с целью определения характеристики его подтипов с последующим прогнозированием заболевания

Результаты молекулярно-генетической диагностики, благодаря которой появилась возможность верифици-

ровать мутацию, позволяют проводить дифференциальную диагностику между транзиторной и перманентной формами НСД уже в периоде новорожденности, что, бесспорно, важно для выбора тактики лечения и ведения пациента в будущем.

Выполнение генетического тестирования не только является неотъемлемым этапом диагностики НСД, но и основой выбора персонализированной терапии, так как мутации *KCNJ11* и *ABCC8* чувствительны к препаратам сульфонилмочевины, в то время как пациенты с мутациями гена *INS*, как правило, должны продолжать инсулинотерапию.

Предполагается, что раннее начало инсулинотерапии может привести к сохранению функции  $\beta$ -клеток, снижению дозы инсулина и улучшению гликемического контроля, что потенциально уменьшит риск осложнений, связанных с диабетом в последующем.

Очевидно, крайне важным является медико-генетическое консультирование семьи ребенка с НСД, генетическое тестирование детей, рожденных в данных семьях в последующем, что не только позволит своевременно диагностировать диабет, прогнозировать клиническое

течение, но и снизить риск развития диабетического кетоацидоза в дебюте заболевания.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование было проведено за счет бюджетных средств в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

**Согласие пациента.** Родители пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

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

**Участие авторов.** Климов Л.Я., Атанесян Р.А., Углова Т.А., Вдовина Т.М., Долбня С.В. – концепция и дизайн; Костанова М.Ю., Стоян М.В., Курьянинова В.А., Алавердян Л.С., Долбня С.В. – сбор и обработка материала; Атанесян Р.А. – написание текста; Климов Л.Я. – редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957-963. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60098-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60098-8)
- Gulich-Henn J, Wagner V, Thon A, et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med*. 2010;27(6):709-712. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02965.x>
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Petropoulos AC, Xudiyeva A, Ismaylova M. Congenital Heart Disease and Maternal Diabetes Mellitus. *Int J Diabetes Clin Diagn*. 2016;3:118. doi: <https://doi.org/10.15344/2394-1499/2016/118>
- Avital-Shmilovici M, Whittaker J, Weiss MA, Kent SB. Deciphering a molecular mechanism of neonatal diabetes mellitus by the chemical synthesis of a protein diastereomer, [D-AlaB8] human proinsulin. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23683-23692. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572040>
- Nansseu JR, Ngo-Um SS, Balti EV. Incidence, prevalence and genetic determinants of neonatal diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2016;5(1):188-194. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0369-3>
- Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia*. 2013;56(4):758-762. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2832-1>
- Rearson MA, McKnight-Menci H, Steinkrauss L. Neonatal diabetes: current trends in diagnosis and management. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2011;36(1):17-22; quiz 23-14. doi: <https://doi.org/10.1097/NMC.0b013e3181fc06cd>
- Deeb A, Habeb A, Kaplan W, et al. Genetic characteristics, clinical spectrum, and incidence of neonatal diabetes in the Emirate of Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Am J Med Genet A*. 2016;170(3):602-609. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37419>
- Globa E, Zelinska N, Mackay DJ, et al. Neonatal diabetes in Ukraine: incidence, genetics, clinical phenotype and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1279-1286. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0170>
- Avital-Shmilovici M, Mandal K, Gates ZP, et al. Fully convergent chemical synthesis of ester insulin: determination of the high-resolution X-ray structure by racemic protein crystallography. *J Am Chem Soc*. 2013;135(8):3173-3185. doi: <https://doi.org/10.1021/ja311408y>
- Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):335-342. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30272>
- Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*. 2013;493(7431):241-245. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11781>
- Habeb AM, Al-Magamsi MS, Eid IM, et al. Incidence, genetics, and clinical phenotype of permanent neonatal diabetes mellitus in northwest Saudi Arabia. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(6):499-505. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00828.x>
- Sovik O, Aagaens O, Eide SA, et al. Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications on chromosome 6q24: treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(2):155-162. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00776.x>
- Wiedemann B, Schober E, Waldhoer T, et al. Incidence of neonatal diabetes in Austria—calculation based on the Austrian Diabetes Register. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00530.x>
- Kim YH, Kastner K, Abdul-Wahid B, Izaguirre JA. Evaluation of conformational changes in diabetes-associated mutation in insulin a chain: a molecular dynamics study. *Proteins*. 2015;83(4):662-669. doi: <https://doi.org/10.1002/prot.24759>
- Letourneau LR, Carmody D, Philipson LH, Greeley SAW. Early Intensive Insulin Use May Preserve beta-Cell Function in Neonatal Diabetes Due to Mutations in the Proinsulin Gene. *J Endocr Soc*. 2018;2(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00356>
- Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2011;2(3):158-169. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00106.x>
- Iafusco D, Massa O, Pasquino B, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol*. 2012;49(5):405-408. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0331-8>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Атанесян Роза Артуровна**, к.м.н., ассистент [**Rosa A. Atanesyan**, MD, PhD, assistant]; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310 [address: 310 Mira street, 355017, Stavropol, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; eLibrary SPIN: 8508-1027; e-mail: [rozaatanesyan@rambler.ru](mailto:rozaatanesyan@rambler.ru)

**Углова Татьяна Алексеевна**, детский эндокринолог [Tatyana A. Uglova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4934-929X>; eLibrary SPIN: 8257-2477; e-mail: [uglova@mail.ru](mailto:uglova@mail.ru)

**Вдовина Татьяна Михайловна**, к.м.н. [Tatyana M. Vdovina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0355-3116>;

eLibrary SPIN: 2345-2185; e-mail: [vdovina.71.71@mail.ru](mailto:vdovina.71.71@mail.ru)

**Климов Леонид Яковлевич**, к.м.н., доцент [Leonid Ya. Klimov, MD, PhD, associate professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; eLibrary SPIN: 5396-7746; e-mail: [klimov\\_leo@mail.ru](mailto:klimov_leo@mail.ru)

**Костанова Марина Юрьевна**, детский эндокринолог [Marina U. Kostanova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4402-8331>; eLibrary SPIN: 7257-7260; e-mail: [marka3010@yandex.ru](mailto:marka3010@yandex.ru)

**Курьянинова Виктория Александровна**, к.м.н., ассистент [Victoriya A. Kuryaninova, MD, PhD, assistant];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; eLibrary SPIN: 6261-1238; e-mail: [vichkak@mail.ru](mailto:vichkak@mail.ru)

**Стоян Марина Валерьевна**, к.м.н., ассистент [Marina V. Stoyan, MD, PhD, assistant];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-6204>; eLibrary SPIN: 7835-8760; e-mail: [marina-stoyan@mail.ru](mailto:marina-stoyan@mail.ru)

**Алавердян Лилит Самвеловна**, ассистент [Lilit S. Alaverdyan, MD, assistant];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7641-4267>; eLibrary SPIN: 6987-5163; e-mail: [samvelovnaa@mail.ru](mailto:samvelovnaa@mail.ru)

**Долбня Светлана Викторовна**, к.м.н., доцент [Svetlana V. Dolbnya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; eLibrary SPIN: 7835-8760; e-mail: [svet-lana.dolbnya@yandex.ru](mailto:svet-lana.dolbnya@yandex.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Атанесян Р.А., Углова Т.А., Вдовина Т.М., Климов Л.Я., Костанова М.Ю., Курьянинова В.А., Стоян М.В., Алавердян Л.С., Долбня С.В. Клинический случай неонатального сахарного диабета, обусловленного мутацией гена *INS* // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22. – №2. – С. 170-176. doi: 10.14341/DM9876

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Atanesyan RA, Uglova TA, Vdovina TM, Klimov LY, Kostanova MY, Kuryaninova VA, Stoyan MV, Alaverdyan LS, Dolbnya SV. A clinical case of neonatal diabetes caused by *INS* gene mutation. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):170-176. doi: 10.14341/DM9876