

# **Наследственные эндокринопатии**

***В. Н. Горбунова***

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет*

Наследственные болезни  
эндокринной системы  
обусловлены мутациями в генах  
*гормонов,*  
их *рецепторов,* а также  
*ферментов биосинтеза* и  
*метаболизма*

Так, различные синдромы *гиперальдостеронизма* и *гипоальдостеронизма* связаны с избыточной продукцией или дефицитом *альдостерона*

Наследственная недостаточность *гормона роста* ассоциирована с различными вариантами *карликовости*, или нанизма.

Нарушения *тиреоидного обмена* являются причиной врожденного *гипотиреоза*.

Генетические нарушения гормональной регуляции запаса энергии в жировой ткани ассоциированы с развитием *наследственных форм ожирения*

*Аутоиммунное поражение*

островкового аппарата

*поджелудочной железы*, а также

*инсулинорезистентность*

инсулинозависимых тканей приводят

к нарушениям всех видов обмена

веществ, и, прежде всего,

*метаболизма углеводов*,

обуславливая развитие *сахарного*

*диабета*

В этиологии большинства случаев сахарного диабета участвуют как средовые, так и генетические факторы, хотя существуют и моногенные формы этого заболевания (*MODY-диабет*)

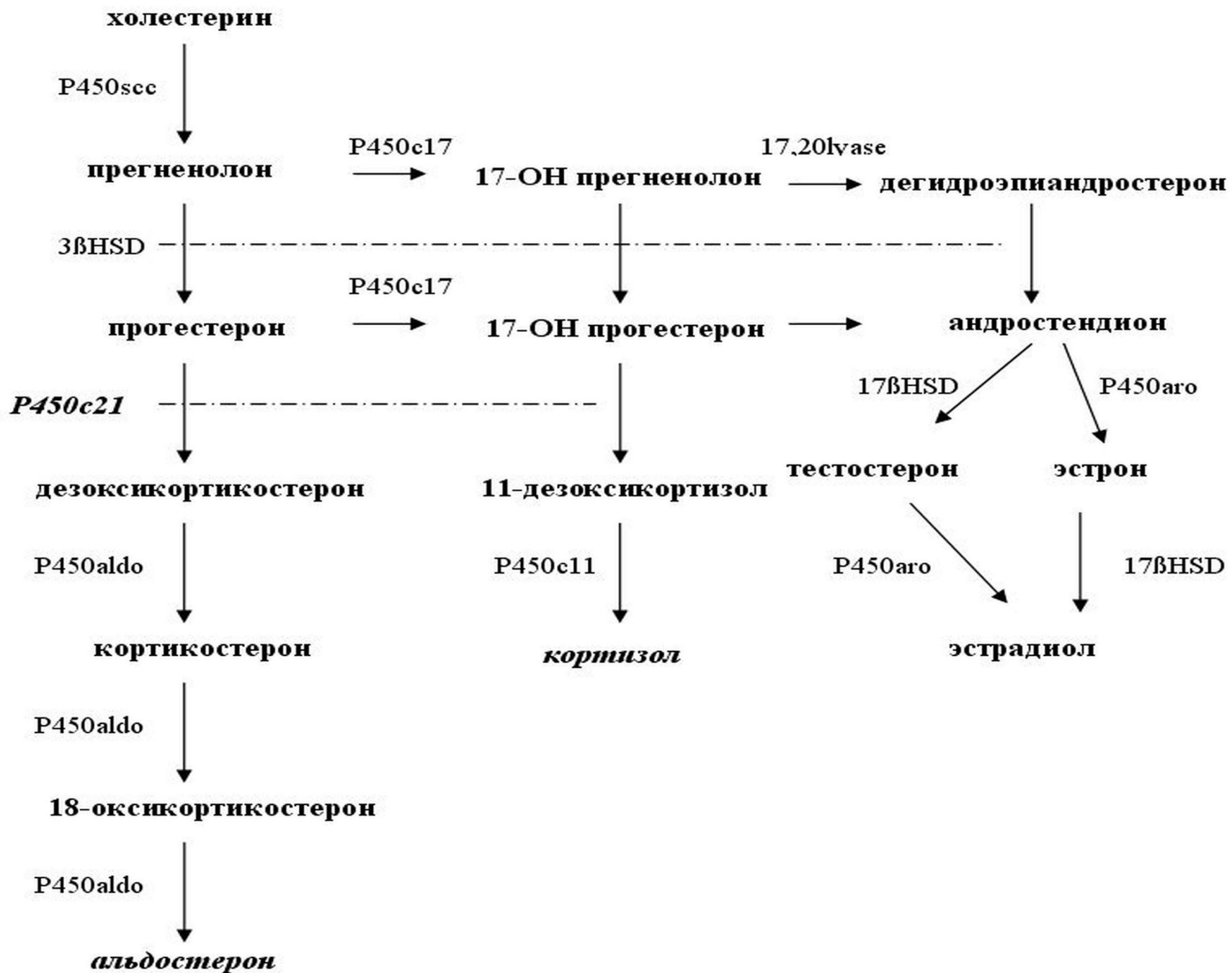
***Наследственный  
альдостеронизм***

Нарушения водно-солевого обмена являются ведущими клиническими проявлениями различных наследственных типов альдостеронизма.

Аутосомно-рецессивный  
*врожденный*  
*гипоальдостеронизм,*  
обусловлен мутациями в гене  
*CYP11B2*



Этот ген кодирует полипептид  
2 субсемейства 11b  
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО  
ЦИТОХРОМА P-450, или  
*альдостеронсинтазу* —  
фермент, катализирующий  
конечный шаг превращения  
кортикостерона в альдостерон



Как многие другие адреналовые  
цитохромы P-450,

*альдостеронсинтетаза*

обладает множественной  
ферментативной активностью.

В клубочковой зоне надпочечников  
фермент последовательно выполняет  
функции *кортикостеронметилоксидазы*

I типа (КМОI), а затем - II типа (КМОII),

то есть производит соответственно

*11-бета-гидроксилирование* и

*18-гидроксилирование*

Мутации, затрагивающие разные активности фермента, приводят к двум аллельным вариантам заболевания с недостаточностью *КМОI* или *КМОII* соответственно. Оба варианта характеризуются выраженной потерей натрия и нарушением водно-солевого обмена

При биохимическом исследовании выявляются гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз.

При этих заболеваниях, вызывающих изолированную недостаточность минералокортикоидов, биосинтез глюкокортикоидов не страдает

## *Недостаточность КМОI и КМОII*

ведет к накоплению прямых и  
отдаленных субстратов  
блокированных реакций:  
дезоксикортикостерона,  
кортикостерона и  
18-гидроксикортикостерона  
(в последнем случае только при  
недостаточности КМОII)

При первом варианте с недостаточностью КМОI болезнь проявляется в неонатальном периоде в виде частого срыгивания, рвоты, дегидратации, жажды, отказа от пищи, летаргии, судорог. Подобные кризы в первые недели жизни могут приводить к остановке сердца и гибели больного. Характерны задержка раннего физического развития и отставание в росте. В дальнейшем водно-солевой баланс постепенно нормализуется

При втором варианте заболевания адреналовые кризы с выраженной потерей натрия и воды и увеличением концентрации калия в крови проявляются уже в неонатальном периоде.

Смерть может наступить в течение первого года жизни.

У выживших детей отмечается задержка роста и ослабление тяжести кризов.

При своевременной диагностике и заместительной гормонотерапии прогноз для жизни при обоих вариантах заболевания благоприятный



Наследственный *гиперальдостеронизм*  
является гетерогенной группой  
заболеваний.

Аутосомно-доминантный семейный  
*гиперальдостеронизм I типа*, или  
*глюкокортикоид-подавляемый*  
*гиперальдостеронизм*

обусловлен микроструктурными  
перестройками в области локализации  
генов

*CYP11B1* и *CYP11B2*

Чаще этот тип  
гиперальдостеронизма  
рассматривается как одна из  
монокгенных форм  
артериальной гипертензии -  
*дексаметазон-  
чувствительная гипертензия*

Аутосомно-доминантный *тип III*  
заболевания обусловлен  
мутациями в гене *KCNJ5*,  
кодирующем субъединицу 5 G-  
чувствительного *калиевого*  
*канала* семейства J. Мутации  
увеличивают проводимость  
натрия и приводят к тяжелому  
альдостеронизму с массивной  
билатеральной гиперплазией  
надпочечников

Нарушения в работе других ионных каналов также могут приводить к различным формам альдостеронизма. Так, *первичный альдостеронизм с неврологическими аномалиями*, включающими генерализованные тонико-клонические судороги, обусловлен мутациями в гене альфа1-субъединицы потенциал-зависимого *кальциевого канала* L-типа — *CACNA1D*

Сопутствующими  
проявлениями заболевания  
являются артериальная  
гипертензия, легочная  
гипертензия и  
врожденные пороки сердца

*Синдром Барттера* является

необычной формой

*вторичного гиперальдостеронизма*,

при котором гипертрофия и

гиперплазия юкстагломерулярных

клеток почечных нефронов

сочетается с нормальным

артериальным давлением,

гипокалиемическим алкалозом при

отсутствии эдемы и резистентностью

к сосудосуживающему действию

ангиотензина II

Болезнь развивается вследствие нарушения реабсорбции хлорида натрия в восходящем колене петли Генле, где в норме реабсорбируется до 30% фильтрующейся соли

Ведущими клиническими проявлениями заболевания являются задержка роста, гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы, гипокалиемия, увеличение продукции почечных простагландинов, гиперкальциурия и гипомагниемия



Наследственные формы синдрома Барттера – это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, вызванных нарушением работы почечных ионных каналов.

*Антенатальный тип 1* заболевания обусловлен мутациями в гене *буметанид-чувствительного Na-K-2Cl котранспортера – SLC12A1*

*Антенатальный тип 2* синдрома Барттера связан с мутациями в гене *АТФ-чувствительного калиевого канала – KCNJ1*.

*Тип 3* синдрома Барттера вызван мутациями в гене *почечного хлорного канала B – CLCNKB*.

*Младенческий тип 4A* обусловлен мутациями в гене *барттина - BSND*, выполняющего роль транспортера *почечных хлорных каналов A и B*

Причиной развития  
*младенческого дигенного типа*  
*4В* синдрома Барттера,  
сочетающегося с нейросенсорной  
тугоухостью, является  
одновременное присутствие  
мутаций в двух соседних генах  
*CLCNKA* и *CLCNKB*, продуктами  
которых являются *почечные*  
*хлорные каналы А и В*  
соответственно

# *Псевдогипоальдостеронизм I типа*

обусловлен снижением

чувствительности канальцевого

эпителия к альдостерону и

нарушением реабсорбции натрия,

приводящим к солевому истощению

вследствие полиурии и дегидратации.

В анализах крови обнаруживаются

высокая концентрация альдостерона,

гипонатриемия, повышенная

активность ренина плазмы

Типичными для этой патологии являются инфекционные поражения дыхательных путей.

Компенсация водно-солевого обмена, введение натрия и контроль гиперкалиемии оказывают положительный лечебный эффект у детей более старшего возраста

Наследственные формы  
заболевания генетически  
гетерогенны.

Аутосомно-доминантная форма  
псевдогипоальдостеронизма  
типа *IA* с относительно мягким  
течением обусловлена мутациями  
в гене *минералокортикоидного  
рецептора — MCR*

Причиной развития  
аутосомно-рецессивного  
псевдогипоальдостеронизма  
типа *IV* являются нарушения  
работы эпителиальных  
*натриевых каналов,*  
обусловленные мутациями в  
генах  
*SCNN1A, SCNN1B* и *SCNN1G*

*Псевдогипоальдостеронизм II типа,*  
известный как *синдром Гордона,*  
клинически характеризуется  
гиперкалиемией, гиперхлоремией,  
метаболическим ацидозом, а также  
психическими расстройствами, которые  
могут быть компенсированы при приеме  
тиазидовых диуретиков.

У детей старшего возраста, подростков и  
взрослых больных часто выявляется  
артериальная гипертензия при низком  
уровне ренина плазмы



Наследственные формы  
заболевания также генетически  
гетерогенны.

Два аутосомно-доминантных типа  
заболевания обусловлены мутациями  
в генах *WNK4* и *WNK1*, продуктами  
которых являются две гомологичные  
*серинтреонинкиназы*, участвующие в  
регуляции *тиазид-чувствительного*  
*Na-Cl-котранспортера*

Другим регулятором этого  
котранспортера является  
*транскрипционный фактор*  
*kelch3*, кодируемый геном  
*KLHL3*.

Мутации в этом гене найдены  
у больных с аутосомно-  
рецессивным типом  
псевдогипоальдостеронизма

*IID*

Еще один аутосомно-доминантный тип заболевания обусловлен мутациями в гене *куллина 3* – *CUL3*.

Куллины участвуют в контроле митотического деления и способны образовывать комплексы с продуктами К/Ц/Г-белков

Таким образом, все  
генетические формы  
псевдогипоальдостеронизма

*II типа*

связаны с нарушением работы

*тиазид-чувствительного*

*Na-Cl—контранспортера*

***Гипофизарный нанизм***

Рост скелета и мягких тканей организма индуцируется *гормоном роста (соматотропином)*, который синтезируется соматотропными клетками передней доли гипофиза.

Центральную роль в секреции гормона роста играет

*рилизинг-гормон*, который действует путем связывания со специфическим *рецептором*

После высвобождения из гипотоламуса биологически активный гормон роста связывается со своим трансмембранным рецептором, который димеризуется и активирует сигнальную цепь, ведущую к синтезу и секреции инсулиноподобного фактора роста 1, или *соматомедина*

инсулинового семейства  
полипептидных факторов роста и  
выполняют роль аутокринных  
регуляторов клеточной  
пролиферации.

Комплекс соматомедина с  
рецептором активирует в клетках-  
мишенях пути сигнальной  
трансдукции, необходимые для  
формирования митогенных и  
анаболических ответов, ведущих к



Существует два гена гормона  
роста: *нормальный* — *GH1*, или  
*GHN*, и *вариантный* — *GH2*, или  
*GHV*,

а также 3 гена

*плацентарного лактогена (CSH)*.

Все они образуют единый кластер

из 5 соседних генов,

расположенных в области

17q22-q24 —

(5'-*GH1-CSHL1-CSH1-GH2-CSH2-3'*)

В настоящее время в этом кластере генов мутации, ассоциированные с наследственными заболеваниями, найдены только в гене *гормона роста — GH1*.

Они идентифицированы у больных с четырьмя аллельными вариантами карликовости: *семейной изолированной недостаточности гормона роста IA, IB и II* типов, а также *синдромом Коварского*

Тип заболевания IA является наиболее тяжелой аутосомно-рецессивной формой карликовости, при которой гормон роста полностью отсутствует.

Причиной развития этого варианта заболевания являются *нонсенс-мутации* или *делеции со сдвигом рамки считывания*

В большинстве случаев задержка роста диагностируется уже в первом полугодии жизни. Часто у больных детей развивается ожирение, характерен высокий голос. Дети выглядят моложе своих сверстников. Наблюдается отставание костного возраста.

У взрослых больных при осмотре выявляются элементы преждевременного старения в виде тонкой морщинистой кожи

Экзогенный гормон роста при  
данном типе заболевания  
неэффективен.

Более того, у больных в ответ  
на введение гормона роста  
вырабатываются антитела, что  
свидетельствует об его  
отсутствии в эмбриональном  
периоде

При варианте недостаточности *IB* содержание гормона роста в крови снижено, но все же определяется.

Карликовость менее выражена. Такие больные хорошо отвечают на терапию экзогенным гормоном роста.

Чаще всего у больных обнаруживаются *сплайсинговые* мутации в гене *GH1*

При некоторых формах карликовости, сходных по своим клиническим проявлениям с вариантом IV, у больных найдены мутации в гене *рецептора специфического рилизинг-гормона — GHRHR*

Тип II семейной  
изолированной  
недостаточности гормона  
роста наследуется по  
доминантному типу и  
протекает также как тип IV.

Причиной развития этой  
формы заболевания являются  
сплайсинговые или миссенс-  
мутации в гене *GH1*



При аутосомно-доминантном *синдроме Коварского* уровень иммунореактивных форм гормона роста сохраняется в пределах нормы или даже выше, однако его биологическая *активность* резко *снижена*, и одновременно наблюдаются аномально низкие уровни *соматомедина*.

Причиной развития синдрома Коварского являются специфические *миссенс-мутации* в гене *GHI*

При этом больные хорошо отвечают на терапию препаратами соматотропного гормона. Оказалось, что мутантный гормон роста, хотя и способен связываться с рецептором, но это не приводит к его димеризации, а значит и к активации синтеза соматомедина

Мутации в гене

*рецептора гормона роста – GHR –*

также приводят к карликовости,  
известной как *синдром Ларона*, или

*нечувствительность рецептора  
гормона роста.*

При этом содержание соматотропина  
и его активность сохраняются в  
пределах нормы, но снижено  
содержание *соматомедина*

При синдроме Ларона наблюдается выраженная задержка роста, которая может быть очевидна уже при рождении.

Кроме того, к проявлениям заболевания относятся ожирение, голубые склеры, лицевой дизморфизм, задержка прорезывания зубов, позднее закрытие родничка, высокий голос, а также гипокалиемия

Болезнь наследуется по  
аутосомно-рецессивному типу  
и чаще всего обусловлена  
мутациями с  
преждевременной  
терминацией трансляции.  
Среди них *нонсенс-мутация*  
*R43X* является мажорной

Инактивирующие мутации в генах *инсулиноподобного фактора роста 1* (*IGF1*) и его *рецептора* (*IGF1R*) приводят к двум тяжелым формам аутосомно-рецессивной *карликовости*, которая в первом случае сочетается с тугоухостью и умственной отсталостью.

Некоторые мутации в гене *IGF1R* могут оказывать ингибирующее действие на рост даже в гетерозиготном состоянии

У таких больных наблюдается нормальный уровень гормона роста и его рецептора в сочетании с высоким уровнем соматомедина и снижением количества или чувствительности *рецептора соматомедина*

*Пангипопитуитарная карликовость,*  
или низкий рост в сочетании с  
дефицитом гормона роста,  
гонадотропинов,  
адренокортикотропного и  
тиреотропного гормонов,  
встречается довольно часто и в  
большинстве случаев объясняется не  
наследственными причинами,  
например, *краниофарингеомой*



Наряду с этим, описаны  
моногенные формы  
*пангипопитуитаризма*,  
обусловленные, в частности,  
нарушением регуляции *синтеза*  
*и секреции* гормонов роста.

В дифференцировке  
*соматотропных клеток*  
участвуют гены  
транскрипционных факторов  
*POU1F1, PROP1, LHX3,*  
*LHX4, NESX1, OTX2* и др.

Мутации в этих генах приводят  
к *комбинированной*  
*недостаточности*  
*гипофизарных гормонов*  
(КНГГ), при которой у больных  
наблюдается снижение  
продукции гормона роста и  
одного или нескольких других  
гормонов гипофиза

Так, полное отсутствие  
*гормона роста* и *пролактина*  
в сочетании с частичной  
недостаточностью  
*тиреотропного гормона*  
может быть обусловлено  
присутствием  
инактивирующих мутаций в  
гене *POU1F1*

У больных с раннего детского  
возраста наблюдается грубая  
задержка роста,  
у некоторых развивается тяжелая  
умственная отсталость.

При магнитно-резонансной  
томографии может быть обнаружена  
гипоплазия гипофиза.

В лечении больных используется  
комбинированная терапия  
препаратами соматотропного гормона

тип *пангипопитуитарной карликовости*, сочетающийся с гипогонадизмом, является результатом мутаций в гене *PROP1*.

У таких больных, наряду с отсутствием *гормона роста*, наблюдается недостаточность *гонадотропинов*, *тиреотропного* и *адренокортикотропного*

Причем подобная гормональная недостаточность у разных больных может появляться в разном возрасте. При тяжелой гипоплазии гипофиза и атрофии надпочечников больные погибают в периоде новорожденности.

У некоторых больных могут развиваться гипогликемические судороги, которые в неонатальном периоде также нередко приводят к летальному исходу.

Однако в большинстве случаев  
болезнь проявляется  
карликовостью, сходной с  
синдромом Ларона, в сочетании с  
выраженной задержкой  
репродуктивного развития.

При этом комплексная  
гормональная заместительная  
терапия дает положительные  
результаты

Мутации в гене *LHX3* приводят к дефициту *гормона роста* и *гонадотропина*.

Клинически болезнь проявляется в форме гипофизарного инфантилизма, сочетающегося с ригидностью шейного отдела позвоночника и варьирующей по степени тяжести нейросенсорной тугоухостью



Остальные типы пангипопитуитарной карликовости наследуются по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене *LHX4* приводят к недостаточности *соматотропина* в сочетании со снижением продукции *тиреоид-стимулирующего* и *адренокортикотропного гормонов*. При этом у больных, наряду с задержкой роста, выявляются пороки развития гипофиза и мозжечка, малые размеры турецкого седла

Недостаточность гормонов гипофиза в сочетании с пороками развития ЦНС характерна для одного из наиболее распространенных типов пангипопитуитарной карликовости, обусловленной мутациями в гене *HESX1*. При аутосомно-доминантном типе заболевания, обусловленном мутациями в гене *OTX2*, гипофизарная дисфункция может сочетаться с микрофтальмией или дистрофией сетчатки

***Наследственные болезни  
тиреоидного обмена***

Одной из причин снижения функции щитовидной железы является *врожденный гипотиреоз*. Болезнь может развиваться еще во внутриутробном периоде из-за недостаточности тиреотропных гормонов и, прежде всего, вследствие дефицита циркулирующего *тироксина*

При этом нарушается обмен мукополисахаридов и в тканях накапливается большое количество креатинина и муцинозного вещества, приводящих к слизистому отеку – микседеме.

Следствием этих процессов является отставание нервно-психического и физического развития ребенка

Однако при раннем назначении  
больным гормонов щитовидной  
железы, в частности L-тироксина,  
можно предотвратить развитие  
инвалидизирующей симптоматики и  
значительно улучшить состояние  
больного.

Это обуславливает необходимость  
ранней диагностики заболевания  
путем биохимического неонатального  
скрининга

Тяжелая форма врожденного гипотиреоза выявляется сразу после рождения ребенка из-за присутствия микседемы в сочетании с брадикардией, пупочной грыжей, повышенной сухостью и ломкостью волос, вялостью и сонливостью

Для больных характерны большая масса тела, увеличение языка, сухость, шелушение и бледность кожных покровов, холодных на ощупь. Голос низкий, «каркающий». При отсутствии лечения отставание психического и физического развития неуклонно прогрессируют, в последующем формируется олигофрения





Наиболее яркая картина врожденного гипотиреоза проявляется к 4-6 месяцам жизни, особенно при естественном вскармливании.

Дети начинают резко отставать в росте, весе, психическом развитии, вяло реагируют на различные раздражители, перестают узнавать родителей

В 85% случаев причиной наследственного врожденного гипотиреоза является агенезия, гипоплазия или чаще эктопическая локализация щитовидной железы.

В последнем случае тиреоидная ткань может располагаться в основании языка.

В некоторых случаях болезнь протекает бессимптомно — так называемый компенсированный гипотиреоз

Аутосомно-доминантные типы врожденного незобного гипотиреоза генетически гетерогенны.

Высокий уровень тиреотропного гормона и снижение содержания тиреоидных гормонов наблюдается у больных с мутациями в генах *рецепторов тиреотропного гормона – TSHR* и *THRA*, а также *бета-субъединицы тиреоид-стимулирующего гормона – TSHB*

Мальформации щитовидной железы  
характерны для типов заболевания,  
обусловленных мутациями в генах  
*транскрипционных факторов* –  
*PAX8* и *CSX*.

*Pax8*, участвует в дифференцировке  
тироксин-продуцирующих  
фолликулярных клеток щитовидной  
железы

Продуктом гена *CSX* является  
*кардиоспецифический*  
*транскрипционный фактор NKX2-5.*

Наследственные нарушения в его работе чаще всего обнаруживаются у больных с врожденными пороками сердца.

Однако некоторые специфические мутации в гене *CSX* приводят к дисгенезии щитовидной железы, что и объясняет патогенез данного типа врожденного гипотиреоза

Другие наследственные болезни тиреоидного обмена могут быть обусловлены нарушением органификации, транспорта или рециркуляции *йода*, а также генерализованной тканевой *резистентностью к тиреоидным гормонам* или нарушением их внутриклеточного *транспорта и метаболизма*

# ***Наследственные формы ожирения***



При ожирении наблюдается патологическое увеличение массы тела за счет жировой ткани.

Этому способствует положительный энергетический баланс в сочетании с избытком поступающих углеводов, которые накапливаются в организме в виде триглицеридов в жировой ткани

Важная роль в поддержании энергетического равновесия принадлежит гормонам.

Ожирение может развиваться при уменьшении затрат энергии, повышении эффективности усвоения питательных веществ, недостаточной возможности мобилизовать недостающую энергию из жировых энергетических депо.

В контроле каждого из этих уровней участвуют как генетические, так и средовые факторы

Поэтому ожирение может быть  
результатом как  
наследственных нарушений  
энергетического метаболизма,  
так и неправильного образа  
жизни, касающегося, в первую  
очередь, характера питания

Предполагается, что изменчивость массы жира у человека на 30-50% обусловлена генетическими факторами.

В большинстве случаев у больных наблюдается повышенная наследственная предрасположенность к развитию ожирения, которая формируется за счет присутствия *функциональных полиморфных аллелей* во многих генах

Гены-кандидаты,  
ассоциированные с ожирением,  
во многих случаях участвуют в  
контроле сигнального пути,  
ответственного за регуляцию  
количества энергии, запасаемой в  
виде жира в организме.

Начинается этот путь с гормона  
*лептина*, вырабатываемого  
адипоцитами

Действие лептина  
противоположно действию  
«гормона голода» - *грелина*.

Количество лептина  
пропорционально объему  
жировой ткани.

Из жировой ткани лептин  
попадает в кровь и достигает  
специфических рецепторов в  
гипоталамусе

При этом активизируется метаболическая цепь, которая заканчивается выработкой *меланокортина*, снижающего потребление человеком пищи.

Генетические нарушения любого из участников этой цепи ведут к развитию синдрома ожирения

Мутации в гене *лептина* (*LEP*) и его *рецептора* (*LEPR*) приводят к редким аутосомно-рецессивным формам ожирения.

Примерно у **1%** больных с наследственными формами ожирения обнаруживается специфическая мутация **Arg236Gly** в гене *проопиомеланокортина* (*POMC3*)



Этот прогормон является предшественником, по крайней мере, шести гормонов, включая АКТГ, липотропин, мелано-стимулирующие гормоны (альфа- и бета-меланотропин, а также меланокортин), эндорфин

У больных, наряду с ожирением, которое наблюдается уже в течение первых месяцев жизни, как правило, выявляется недостаточность АКТГ в сочетании с рыжим цветом ВОЛОС

К сходной форме ожирения  
приводят рецессивные  
мутации в гене  
*прогормоновой конвертазы 1*,  
участвующей в процессинге  
АКТГ и меланокортина (*PCSK1*)

В этом случае у больных развивается гиперпроинсулинемия, так как эта конвертаза участвует в биогенезе инсулина, переводя проинсулин в активный инсулин в клетках поджелудочной железы.

Сопутствующими проявлениями аутосомно-рецессивных форм ожирения могут быть гипогонадотропный гипогонадизм, гипoadренализм и низкий рост

Однако наиболее частым является аутосомно-доминантный тип ожирения, обусловленный мутациями в гене *рецептора 4 меланокортина* – *MC4R*.

Он составляет около **6%** всех случаев наследственного ожирения.

В многочисленных исследованиях подтверждена ассоциация *индекса массы тела* с генетическими маркерами, сцепленными с геном *MC4R*

Избыточная масса тела является одним из ведущих клинических проявлений многих наследственных синдромов – *Прадера-Вилли, Альстрема, Барде-Бидля и Лоренса-Муна, Козна* и др.

*Синдром Прадера-Вилли* относится к болезням *геномного импринтинга* – у больных инактивированы локализованные в области 15q11-13 гены *отцовского* происхождения. При рождении дети малоподвижны, имеют выраженную мышечную гипотонию, у них снижены сухожильные рефлексy, а также сосательный и глотательный, что затрудняет кормление

После 6-месячного возраста  
развивается полифагия,  
ожирение.

В пубертатном периоде  
отмечается проявление  
гипогонадотропного  
гипогонадизма, снижение  
когнитивных функций и мягкая  
олигофрения различной степени  
выраженности.

Больные доброжелательны и  
безинициативны





При *синдроме Барде-Бидля*,  
ожирение может сочетаться с  
деградацией сетчатки глаз,  
поликистозом почек, гипогонадизмом,  
полидактилией и задержкой  
умственного развития.

У больных наблюдается склонность к  
развитию диабета, фиброза печени,  
атаксии, расстройства речи,  
асимметрии висцеральных органов,  
патологии зубов, аносмии, потери  
слуха

## *Синдром Барде-Бидля*–

это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний.

В настоящее время описаны **19** генетических типов этого синдрома, и все они относятся к *цилиопатиям*. В большинстве случаев у больных дефектными являются структурные белки комплекса, необходимого для осуществления *цилиогенеза* (BBS-белки)

Для многих генетических типов синдрома Барде-Бидля характерно «трехаллельное наследование» – присутствие гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в одном из **6** ассоциированных с заболеванием BBS-локусов, в сочетании с гетерозиготной мутацией в любом другом из этих локусов

При *синдроме Альстрема* ожирение с гиперинсулинемией сочетается с пигментной дегенерацией сетчатки, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, дилатационной кардиомиопатией, сахарным диабетом и нефропатией. Причиной этого аутосомно-рецессивного заболевания являются мутации в гене *ALMS1*, продукт которого также участвует в *цилиогенезе*

У больных с аутосомно-рецессивным синдромом Коэна при рождении наблюдается низкая масса тела, мышечная гипотония.

В дальнейшем развивается умеренное ожирение в сочетании с задержкой психомоторного развития, эпилепсией, атаксией и множественными проявлениями скелетной дисплазии

Отмечаются характерные  
лицевые особенности –  
антимонголоидный разрез глаз,  
высокая спинка носа, постоянно  
открытый рот косоглазие. Болезнь  
обусловлена мутациями в гене  
*VPS13B*, продукт которого  
участвует в  
везикулоопосредуемом  
внутриклеточном транспорте  
белков

# ***Сахарный диабет 1 и 2 типов***



Сахарный диабет — это частое хроническое заболевание, которым страдает до **12%** населения в странах Европы, Северной Америки и Африки. Согласно существующей классификации различают: сахарный диабет 1 типа, или ***инсулинзависимый*** (ИЗСД) и сахарный диабет 2 типа, ***инсулиннезависимый*** (ИНСД)

При ИЗСД развивается абсолютная  
недостаточность инсулина, а  
особенностью патогенеза ИНСД  
является относительная  
недостаточность инсулина или  
инсулинорезистентность  
инсулинозависимых тканей.

При сахарном диабете нарушаются  
все виды обмена веществ, но  
главным проявлением болезни  
является *гипергликемия*

ИЗСД отличается разнообразие  
этиологии и патогенеза, при  
этом в основе развития  
сахарного диабета 1 типа  
лежит аутоиммунное  
поражение бета-клеток  
островков Лангерганса  
поджелудочной железы, что  
приводит к дефициту синтеза  
проинсулина и гипергликемии

Характерными проявлениями заболевания являются жажда, полиурия, потеря массы тела, нарастающая общая слабость. Нередко ИЗСД манифестирует внезапно развитием кетоацидоза и диабетической комы.

Типичным является наличие осложнений со стороны многих органов, прежде всего, сосудов и почек (диабетические ангиопатии, диабетическая нефропатия)

Конкордантность среди монозиготных близнецов варьирует от 30% до 50%.

Риск развития заболевания у брата или сестры больного составляет 6%.

Таким образом, в этиологии заболевания участвуют как средовые, так и генетические факторы

Значительная часть наследственной предрасположенности к ИЗСД формируется за счет присутствия специфических полиморфных аллелей в *HLA-локусе*.

Чувствительность к ИЗСД определяется, главным образом, комбинацией аллелей *HLA-DR* и *HLA-DQ* локусов гистосовместимости класса II

Наиболее значимыми  
предрасполагающими аллелями  
являются *DR3*, *DR4* и *DQ-beta* .  
При наличии соответствующих  
гаплотипов риск для сибсов  
пробанда возрастает до **20%**.  
Некоторые аллели *HLA*-комплекса  
(*DR2*, *DR5*) оказывают  
протективный эффект в  
отношении развития диабета

Другими значимыми  
генетическими факторами  
риска ИЗСД являются  
полиморфные аллели генов

*PTPN2, C12ORF30, ERBB3,  
KIAA0350*



Сахарный диабет 2 типа  
обычно развивается в  
возрасте 40-60 лет. Вместе с  
тем, известны случаи развития  
ИНСД у лиц в возрасте до 35  
лет с сохранной функцией  
поджелудочной железы, так  
называемый «диабет  
взрослого типа у молодых»,  
или *MODY-диабет*

Сопутствующими этиотропными факторами ИНСД являются ожирение и полифагия, обуславливающими повышенную потребность в инсулине и, как следствие, вызывающими гипертрофию островков поджелудочной железы с последующим их истощением

Это приводит к инсулиновой  
недостаточности, нарушению  
толерантности к глюкозе и  
развитию  
инсулинорезистентности тканей.  
Часто нарушение толерантности к  
глюкозе или ИНСД, наряду с  
ожирением, АГ,  
дислиппротеинемией и ИБС,  
являются компонентами  
*метаболического синдрома*

В этиологии ИНСД генетические факторы могут определять секреторную недостаточность бета-клеток или резистентность рецепторов инсулина. Это гетерогенная патология, в которую, наряду с многофакторными, входят и моногенные формы.

В 2-3% случаев диабет наследуется по материнскому типу, причем иногда он сопровождается серьезными нарушениями слуха

Показано, что в основе патогенеза подобных состояний лежат мутации в *мтДНК*.

В некоторых семьях с материнским наследованием ИНСД и тугоухости, развивающейся в третьей или четвертой декаде жизни, идентифицирована протяженная *делеция* размером в **10,4 кб**, затрагивающая более **60%** всего митохондриального генома

В других семьях причиной наследуемого по материнской линии синдромального ИНСД являются *точковые* мутации в мтДНК.

Во всех этих случаях диабет связан с дефектами митохондриального окислительного фосфорилирования

## *MODY-диабет*

наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Он составляет **2-5%** всех случаев ИНСД.

Эта генетически гетерогенная патология связана с наследственными дефектами *секреции инсулина*

В настоящее время  
идентифицировано **11**  
генетических типов  
MODY-диабета.

Из них наиболее **частым**  
является **MODY2**,  
обусловленный присутствием  
гетерозиготных мутаций в гене  
**ГЛЮКОКИНАЗЫ – GSK**



Этот тип заболевания часто обнаруживается у детей с мягкой гипергликемией, а также у женщин с диабетом беременных и семейной историей диабета.

Болезнь часто протекает бессимптомно и корректируется диетой.

Инсулиновая терапия необходима только в 2% случаев

Часто MODY-диабет может быть связан с нарушением транскрипционного контроля, обусловленного мутациями в генах *гепатоцитарных ядерных факторов* (*HNF4A*; *HNF1A* и *HNF1B*); *панкреатического трансактиватора* (*PDX1*); *транскрипционных факторов*, участвующих в нейрогенной дифференцировке (*NEUROD1*) и других (*KIF11* и *PAX4*)

При других генетических типах заболевания мутации найдены в генах *панкреатического липолитического фермента (CEL);*  
*инсулина (INS);*  
*нерцепторной тирозинкиназы В-клеток (VLK)*

Мутации в гене *инсулинового рецептора* (*INSR*) приводят к целой серии аллельных заболеваний, клинические проявления которых весьма разнообразны.

Среди них *ИНСД с черным акантозом*, некоторые доброкачественные варианты синдрома *инсулинорезистентности А*, *лепречаунизм* и *синдром Рабсона-Менденхолла*

У больных могут наблюдаться как нарушение толерантности к глюкозе, так и типичная симптоматика ИНСД.

В ряде случаев развивается сахарный диабет с быстрым летальным исходом

*Лепречаунизм* может проявляться задержкой внутриутробного развития, низким ростом и маленьким весом при рождении, отсутствием подкожной жировой клетчатки и лицевым дизморфизмом.

Больные дети погибают в первый год жизни от сопутствующих рекуррентных инфекций

## *Синдром Рабсона-Менденхолла*

отличается более мягким течением и большей продолжительностью жизни.

При *инсулинорезистентности типа*

**А** больные доживают до взрослого возраста.

При этом у них наблюдаются выраженная гипергликемия,

гиперинсулинемия, черный акантоз и

у женщин — гиперандрогенизм,

который с возрастом может

регрессировать

Такое разное проявление мутаций в одном и том же гене *INSR* зависит от характера повреждения инсулинового рецептора.

Оказалось, что при **тяжелых** вариантах у больных чаще всего присутствуют **нонсенс-мутации**. При этом рецептор на мембране либо полностью отсутствует, либо его количество снижено не менее, чем на **80%**



При мягких формах инсулинорезистентности чаще всего находят *миссенс*-мутации, причем в некоторых случаях они присутствуют у больных в гетерозиготном состоянии.

Как правило, количество рецепторов сохраняется в пределах нормы, но может быть снижен их аффинитет по отношению к инсулину

Генетические причины развития многофакторного ИНСД очень разнообразны.

В 25% случаев обнаруживается ассоциация заболевания с аллелями гена *PPARG*, кодирующего

*гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом*

Продукт этого гена участвует в формировании жировой ткани и перекисном окислении липидов. Мутации в гене *PPARG* приводят к тяжелым формам

*ожирения и семейной липодистрофии 3 типа*

больных присутствуют полиморфные аллели в генах транскрипционного фактора (*PAX4*), адипонектина (*ADIPOQ*), рецептора сульфонилмочевины, имеющего высокое сродство к бета-клеткам (*ABCC8*), трансмембранного белка, дефектного при *синдроме Вольфрама*, основными клиническими проявлениями которого является диабет в сочетании с

диабета 2 типа с полиморфными аллелями генов *калиевых каналов* (*KCNQ1* и *KCNJ15*), транскрипционного фактора

*AP2-бета* (*TFAP2B*), *интерлейкина-6* (*IL6*), *субстрата 2 инсулинового рецептора* - глобулина,

связывающего половой гормон (*SHBG*) и др.

Число полиморфных аллелей, ассоциированных с риском развития

***Благодарю  
за внимание***