

2 Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Самосюк Н.И., Чухраева Е.Н. Электротерапия и электропунктура в медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии. – Киев, 2006

3 Brownlee M. The Diabetic Complications: a unifying mechanisms // *Diabetes*. – 2005. – Vol.54, №6. – P. 1615-1625

4 Белоусов Ю.Б. Экономика здравоохранения: введение в фармакоэкономику // Ремедиум. – 1999. – №4. – С. 38-44

5 Быстрова С.В. Фармакоэкономика антигипертензивных лекарственных средств в формулярной системе лечения заболеваний // Дисс. ... к.ф.н., Курск, 2004. – С.11

#### ТҰЖЫРЫМ

**С.Р. БАЙМҰХАНОВА, А.Г. ҚОЖАБАЕВА,  
С.Н. БОРАНҚҰЛОВА, А.К. КАРЕЛХАН**

*Қарағанды қ. №3 емханасы, Қазақстан*

#### II ТИПТЕГІ ҚАНТ ДИАБЕТИНЕ ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРҒА HI-TOP ЕМДЕУ ӘДІСІН ҚОЛДАНУДЫҢ ЭКОНОМИКАЛЫҚ ПАЙДАЛЫЛЫҒЫН БАҒАЛАУ

Диабеттік нейропатия қант диабетінің кең таралған әрі ауыр асқынған түрлерінің бірі болып табылады.

**Материалдар мен әдістер:** ДН асқынған II типтегі ҚД-не шалдыққан 114 науқастың амбулаториялық картасына талдау жасалды. Олардың ішіндегі 57 емделуші дәрі-дәрмекпен ем алды, қалған топтағы емделушілер (57 адам) биорезонанстық жоғары тонды (HI-TOP) емдеу қабылдады. Жүргізілген емнің фармакологиялық экономикалық бағасы мына әдістермен жүргізілді: 1. «Аурудың құны» көрсеткіші талдамасы (COI-costofillness). 2. «Шығындар-тиімділік» көрсеткіші. 3. «Шығындарды барынша азайту» көрсеткіші.

**Нәтижелері мен талқылау:** ДН шалдыққан науқастар бір айдың ішінде дәрі-дәрмекпен ем алды, биорезонанстық жоғары тонды (HI-TOP) емдеуді 10-12 күн бойы қабылдады, бұлардың жеке басының уақытын қысқартуда айтарлықтай маңызы болды. HI-TOP аппаратында емдеудің экономикалық тұрғыда пайдалы әрі оны емханалар дәрігерлеріне ұсынудың негізі болып табылатыны анықталды.

Биорезонанстық HI-TOP емдеу тіндердегі реттеуші және айырбас үдерістерін қалыпқа түсіре отырып, диабеттік нейропатияға шалдыққан науқастардағы ауырсыну синдро-

мының қарқынын сенімді түрде азайтуға әкеледі және өмір сүру сапасын жақсартады.

**Қорытындылар.** Альфа-липойлы қышқылды (Тиогамма, Вёрваг Фарма, Германия) және бенфотиаминді (Мильгамма композитум, Вёрваг Фарма, Германия) қант диабетіне шалдыққан науқастарға қолдану диабеттік нейропатияны патологиялық генетикалық емдеу мүмкіндіктерін кеңейтеді.

**Негізгі сөздер:** қант диабеті, диабеттік нейропатия, жоғары тонды емдеу.

#### SUMMARY

**S.R. BAIMUKHANOVA, A.G. KOZHABAYEVA,  
S.N. BURANKULOVA, A.K. KARELHAN**

*Polyclinic No3, Karaganda c., Kazakhstan*

#### ASSESSMENT OF ECONOMIC FEASIBILITY OF HI-TOP THERAPY PATIENTS WITH TYPE II DIABETES

Diabetic neuropathy is one of the most common and serious complications of diabetes.

**Materials and Methods:** 114 outpatient's cards with diabetes type II complicated by DN. Of these, 57 patients were treated with medical therapy, another group of patients (57 subjects) were treated with bioresonant high-pitched tone (HI-TOP) therapy. Pharmacoeconomic evaluation of the treatment carried out by the following methods: 1. Analysis of the indicator «cost of disease» (COI-cost of illness). 2. Indicator «cost-effectiveness» 3. Indicator «minimize costs».

**Results and Discussion:** Patients with DN received medication for a month, high-pitched tone bioresonant (HI-TOP) therapy for 10-12 days, which is essential in reducing personal time. It has been found that a treatment on the HI-TOP unit is a cost-effective and recommend in the broad practice doctors clinics.

HI-TOP Bioresonance therapy, normalizing regulatory and metabolic processes in the tissues, leads to a significant reduction intensity of a pain syndrome in patients with diabetic neuropathy, and improves quality of life.

**Conclusions.** The use of alpha lipoic acid (Thiogamma, Worwag Pharma, Germany) and benfotiamine (Milgamma compositum, Worwag Pharma, Germany) in patients with diabetes extends pathogenetic therapy of diabetic neuropathy.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic neuropathy, high-pitched tone therapy.

УДК 616.379-008.64-053.2:575.224.23

**А.А. НУРБЕКОВА, З.С. ЖАПАРХАНОВА, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА, А.О. СМАГУЛ, Н.А. МУКАШОВ**

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ MODY ДИАБЕТА (обзор литературы)

Моногенный сахарный диабет, MODY диабет, составляет 3-5% от всех случаев сахарного диабета. За последние годы отмечен значительный успех в области изучения моногенного диабета. Намечился прогресс в лечении определенных форм MODY диабета. Показано, что больные с HNF4A (MODY1), HNF1A (MODY3), IPF1 (MODY4) могут быть успешно переведены с инсулинотерапии на лечение препаратами сульфонилмочевины. Лицам с мутацией в гене HNF1B (MODY5) требуется заместительная терапия как эндогенной, так и экзогенной функции. Пациенты с мутацией GSK (MODY2) не требуют лечения, достаточно соблюдения диеты и физических упражнений. Данный тип ошибочно диагностируется как СД 1 типа, и пациентам проводится ненужная инсулинотерапия. Таким образом, проведение молекулярно-генетического исследования является важной частью оказания помощи больным с моногенными формами СД.

**Ключевые слова:** моногенный сахарный диабет, MODY диабет, мутация.

**В** настоящее время стало очевидным, что не все случаи сахарного диабета (СД), развивающегося в молодом возрасте, являются диабетом 1 типа. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать моногенные формы СД.

В отличие от СД 1 и 2 типов, являющихся полигенными формами СД, моногенный MODY диабет – СД, вызванный мутацией одного гена. В зависимости от мутации в конкретном гене, биосинтез и секреция инсулина бета-клетками может изменяться на различных этапах [1].

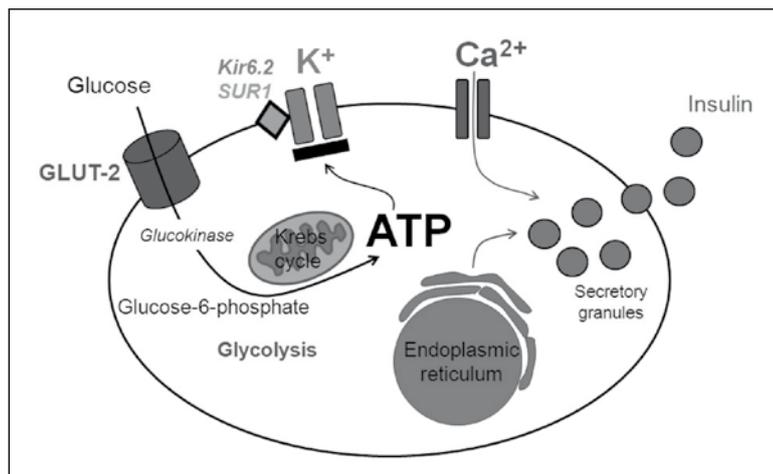


Рисунок 1 – Панкреатическая бета-клетка: регуляция концентрации глюкозы GLUT-2 транспортерами, синтез АТФ, деполяризация мембраны путем закрытия калиевых каналов, открытие кальциевых каналов, экзоцитоз инсулина

Диабет типа MODY (Maturity-onset diabetes of the young, т.е. “сахарный диабет взрослого типа у молодежи”) наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и характеризуется нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей. К настоящему времени известно 11 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY.

**Регуляция секреции инсулина.** Концентрация глюкозы в крови является основным фактором, определяющим секрецию инсулина бета-клетками. Транспорт глюкозы в бета-клетки осуществляется белком-транспортером GLUT-2. После вхождения глюкозы в бета-клетку происходит ее фосфорилирование при участии фермента глюкокиназы с образованием глюкозо-6-фосфата. Далее с помощью гликолиза и цикла Кребса в митохондриях синтезируется АТФ. Повышение концентрации АТФ способствует закрытию чувствительных калиевых каналов, деполяризации клеточной мембраны и открытию кальциевых каналов. Поступление кальция в бета-клетку инициирует экзоцитоз инсулина, который синтезируется в эндоплазматической сети и хранится в секреторных гранулах (рис. 1).

Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992 г. К настоящему времени известно 11 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY, описано более 800 мутаций в этих генах. К генам MODY относятся ген, кодирующий глюкокиназу GCK (MODY 2), 5 факторов транскрипции (ядерный фактор гепатоцитов – HNF1 $\alpha$  (MODY 3), HNF4 $\alpha$  (MODY 1), PDX1 (MODY 4), HNF1B (MODY 5)), фактор нейрогенной дифференцировки 1 NeuroD1 (MODY 6), белок-супрессор опухоли KLF-11 (MODY 7), карбоксифир липазы CEL (MODY 8), фактор транскрипции PAX-4 (MODY 9), ген инсулина (MODY 10), ген тирозинкиназы (MODY 11) [3-11].

Факторы транскрипции – это белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК (транскрипцию) путём связывания со специфичными участками ДНК. Факторы транскрипции необходимы для регуляции экспрессии генов. Таким образом, факторы транскрипции – это группа белков, обеспечивающих прочтение и интерпретацию генетической информации. Они связывают ДНК и способствуют инициации программы повышения или понижения транскрипции гена и инициируют продукцию белков, которые явля-

ются важными в развитии поджелудочной железы.

Каждый генотип производит уникальный фенотип [12]. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация HNF1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ; MODY3), составляя более 60% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции [13]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 15% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODYX. Недавние исследования изменили понимание MODY диабета. У пациентов, имеющих мутантные гены по MODY диабету, в 65% СД развивался в возрасте до 25 лет и в 100% – в возрасте до 50 лет. Так же было обнаружено, что при наследовании не одного, а двух генов с мутациями по MODY диабету (т.е. от двух родителей), заболевание имеет тяжелое течение, идентичное СД 1 типа [14].

**Патофизиология и клинические особенности MODY диабета**

**MODY 3** (мутации гена HNF1 $\alpha$ ) – наиболее распространенная форма MODY диабета, характеризуется высокой пенетрантностью и средним возрастом манифестации в возрасте до 30 лет [15]. HNF – это ядерные белки, экспрессируемые в гепатоцитах. Они были хорошо известны как факторы транскрипции генов, кодирующих альбумин и Apo C3, но роль этих факторов в панкреатических островках и в почках была неизвестна до недавнего времени. Транскрипционные факторы регулируют активность генов, под управлением HNF1 $\alpha$  находится синтез фермента GnT-4a гликозилтрансферазы. Задача этого фермента – присоединение углеводных остатков к другим белкам. Среди белков-мишеней гликозилтрансферазы есть поверхностные мембранные белки, которые отвечают за «отлов» молекул глюкозы и их транспорт внутрь клетки. Нарушение функции факторов транскрипции приводит к снижению синтеза фермента, вследствие чего чувствительность к глюкозе падает у всех клеток, в том числе у клеток поджелудочной железы. В итоге на повышенное содержание глюкозы в крови бета-клетки не реагируют, хотя инсулинпроизводящий аппарат у них не нарушен.

HNF1 $\alpha$  также экспрессируется в почках, поэтому у больных с MODY3, как правило, наблюдается нарушение обратного всасывания глюкозы, фосфатов и аминокислот наряду с нарушением функции бета-клеток. В настоящее время обнаружено около 100 мутаций этого фактора в различных популяциях. Эта форма представлена ранней глюкозурией и постпрандиальной гипергликемией, которая усиливается с течением времени из-за снижения секреции инсулина бета-клетками на 1-4% в год [16]. Показано, что во время беременности пациенты нуждаются в лечении инсулином для профилактики макросомии плода [17]. Кроме того, доказано, что строгий контроль гликемии во время беременности снижает возраст манифестации MODY в потомстве более чем на 10 лет [18]. Возникновение микрососудистых (в частности, ретинопатии и нефропатии) и макрососудистых осложнений сопоставимо с диабетом 1 и 2 типов, а также зависит от продолжительности и контроля диабета [19, 20].

**MODY 2** (мутации гена глюкокиназы) обычно вызывает гипергликемию с самого рождения [3, 21]. Глюкокиназа относится к ферментам семейства гексокиназ. Она катализирует процесс фосфорилирования глюкозо-6-фосфата, т.е. первую реакцию метаболизма глюкозы, приводящую к образованию АТФ через процессы гликолиза. У

человека ген глюкокиназы расположен на коротком плече 7 хромосомы и имеет сложную структуру, включающую 12 экзонов. К настоящему времени описано более 150 различных мутаций, большинство из которых расположено в бета-клетках, гепатоцитах и в определенных зонах костей. Экспрессия кодирующего ее гена контролируется двумя специфическими промоторами. В отличие от других глюкокиназ, глюкокиназа имеет низкое сродство к глюкозе и не ингибируется ее продуктом – глюкозо-6-фосфатом [22]. Благодаря этим уникальным свойствам, скорость фосфорилирования глюкозы в клетках и гепатоцитах пропорциональна концентрации глюкозы. Снижение активности мутантной глюкокиназы может приводить к уменьшению притока глюкозы в клетки и повышению порога концентрации глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина. Сравнение скорости секреции инсулина при различных концентрациях глюкозы показало, что снижение секреции инсулина при дефекте глюкокиназы может достигать 60%. Однако следует отметить, что одни мутации приводят к незначительному, а другие – к выраженному изменению каталитической активности глюкокиназы. Кроме того, у больных, дефицитных по глюкокиназе, наблюдалось уменьшение аккумуляции гликогена в печени и увеличение интенсивности глюконеогенеза после приема пищи, что также вносило свой вклад в постпрандиальную гипергликемию у лиц, страдающих MODY2. Вследствие нарушения превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфат и, следовательно, уменьшения чувствительности к глюкозе, секреция инсулина начинается с более высокого порога (уровень глюкозы в крови 6-8 ммоль/л). Результатом данного нарушения являются мягкое течение диабета, отсутствие осложнений СД, в связи с чем нет необходимости в сахароснижающей терапии [23].

В 1997 г. было установлено, что **MODY 1** обусловлен мутациями гена, кодирующего ядерный фактор-4 $\alpha$  гепатоцитов (HNF4 $\alpha$ ). Этот фактор относится к надсемейству стероидных/тиреоидных рецепторов и является регулятором экспрессии HNF1 $\alpha$ . Предполагают, что HNF4 $\alpha$  оказывает опосредованное влияние на функцию клеток, изменяя экспрессию ядерного фактора-1 $\alpha$  гепатоцитов. MODY 1 проявляется так же, как MODY 3 (т.к. HNF-4 $\alpha$  регулирует экспрессию HNF-1 $\alpha$ ), но развивается сравнительно реже, чем MODY 3 [24, 25].

**MODY 4** (мутация IPF-1) – наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше. Ген фактора-1 регуляции гена промотора инсулина, мутации которого приводят к развитию MODY 4, также является фактором транскрипции, контролирующим развитие поджелудочной железы и экспрессию ключевых генов, контролирующих работу  $\alpha$ -клеток, включая ген инсулина. IPF-1 необходим как для развития панкреатических островков в эмбриональном периоде, так и для регуляции тканеспецифичных генов эндокринной части поджелудочной железы у взрослых (таких, как ген инсулина, транспортера глюкозы 2, глюкокиназы, соматостатина). IPF-1 в норме экспрессируется во всех клетках поджелудочной железы у эмбриона, и отсутствие этого белка у мышей останавливает эмбриональное развитие железы, что приводит к панкреатическому агенезу.

**MODY 5** обусловлен нарушениями гена, кодирующего HNF1 $\beta$ , который регулирует транскрипционную активность и функционирует как гомодимер и гетеродимер. Ядерный фактор-1 $\beta$  гепатоцитов экспрессируется в поджелудочной железе и почках. MODY 5 представляет собой особую форму MODY с сопутствующим поликистозом почек и мочеполовой мальформацией [26]. Спектр клинических признаков колеблется, иногда доминирует диабет,

в других случаях – пороки развития мочеполовых путей [27, 28, 29]. В отличие от других форм MODY существует высокая частота спонтанных мутаций, что делает семейный анамнез ненадежным; во многих случаях необходимо лечение инсулином [30].

Остальные редкие формы MODY сопровождаются нарушениями эндокринной (MODY 6) [8, 31] и экзокринной (MODY 7, 8 MODY, MODY 9) функций поджелудочной железы [10, 32], или вызывают мутацию в гене инсулина (MODY 10) [33].

В настоящее время во многих лабораториях выполняется секвенирование генов наиболее частых типов MODY, т.е. HNF4A (MODY 1), GCK (MODY 2), HNF1A (MODY 3) и HNF1B (MODY 5), что помогает подтвердить диагноз MODY в большинстве случаев. Тем не менее, регулярно выявляются новые мутации гена [34, 35], также расширяется спектр клинических подтипов MODY, иногда значительно перекрывающихся с диабетом 1 и 2 типа. Поэтому были исследованы другие характеристики, отличающие MODY от обоих распространенных типов СД, такие как С-реактивный белок (СРБ), который оказался ниже у больных MODY 3 диабетом, чем у здоровых людей (т.к. HNF-1 способствует экспрессии СРБ [36]). Так же велика роль MPT и КТ в выявлении изменений поджелудочной железы (например, размера поджелудочной железы, липоматоза, фиброза и кальцификации) при MODY диабете.

Моногенные формы СД в Казахстане до сих пор не диагностируются. Между тем выявление моногенных форм СД, ошибочно диагностируемых как СД 1 или 2 типа, дает возможность осуществить перевод больных с множественных инъекций инсулина на прием таблетированных препаратов сульфонилмочевины в связи с высокой чувствительностью данных пациентов к этим препаратам [17]. Поэтому для достоверной диагностики моногенных форм СД помимо исследования содержания С-пептида, инсулина, антител к островковым клеткам поджелудочной железы необходимо внедрение молекулярно-генетических исследований для выявления мутации генов, ответственных за моногенные формы сахарного диабета.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion // *Swiss Med Wkly.* – 2012. – №142. – P. 13690
- 2 Bellanné-Chantelot C., Clauin S., Chauveau D., et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. // *Diabetes.* – 2005. – №54. – P. 3126–32
- 3 Pearson E.R., Velho G., Clark P., Stride A. et al.  $\beta$ -Cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 $\alpha$  and glucokinase mutations. // *Diabetes.* – 2001. – №50. – P. 101–7
- 4 Schnyder S., Mullis P.E., Ellard S., Hattersley A.T., Flück C.E. Genetic testing for glucokinase mutations in clinically selected patients with MODY: a worthwhile investment // *Swiss Med Wkly.* – 2005. – №135. – P. 352–6
- 5 Vionnet N., Stoffel M., Takeda J., Yasuda K., et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Nature.* – 1992. – №356. – P. 721–2
- 6 Stoffers D.A., Ferrer J., Clarke W.L., Habener J.F. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1 // *Nat Genet.* – 1997. – №17. – P. 138–9
- 7 Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M., et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene (TCF2) associated with MODY // *Nat Genet.* – 1997. – №17. – P. 384–5

- 8 Malecki M.T., Jhala U.S., Antonellis A. et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus // *Nat Genet.* – 1999. – №23. – P. 323–8
- 9 Fernandez-Zapico M.E., van Velkinburgh J.C., Gutiérrez-Aguilar R., Neve B. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells // *J Biol Chem.* – 2009. – №284. – P. 36482–90
- 10 Johansson B.B., Torsvik J. et al. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease // *J Biol Chem.* – 2011. – №286. – P. 34593–605
- 11 Biason-Lauber A., Boehm B., Lang-Muritano M., Gauthier B.R., Brun T., Wollheim C.B., Schoenle E.J. Association of childhood type 1 diabetes mellitus with a variant of PAX4: possible link to beta cell regenerative capacity // *Diabetologia.* – 2005. – №48. – P. 900–6
- 12 Frayling T.M., Evans J.C., Bulman M.P. Beta cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors // *Diabetes.* – 2001. – No. 50. – P. 94–100
- 13 Njolstad P.R., Molven A., Sovik O. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity // *Diabetes in Childhood and Adolescence.* – 2005. – P. 86–93
- 14 Pearson E., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to kir 6.2 mutations // *N. Engl. J. Med.* – Vol. 355. – P. 467–477
- 15 Frayling T.M., Bulman M.P., Appleton M., Hattersley AT, Ellard S. A rapid screening method for hepatocyte nuclear factor 1 alpha frameshift mutations; prevalence in maturity-onset diabetes of the young and late-onset non-insulin dependent diabetes // *Hum Genet.* – 1997 – №101. – P. 351–4
- 16 Stride A., Ellard S., Clark P., et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers // *Diabetes Care.* – 2005. – №28. – P. 1751–6
- 17 Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young // *Diabetes Care.* – 1993. – №16. – P. 1254–61
- 18 Stride A., Shepherd M, Frayling TM, Bulman MP, Ellard S, Hattersley AT. Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers // *Diabetes Care.* – 2002. – №25. – P. 2287–91
- 19 Isomaa B., Henricsson M., Lehto M., Forsblom C., et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes // *Diabetologia.* – 1998. – №41. – P. 467–73
- 20 Steele A.M., Shields B.M., Shepherd M., Ellard S., Hattersley A.T., Pearson E.R. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene // *Diabet Med.* – 2010. – №27. – P. 157–61
- 21 Prisco F., Iafusco D., Franzese A., Sulli N., Barbetti F. MODY2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of “neonatal diabetes”? // *Diabetologia.* – 2000. – №43. – P. 1331–2
- 22 Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста // *Сибирский медицинский журнал.* – 2011. – №4, Выпуск 2. – С. 45–49
- 23 Martin D., Bellanné-Chantelot C., Deschamps I., Froguel P., Robert J.J., Velho G. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2) // *Diabetes Care.* – 2008. – №31. – P. 1321–3
- 24 Fajans S.S., Graeme I.B., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young // *N Engl J Med.* – 2001. – №345. – P. 971–80
- 25 Gardner D., Shyong T.E. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young // *Diabet Metab Syndr Obes.* – 2012. – №5. – P. 101–8
- 26 Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y., Bostad L., Bell G.I., Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta // *Hum Mol Genet.* – 1999. – №8. – P. 2001–8
- 27 Bellanné-Chantelot C., Chauveau D., Gautier J.F. et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations // *Ann Intern Med.* – 2004. – №140. – P. 510–7
- 28 Ulinski T., Lescure S., Beauvils S., et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort // *J Am Soc Nephrol.* 2006. – №17. – P. 497–503
- 29 Raile K., Klopocki E., Holder M. et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b – maturity-onset diabetes of the young // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – №94. – P. 2658–64
- 30 Bellanné-Chantelot C., Lévy D.J., Carette C. et al. (French Monogenic Diabetes Study Group). Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011 – №96. – P. 1346–51
- 31 Rubio-Cabezas O., Minton J.A., Kantor I., Williams D., Ellard S., Hattersley A.T. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities // *Diabetes.* – 2010. – №59. – P. 2326–31
- 32 Chavali S., Mahajan A., Tabassum R. et al. Association of variants in genes involved in pancreatic  $\beta$ -cell development and function with type 2 diabetes in North Indians // *J Hum Genet.* – 2011. – №56. – P. 695–700
- 33 Raile K., O’Connell M., Galler A., Werther G. et al. Diabetes caused by insulin gene (INS) deletion: clinical characteristics of homozygous and heterozygous individuals // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – №165. – P. 255–60
- 34 Johansson S., Irgens H., Chudasama K.K. et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. // *PLoS One.* – 2012. – №7:e38050. Epub 2012 May 25
- 35 Bowman P., Flanagan S.E., Edghill E.L. et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY // *Diabetologia.* – 2012. – №55. – P. 123–7
- 36 Thanabalasingham G., Shah N., Vaxillaire M. et al. A large multicentre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes // *Diabetologia.* – 2011. – №54. – P. 2801–10

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**А.А. НҮРБЕКОВА, З.С. ЖАПАРХАНОВА,  
М.Г. ОРАЗҒАЛИЕВА, А.О. СМАҒҰЛЫ,  
Н.А. МҰҚАШОВ**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.*

**MODY ҚАНТ ДИАБЕТИНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ (шолю)**

Моногендік қант диабет, MODY диабет, жалпы қант диабетінің 3-5% құрайды. Соңғы жылдары осы моногендік диабетті тексеруде көп жетістіктер болды. Кейбір MODY диабеттің емдеу тәсілдерінде жетістіктер байқалды. Науқастар мына мутациямен жүрсе- HNF4A (MODY1), HNF1A (MODY3), IPF1 (MODY4), инсулиннен скльфонил-

мочевина препараттармен емдеуге аустырулуы жақсы нәтиже беретіні анықталды. Ал егер мутация HNF1B (MODY5) генінде болса, онда экзогендік және эндогендік функциясын орын басушы ем қолдану керек. GCK (MODY2) тек диетамен және физикалық жейтығумен емделеді. Ол ҚД 1 түрі деп теріс диагнозбен қате инсулинмен емделеді. Сонымен молекулярлық-генетикалық тексеру ҚД моногендік түрін дұрыс емдеу үшін қажет.

**Негізгі сөздер:** моногендік қант диабет, MODY диабет, мутация.

#### SUMMARY

A.A. NURBEKOVA, Z.S. ZHAPARHANOVA,  
M.G. ORAZGALIEVA, A.O. SMAGUL,  
N.A. MUKHASHOV

Kazakh National Medical University  
of the name S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

CLINICAL FEATURES OF MODY DIABETES (review)

Monogenic diabetes, MODY diabetes, is constitute 3-5 % of all diabetes cases. There has been some exciting progress in recent years in the field of monogenic diabetes. Most importantly we can tailor the treatment regimes to the specific MODY subtype, for instance the patients with mutations in HNF4A (MODY1), HNF1A (MODY3), IPF1 (MODY4) are usually responsive to Sulfonylurea therapy and insulin therapy can be discontinued. Individuals with abnormal HNF1B (MODY5) may require replacement of both endocrine and exocrine pancreas function. On the other hand patients with mutations in GCK (MODY2) can be managed with diet and exercise alone. GCK can be misdiagnosed as Type 1 diabetes may lead to unnecessary treatment with insulin. That makes molecular genetic diagnosis an important part of care of patients with MODY diabetes.

**Key words:** monogenic diabetes, MODY diabetes, mutation.

УДК 616.314.9-089.87-06-053.4

С.Т. САРИЕВА

Областная детская стоматологическая поликлиника, г. Тараз

## ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ПОТЕРИ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ

Рассмотрены результаты изучения проблемы потери зубов у детей раньше физиологических сроков их смены. Приведены основные причины ранней потери временных зубов. Описаны наиболее частые осложнения после раннего удаления зубов у детей.

**Ключевые слова:** дети, зубы, ранняя потеря, осложнения, профилактика.

**Р**аннее физическое развитие детей приводит и к раннему прорезыванию как временных, так и постоянных зубов, эмаль которых «не успевает» полностью насытиться макро- и микроэлементами, и после прорезывания зубы, находящиеся на стадии структурно-функциональной незрелости, часто подвержены агрессивному воздействию множества кариогенных факторов.

Общепризнанным в развитии кариеса у детей раннего возраста является нарушение правильного питания (углеводный фактор); физиологическая гипоминерализация твердых тканей временных зубов вследствие незаконченных процессов созревания эмали; неполноценная структура твердых тканей временных зубов (системная гипоплазия эмали); снижение реактивности организма ребенка (наличие общесоматической патологии) [1].

Цель настоящих исследований – изучение проблем ранней потери временных зубов и их возможных последствий.

#### Материал и методы

Работа велась в терапевтическом, хирургическом и ортодонтическом отделениях детской стоматологической поликлиники г. Тараз.

Мы вели наблюдение за 19 детьми, у которых было отмечено в возрасте от 7 до 12 лет раннее удаление временных моляров ввиду невозможности их сохранения. Всем им были даны настоячивые рекомендации о протезировании с целью восстановления образовавшегося дефекта. К ортодонту явились лишь 2 пациента, которым были изготовлены съемные пластинки, восстанавливающие зубной ряд. Остальные 17 детей через 10-12 лет после совершенного удаления были вызваны на осмотр. При этом нами у 8 из них выявлено позднее прорезыва-

ние премоляров, у 9 отмечены нарушения прикуса зубов в виде прогенического и глубокого прогнатического.

#### Результаты исследований

Незрелость временных зубов маленьких детей выражается не только в особенностях структуры эмали, после прорезывания в течение 2-3 лет происходит формирование корней зубов. Период физиологического созревания (минерализации) эмали может занимать от 2 до 5 лет, и на протяжении всего периода минерального созревания (особенно в течение первого года после прорезывания) зубы ребенка нуждаются в бережном и эффективном уходе. Накопление на поверхности зубов мягкого бактериального налета мешает процессу физиологического созревания эмали временных зубов, так как препятствует поступлению из слюны макро- и микроэлементов. Кроме того, микроорганизмы зубного налета являются ключевым этиологическим фактором в развитии кариозного процесса.

Основным этиологическим фактором в возникновении раннего кариеса у детей, так же как и у взрослых, является наличие в полости рта кариогенной микрофлоры. Самой распространенной причиной раннего поражения кариесом временных зубов является употребление углеводов (сладкое питье) в ночное время. Это подтверждается и нашими данными – у 92% детей этого возраста с кариесом, обратившихся в нашу клинику, был выявлен ночной сон с бутылочкой, наполненной подслащенным молоком, молочными продуктами, соками, компотами и другими жидкостями.

Негативное влияние кариогенных факторов усугубляется крайне низким уровнем гигиены полости рта у большей части населения нашей страны, особенно в детском возрасте. Усугубляющим фактором, несо-