

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ISSUES OF DIAGNOSIS OF RARE HEREDITARY FORMS OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN (CLINICAL CASE)

Авторы: Богданов Иван Вячеславович (СЗГМУ им. И.И.Мечникова)

Аннотация: В статье представлен теоретический обзор по MODY-диабету. Описаны этиология, патогенез и клиническая картина данного заболевания. Представлен клинический случай, в котором отображены результаты обследования и наблюдения пациента с повышенным аппетитом. В центре внимания – роль молекулярно-генетического исследования в диагностике редких форм сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, моногенные формы сахарного диабета, MODY, молекулярно-генетическое исследование.

Annotation: The article presents a theoretical overview of MODY-diabetes. The etiology, pathogenesis and clinical picture of this disease are described. A clinical case is presented in which the results of examination and observation of a patient with increased appetite are displayed. The focus is on the role of molecular genetic research in the diagnosis of rare forms of diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, monogenic forms of diabetes mellitus, MODY, molecular genetic research.

Сахарный диабет (СД) представляет собой неоднородную группу заболеваний, которые отличаются по этиологии и патогенезу. Подавляющее большинство - 90% всех случаев сахарного диабета в детском и подростковом возрасте приходится на СД 1 типа. В основе развития СД 1 типа лежит деструкция β -клеток. Выделяют СД 1 типа с наличием аутоантител, который ассоциирован с генами главного комплекса гистосовместимости — HLA. Сопровождается абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу. Кроме того, есть еще один вариант течения СД 1 типа – идиопатический. Он протекает также с деструкцией β -клеток и склонностью к кетоацидозу, но у пациентов до 7 лет, как правило, не выявляются специфические аутоантитела и нет ассоциации с системой HLA.

В настоящее время считается, что около 10% всего СД в детском и подростковом возрасте составляет СД не 1 типа. К этой группе относятся углеводного обмена, развившееся вследствие несоответствующей потребностям организма секреции инсулина, которая связана с инсулинорезистентностью, недостаточной секрецией инсулина, нарушением процесса секреции инсулина, врожденной несостоятельностью β -клеток. На первом месте в структуре СД не 1 типа вышел СД 2 типа, а затем сахарный диабет тип MODY.

MODY (maturity-onset diabetes of the young) — диабет взрослого типа у молодых лиц). Впервые был выделен R. Tattersall в 1974—1975 г. В настоящее время известно, что MODY представляет группу гетерогенных заболеваний, в основе которой лежат мутации различных генов, таких как гены ядерного фактора гепатоцитов 4- α (HNF-4 α), глюкокиназы (GCK), ядерного фактора гепатоцитов 1- α (HNF-1 α), промоторного фактора инсулина (IPF-1), ядерного фактора гепатоцитов -1 β (HNF-1 β), островкового фактора транскрипции (NeuroD1) и др.[2,4].

MODY характеризуется дисфункцией β -клеток, началом в молодом возрасте (до 25 лет) характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений и аутосомно-доминантным наследованием. При этом ожирение и риск развития кетоза, как правило, отсутствуют [4].

В настоящее время известно 14 типов MODY. В детском возрасте часто возникает необходимость проведения дифференциального диагноза при подозрении на MODY с СД 1 типа. MODY3 — одна из наиболее распространенных форм MODY и составляет более 50% от всех подтипов MODY. Как правило, MODY следует заподозрить когда прослеживается четкий семейный анамнез поскольку для этой группы СД характерным является аутосомно-доминантный тип наследования. Однако существуют пациенты без отягощенного анамнеза по СД и клиническими проявлениями MODY в связи с мутациями, возникшими *de novo*. Средний возраст лабораторных проявлений нарушения углеводного обмена у пациентов с MODY3 составляет 11 лет. В некоторых случаях (5,6%) MODY3 выявляется случайно вследствие обследования детей с ожирением. Важно отметить, что ожирение может предшествовать появлению гипергликемии и глюкозурии и сопровождаться низкой секрецией инсулина и С-пептида. В этих случаях важнейшей задачей является проведение дифференциального диагноза с СД 1 типа. Диагноз MODY3 может быть поставлен доклинически в результате проведения молекулярно-генетического тестирования.

Клинический случай. Мальчик, 3,5 года. Вес -19 кг, рост - 99 см, окружность головы 39 см. Обратилась с жалобами на повышенный аппетит. Ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Грудное вскармливание до года. Психомоторное развитие по возрасту. Наследственность по ожирению не отягощена. Проведено обследование. Уровень лептина снижен и составил 0,70 нг/мл (2,0- 5,61 нг/мл). При этом отмечается снижение уровня С-пептида 0,17 нмоль/л (0,37-1,47 нмоль/л) и инсулина - 1,06 мкЕ/мл (2,7-27,0 мкЕ/мл). В течение последующих шести месяцев наблюдения показатели лептина были снижены и составили 0,59 нг/мл (2,0- 5,61 нг/мл) с последующей нормализацией к концу года наблюдения (3,8 нг/мл). А показатели инсулина и С -пептида были ниже нормы при неоднократном измерениях. В то время как уровень глюкозы в крови был в норме, а глюкозурия не выявлялась, HbA1 был в норме.

С целью исключения доклинического течения СД 1 типа были иммуноферментным методом определены антитела к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), к глютаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2). Аутоиммунный процесс был исключен. Не выявлены HLA маркеры, ассоциированные с СД 1 типа. Методом NGS (клинический экзом) выявлен вариант гена лептина с

неопределенной клинической значимостью.

Выводы и заключения. Учитывая стойкие метаболические изменения в виде снижения инсулина и С-пептида, а также наличия ожирения, пациент нуждается в дополнительном обследовании и исключении доклинического течения MODY, в первую очередь 3 типа и секвенирования гена ядерного фактора гепатоцитов 1-α (HNF-1α). Требуется пересмотр предыдущих результатов экзомного секвенирования и увеличения глубины прочтения генов, ассоциированных с MODY

Список используемой литературы:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет, 2017; 20 (1): стр 5-12.
3. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Петеркова В.А. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления. Проблемы Эндокринологии. 2015;61(3):16-22. <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>
4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021
5. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 1;106(1):237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.

1. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom / Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj, A.Ju. Majorova. – 9-j vypusk. – M.: UP PRINT; 2019.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Jepidemiologija sahar-nogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij ana-liz po dannym Federal'nogo registra sahar-nogo diabeta. Saharnyj diabet, 2017; 20 (1): str 5-12.
3. Sechko E.A., Kuraeva T.L., Zil'berman L.I., Ivanova O.N., Peterkova V.A. MODY3 u detej i podrostkov: molekuljarno-geneticheskaja osnova i kliniko-laboratornye projavlenija. Problemy Jendokrinologii. 2015;61(3):16-22. <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>
4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021
5. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 1;106(1):237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.