КА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У РЕБЕНКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *HNF1A* (MODY3)

Бричева Э.Б., Зильберман Л.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Сахарный диабет тип MODY3- это моногенная форма СД с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлен мутациями в гене *HNF1A* и является одним из наиболее частых вариантов MODY. Ген *HNF1A* кодирует ядерный фактор гепатоцитов 1 альфа (HNF1A), который в свою очередь регулирует в б-клетках экспрессию множества генов, участвующих в метаболизме и транспорте глюкозы (*GLUT2*, *INS* и др). Для MODY3 характерна не только генетическая, но и фенотипическая гетерогенность.

Клинический случай: У девочки 3 лет при обследовании после перенесенной кишечной инфекции обнаружено повышение гликемии натощак до 7 ммоль/л, после приема пищи 9,2 ммоль/л, максимально 23,4 ммоль/л в течение дня. В связи с отягощенной наследственностью мама регулярно самостоятельно измеряла гликемию. При госпитализации гликемия 8,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 5,0%. Проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ): гликемия натощак 5,8 ммоль/л, через 120 мин – 5,3 ммоль/л, инсулин натощак 14,2 мкМЕ/мл, через 180 мин – 8,14 мкМЕ/мл, С-пептид натощак 0,47 нмоль/л, через 120 мин – 0,75 нмоль/л. Через 10 месяцев HbA1C – 5,6%, ПГТТ: гликемия натощак 5,3 ммоль/л, через 120 мин – 4,3 ммоль/л, инсулин натощак 13,09 мкМЕ/мл, через 180 мин – 5,16 мкМЕ/мл, С-пептид натощак 1,08 нмоль/л, через 120 мин – 1,03 нмоль/л.

Рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов, через год HbA1C – 5,9%, специфические панкреатические аутоантитела (ICA, GAD, IAA) – отрицательные.

Через 15 месяцев госпитализирована в ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России. При обследовании рост: 118.3 см (SDS 2.061,); вес: 21.0 кг; ИМТ: 15.0 кг/м²; (SDS -0.122); HbA1C- 5,3%.

Из анамнеза жизни известно, что при рождении вес 3780г, рост -53 см. Отягощен семейный анамнез по аутосомно-доминантному типу по линии отца: сахарный диабет в трех поколениях, у отца диагностирован в 29 лет, у других родственников с 34 до 40 лет, получают терапию инсулином и/или препаратами сульфонилмочевины.

Мама отмечает, что за весь период наблюдения (с января 2020г) было 3-4 эпизода гипогликемий (до 2,2-2,9 ммоль/л), обусловленных длительным голодным промежутком, судороги и/или потери сознания отрицают.

Проведен ПГТТ: гликемия натощак 2,94 ммоль/л, через 30 мин – 10,35 ммоль/л, через 60 мин – 13,12 ммоль/л, через 90 мин – 10,52 ммоль/л, через 120 мин - 9,3 ммоль/л, инсулин натощак 3,84 мкМЕ/мл, через 30 мин – 77,55, через 60 мин – 140,1 мкМЕ/мл, через 90 мин – 102 мкМЕ/мл, через 120 мин – 74,9 мкМЕ/мл, С-пептид натощак – 0,809 нмоль/л, через 30 мин – 5,78 нмоль/л, через 60 мин – 10,34 нмоль/л, через 90 мин – 9,43 нмоль/л, пациентки выявлено нарушение толерантности к углеводам, сохраняющаяся, высокая.

В связи с гипогликемиями в анамнезе проведена проба с голоданием. Голодный промежуток составил 20 часов, гликемия 3,5 ммоль/л, с-пептид 0,33 нг/мл, инсулин 0,83 мкЕд/мл, кетоны 2,6 ммоль/л. Гиперинсулинизм исключен, отмечался кетоз.

Специфические аутоантитела (ICA, GAD, IA2, IAA, ZnT8) – отрицательные.

Произведено типирование генов DRB1, DQA1, DQB1, HLA класса II: DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302; DRB1*07, DQA1*0201, DQB1*02, выявлен предрасполагающий гаплотип к СД 1 типа. Учитывая нетипичное течение заболевания, отсутствие повышения титра специфических аутоантител и отягощенный семейный анамнез проведено секвенирование панели «Сахарный диабет» (27 генов) и в гене *HNF1A* (NM 000545.8) в 8 интроне обнаружена миссенс-мутация в гетерозиготном состоянии с.1624-14C>T.

Через 2 года с момента диагностики нарушений углеводного обмена у пациентки на фоне соблюдения ограничения легкоусвояемых углеводов, но с исключением длительных перерывов в приеме углеводов гликемия натощак 4,9-5,5 ммоль/л, после еды от 6,4 до 10,3 ммоль/л, HbA1C-5,6%.

Заключение:

Для данного типа MODY характерно постепенное снижение функции β -клеток и β -клеточной пролиферации, клинически проявляющейся в прогрессирующем нарушении углеводного обмена с относительно поздней манифестацией, как правило, после 25 лет. У пациентов с MODY3 степень секреции инсулина и течение заболевания может сильно варьировать даже у представителей одной семьи. Такая гетерогенность обусловлена большим количеством генов, экспрессию которых регулирует *HNF1A*, и возможными модификациями в структуре этих генов. В семье пациентки также присутствует вариабельность фенотипической картины заболевания – возраст дебюта от 29 до 41 года, компенсация УВ обмена на ПССП и необходимость инсулинотерапии. В клинической картине заболевания у пациентки, наряду с постпрандиальными гипергликемиями с повышенной секрецией инсулина, присутствуют гипогликемии, обусловленные длительными перерывами в приеме пищи. У пациентов с мутациями в гене *HNF1A* описываются гиперинсулинемические гипогликемии (Кароог и соавт, 2008), в описываемом случае гипогликемии носили кетотический нормоинсулинемический характер.

В мировой литературе самый ранний случай манифестации MODY3 описан у пациента в возрасте 7 лет (Pearson и соавт, 2012). В данном клиническом случае перенесенная инфекция, а также настороженность мамы в отношении сахарного диабета, привели к очень раннему выявлению нарушений углеводного обмена до появления классических симптомов СД.