

Эндокринная орфанетика:  
достижения и перспективы

Андреева М.А., Болмасова А.В., Янар Э.А., Михалина С.Д., Колодкина А.А.  
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GSK*

**ВВЕДЕНИЕ.** Врожденный гиперинсулинизм – это группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии. В 7% случаев причиной развития ВГИ могут быть активирующие мутации в гене *GSK*, участвующем в регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы. Клинические проявления у пациентов с мутациями в данном гене варьируют от мягких и бессимптомных гипогликемий до тяжелых, фармакорезистентных случаев с неонатальной манифестацией.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.** Пациент М., рожден на 35 неделе, первый из монохориальной двойни, весом 3890г (SDS 2,85), длиной тела 53 см (SDS 2,71). С первых часов жизни у пациента отмечались гипогликемии до 1,9 ммоль/л, купируемые внутривенным ведением глюкозы с высокой скоростью утилизации до 15 мг/кг/мин.

- В 1 месяц установлен диагноз «Врожденный гиперинсулинизм» (гликемия 2,1 ммоль/л, инсулин-15,2 мкМЕ/мл), назначена терапия Диазоксидом.
- В 6 мес. установлен диагноз «Первичный гипотиреоз», инициирована терапия Левотироксином натрия. У мамы пациента, также диагностирован первичный гипотиреоз.
- В 11 мес. ввиду сохраняющихся эпизодов гипогликемий, к терапии добавлен Октреотид. В дальнейшем пациент переведен на инъекции пролонгированного Ланреотида.
- В 3 г сохраняется лабильное течение заболевания, отмечается задержка психомоторного развития.
- Молекулярно-генетическое исследование:
  - у пациента выявлена патогенная мутация в гене *GSK*, в 6 экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии приводящая к замене аминокислоты с.641A>G, p.Tyr214Cys. (схема патогенеза - Рис.1)
  - у здорового монозиготного брата-близнеца, выявлена та же мутация в гене *GSK*; но альтернативный аллель составлял всего около 13%.

Проведено обследование родителей пациента - мутаций не выявлено. (фенотип пациентов Рис.2)

С учетом наличия фенотипических особенностей у пациента, задержки психомоторного развития (у здорового близнеца ЗПР выражена в меньшей степени), наличия врожденного гипотиреоза с зобом у пациента, проведено полное секвенирование экзона - патогенных вариантов не обнаружено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Приведенный клинический случай демонстрирует тяжелое, лабильное течение заболевания при активирующих мутациях гена *GSK*. Наличие здорового монозиготного близнеца с альтернативным аллелем в 13% и отсутствие дефекта *GSK* у родителей, позволяет предположить соматический характер мутации. Наличие ЗПР у братьев и врожденного гипотиреоза, у одного из них, наличие гипотиреоза у матери, может свидетельствовать о наличие еще одного моногенного состояния, которое нам выявить не удалось.

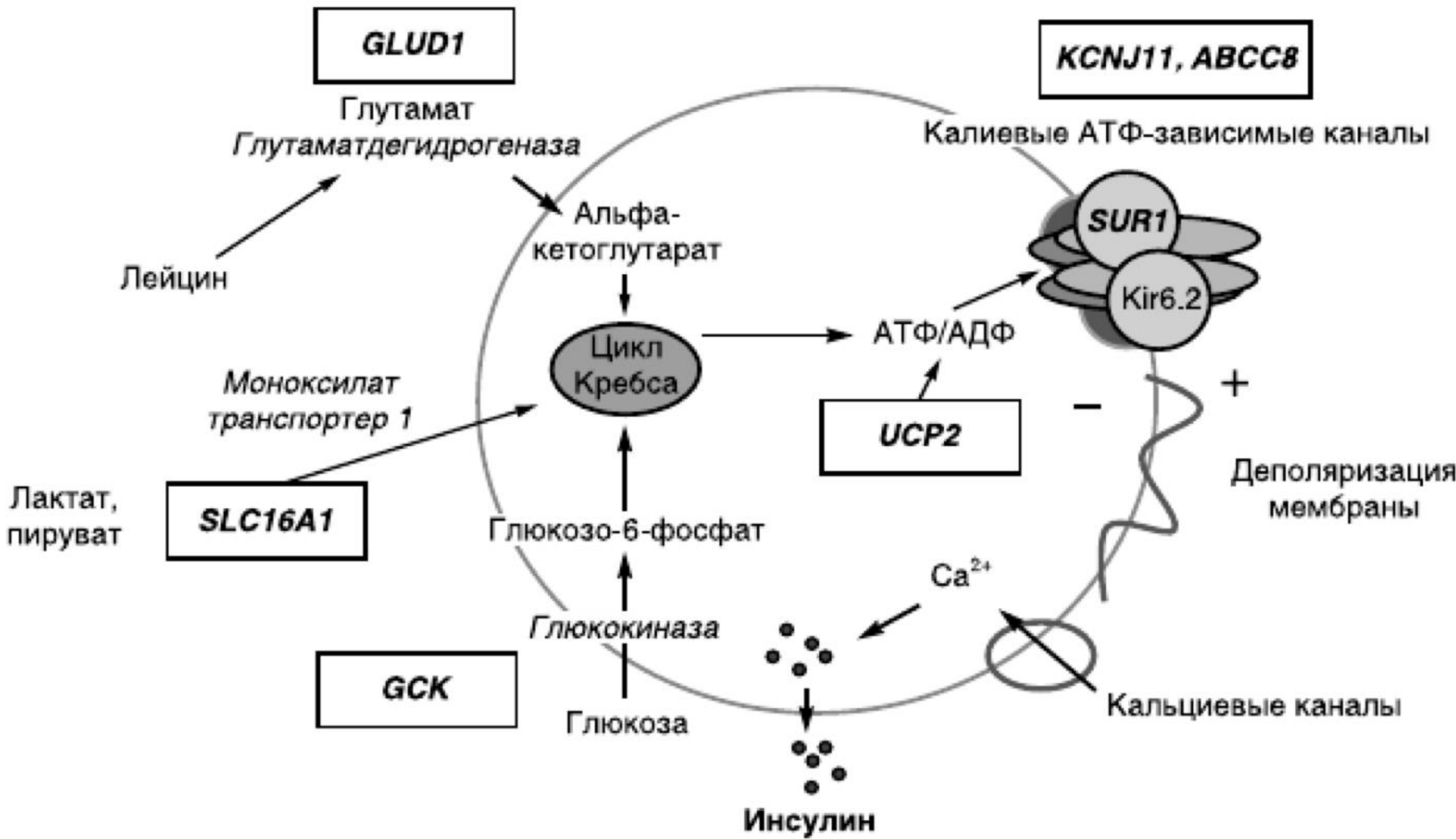


Рис.1 Патогенез ВГИ при мутациях в гене *GSK*



Рис.2 Пациент М. (слева) и его монозиготный брат-близнец (справа)

Андреева Мария Александровна,  
клинический ординатор института  
детской эндокринологии ФГБУ  
«НМИЦ Эндокринологии» Минздрава  
России, Москва, Россия.  
E-mail: marusya.andreeva@gmail.com