

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы****Семейный случай сахарного диабета, обусловленного мутацией в гене KCNJ11:
клинический полиморфизм у членов одной семьи****ВВЕДЕНИЕ.**

Активирующие мутации гена KCNJ11 являются частой причиной неонатального сахарного диабета (СД) с возможным возникновением неврологических осложнений в виде DEND синдрома (сочетание неонатального СД с задержкой развития и эпилепсией). Значительно реже они могут вызывать развитие СД в более позднем возрасте, классифицируемого как KCNJ11-MODY. Ген KCNJ11 кодирует Kir 6.2 субъединицу АТФ-зависимого канала бета-клеток. По данным литературы, большинство пациентов с СД, ассоциированным с мутациями в гене KCNJ11, могут быть успешно переведены с инсулинотерапии на терапию препаратами сульфонилмочевины с улучшением показателей гликемического профиля и регрессией неврологических отклонений при их наличии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Молекулярно-генетическое исследование (секвенирование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм»)

Результаты. Пациентка М, 3 месяца. Девочка от 2 беременности, протекавшей на фоне инсулинзависимого СД, от 2 срочных родов. При рождении вес 2900 г, рост 52 см. В возрасте 3х недель при контроле гликемии в домашних условиях в связи с СД у матери и сибса выявлена гипергликемия 9,7 ммоль/л. Проведено обследование: глюкоза венозной крови 8,05 ммоль/л, инсулин – 2,3 мкМЕ/мл (2,2-25). В 1,5 месяца госпитализирована для определения тактики ведения: глюкоза венозной крови 8,67 ммоль/л, С-пептид 0,82 нг/мл, отрицательный уровень панкреатических аутоантител (GADA - 0,21 МЕ/мл, IAA – 0,5 МЕ/мл), инсулинотерапия не назначалась. В домашних условиях осуществлялся контроль гликемии 2-4 раза в день: показатели 7,4-16,8 ммоль/л.

В 3 месяца обследована в ФГБУ "НМИЦ эндокринологии": рост 56 см (за 2,5 мес +4 см), SDS роста: -0.872, вес 4130 г, SDS веса: -1.677, при осмотре – недостаточное развитие подкожно-жировой клетчатки, по органам и системам без особенностей, психомоторное развитие по возрасту (активна, следит за предметом, улыбается в ответ, гулит, на животе приподнимает голову с опорой на предплечья, пытается переворачиваться). Питание – искусственное (80 г углеводов/сут). Глюкоза венозной крови – 6,04 ммоль/л, С-пептид - 0,514 нг/мл (1,1-4,4), инсулин 3,13 мкЕ/мл (2,6-24,9), гликированный гемоглобин – 4,1%, суточные колебания гликемии 5,6 -13 ммоль/л. В стационаре инициирована инсулинотерапия инсулином Детемир 2 Ед (0,5 Ед/кг/сут) с положительным эффектом.

Учитывая дебют СД в возрасте до 1 года, проведено массовое параллельное секвенирование, в гене KCNJ11 в 1 экзоне выявлен ранее описанный патогенный гетерозиготный вариант (HG38, chr11:17387943C>T, с.149G>A) приводящий к аминокислотной замене p.Arg50Gln.

В настоящее время (в возрасте – 7 месяцев, на фоне инсулинотерапии в течение 4 месяцев) уровень гликированного гемоглобина – 5,6%. Планируется перевод девочки на терапию препаратами сульфонилмочевины.

Родной брат, 4 года. СД с 2х месяцев, манифестации с полиурии, полидипсии, снижения массы тела, слабости, вялости. Госпитализирован в реанимационное отделение в состоянии комы, гликемия при поступлении – 35 ммоль/л.

Инициирована инсулинотерапия детемир и аспарт. В возрасте 4 лет суточная доза составляет 0,8 Ед/кг/сут.

Мать, 24 года. СД с 19 лет, диагностика случайная – при госпитализации в стационар по поводу диагностики СД у сына выявлено повышение глюкозы крови до 14 ммоль/л, проводилась инфузионная терапия, инициирована инсулинотерапия детемир и аспарт, суточная доза в 24 года – 36 ЕД/сут, последний гликированный гемоглобин – 11%, при контроле - гликемия до 18-20 ммоль/л. У мамы – 4 родных брата, здоровы. У матери в гене KCNJ11 обнаружен идентичный с дочерью гетерозиготный вариант с.149G>A

Заключение. Данный клинический пример иллюстрирует гетерогенность манифестации, клинических проявлений и течения нарушений углеводного обмена при наличии одной и той же мутации в гене KCNJ11 у членов одной семьи. Брату пациентки планируется проведение молекулярно-генетического исследования, но с наибольшей вероятностью у него можно предполагать ту же форму перманентного неонатального СД. Меньшая степень выраженности нарушения обменных процессов при диагностике СД у младшей сестры, по-видимому, связана с осторожностью семьи и более ранней диагностикой заболевания по сравнению с братом. Возраст выявления СД у матери, позволяет классифицировать его как KCNJ11-MODY. Однако, учитывая идентичные варианты в гене KCNJ11, деление нозологий в зависимости от возраста дебюта СД условно и данная семья – пример вариативности клинического течения СД, ассоциированного с мутациями в гене KCNJ11. Необходимо отметить, что большинство мутаций KCNJ11 являются спонтанными и описания семейных случаев заболевания редки. Однако, такие примеры диктуют необходимость обследования родственников пациента на предмет выявления нарушений углеводного обмена.

КОНТАКТЫ:
<ieremina58@gmail.com>