

УДК 616.379-008.64-053.2  
ББК Р733.415.160.23

М.В. БУДЫЛИНА, В.А. РОДИОНОВ, О.Н. ИВАНОВА, Т.Ю. МАКСИМОВА,  
И.Н. ЕГОРОВА, Н.Г. ТАРАСОВА, Е.М. КОЛОЯРЦЕВА, А.В. АБРУКОВА

### ГЕТЕРОГЕННАЯ СТРУКТУРА САХАРНОГО ДИАБЕТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

**Ключевые слова:** сахарный диабет у детей и подростков, гетерогенная структура сахарного диабета, сахарный диабет 1-го типа у детей, сахарный диабет 2-го типа у детей, моногенные формы сахарного диабета у детей, неонатальный сахарный диабет.

С развитием современных методов диагностики, молекулярной генетики стала выявляться гетерогенная структура сахарного диабета у детей. Приведена в пример современная классификация сахарного диабета (СД) по этиологическому принципу (ISPAD, 2014). По данным за 2016 г., в Чувашской Республике в структуре сахарного диабета у 96,8% детей и подростков (212 человек) диагностирован СД 1-го типа, у 3,2% (7 человек) – другие типы СД (СД 2-го типа – 1, MODY – 4, липоатрофический СД – 1, неонатальный СД – 1). Дана краткая характеристика некоторых типов сахарного диабета у детей: 1-го типа, 2-го типа, MODY-диабета, неонатального диабета. Приведены примеры клинических случаев сахарного диабета 1-го типа, 2-го типа, MODY, неонатального диабета, диагностированных у детей и пролеченных на базе БУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Отмечено, что гетерогенная структура СД у детей определяет необходимость уточнять не только факт наличия заболевания, но и его тип для определения терапевтической тактики и целей обучения, риска осложнений, медико-генетического консультирования.

M. BUDYLINA, V. RODIONOV, O. IVANOVA, T. MAKSIMOVA,  
I. EGOROVA, N. TARASOVA, E. KOLOYARTSEVA, A. ABRUKOVA  
HETEROGENEOUS STRUCTURE OF PEDIATRIC DIABETES MELLITUS  
AT THE PRESENT STAGE

**Key words:** diabetes mellitus in children and adolescents, heterogeneous structure of diabetes mellitus, pediatric type 1 diabetes, pediatric type 2 diabetes, monogenic forms of pediatric diabetes, neonatal diabetes mellitus.

With advance of modern diagnostics methods and molecular genetics heterogeneous structure of pediatric diabetes became evident. The latest classification of the diabetes mellitus (DM) based on etiological principle (ISPAD, 2014) is provided as an example. According to data for 2016 concerning diabetes mellitus structure in the Chuvash Republic type 1 diabetes was diagnosed in 96.8% (212 persons) of children and adolescents, other types of DM (type 2 DM – 1 person, MODY – 4 persons, lipoatrophic DM – 1 person, neonate DM – 1 person) were diagnosed in 3.2% (7 persons). A brief characteristic is provided for some types of pediatric diabetes mellitus: that of type 1 diabetes, type 2 diabetes, MODY and neonate diabetes. The article describes clinical cases of type 1 DM, type 2 DM, MODY and neonate DM, which were diagnosed in children who received treatment in the state-financed institution «Republican children's clinical hospital» of the Chuvash Republic Public Health Ministry. Heterogeneous DM structure in children is noted to condition the need to define more accurately not only the fact of existing diabetes mellitus, but its type as well for elaborating future therapeutic tactics and goals for patient education, risks of complications, and medical genetic consultation.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. В развитии диабета участвуют несколько патогенетических механизмов: от аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы

с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие периферической резистентности к действию инсулина. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обменов, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени. Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999) [1].

Медико-социальная значимость СД у детей обусловлена высокой распространенностью (на 2015 г. в Российской Федерации СД 1-го типа составил: 85,7 на 100 000 – среди детей и 195,4 на 100 000 – среди подростков, СД 2-го типа: 1,6 на 100000 среди детей и 5,3 на 100 000 – среди подростков) и ростом заболеваемости СД у детей и подростков российской популяции (на 2,8 % в год – у детей и 0,97% в год – у подростков), развитием острых и хронических осложнений как важнейших причин инвалидизации и смертности, экономической составляющей (терапия как самого заболевания, так и его осложнений), гетерогенностью структуры сахарного диабета у детей и подростков [2]. В Чувашской Республике распространенность СД 1-го типа среди детей в возрасте от 0 до 18 лет в 2016 г. составила 82 на 100 000 детского населения (среди детей – 70,4, подростков – 156,3 на 100000). Заболеваемость – 13,5 на 100 000 (среди детей – 13,4, среди подростков – 14,2). Распространенность другими типами СД – 2,7 на 100 000 детского населения.

СД у детей и подростков в большинстве случаев манифестирует с быстро (от 2-3 недель до 2-3 месяцев) развивающихся таких характерных клинических симптомов, как полидипсия, полиурия, никтурия, энурез, прогрессирующее снижение массы тела, слабость. Данные симптомы могут сочетаться с полифагией, нечеткостью зрения, рецидивирующими кожными инфекциями, воспалительными заболеваниями наружных половых органов (вульвиты, баланиты). Клиника сахарного диабета варьирует от неургентных проявлений до тяжелой дегидратации с развитием диабетического кетоацидоза, вплоть до развития комы и при отсутствии эффективной терапии – летального исхода. В некоторых случаях клинические симптомы СД развиваются медленно либо вовсе не выявляются, а диагноз устанавливается на основании выявленных гипергликемии либо глюкозурии. Диагноз может быть неясным при отсутствии симптомов и случайном обнаружении гипергликемии, при наличии атипичных симптомов СД, при обнаружении гипергликемии на фоне острого инфекционного, травматического, циркуляторного стресса. В данном случае гипергликемия может иметь транзиторный характер.

Диагностическими критериями СД (табл. 1) являются уровень глюкозы в крови и наличие или отсутствие симптомов [8–10, 16].

Совсем недавно считалось, что у детей встречается только СД 1-го типа (аутоиммунный). С развитием современных методов диагностики, молекулярной генетики стала подтверждаться гетерогенная структура СД у детей. Так, в одном из недавних исследований в структуре сахарного диабета у детей и подростков выявлено: у 95,19% (257 человек) сахарный диабет 1-го типа; у 1,48% (4 чел.) 2-го типа, у 1,48% (4 чел.) MODY, у 1,85% (5 чел.) тип не уточнен (материалы ISPAD+APEG 2015, October, 7-10, 2015, Brisbane, Australia). В Чувашской Республике, по данным за 2016 г., в структуре СД у детей и подростков 96,8% (212 человек) относятся к СД1, 3,2% (7 чел.) другие типы СД (СД2 – 1 чел., MODY – 4 чел., липоатрофический СД – 1 чел., неонаталь-

ный СД – 1 чел.). Современная классификация сахарного диабета по этиологическому принципу приведена в табл. 2 (ISPAD, 2014).

Таблица 1

**Критерии диагностики сахарного диабета [7]**

I. Классические симптомы СД или гипергликемического криза в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) <i>или</i>
II. Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл). Состояние натощак определяется как отсутствие потребления калорий в течение по крайней мере 8 часов* <i>или</i>
III. Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л ( $\geq 200$ мг/дл) при проведении ПГТТ (перорального глюкозо-толерантного теста)*. Тест следует проводить с использованием нагрузки глюкозой, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г <i>или</i>
IV. HbA1c $> 6,5\%$ **. Тест следует проводить в лаборатории с помощью метода, сертифицированного Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (National Glycohemoglobin Standardization Program) и стандартизованного в соответствии с исследованием по контролю за диабетом и его осложнениями (Diabetes Control and Complications Trial).

Примечания. \* При отсутствии явной гипергликемии диагноз СД, поставленный на основании критериев, необходимо подтверждать повторными тестами. \*\* Показатель менее 6,5% не исключает возможности диагностики диабета по уровню глюкозы. Роль HbA1c при диагностике диабета у детей неясна.

Таблица 2

**Этиологическая классификация гликемических нарушений**

<b>I. Тип 1</b>	<b>Деструкция <math>\beta</math>-клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности</b> <b>а) аутоиммунный;</b> <b>б) идиопатический.</b>
<b>II. Тип 2</b>	Может варьировать от преобладающей инсулинрезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинрезистентностью
<b>III. Другие специфические типы</b>	
<b>A. Генетические дефекты <math>\beta</math>-клеточной функции</b> 1. Хромосома 12, HNF-1A (MODY3) 2. Хромосома 7, глюкокиназа (GCK, MODY2) 3. Хромосома 20, HNF-4B (MODY1) 4. Другие редкие формы MODY, в том числе: Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор-1 (IPF-1; MODY4) Хромосома 17, HNF-1B (MODY5) Хромосома 2, NEUROD1 (MODY6) Хромосома 2, KLF11 (MODY7) Хромосома 9, CEL (MODY8) Хромосома 7, PAX4 (MODY9) 5. Транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) (чаще всего нарушение импринтинга кластера PLAGL1/HYMAI хромосомы 6q24. 6. Перманентный неонатальный сахарный диабет ПНСД) (чаще всего дефект гена KCNJ11, кодирующего субъединицу Kir.6 АТФ-чувствительного калиевого канала). 7. Митохондриальная ДНК-мутация. 8. Другие	<b>E. Нарушения, индуцированные приемом фармакологических или химических препаратов</b> 1. Вакора 2. Пентамидина 3. Никотиновой кислоты 4. Глюкокортикоидов 5. Тиреоидных гормонов 6. Диазоксиды 7. $\beta$ -адренергических агонистов 8. Тиазидов 9. Дилантина 10. Интерферона альфа 11. Других

Окончание табл. 2

<b>В. Генетические дефекты действия инсулина</b> 1. Инсулинорезистентность А типа 2. Лепречаунизм 3. Синдром Рабсона–Менденхолла 4. Липоатрофический диабет 5. Другие	<b>Ф. Инфекции</b> 1. Врожденная краснуха 2. Цитомегаловирус 3. Энцефалит 4. Другие
<b>С. Нарушения экзокринной функции поджелудочной железы</b> 1. Панкреатит 2. Травма/панкреатэктомия 3. Неоплазия 4. Кистозный фиброз (муковисцидоз) 5. Гемохроматоз 6. Фиброкалькулезная панкреатопатия 7. Другие	<b>Г. Редкие формы иммунного сахарного диабета</b> 1. Синдром мышечной скованности (“Stiff-man” syndrome) 2. Антитела к рецепторам инсулина 3. Синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II типа 4. IPEX 5. Другие
<b>Д. Эндокринопатии</b> 1. Акромегалия 2. Синдром Кушинга 3. Глюкагонома 4. Феохромоцитомы 5. Гипертиреоз 6. Соматостатинома 7. Альдостерома 8. Другие	<b>Н. Другие генетические синдромы, которые иногда связаны с сахарным диабетом</b> 1. Синдром Дауна 2. Синдром Клайнфельтера 3. Синдром Тернера 4. Синдром Вольфрама 5. Атаксия Фридрейха 6. Хорея Хантингтона 7. Синдром Лоуренса–Муна–Бидля 8. Миотоническая дистрофия 9. Порфирия 10. Синдром Прадера–Вилли 11. Другие
<b>IV. Гестационный СД</b> CEL – карбоксилэстераза; HNF – ядерный фактор гепатоцитов; IPEX – X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии; IPF – фактор промотора инсулина; KLF11 – Круппель-подобный фактор 11; MODY – диабет зрелого типа у молодых; PAX4 – парный гомеобокс 4; АТФ – аденозинтрифосфат. Пациентам с любой формой СД на разных стадиях заболевания может потребоваться инсулинотерапия. Применение инсулина само по себе не указывает на принадлежность СД к определенному типу.	

В основном у детей и подростков встречается СД 1-го типа (более 90% в западных странах). По Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) СД 1-го типа имеет код E10 – Инсулинзависимый сахарный диабет. В 2015 г. в Российской Федерации зафиксировано 19 548 детей и 9942 подростка с СД 1-го типа. Этот тип характеризуется чаще всего хроническим генетически детерминированным аутоиммунным разрушением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и возникновением абсолютного дефицита инсулина, которое происходит с разной интенсивностью, а клинические симптомы проявляются при разрушении 90%  $\beta$ -клеток. Заболевание, как правило, развивается остро, склонно к кетоацидозу, имеет тяжелое течение, но в некоторых случаях возможно постепенное начало и более мягкое течение. Серологическими маркерами иммунной деструкции являются аутоантитела к различным структурам островков (антитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе IA-2 и IA-2 $\beta$ , антитела к транспортеру цинка-8 ZnT8, поверхностным антигенам  $\beta$ -клетки). Подверженность аутоиммунному сахарному диабету определяется множественными генами, около 50% риска связаны с генами главного комплекса гистосовместимости HLA [13, 15]. Специфические комбинации аллелей HLADR и DQ определяют гене-

тическую предрасположенность [14]. В случаях, когда клиническая картина типична для СД1, а антитела отсутствуют, диабет относится к 1В (идиопатический, в основном – это лица африканского и азиатского происхождения).

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) код по МКБ-10 E11 – Инсулиннезависимый СД) – характеризуется гипергликемией на фоне инсулинорезистентности разной степени выраженности. СД2 в молодом возрасте встречается у всех рас, но в большей степени среди черной африканской расы, коренных североамериканцев, испанцев (мексиканцев), представителей Азии и коренных жителей Тихоокеанского региона. СД2 становится все более значимой проблемой во всем мире в связи с распространением ожирения. Развитие СД2 ассоциировано с развитием метаболического синдрома. Согласно определению ВОЗ, больной СД2 (либо человек с диагностированным ранее нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью) имеет метаболический синдром при наличии двух из следующих признаков: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, повышения уровней триглицеридов и/или снижения уровней ЛПВП в плазме, микроальбуминурии. В более 75% случаев прослеживается наследственность по СД2. Особенности клинической картины СД2 у детей и подростков являются: малосимптомное постепенное начало (хотя возможна острая манифестация с кетозом), в основном диагностируется у детей старше 10 лет, характерны избыточная масса и ожирение, отсутствует ассоциация в HLA-гаплотипами, отсутствуют серологические маркеры аутоиммунного процесса, сохранная секреция инсулина с гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью (нарушение биологического действия инсулина на ткани-мишени). Часто имеются такие характеристики инсулинорезистентности, как черный акантоз, овариальная гиперандрогения, неалкогольная жировая болезнь печени. Для оценки инсулинорезистентности существуют расчеты различных индексов инсулинорезистентности (HOMA-IR, Caro, Matsuda) [5, 8].

MODY-диабет (Maturity-Onset Diabetes of the Young) исходно назван «диабетом зрелого типа у молодых». MODY-диабет является наследственной формой слабовыраженного СД, протекающего без кетоза, впервые проявляющегося в подростковом или раннем взрослом возрасте (МКБ10 – E13 – Другие уточненные формы СД). Это группа заболеваний, возникших в результате доминантной гетерозиготной мутации в генах, отвечающих за развитие либо функцию  $\beta$ -клеток. Характерна наследственность, при сборе анамнеза у родственников можно выявить различные нарушения углеводного обмена [11, 12]. На сегодняшний день описано 13 типов MODY-СД.

Неонатальный сахарный диабет (НСД) – это моногенная форма СД в первые 6 месяцев жизни (МКБ10 – P70.2 – Сахарный диабет новорожденных). Редкое заболевание (1 на 100000-400000 новорожденных) может ассоциироваться с задержкой внутриутробного развития плода вследствие пренатального дефицита инсулина, а также с различными ассоциированными экстрапанкреатическими клиническими эффектами. Для НСД характерны выраженная гипергликемия, отсутствие склонности к кетоацидозу. Примерно в половине случаев требуется пожизненное лечение (перманентный НСД), в остальных случаях в течение нескольких недель или месяцев происходит ремиссия (транзиторный НСД), хотя возможен рецидив в будущем. Генетическая природа НСД разнообразна. Описано 26 моногенных подтипов НСД [6].

После установления диагноза СД на практике порой не просто определить его тип. Случается, что пациенту с СД 2-го типа или моногенной формой

СД выставляется диагноз СД 1-го типа. Диагностика затрудняется растущим количеством детей с избыточной массой тела среди лиц с СД 1-го типа, развитием диабетического кетоацидоза у некоторых лиц с СД2, а при наследственной форме «мягко текущего СД» следует подумать и о моногенных формах диабета.

Приведем несколько случаев различных типов СД у детей.

**Случай 1.** Пациент М., 15 лет. Поступил в БУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашии (БУ «РДКБ» МЗ ЧР) с жалобами на слабость, похудание, жажду, частое обильное мочеиспускание, боли в животе, рвоту. Из анамнеза заболевания: с раннего возраста имел избыточную массу тела и повышенный аппетит. За 2 месяца до госпитализации мама заметила похудание сына на 20 кг (первоначально масса тела была 84 кг). В течение недели отмечались выраженная жажда, полиурия, отсутствие аппетита. Выявлена гипергликемия 16,8 ммоль/л. Доставлен в больницу бригадой «скорой помощи». Из анамнеза жизни известно: от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные самопроизвольные. Масса при рождении 3850 г, длина 56 см. По шкале Апгар 9 баллов. Естественное вскармливание до 4 месяцев, затем искусственное – адаптированными молочными смесями. Перенесенные заболевания: нечастые ОРЗ. Наследственность по сахарному диабету не отягощена. Объективно при поступлении: состояние тяжелое, обусловленное кетоацидозом. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Рост 174 см (6 кор.), масса тела 64 кг (6 кор.). ФР макросоматическое гармоничное. В сознании. Выраженная сухость кожи и слизистых. Гиперемия щек. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Истинная гинекомастия с обеих сторон. В легких везикулярное дыхание, ЧД 20 в минуту. Тоны сердца тахиритмичные, приглушены, ЧСС 96 уд. в минуту. АД 120/75 мм рт. ст. Живот мягкий, вздут, диффузно болезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Видимых отеков нет. Щитовидная железа 0-й ст. Половое развитие по Таннер: P4G4, тестикулы в мошонке. Явления баланопостита. Сахар крови при поступлении 19,6 ммоль/л. КОС: рН 7,1. Дефицит оснований BE = -18,4. В общем анализе мочи кетонурия, глюкозурия. Выставлен диагноз: Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, в фазе декомпенсации с кетоацидозом II степени. Сопутствующий диагноз: избыток массы тела (при выписке масса тела 72 кг). Юношеская гинекомастия. Мальчик обучен в школе диабета, выписан на комбинированной инсулинотерапии аналог ультракороткого инсулина ЛизПро + аналог длительного инсулина Гларгин в общей суточной дозе 0,8 Ед/кг. В дальнейшем (после стабилизации обменных нарушений) проведено дообследование: АТ к бета-клеткам менее 1:4 (норма), АТ к инсулину 0,427 отн. ед/мл (норма менее 10), АТ к GAD84, 31 Ед/мл (норма менее 5), С-пептид 200 пмоль/л (норма 258-1718).

Таким образом, подтвержден 1-й тип сахарного диабета.

**Случай 2.** Пациент М., 16 лет. Находился на стационарном лечении в БУ «РДКБ» МЗ ЧР с жалобами на избыточную массу тела, периодические головные боли, повышенные артериальное давление (АД), аппетит и сахар в крови. Из анамнеза заболевания известно, что полнеть начал примерно с 5 лет. С 12 лет наблюдается эндокринологом с диагнозом: Экзогенно-конституциональное ожирение 3-й ст., прогрессирующее течение. До госпитализации проведены обследования: инсулин 216 пмоль/л (норма 0,1-210), гликемия натощак 6,4 ммоль/л, в моче положительная глюкозурия. СТГГ с 75 г глюкозы: натощак гликемия 9,9 ммоль/л, через 2 часа 16,3 ммоль/л. Выставлен диагноз: Сахарный диабет 2-го типа, назначен метформин по 1 г × 2 раза в

день. Из анамнеза жизни: от 3-й беременности на фоне хронического аднексита, хронического тонзиллита, гепатита В, эндемического зоба. Роды в 39 недель, самопроизвольные, однократное обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении 3570 г, длина 54 см. По шкале Апгар 7/8 б. В неонатальном периоде перинатальное поражение ЦНС и шейного отдела позвоночника, парез лицевого нерва, синдром угнетения, далее перенесенные заболевания: ОРЗ, ЖДА, коклюш, отрубевидный лишай. Наследственность по сахарному диабету неотягощена, отягощена по ожирению – у матери, отца и двух старших братьев имеется ожирение. Объективно: состояние средней степени тяжести, обусловленное метаболическим синдромом. Антропометрия: Рост 186 см. SDS роста = +1,97. Масса тела 141 кг. ИМТ = 40,76. SDSимт = +3,67. Ожирение 3-й ст. Правильного телосложения. Кожа суховата, бледно-розового цвета, явления фолликулита плеч и ягодич, мелкие розовые стрии на животе, чернеющий акантоз в подмышечных областях, в области шеи. На спине множественные пятна (отрубевидный лишай). На передней поверхности голени с обеих сторон коричневато-желтоватые пятна в диаметре до 2 см с неровными контурами плотные с блеском (явления люпоидного некробиоза). Слизистая полости рта чистая, розовая. Подкожно-жировой слой развит избыточно по абдоминальному типу. В легких везикулярное дыхание, ЧД 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 90 в минуту. АД 140/75 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот увеличен в размерах из-за избыточного подкожно-жирового слоя, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Видимых отеков нет. Щитовидная железа 0-й ст. Половое развитие по Таннер: P5G5, тестикулы в мошонке. Из обследования: гликированный гемоглобин A1c 6,4%. Гликемия при поступлении 7,6 ммоль/л. С-пептид 10,8 нг/мл. Биохимические анализы по печеночному и почечному комплексам в норме. Липидограмма: общий холестерин 3,92 ммоль/л, ЛПВП 0,68 ммоль/л, ЛПОНП 1,39 ммоль/л, ЛПНП 3,19 ммоль/л, триглицериды 3,05 ммоль/л. Индекс атерогенности 4,8. Микроальбуминурия 10 мг/л. УЗИ органов брюшной полости: признаки стеатогепатоза. Суточное мониторирование АД: стабильная систолическая артериальная гипертензия. ЭНМГ нижних конечностей: признаки выраженных аксональных изменений с большеберцового и малоберцового нервов с обеих сторон. Консультация невролога: снижение болевой и тактильной чувствительности в области первых пальцев стоп, более выражено слева. Консультация офтальмолога: миопия высокой степени с обеих сторон, артериоспазм сосудов сетчатки. Выставлен клинический диагноз: сахарный диабет 2-го типа. При выписке компенсация углеводного обмена, целевой уровень гликированного гемоглобина A1c достигнут. Осложнения: дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия нижних конечностей, клиническая стадия. Люпоидный некробиоз. Сопутствующий диагноз: экзогенно-конституциональное ожирение III степени с метаболическим синдромом. Дислипидемия с повышением триглицеридов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности. Систолическая артериальная гипертензия I степени. Жировой гепатоз. ОУ: миопия высокой степени. Сложный миопический астигматизм. Разноцветный лишай. В лечении проводилось: диетотерапия (стол № 9), обучение правильному образу жизни, питанию, контролю гликемии, метформин 2 г в сутки, ЛФК, ФТЛ. При выписке гликемия в пределах 4,8–6,3 ммоль/л.

Мягкая манифестация и асимптоматическое течение в первые годы заболевания, а также высокая скорость развития диабетических осложнений требует больших усилий от педиатров в отношении активного обследования детей и подростков, относящихся к группам повышенного риска (дети с ожи-

рением, отягощенной наследственностью по сахарному диабету 2-го типа, с проявлениями инсулинорезистентности: чернеющий акантоз, поликистоз у девушек) для своевременного выявления заболевания, назначения терапии, диспансерного наблюдения [3].

**Случай 3.** Пациентка Е., 15 лет. Из анамнеза заболевания известно: со школьного возраста имела избыточную массу, в питании часто присутствовали легкоусвояемые углеводы (соки, шоколад). Во время диспансеризации (при отсутствии жалоб и удовлетворительном состоянии) в школе натошак выявлена гипергликемия 7,8 ммоль/л, в повторном анализе натошак – 8,7 ммоль. В поликлинике по месту жительства проведен оральный глюкозо-толерантный тест с 75 г глюкозы. Результаты: гликемия натошак 6,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки – 12,1 ммоль/л. Гликированный гемоглобин A1c 4%. Проведено базальное исследование крови на инсулин: 24,9 мкМЕ/мл (норма 2,7-10,4) и С-пептид 5,04 нг/мл (норма 0,78-5,19). Исследованы антитела к инсулину, IgG 0,01 отн. ед/мл (норма менее 10), антитела к  $\beta$ -клеткам, IgG 1:16 (норма менее 1:4), антитела к GAD, IgG 1,15 Ед/мл (норма менее 5,0). Выставлен диагноз сахарный диабет, неуточненный. Назначен метформин 500 мг  $\times$  2 раза в день, даны рекомендации по питанию (стол № 9) и физической активности. На фоне лечения гликемия была в пределах 5-5,5 ммоль/л, за 6 месяцев похудела на 5 кг. Для дальнейшего обследования и определения тактики лечения направлена в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии БУ «РДКБ» МЗ ЧР. Из анамнеза жизни известно, что девочка от 2-й беременности от женщины с ожирением 1-й степени и нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу, протекавшей с токсикозом в первую половину, водянойкой 1-й степени и плацентарной недостаточностью во второй половине. Роды 2-е на 41-й неделе, самопроизвольные. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 54 см, по шкале Апгар 8/9 б. Воды светлые. На естественном вскармливании до 3 месяцев, в дальнейшем молочная смесь и коровье молоко. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, хронический гастрит, нечастые ОРВИ. НПР соответствовало возрасту. Профилактические прививки проводились по национальному календарю. Наследственность отягощена по ожирению, у отца в возрасте 33 лет выявлен сахарный диабет 2-го типа, также имеется сахарный диабет у бабушки со стороны матери. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Рост 160 см (4-й коридор), масса тела 59 кг (5-й коридор). ИМТ = 23,2 (82 перцентиля), SDSимт = +0,92. Кожа чистая, нормальной влажности, с мраморным рисунком, явления фолликулита на плечах, бедрах, гипергидроз ладоней. Подкожно-жировая клетчатка избыточна. Преимущественно по висцеральному типу, обхват талии 87 см. По внутренним органам без особенностей. АД 108/67 мм рт. ст. Щитовидная железа 0-й ст. Половое развитие по Таннер: V4P4, месячные с 13 лет, регулярные. По данным проведенного обследования: гл. HbA1c 5,2%. В моче аглюкозурия. По ежедневному гликемическому профилю гликемия от 5,5 ммоль/л до максимального повышения через 2 часа после еды до 10,1 ммоль/л. Биохимические анализы крови в норме. По УЗИ органов брюшной полости: незначительная гепатомегалия и повышение эхогенности паренхимы печени. Проведен молекулярно-генетический анализ (ФГБУ ЭНЦ, отделение наследственных эндокринопатий), панель моногенные формы сахарного диабета, гиперинсулинизм. Результат: Выявлена гетерозиготная мутация с.84delGp/P291QfsX51 в гене HNF1A (MIM#: 142410, референсная последовательность NM\_000545,5). Мутация описана при MODY 3. Таким образом, выставлен клинический диагноз: Сахарный диабет MODY 3. Рекомендовано продолжить лечение метформином в дозе 1000 г  $\times$  2 раза в день.



Мутация в гене ядерного фактора гепатоцитов 1А (HNF1A, расположен на q плече 12-й хромосомы) приводит к развитию аутосомно-доминантной моногенной формы СД MODY3. Выявляется обычно в возрасте от 4 до 15 лет. У девочки выявлена наиболее частая мутация в русской популяции. По литературным данным, у 33% детей с MODY3 выявляется ожирение. Могут выявляться антитела к GAD и к IA2 в небольшом титре. Пациенты чувствительны к лечению препаратами сульфонилмочевины. Гликемия прогрессирует с возрастом [5, 7].

**Случай 4.** Пациент Е., в возрасте 21-го дня жизни, поступил в отделение патологии новорожденных БУ «РДКБ» МЗ ЧР с жалобами со стороны родителей на заложенность носа, выделения из носовых ходов, кашель. Болен в течение 3-4 дней. Анамнез жизни: от 3-й беременности (1-я беременность – пузырный занос, 2-я – оперативные роды 6 лет назад, ребенок здоров), протекавшей на фоне токсикоза первой половины, ОРВИ, дрожжевого кольпита, обострения хронического гайморита. Дважды в течение беременности получала антибактериальную терапию. Роды оперативные на сроке 37-38 недель, масса при рождении 2670 г, длина тела – 50 см (соответствует задержке внутриутробного развития по гипотрофическому типу). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Прошел скрининг на врожденные обменные заболевания (врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром), аудиологический скрининг, вакцинирован против гепатита В и туберкулеза. Выписан на 5-й день из роддома. На смешанном вскармливании из-за гипогалактии у матери. Наследственность: возраст матери на момент родов 40 лет, имеет ожирение. Отцу ребенка 42 года, имеет избыточную массу тела, считает себя здоровым, но на фоне стресса отмечалось повышение сахара в крови, наблюдался у эндокринолога, получал лечение в таблетках. В настоящее время лечения не получает. Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести, обусловленное прогрессирующей гипотрофией, обезвоживанием, катаральным синдромом. Температура тела 36,8°C. Масса тела 3090 г. Плач громкий, эмоциональный, сосет хорошо, жадно пьет воду. Кожные покровы бледные сухие, с мраморным рисунком. Слизистая рта бледно-розовая сухая. Носовое дыхание затруднено, корочки в носу. Большой родничок западает. Умеренная диффузная мышечная гипотония. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 48 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке без иррадиации, ЧСС 132 уд./мин. Живот умеренно вздут, печень +3 см из-под края правой реберной дуги, селезенка не пальпируется, перистальтические шумы выслушиваются. Стул самостоятельный кашицеобразный. Мочится свободно. Двухсторонний крипторхизм. При обследовании: в биохимическом анализе сыворотки крови выявлена гипергликемия 29 ммоль/л. В повторном анализе – гипергликемия 31 ммоль/л. По данным кислотно-основного состояния метаболический ацидоз не выявлен: рН крови 7,5, дефицит оснований BE = -1,4. В моче – акетонурия. По данным УЗИ органов брюшной полости – умеренная гепатомегалия, НСГ – множественные мелкие субэпидимальные псевдокисты обоих боковых желудочков мозга, ЭХО-КГ – стеноз правой ветви легочной артерии, открытое овальное окно 4,6 мм, дилатация правых отделов сердца, повышение давления в легочной артерии 2-й ст., диастолическая дисфункция миокарда обоих желудочков, УЗИ почек – неравномерное уплотнение чашечно-лоханочной системы обеих почек, УЗИ органов мошонки – двусторонний крипторхизм. ЭЭГ – очагов патологической активности не выявлено. ЭКГ – регулярный синусовый ритм, ЧСС 150–166 уд./мин, отклонение электрической оси сердца вправо. Кариотип 46XY. В лечении: первоначально начата инсулинотерапия аналогом инсулина ультракороткого действия

ЛизПро («Хумалог») подкожно в разовой дозе перед каждым приемом пищи по 0,5 Ед (в максимальной дозе 1,33 Ед/кг в сутки). На фоне инсулинотерапии сохранялись колебания гликемии 12,5-26,5 ммоль/л. Переведен на инсулинотерапию подкожно аналогом длительного инсулина Детемир («Левемир») в дозе 2-3 Ед в сутки. В стационаре провел 17 дней, выписан с диагнозом «Неонатальный сахарный диабет» на дозе Левемира 1 Ед в сутки (0,5 Ед × 2 раза в день, 0,3 Ед/кг в сутки) в состоянии компенсации углеводного обмена (гликемия 5,4-9,0 ммоль/л в течение дня). Шесть недель ребенок находился на инсулинотерапии, в дальнейшем в связи с нормогликемией инсулинотерапия прекращена. В течение последних 11 месяцев мальчик не получает лечения. Контроль гликемии в домашних условиях продолжается. Гликированный гемоглобин А1с 4,8%. Проведен молекулярно-генетический анализ (ФГБУ ЭНЦ, отделение наследственных эндокринопатий) методом параллельного секвенирования (платформа Ion-Torrent) с целью выявления моногенных форм диабета, гиперинсулинизма. Результаты: выявлена гетерозиготная замена с.974А>С:р.К325Т в гене BLK (MIM#: 191305, референсная последовательность NM 001715).

Патологическая значимость выявленных изменений на сегодняшний день неизвестна). По литературным данным, ген BLK (кодирует белок тирозинкиназу, В-лимфоцит специфическую, находится на хр. 8p23.1) через транскрипционные факторы PDX1 и NKX6.1 стимулирует синтез и секрецию инсулина в β-клетках поджелудочной железы. СД, связанный с описанными известными мутациями в данном гене рассматривается как MODY 11 [база OMIM, 4]. Данный клинический пример продемонстрировал редкий случай (единственный в Чувашской Республике) транзиторного моногенного неонатального СД, значимость генетических изменений при котором ученым предстоит еще изучить.

Таким образом, гетерогенная структура СД у детей определяет необходимость уточнять не только факт наличия заболевания, но и его тип для определения терапевтической тактики и целей обучения, риска осложнений, медико-генетического консультирования.

#### Литература

1. Дедов И.И., Шестаков М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2011. 808 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 3. С. 5–23.
3. Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: пособие для врачей / под ред. И.И. Дедова. М.: Ин-т проблем управления здравоохранением, 2009. 52 с.
4. Минибаева А. MODY-диабет: Что важно знать? // Актуальная эндокринология. URL: <http://actendocrinology.ru/archives/3993>
5. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике: 2009 год / пер. с англ. В.А. Петерковой; Международное общество по диабету у детей и подростков. М., 2009. 239 с.
6. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. В.А. Петерковой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 656 с.
7. 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. № 3, т. 61. С. 16–22.
8. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под. ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
9. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006.

10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37 (suppl. 1), pp. 81–90.
11. Fajans S.S., Bell G.I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, pp. 1878–1884.
12. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *NEnglJMed*, 2001, vol. 345, pp. 971–980.
13. Lambert A.P., Gillespie K.M., Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J ClinEndocrinolMetab*, 2004, vol. 89, pp. 4037–4043.
14. Nguyen C., Varney M.D., Harrison L.C., Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*, 2013, vol. 62, pp. 2135–2140.
15. Noble J.A., Valdes A.M., Cook M., Klitz W., Thomson G., Erlich H.A. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, vol. 59, pp. 1134–1148.
16. Standards of medical care of diabetes – 2014. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37 (suppl.1), pp. 14–80.

### References

1. Dedov I.I., Shestakov M.V. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes Mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, 2011, 808 p.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. *Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabet v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya* [National register of diabetes mellitus in Russian Federation]. *Sakharnyi diabet*, 2015, vol. 18, no. 3, pp. 5–23.
3. Kuraeva T.L., Peterkova V.A. *Klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i lechenie sakharnogo diabeta 2 tipa u detei i podrostkov: posobie dlya vrachei* [Clinic, diagnostics, differential diagnostics and treatment of diabetes type 2 in children and adolescents. Manual for doctors]. Moscow, 2009, 52 p.
4. Minibaeva A. *MODY-diabet: Chto vazhno znat'?* [MODY-diabetes. What is important to know?]. Available at: <http://actendocrinology.ru/archives/3993>.
5. Peterkova V.A., ed. *Sakharnyi diabet u detei i podrostkov. Konsensus ISPAD po klinicheskoi praktike: 2009 god* [ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes 2009*] Moscow, 2009, 239 p.
6. *Sakharnyi diabet u detei i podrostkov: konsensus ISPAD po klinicheskoi praktike: 2014 god* [Pediatric and adolescent diabetes ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 656 p.
7. Sechko E.A., Kuraeva T.L., Zil'berman L.I., Ivanova O.N., Peterkova V.A. *MODY3 u detei i podrostkov. Molekulyarno-geneticheskaya osnova i kliniko-laboratornye proyavleniya* [MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations]. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology], 2015, no. 3, vol. 61, pp. 16–22.
8. Dedov I.I., Peterkova V.A., eds. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu u detei s endokrinnyimi zabolevaniyami* [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases]. Moscow, Praktika Publ., 2014, 442 p.
9. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2006.
10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37 (suppl. 1), pp. 81–90.
11. Fajans S.S., Bell G.I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, pp. 1878–1884.
12. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *NEnglJMed*, 2001, vol. 345, pp. 971–980.
13. Lambert A.P., Gillespie K.M., Thomson G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J ClinEndocrinolMetab*, 2004, vol. 89, pp. 4037–4043.
14. Nguyen C., Varney M.D., Harrison L.C., Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*, 2013, vol. 62, pp. 2135–2140.
15. Noble J.A., Valdes A.M., Cook M., Klitz W., Thomson G., Erlich H.A. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, vol. 59, pp. 1134–1148.
16. Standards of medical care of diabetes – 2014. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37 (suppl.1), pp. 14–80.

---

**БУДЫЛИНА МАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (M-Budylina2007@yandex.ru).

**BUDYLINA MARINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatrics and Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

**РОДИОНОВ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (vladimirodionov@yandex.ru).

**RODIONOV VLADIMIR** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics and Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

**ИВАНОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА** – ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (kafedra\_pediatrii@mail.ru).

**IVANOVA OLGA** – Assistant Lecturer of Pediatrics and Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary

**МАКСИМОВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА** – врач-эндокринолог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (rdkb@med.cap.ru).

**MAKSIMOVA TATYANA** – Doctor-Endocrinologist, Republic Children's Clinical Hospital, Chuvash Republic, Russia, Cheboksary.

**ЕГОРОВА ИННА НИКОЛАЕВНА** – врач-педиатр, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (rdkb@med.cap.ru).

**EGOROVA INNA** – Doctor-Pediatrician, Republic Children's Clinical Hospital, , Russia, Cheboksary.

**ТАРАСОВА НИНА ГЕННАДЬЕВНА** – заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, врач-неонатолог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (rdkb@med.cap.ru).

**TARASOVA NINA** – Chief of the Neonatal Pathology Department, Republic Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

**КОЛОЯРЦЕВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА** – врач-неонатолог, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (rdkb@med.cap.ru).

**KOLOYARTSEVA ELENA** – Doctor-Neonatologist, Republic Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

**АБРУКОВА АННА ВИКТОРОВНА** – врач-генетик, Президентский перинатальный центр, Россия, Чебоксары (rdkb@med.cap.ru).

**ABRUKOVA ANNA** – Doctor-Geneticist, Republican Presidential Perinatal Center, Russia, Cheboksary.

---