

Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.Х. Гумерова², Р.А. Сапралиева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus in children

M.R. Shaidullina^{1,2}, A.Kh. Gumerova², R.A. Sapralieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Наряду с ростом распространенности сахарного диабета 1-го типа среди детей и подростков увеличивается и число редких для данного возраста вариантов заболевания – сахарного диабета 2-го типа и моногенных форм диабета.

Цель исследования. Изучение особенностей течения сахарного диабета, манифестирующего у пациентов моложе 18 лет, в зависимости от типа заболевания.

Характеристика детей и методы исследования. У 43 пациентов с нетипичной для сахарного диабета 1-го типа манифестацией заболевания проведен сравнительный анализ возрастных, гендерных и клинико-лабораторных характеристик в дебюте болезни.

Результаты. Доказано, что несмотря на нестандартность клинических проявлений среди данной когорты больных 62,8% – дети с сахарным диабетом 1-го типа, следующим по распространенности стал MODY диабет (23,3%), на долю сахарного диабета 2-го типа вопреки ожиданиям пришлось всего 13,9%. Не обнаружено (возможно, в связи с недостаточной выборкой) таких клинико-лабораторных маркеров, как отягощенная наследственность, масса тела пациента, уровень остаточной секреции инсулина, гликемии и гликированного гемоглобина на момент манифестации, которые бы могли стать ориентиром при проведении дифференциального диагноза. Данное обстоятельство обосновывает необходимость применять полный доступный спектр лабораторных и молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, MODY2, MODY5, манифестация, дифференциальная диагностика, ген GSK, ген HNF1β.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Гумерова А.Х., Сапралиева Р.А. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 176–180. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180

Along with the increasing prevalence of type 1 diabetes among children and adolescents, there is a growth of rare variants of the disease – type 2 diabetes and monogenic forms of diabetes.

Objective. To study the characteristics of clinical course of diabetes mellitus in patients under 18 years, depending on the type of disease. **Children characteristics and research methods.** The researchers compared age, gender, and clinical and laboratory characteristics in the debut of the pathology in 43 patients with an atypical manifestation of type 1 diabetes mellitus.

Results. Despite the non-standard clinical manifestations of the disease, 62.8% of the patients in this cohort account for children with type 1 diabetes mellitus, 23.3% – for patients with MODY diabetes (23.3%), and 13.9% – for type 2 diabetes mellitus. There were no clinical and laboratory markers (due to insufficient number of patients), such as: burdened heredity, patient weight, level of residual secretion of insulin, glycemia, glycated hemoglobin at the moment of manifestation, which could be used as a guideline for the differential diagnosis. This fact justifies the usage of the entire range of laboratory and molecular genetic studies to verify the diagnosis.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, MODY2, MODY5, manifestation, differential diagnosis, GSK gene, HNF1β gene.

For citation: Shaidullina M.R., Gumerova A.Kh., Sapralieva R.A. Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 176–180 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180

Основной компетенцией детского эндокринолога в сфере нарушений углеводного обмена, несомненно, является сахарный диабет 1-го типа, манифестация которого имеет «узнаваемую» клиническую

картину. Однако в условиях стремительного обновления знаний об этиопатогенезе гипергликемии клиницистам при столкновении с вновь выявленным заболеванием приходится все чаще задумываться о диабете «не 1-го типа» у пациентов детского и подросткового возраста. Медицинская статистика свидетельствует о существенном повышении распространенности сахарного диабета 2-го типа в этой категории больных – в Великобритании с 2005 по 2015 г. тренд увеличения составил 1,35 [1]. Задачу дифференциальной диагностики осложняет увеличивающаяся распространенность избыточной массы тела и ожирения в данной возрастной категории, что повышает вероятность дебюта сахарного диабета 1-го типа у ребенка с высоким индексом массы тела [2, 3].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна – к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2783-5769
e-mail: zizi97@mail.ru

Сапралиева Руфина Адельевна – врач-ординатор кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0434-0059

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гумерова Алия Хадиевна – врач детский эндокринолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9475-6172

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Результаты генотипирования пациентов дают основание заявлять о высокой частоте моногенных вариантов среди всех случаев нарушения углеводного обмена — до 4,2% [4–7]. Как правило, верификация диагноза завершается лишь после получения результатов иммунологического или молекулярно-генетического исследования, что откладывает назначение необходимого и патогенетически обоснованного лечения на длительный срок. А по данным L. Haines и соавт. [8], в 20% случаев сахарного диабета «не 1-го типа» у детей и подростков установить вариант патологии не представляется возможным. Изучение особенностей нарушения углеводного обмена у детей в момент первичной диагностики, оценка распространенности различных типов сахарного диабета могут иметь значение для выбора тактики ведения пациентов с «неклассическим» дебютом для заболевания 1-го типа.

Цель исследования: оценка клинического течения различных типов нарушения углеводного обмена у пациентов детского и подросткового возраста.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в отделение эндокринологии Детской республиканской клинической больницы в связи с нарушением углеводного обмена в 2017–2019 гг. При госпитализации в стационар все пациенты или их родители (официальные представители) проходили процедуру подписания информированного согласия на оказание различных видов медицинской помощи. Участниками исследования стали больные, у которых клиническая картина заболевания не позволила однозначно определить тип сахарного диабета без применения дополнительных (гормональных, иммунологических, молекулярно-генетических) методов исследования и/или динамического наблюдения. Критериями включения определены следующие: случайно выявленная гипергликемия, не сопровождающаяся типичными для сахарного диабета 1-го типа симптомами, регистрация «диабетических» уровней глюкозы в крови на фоне избытка массы тела или ожирения, длительное отсутствие прогрессирования нарушений углеводного обмена, долговременная компенсация заболевания без инсулинотерапии.

Статистическая обработка материала проведена с применением стандартного пакета программ Microsoft Excel, SPSS 13,0 с использованием методов вариационной статистики: критерий Крускала–Уоллиса (H) для сравнения независимых выборок; критерий χ^2 для сравнения относительных показателей. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25; 75] (где Me — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го процентилей).

Результаты

В 2017–2019 гг. в отделение эндокринологии Детской республиканской клинической больницы был госпитализирован 381 пациент с впервые выявленным сахарным диабетом: 109 — в 2017 г., 126 — в 2018 г., 146 — в 2019 г. Согласно Государственному регистру сахарного диабета в Республике Татарстан, первичная диагностика нарушений углеводного обмена более чем у 85% пациентов проводится именно на базе данного учреждения. В большинстве случаев (338 детей, или 88,7%) клиническая симптоматика в дебюте заболевания (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, диабетический кетоацидоз) давала основания для верификации сахарного диабета 1-го типа и незамедлительного начала инсулинотерапии.

У 43 детей не были выявлены явные клинические доказательства абсолютного дефицита инсулина вследствие отсутствия типичных жалоб (у 43), наличия избытка массы или ожирения (у 23), достижения стойкой долговременной эугликемии на фоне соблюдения диеты стола №9 (у 27), предшествующей регистрации «диабетических» уровней глюкозы в крови за несколько лет до госпитализации без признаков прогрессирования заболевания (у 15). В данной категории пациентов диагностический процесс был продолжен, выполнены оценка секреции инсулина ($n=43$), исследование уровня маркеров аутоиммунного инсулита — антител к инсулину, β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе ($n=43$), проведено молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления моногенных форм сахарного диабета ($n=10$). Генотипирование осуществлялось в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий детского возраста Института детской эндокринологии ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при поддержке программы «Альфа-Эндо» благотворительного фонда КАФ.

Верификация диагноза позволила разделить пациентов на 3 группы. В 1-ю группу вошли 27 больных с положительным иммунологическим тестом (повышение уровня одного из аутоантител, $n=19$) или продемонстрировавших симптомы абсолютного дефицита инсулина в течение нескольких месяцев после манифестации ($n=8$), что потребовало начала инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме. Все это стало основанием для верификации диагноза сахарного диабета 1-го типа ($n=27$, или 62,8%^{*}). Во 2-ю группу включили 6 детей, которым в результате обследования диагностирован сахарный диабет 2-го типа — нарушение углеводного обмена выявлено на фоне избыточной массы тела/ожирения, наличия клинических «знаков» инсулинорезистентности

* Здесь и далее % вычислен условно, так как число детей меньше 100.

(«acantosis nigricans», склерополикистоз яичников у девочек), сохранной секреции инсулина и отрицательном тесте на аутоантитела ($n=6$, или 13,9%).

Пациенты, молекулярно-генетическое обследование которых подтвердило наличие гетерозиготных мутаций в одном из генов, ответственном за формирование MODY*-диабета, были отнесены к 3-й группе ($n=10$, или 23,3%). У 9 из 10 пациентов этой группы обнаружены мутации в гене глюкокиназы (*GCK*) и диагностирован диабет MODY2, у одной девочки – мутация в гене ядерного фактора гепатоцитов 1β (*HNF1β*), что позволило верифицировать диабет MODY5.

Из 10 мутаций 9 (8 – в гене *GCK*, 1 – в *HNF1β*), выявленных в нашей популяции пациентов, были описаны ранее и классифицировались как вероятно патогенные. Вариант повреждения гена *GCK* повторялся лишь у двух sibсов с нарушением углеводного обмена в возрасте 14 и 6 лет на момент верификации диагноза (с.106C>T, р.А36W). Не описанная ранее мутация в гене *GCK* (с.974G>C, р.Р325P) сочтена достаточным основанием для диагностирования у ребенка диабета MODY2 в связи с типичной клинической картиной «диабета взрослого типа у молодых» – отягощенная наследственность (бабушка со стороны матери – «сахарный диабет 2-го типа, компенсированный диетой», мама – нарушение гликемии натощак (6,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,2%), отсутствие прогрессирования заболевания у ребенка на протяжении 6 лет (глике-

мия натощак до 7,76 ммоль/л, повышение уровня глюкозы в крови через 30 мин после пероральной нагрузки глюкозой до 13,45 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,85–6,2%).

MODY5 был установлен у пациентки 11 лет с поликистозом почек без нарушения функции органа. Диабет выявлен в процессе обычного обследования, его компенсация была достигнута исключением из рациона питания рафинированных углеводов. При молекулярно-генетическом исследовании у больной обнаружена гетерозиготная мутация с.541C>T, р.Р181X в гене *HNF1β*. При следующей госпитализации (через 3 мес) в связи со стойкой гипергликемией (выше 14 ммоль/л), снижением уровня эндогенного инсулина ребенку была назначена заместительная терапия инсулином в базисно-болюсном режиме.

Клиническая характеристика выделенных групп представлена в таблице. Возраст манифестации нарушений углеводного обмена у детей с неоднозначными клиническими проявлениями не различался в зависимости от типа заболевания. Среди пациентов 2-й группы статистически значимо преобладали девочки, а среди детей 3-й группы с моногенным диабетом – мальчики. Однако малочисленность выборок не позволяет сделать какие-либо выводы.

У 28 (65%) из 43 пациентов, участвующих в исследовании, выявлено отягощение наследственности по нарушению углеводного обмена, главным образом, по сахарному диабету 2-го типа. Это заболевание было зарегистрировано в том числе у родственников 11 детей 1-й группы, и только у 3 из них имелись близкие с сахарным диабетом 1-го типа. У одного

*Maturity onset diabetes of the young – диабет взрослого типа у молодых.

Таблица. Характеристика больных трех выделенных групп
Table. Clinical characteristics of patients of three selected groups

Характеристика	1-я группа (сахарный диабет 1-го типа, $n=27$)	2-я группа (сахарный диабет 2-го типа, $n=6$)	3-я группа (MODY-диабет, $n=10$)	<i>p</i>
Возраст, годы (Ме [25-й; 75-й процентиль])	13,4 [9,5; 16,0]	14,8 [12,3; 15,3]	14,0 [12,5; 14,9]	0,924
Пол, муж/жен, абс. число (%)	13/14 (48/52)	2/4 (33/64)	7/3 (70/30)	
Отягощенная по СД 1-го типа наследственность, %	11,1	–	10	0,435
Отягощенная по СД 2-го типа наследственность, %	40,7	83,3	80	0,643
SDS ИМТ (Ме [25-й; 75-й процентиль])	0,96 [0,44; 2,20]	2,93 [1,41; 3,11]	–0,11 [–0,68; 0,49]	0,784
Кетонурия, абс. число (%)	12 (44,4)	1 (16,7)	–	0,072
Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [25-й; 75-й процентиль])	9,29 [5,88; 12,16]	6,98 [6,35; 7,52]	6,04 [5,23; 6,91]	0,342
Инсулин натощак, мМЕ/л (Ме [25-й; 75-1 процентиль])	4,48 [2,38; 6,90]	11,15 [8,43; 15,75]	10,2 [6,6; 14,6]	0,068
Индекс НОМА, (Ме [25-й; 75-1 процентиль])	1,65 [0,93; 3,26]	3,3 [3,06; 7,40]	1,50 [1,27; 3,02]	0,510
HbA _{1c} , % (Ме [25-й; 75-1 процентиль])	8,8 [7,2; 10,4]	8,0 [7,0; 8,9]	6,3 [6,5; 8,35]	0,783

Примечание. СД – сахарный диабет; SDS – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

ребенка с подтвержденным диабетом MODY2 информации о когда-либо зарегистрированной гипергликемии у родственников получено не было, что может свидетельствовать как о спорадическом характере патологии, так и об отсутствии полноценных сведений о здоровье родителей пробанда. У 2 детей с MODY2 сахарный диабет был ранее выявлен только у бабушек, у девочки с MODY5 — только у прабабушки. У остальных 6 пациентов этой группы нарушение углеводного обмена прослеживалось в каждом поколении, причем у одного из детей мама наблюдалась с диагнозом: сахарный диабет 1-го типа.

Ожидание различий в таких клинических характеристиках манифестации сахарного диабета, как уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при поступлении в стационар, остаточная секреция инсулина, индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА), масса тела пациента (стандартное отклонение индекса массы тела — SDS ИМТ), на первый взгляд, оправдалось. По результатам расчета средних показателей пациенты 2-й группы с сахарным диабетом 2-го типа имели большую массу тела и свидетельствующий об инсулинорезистентности индекс НОМА. У детей и подростков 1-й группы определялись более высокий уровень глюкозы в крови и выраженное снижение уровня инсулина. Однако указанные различия не имели статистической значимости. Возможно, это связано с малочисленностью групп. Однако некоторые клинические примеры свидетельствуют об обратном. У пациента с верифицированным позднее сахарным диабетом 1-го типа в момент манифестации заболевания уровень инсулина натощак составил 14,4 мМЕ/л и индекс НОМА 4,2. Больной, в дальнейшем более 3 лет наблюдающийся с сахарным диабетом 2-го типа, находясь на эффективной терапии метформином, был первично госпитализирован с уровнем гликированного гемоглобина 11,86%. Эти данные не позволяют предлагать указанные лабораторные и расчетные параметры в качестве надежного ориентира для дифференциального диагноза.

Кетонурия сопровождала первичную диагностику заболевания менее чем в половине случаев у больных 1-й группы, у одного из 6 детей 2-й группы и не была зарегистрирована ни у одного из пациентов с моногенным диабетом.

Обсуждение

Вне всяких сомнений, большинство детей и подростков, обращающихся за медицинской помощью

в связи с нарушением углеводного обмена, — это больные с сахарным диабетом 1-го типа. Как правило, диагностика этого заболевания не вызывает затруднений.

Диабет «не 1-го типа» представляет собой крайне редкий вариант, по нашим данным, в Республике Татарстан он составляет около 4,2% (16 из 381) всех вновь выявленных пациентов. Удивление вызывает то, что согласно представленным данным распространенность моногенных форм диабета существенно преобладает над сахарным диабетом 2-го типа в популяции пациентов моложе 18 лет. Как и в целом по России [4], в нашей республике чаще всего встречается диабет MODY2, отличающийся наиболее мягким, не прогрессирующим течением и крайне редким формированием специфических осложнений.

Следует признать, что в случае неоднозначности клинической картины заболевания процесс дифференциальной диагностики представляет значительные сложности. Наличие избыточной массы тела и ожирения, отягощенной по сахарному диабету 2-го типа наследственности не позволяет с уверенностью исключить манифестацию сахарного диабета 1-го типа и моногенных вариантов диабета. Такие лабораторные показатели, как уровень глюкозы в крови, эндогенного инсулина, гликированного гемоглобина, индекс инсулинорезистентности не могут служить основой для верификации диагноза. Таким образом, при возникновении подозрения на так называемый диабет «не 1-го типа» у пациента моложе 18 лет по-прежнему следует применять полный доступный спектр лабораторных и молекулярно-генетических исследований для постановки диагноза и своевременного начала необходимой терапии.

Выводы

1. В Республике Татарстан в популяции больных в возрасте моложе 18 лет с нарушениями углеводного обмена диабет типа MODY встречается чаще, чем сахарный диабет 2-го типа, причем наиболее распространен диабет MODY2.

2. В результате проведенной работы не удалось выделить клинические, лабораторные биохимические или гормональные характеристики состояния пациента, которые могли бы послужить основой для верификации диагноза, что обосновывает необходимость дополнительного применения иммунологических и молекулярно-генетических исследований при верификации типа сахарного диабета с неоднозначной клинической картиной манифестации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., Majbar A.A., Barrett T.G., Shield J.P.H. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabetic Medicine* 2018; 35(6): 737–744. DOI: 10.1111/dme.13609
2. Солнцева А.В., Волкова Н.В. Проблема инсулинорезистентности у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Украинский журнал детской эндокринологии* 2019; 29(1): 16–24. [Solnceva A.V., Volkova N.V. The problem of in-

- sulin resistance in children with type 1 diabetes mellitus. *Ukrainskii zhurnal detskoj endokrinologii* 2019; 29(1): 16–24. (in Russ.)]
3. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В., Трубина Е.В. Ожирение у детей: состояние проблемы. Астраханский медицинский журнал 2017; 12(3): 13–21. [Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bogdan'janc M.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V., Trubina E.V. Obesity in children: state of the problem. *Astrahanskii meditsinskii zhurnal* 2017; 12: (3): 13–21. (in Russ.)]
 4. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. Проблемы эндокринологии 2015; 61(5): 14–25. DOI: 10.14341/probl201561514-25 [Kuraeva T.L., Sechko E. A., Zilberman L.I., Ivanova O.N., Majorov A.Yu., Koksharova E.O. et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii* 2015; 61(5): 14–25. (in Russ.)]
 5. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55(10): 2631–2635. DOI: 10.1007/s00125-012-2621-2.
 6. Pihoker C., Gilliam L. K., Ellard S., Dabelea D., Cralen D., Lawrence M.D. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98(10): 4055–4062. DOI: 10.1210/jc.2013-1279
 7. Irgens H.U., Molnes J., Johansson B.B., Ringdal M., Scriverhaug T., Undlien D.E. et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia* 2013; 56(7): 1512–1519. DOI: 10.1007/s00125-013-2916-y
 8. Haines L., Wan K.C., Lynn R., Barrett T.G., Shield J. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes care* 2007; 30(5): 1097–1101.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.