

Раннее развитие ишемической болезни сердца и выраженная гипертриглицеридемия у пациента с моногенной формой сахарного диабета

Михайлина В.И.¹, Мешков А.Н.¹, Киселева А.В.¹, Ершова А.И.¹, Зайченко М.²,
Лубоятникова Е.С.¹, Покровская М.С.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный, Россия

Введение. Сахарный диабет взрослого типа у молодых людей (maturity-onset diabetes of the young, MODY) — диабет, который представляет группу моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Это редко диагностируемое заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 10 тыс. у взрослых и 1 на 23 тыс. у детей.

Краткое описание. Представлен клинический случай пациента с моногенной формой сахарного диабета (СД) *HNF4A*-MODY, выраженной гипертриглицеридемией, прогрессирующей ишемической болезнью сердца с ранним началом и новым патогенным вариантом в гене *HNF4A* (ENST00000316099.8:c.1145dup).

Обсуждение. Данный клинический случай демонстрирует эффективность 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применения эмпаглитфлозина для лечения моногенного СД. Несмотря на то, что пациент с СД достиг целевого уровня гликированного гемоглобина, сочетание заболевания с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, ожирение, курение, мужской пол) привело к прогрессированию коронарного и периферического атеросклероза. Учитывая данные проведенного генетического тестирования, стоит рассмотреть возможность возврата к лечению СД препаратами сульфонилмочевины. Также следует подчеркнуть важность соблюдения пациентом строгой гиполипидемической диеты и приема комбинированной гиполипидемической терапии (ро-

зувастатин, фенофибрат и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л и триглицеридов <1,7 ммоль/л.

Ключевые слова: *HNF4A*-MODY, сахарный диабет, моногенная форма, генетическое тестирование, гипертриглицеридемия, ишемическая болезнь сердца, комбинированная гиполипидемическая терапия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/10-2023

Рецензия получена 13/10-2023

Принята к публикации 17/10-2023



Для цитирования: Михайлина В.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Зайченко М., Лубоятникова Е.С., Покровская М.С., Драпкина О.М. Раннее развитие ишемической болезни сердца и выраженная гипертриглицеридемия у пациента с моногенной формой сахарного диабета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(10):3768. doi:10.15829/1728-8800-2023-3768. EDN FEZSZA

Premature coronary artery disease and severe hypertriglyceridemia in a patient with monogenic diabetes: a case report

Mikhailina V.I.¹, Meshkov A.N.¹, Kiseleva A.V.¹, Ershova A.I.¹, Zaichenok M.², Luboyatnikova E.S.¹, Pokrovskaya M.S.¹, Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow Institute of Physics and Technology. Moscow region, Dolgoprudny, Russia

Aim. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a group of monogenic diseases with an autosomal dominant inheritance. This is a rarely diagnosed disease, occurring in 1 of 10 thousand adults and in 1 of 23 thousand children.

Brief description. We present a case report of a patient with a monogenic diabetes *HNF4A*-MODY, severe hypertriglyceridemia, progressive

premature coronary artery disease and a *HNF4A* gene pathogenic variant (ENST00000316099.8:c.1145dup).

Discussion. This case demonstrates the effectiveness of triple hypoglycemic therapy, including empagliflozin for the treatment of monogenic diabetes. Despite the fact that the patient with diabetes reached the target glycated hemoglobin level, the combination of

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В.И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, Институт персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А.И. — д.м.н., зам. директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клинической, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Лубоятникова Е.С. — врач кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0009-7501-2827, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

the disease with other cardiovascular risk factors (hypertension, hypertriglyceridemia, obesity, smoking, male sex) led to the progression of coronary and peripheral atherosclerosis. Considering the data of genetic testing, returning to sulfonylurea therapy should be considered. It is important for patient to follow a strict lipid-lowering diet and taking combination lipid-lowering therapy (rosuvastatin, fenofibrate and omega-3 polyunsaturated fatty acids) in order to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol <1,4 mmol/l and triglycerides <1,7 mmol/l.

Keywords: *HNF4A*-MODY, diabetes, monogenic form, genetic testing, hypertriglyceridemia, coronary artery disease, combination lipid-lowering therapy, case report.

Relationships and Activities: none.

Mikhailina V. I. * ORCID: 0000-0002-5375-7328, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Luboyatnikova E. S. ORCID: 0009-0009-7501-2827, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: spandex2007@mail.ru

Received: 06/10-2023

Revision Received: 13/10-2023

Accepted: 17/10-2023

For citation: Mikhailina V. I., Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Zaichenoka M., Luboyatnikova E. S., Pokrovskaya M. S., Drapkina O. M. Premature coronary artery disease and severe hypertriglyceridemia in a patient with monogenic diabetes: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3768. doi:10.15829/1728-8800-2023-3768. EDN FEZSZA

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГТГ — гипертриглицеридемия, ДС — дуплексное сканирование, ИМТ — индекс массы тела, н/к — нижние конечности, ПЖ — поджелудочная железа, СА — сонная(ые) артерия(и), СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ШГР — шкалы генетического риска, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, MODY — maturity-onset diabetes of the young (сахарный диабет взрослого типа у молодых людей).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Более 90% генетически подтвержденных случаев MODY-диабета связаны с вариантами в генах *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*.

Что добавляют результаты исследования?

- Новый патогенный вариант в гене *HNF4A* был выявлен у пациента с моногенной формой сахарного диабета (*HNF4A*-MODY), выраженной гипертриглицеридемией, прогрессирующей ишемической болезнью сердца.
- Продemonстрирована эффективность трёхкомпонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применения эмпаглифлозина для лечения моногенного сахарного диабета.
- Клинический случай показывает важность соблюдения строгой гиполипидемической диеты и приема комбинированной гиполипидемической терапии с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Key messages

What is already known about the subject?

- More than 90% of MODY diabetes cases are associated with variants in the *GCK*, *HNF1A* and *HNF4A* genes.

What might this study add?

- A new pathogenic variant in the *HNF4A* gene was identified in a patient with a monogenic diabetes (*HNF4A*-MODY), severe hypertriglyceridemia, and progressive coronary artery disease.
- The effectiveness of triple hypoglycemic therapy, including empagliflozin, for the treatment of monogenic diabetes has been demonstrated.
- The case report demonstrates the importance of strict lipid-lowering diet and combination lipid-lowering therapy to achieve target levels of low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides.

Введение

MODY-диабет — это сокращенное название сахарного диабета (СД) взрослого типа у молодых людей (maturity-onset diabetes of the young, MODY), которое впервые использовали Tattersall RB, et al. (1975) [1]. MODY-диабет представляет группу моногенных заболеваний, с аутосомно-доминантным типом наследования. СД взрослого типа обычно дебютирует в возрасте до 25-30 лет у людей с нормальной массой тела, имеющих при этом родственников с СД 1, 2 или даже 3 ст. линии родства. MODY-диабет — редко диагностируемое заболева-

ние, встречающееся с частотой 1 случай на 10 тыс. у взрослых и 1 на 23 тыс. у детей [2]. Более 90% генетически подтвержденных случаев MODY связаны с вариантами в генах *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*, которые кодируют глюкокиназу, гепатоцитарный ядерный фактор-1-α и гепатоцитарный ядерный фактор-4-α, соответственно [3]. Известно, что *GCK*-MODY не приводит к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО). При *HNF1A*-MODY и *HNF4A*-MODY частота возникновения ССО такая же, как при СД, которые находятся в прямой зависимости от контроля пациента за уровнем гликемии [4, 5].

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра, HbA_{1c} и уровня С-пептида на фоне различной гипогликемической и гиполипидемической терапии

Исследуемый параметр	Общий ХС, (ммоль/л)	ТГ, (ммоль/л)	ХС ЛВП, (ммоль/л)	ХС ЛНП, (ммоль/л)	Лп(а), (мг/дл)	HbA _{1c} , (%)	С-пептид, нг/мл
Март 2016г, 40 лет, без терапии		66,3				8,9	
Май 2016г, 40 лет, метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.		1,44		3,3		10	5,24
2018 год, 42 года, метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.	3,0						
Апрель 2022г, 46 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут.		27	0,89			7,4	
Апрель 2022г, 46 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут.		19	0,62	1,32	1,7		
Март 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., без ГЛТ	2,4	4,56	0,63			6,7	
Май 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., розувастатин 40 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут.	2,9	7,26	0,6			6,9	
Июнь 2023, 47 лет, метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед., розувастатин 40 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут.	2,89	15,8	0,57			7,1	

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

HNF4A-MODY встречается реже, имеет большую вариабельность фенотипических проявлений (от асимптомных носителей мутации до тяжелого течения СД с ССО) и относительно мало описан в литературе, в отличие от *HNF1A*-MODY. В настоящей работе приводится описание клинических симптомов, течения заболевания и эффективности гипогликемической и гиполипидемической терапии у пациента с *HNF1A*-MODY и новым патогенным вариантом в гене *HNF4A*.

Клинический случай

Пациент М, 47 лет, наблюдается в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с апреля 2022г, когда впервые обратился к кардиологу с жалобами на дискомфорт за грудиной, возникающий при ходьбе до 400 м; на ощущение онемения в пальцах нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что с 2005г (с 30 лет), страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления до 200/100 мм рт.ст. Принимает антигипертензивную терапию нерегулярно. В том же в 2005г у пациента был выявлен СД 2 типа. Индекс массы тела (ИМТ) в то время был 24,6 кг/м². В течение 3 мес. пациент принимал метформин 1500 мг с последующей самостоятельной отменой препарата. С 18 лет пациент курит до 20 сигарет/сут., употребляет алко-

голь (вино, крепкие алкогольные напитки) в умеренных количествах. Известно, что пациент дважды перенес острый панкреатит. Семейный анамнез: мать 73 года, СД нет. Отец умер в возрасте 59 лет от туберкулеза легких. Тетя по материнской линии с 23 лет болела СД 1 типа (тип СД установлен клинически). В настоящее время пациент связи с тетей не поддерживает. Две дочери 18 и 23 лет с нормальной массой тела, уровень глюкозы крови находится в референсных пределах.

В мае 2016г, в возрасте 40 лет, пациент обратился к эндокринологу с жалобами на жажду, сухость во рту с последующей госпитализацией в специализированное отделение. При осмотре: рост — 176 см, вес — 100 кг, ИМТ — 32,3 кг/м². При обследовании уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был 8,9%, С-пептида — 5,24 нг/мл, триглицеридов (ТГ) — 66,3 ммоль/л. Динамика биохимических показателей приведена в таблице 1.

При дуплексном сканировании (ДС) сонных артерий (СА) выявлены атеросклеротические бляшки (АСБ): слева в бифуркации общей СА со стенозом до 25-30%, с переходом на устье внутренней СА со стенозом до 20-25%. Справа в бифуркации общей СА определяется утолщение комплекса интимамедиа до 1,3 мм. При ДС артерий нижних конечностей (н/к) выявлен распространенный стенозирующий атеросклероз магистральных артерий, при эхо-

кардиографии (ЭхоКГ) — уплотнение восходящего отдела аорты и створок аортального клапана. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены диффузные изменения печени (стеатоз) и поджелудочной железы (ПЖ). Пациенту назначена терапия: метформин 1700 мг/сут., гликлазид 60 мг/сут.

На момент обращения в "НМИЦ ТПМ" в апреле 2022г: ИМТ — 30 кг/м², соответствующий ожирению 1 ст. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. При самоконтроле гликемии натощак уровень глюкозы составлял 7–13 ммоль/л. В качестве сахароснижающей терапии пациент принимал метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 50 мг/сут., глимеперид 4 мг/сут. По данным биохимического анализа крови: уровень ТГ — 27–19 ммоль/л (в динамике), липопротеина (а) — 1,7 мг/дл. При ДС СА отмечается умеренное прогрессирование имеющегося атеросклероза (максимальный стеноз во внутренней СА до 40%), в т.ч. появление новых АСБ. При стресс-ЭхоКГ признаков скрытой коронарной недостаточности не выявлено, при мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости — аорта и подвздошные артерии с кальцинированными АСБ в стенках, изменений в ПЖ не обнаружено, при ДС артерий н/к — множественные АСБ со стенозом бедренных артерий, максимально до 30–40%. Пациент был проконсультирован эндокринологом "НМИЦ ТПМ": рекомендована диета с ограничением простых углеводов, обогащенная растительной клетчаткой; регулярные аэробные физические нагрузки, целевой уровень HbA_{1c} <7%, назначен метформин 2000 мг/сут., эмпаглифлозин 25 мг/сут., семаглутид 0,5 мг 1 раз/нед. Учитывая наличие прогрессирующего мультифокального атеросклероза, назначен розувастатин 20 мг/сут.

В марте 2023г пациент был вновь госпитализирован в "НМИЦ ТПМ" в связи с возникновением эпизодов клиники стенокардии II функционального класса и повышения артериального давления до 170/110 мм рт.ст., при обследовании в кардиологическом отделении: ИМТ — 39,2 кг/м², HbA_{1c} — 6,7%, ТГ — 4,56 ммоль/л. Назначенные ранее статины не принимал. При ДС СА — без отрицательной динамики по сравнению с данными обследования 2022г. Учитывая положительную пробу стресс-ЭхоКГ, была проведена коронароангиография: в передней межжелудочковой ветви — в среднем сегменте стеноз 90%, заднебоковая артерия — стеноз в проксимальном отделе 80%, правая коронарная артерия — в проксимальном сегменте окклюзия. При ДС — признаки выраженного облитерирующего атеросклероза н/к, стеноз бедренных артерий максимально до 40–45%.

Учитывая ранний дебют СД, отягощенный семейный анамнез, отсутствие инсулинотерапии, была рассчитана вероятность наличия у пациента

MODY-диабета в "калькуляторе MODY"¹. Вероятность наличия HNF4A-MODY составила 4,6%. Для более точного диагноза была рекомендована молекулярно-генетическая диагностика. Для выполнения генетического исследования был проведен забор крови для хранения в биобанке "НМИЦ ТПМ" [6]. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Пациент дал письменное информированное согласие. При выписке пациенту рекомендован прием розувастатина 40 мг/сут. и фенофибрат 145 мг/сут., гипогликемическая терапия без изменений, а также антигипертензивная, антиангинальная и антиагрегантная терапия. В мае 2023г проведено плановое стентирование передней межжелудочковой ветви. В анализах крови: ТГ — 7,26 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,9%. В июне 2023г попытка реканализации хронического окклюзированного сегмента (правой коронарной артерии) не увенчалась успехом. Ранее подобранная 3-компонентная гипогликемическая терапия была достаточно эффективна: уровень HbA_{1c} составлял 7,1%. На фоне приема розувастатина в рекомендуемой дозе и фенофибрат уровень ТГ оставался высоким — 15,8 ммоль/л. При осмотре: пациент похудел, ИМТ составил 28,4 кг/м². Эндокринологом было скорректировано лечение: добавлен лираглутид (саксенда) подкожно — 1,2 мг/сут. Также пациент был консультирован липидологом центра: к терапии добавлены омега-3-полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры (омакор) 2000 мг/сут., рекомендована модификация образа жизни, а именно отказ от курения, увеличение аэробных физических нагрузок, гиполипидемическая диета.

Генетический анализ был выполнен методом секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing) на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США) с использованием таргетной панели, включавшей белок-кодирующие регионы 217 генов и 18489 вариантов, входящих в различные шкалы генетического риска (ШГР) хронических неинфекционных заболеваний. Патогенность выявленных вариантов оценивалась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [7], а также рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 [8]. Кроме того, учитывались базы данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)², gnomAD (v2.1.1) [9], ClinVar

¹ Mody Calculator. <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator> (5 October 2023).

² Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org> (5 October 2023).

(2021/01/10) [10], dbSNP [11], HGMD (Human Gene Mutation Database) [12], LOVD (Leiden Open Variation Database) v.3.0³. В связи с ранним развитием и тяжелым течением СД пациенту была проведена генетическая диагностика на наличие моногенных форм СД (гены *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*) [13]. Учитывая наличие выраженной гипертриглицеридемии (ГТГ) [14], мы провели генетическую диагностику на наличие патогенных или вероятно-патогенных вариантов в генах *LPL* (липопротеинлипаза), *APOC2* (аполипопротеин C2), *APOA5* (аполипопротеин A5), *LMF1* (фактор созревания липазы 1), *GPIHBP1* (гликозилфосфатидилинозитол, заякоренный белок 1, связывающий липопротеины высокой плотности) и *GPD1* (глицерин-3-фосфатдегидрогеназа 1), и ответственных за развитие моногенных синдромов с повышением уровня ТГ, вариантов в гене *APOE* (аполипопротеин E), ответственных за развитие гиперлипидемии III типа [15]. Для исключения полигенной ГТГ рассчитали взвешенную ШГР40, включающую 40 вариантов с использованием b-коэффициентов из оригинальной работы [16], и сравнили с распределением значения ШГР40, полученного для популяционной выборки исследования ЭССЕ-Иваново (n=1883) [17].

У пациента был выявлен новый патогенный вариант в гене *HNF4A* ENST00000316099.8:c.1145dup (G R C h 3 8 . p 1 4 : : c h r 2 0 : g . 4 4 2 8 3 5 0 d u p , ENSP00000312987.3:p.Pro383ThrfsTer37). Патогенных или вероятно-патогенных вариантов в других генах, связанных с моногенными формами СД, и в генах, связанных с моногенными формами выраженной ГТГ, выявлено не было. Данных за наличие полигенной ГТГ также получено не было.

Обсуждение

При *HNF4A*-MODY наблюдается прогрессирующее снижение работы β-клеток ПЖ. *HNF4* — ядерный фактор транскрипции, экспрессируемый в различных органах человека: печени, ПЖ, кишечнике и почках [18]. Он регулирует экспрессию генов печени, отвечающих за транспорт липидов и обмен глюкозы. Варианты в гене *HNF4A* являются причиной развития *HNF4A*-диабета (MODY1).

Для лечения *HNF4A*-MODY препаратом выбора являются производные сульфонилмочевины. В зависимости от возраста начала терапии, эффек-

тивность такого лечения становится низкой по прошествии в среднем пяти лет. Также описаны эпизоды гипогликемии, как нежелательный эффект данного лечения. В процессе прогрессирования заболевания может потребоваться инсулинотерапия [19]. Положительный эффект при применении эмпаглифлозина также описан в литературе [20]. В настоящее время требуется проведение больших клинических исследований для выработки единых принципов лечения пациентов с MODY-диабетом, с одной стороны, и формирования персонализированного подхода в зависимости от клинического течения данного заболевания, с другой.

Учитывая полученные данные генетического тестирования, стоит рассмотреть возможность, возврата к лечению СД препаратами сульфонилмочевины. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность применяемой 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применении эмпаглифлозина. Несмотря на то, что пациент с СД достигает целевого уровня HbA_{1c}, сочетание с другими факторами риска развития ССО (артериальная гипертензия, ГТГ, ожирение, курение, мужской пол) привело к прогрессированию коронарного и периферического атеросклероза. Поэтому стоит подчеркнуть важность соблюдения пациентом строгой гипогликемической диеты и приема комбинированной гипогликемической терапии (розувастатин, фенофибрат и препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) с целью достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <1,4 ммоль/л и ТГ <1,7 ммоль/л [21].

Заключение

Случай представляет интерес сочетанием моногенной формы СД *HNF4A*-MODY с выраженной ГТГ, прогрессирующей ишемической болезнью сердца с ранним началом и выявленным новым патогенным вариантом в гене *HNF4A*. Кроме того, продемонстрирована эффективность применяемой 3-компонентной гипогликемической терапии, в т.ч. применении эмпаглифлозина для лечения моногенного СД.

Информированное согласие. От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 05.04.2022г).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

3 Leiden Open Variation Database. <https://www.lovd.nl> (5 October 2023).

Литература/References

1. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53. doi:10.2337/diab.24.1.44.
2. Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022;105(2):162-67.
3. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022;13(9):1465-71. doi:10.1111/jdi.13860.
4. Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research

- Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of biosamples, principles of collecting and storing information. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
5. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):237-50. doi:10.1210/clinem/dgaa710.
6. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. Diabetologia. 1998;41(4):467-73. doi:10.1007/s001250050931.
7. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Medical Genetics. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. doi:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature. 2020;581:434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
10. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. Clinvar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1):D862-8. doi:10.1093/nar/gkv1222.
11. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Nucleic Acids Res. 2001;29:308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308.
12. Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. Hum Mutat. 2003;21(6):577-81. doi:10.1002/humu.10212.
13. Kurilova OV, Kiseleva AV, Meshkov AN, et al. Scales for assessing the genetic risk of developing type 2 diabetes mellitus. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(12):115-22. (In Russ.) Курилова О.В., Киселева А.В., Мешков А.Н. и др. Шкалы для оценки генетического риска развития сахарного диабета 2-го типа. Профилактическая медицина. 2021;24(12):115-22. doi:10.17116/profmed202124121115.
14. Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnostics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т.В., Мешков А.Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):94-100.
15. Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat Genet. 2013;45(11):1274-83. doi:10.1038/ng.2797.
16. Meshkov AN, Kiseleva AV, Kononov GA, et al. Clinical manifestations and effectiveness of lipid-lowering therapy in a patient with severe hypertriglyceridemia and new likely pathogenic variants of the LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022;4(49):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Коновалов Г.А. и др. Клинические проявления и эффективность гиполипидемической терапии у пациентки с выраженной гипертриглицеридемией и новыми вероятно-патогенными вариантами в гене LPL:p.[(Asp202Asn)];[(Tyr233Cys)]. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;4(49):62-7. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0007.
17. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population from the Ivanovo Region. Front Genet. 2021;12: 709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
18. Drewes T, Senkel S, Holewa B, et al. Human hepatocyte nuclear factor 4 isoforms are encoded by distinct and differentially expressed genes. Mol Cell Biol. 1996;16(3):925-31. doi:10.1128/MCB.16.3.925.
19. Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Care. 1993;16(9):1254-61. doi:10.2337/diacare.16.9.1254.
20. Suzuki S, Kokumai T, Furuya A, et al. SGLT2i as a Useful Adjunctive Medication for HNF4A-MODY. Diabetes Care. 2023; 46(3):e74-5. doi:10.2337/dc22-1573.
21. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.