

ОСОБЛИВОСТІ ДЕБЮТУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Сенаторова Г.С.¹, Чайченко Т.В.¹, Шульга Н.В.², Помазуновська О.П.²,
Лутай Т.В.², Муратов Г.Р.²

¹ Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 та неонатології

² КЗ ОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»

Розповсюдження цукрового діабету набуло епідемічної швидкості в усьому світі. Особливістю цукрового діабету (ЦД) у дітей є те, що він переважно представлений діабетом 1 типу (ЦД1). Станом на 01.01.2013 за даними Центру медичної статистики МОЗ України та загальна кількість дітей віком до 17 років включно, хворих на цукровий діабет досягла 8178. Щорічний приріст показників поширеності цукрового діабету серед дітей в Україні досягнув у 2012 р. 3,4%, найбільше (на 6,0%) – серед дітей віком до 6 років [1]. Найбільш складними з діагностичної точки зору є варіанти дебюту на 1 році життя, оскільки потребують проведення диференційної діагностики з моногенними формами ЦД, поміж яких провідне місце посідає неонатальний діабет.

Неонатальний цукровий діабет (НЦД) - рідкісне (1:300 000—1:400 000 новонароджених), гетерогенне за своєю природою захворювання, що виявляється в перші 6 місяців життя, викликане порушеннями обміну речовин з постнатальною панкреатичною β-клітинною дисфункцією, що проявляється гіперглікемією та гіпоінсулінемією [2, 3]. Протягом останніх 10 років кілька разів змінювалося визначення цього стану. Так, в 90-х роках НЦД діагностували лише в перші 3 місяці життя [4], потім 6 місяців [5], тепер доведені випадки з дебютом до 9 місяців [6].

Неонатальний діабет розділяють на транзиторний неонатальний цукровий діабет (ТНЦД) та перманентний неонатальний цукровий діабет (ПНЦД).

Транзиторний неонатальний діабет реєструється в 50 - 60 % випадків неонатального діабету и може бути зумовлений аномалією 6 хромосоми (батьківською дуплікацією/дісомією, дефектом метилювання), або, значно рідше, мутаціями *ABCC8* (*SUR1*), *KCNJ11* (*Kir6.2*).

Перманентний неонатальний діабет формується внаслідок гетерозиготної активуючої мутації в *генах, що кодують Kir 6.2 and SUR1* субодиниці бетаклітинних калієвих АТФ каналів (КАТФ) - *ABCC8* (*SUR1*) та *KCNJ11* (*Kir6.2*). На рис. 1 показано, що означена мутація призводить до зростання ймовірності відчинення КАТФ каналів та запобігає виникненню потенціалу дії кальцієвих каналів і, як наслідок, глюкозоіндукованої інсулінової секреції. [7]

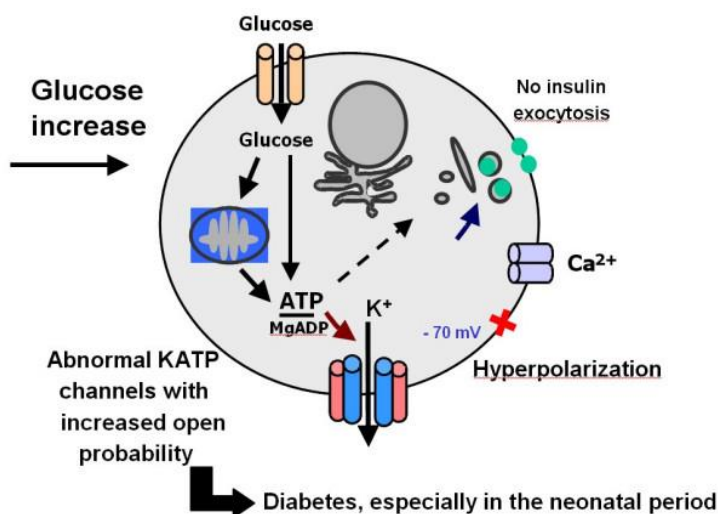


Рис. 1. Інсулінова секреція в умовах патології КАТФ каналів [7]

Для неонатального діабету не характерні специфічні для цукрового діабету 1 типу аутоантитіла та схильність гаплотипів HLA системи. Повідомляють, що при ТНЦД зазвичай спостерігається внутрішньоутробне уповільнення фізичного розвитку. Гіперглікемія, глюкозурія і, в деяких випадках, зневоднення з'являються після народження. Ступінь гіперглікемії

різна. Іноді відзначається обмінний ацидоз і, дуже рідко, кетонурія і кетонемія. Коматозні стани для новонароджених не типові. Цей феномен пояснюють особливістю обмінних процесів новонароджених, а також антикетогенним ефектом надмірної гіперглікемії та важкої дегідратації. Інсулінотерапія потрібна всім хворим протягом не менше ніж 15-18 місяців. Повернення захворювання спостерігається частіше в підлітковому віці та дорослому стані.

ПНЦД ніколи не проходить стадії інсулинонезалежності. Хворі залишаються інсулінозалежними все життя. Розрізнити ці дві форми захворювання в період маніфестації складно, оскільки ніяких клінічних особливостей, які могли б передбачати перманентну або транзиторну форму, немає. Однак, випадки з перманентною формою не завжди мають внутрішньоутробну затримку росту, як це спостерігається при ТНЦД [8, 9].

Було ідентифіковано також безліч клінічних синдромів, пов'язаних з ПНЦД: IPEX синдром (дифузні порушення аутоіммунітету), мітохондріальні захворювання, тяжка гіпоплазія підшлункової залози, пов'язана з IPF1 (PDX1)-мутацією, гомозиготна мутація глюкостатину (нечутливість до глюкози, переданий від батьків MODY 2), синдром Уолкотта-Роллісона (поєднується з епіфізарною дисплазією) [10]. Фактори, які наводять на думку про наявність мітохондріального діабету - материнське спадкування (оскільки мітохондріальні захворювання успадковуються виключно по материнській лінії) і супутні глухота, міопатії або неврологічні порушення. Мітохондріальні захворювання можуть розвиватися внаслідок мутацій в мітохондріальній або ядерній ДНК, оскільки гени від обох геномів кодують процеси окислювального фосфорилування. Незважаючи на виявлення низки мутацій і делецій, найбільш важливою причиною виникнення мітохондріальних форм діабету є точкові мутації в парі нуклеотидів в положенні 3243 [2, 3, 5, 11].

У доступній медичній літературі зустрічаються поодинокі публікації про випадки неонатального цукрового діабету.

Об'єкт і методи дослідження.

Нами було обстежено 28 дітей з дебютом цукрового діабету в ранньому віці. З них у 27 дітей діагностований ЦД 1 типу ($3,7 \pm 1,6$ років) та в 1 дитини - перманентний неонатальний діабет, діагностований в періоді новонародженості.

Ретельно вивчали анамнез життя, рівень антитіл (IgG) до глютаматдегідрогенази (ГАД), білку коров'ячого молока (методом парних сироваток), вірусів простого герпесу 1, 2, 6 типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейн-Барра імунотурбідиметричним методом; також визначали концентрації амілази і ліпази крові. Групу порівняння склали 56 дітей того самого віку без ознак цукрового діабету. Отримані дані були статистично оброблені з використанням пакету прикладних програм Microsoft Excel.

Результати дослідження.

Сімейний анамнез обтяжений за цукровим діабетом встановлений у 9 дітей (36%), при чому на ЦД 1 з раннього віку страждала лише мати дитини з ПНД. Більшість дітей (1 гр. - 66,6%, 2гр. 62,5%) були на ранньому штучному вигодовуванні ($18,8 \pm 10,0$ днів). Позитивні антитіла до глютаматдегідрогенази були виявлені у 6 дітей (24%), хворих на ЦД1. Встановлено, що немовляти з ЦД1 були мікст-інфікованими герпес-вірусами ($P \leq 0,001$) та 86% з них вигодовувались за допомогою низько адаптованих сумішей ($P \leq 0,05$). Більше того, в 50% з них виявлено підвищення рівня IgE ($P \leq 0,001$). Рівень антитіл до білків коров'ячого молока був значно вищий у хворих на цукровий діабет ГАД-негативних немовлят (21,05%) [12], що дозволяє міркувати про інші патогенетичні механізми формування дисглікемії у них.

Дитина, якій діагностований ПНЦД, значно відрізнялася від інших за особливостями клінічного перебігу дебюту захворювання, в зв'язку з чим наводимо виписку з історії її хвороби.

Дитина А. народилась від другої вагітності на 37 тижні гестації шляхом операції кесарева розтину від матері, що страждає на цукровий діабет 1 типу з 3 місяців життя. Доза інсуліну під час вагітності до 60 ОД/добу. Тютюнопаління протягом 10 років. Мати перенесла гостру респіраторну інфекцію в першому триместрі, загострення герпетичної інфекції та безсимптомну бактеріурію в другому триместрі.

Дитина народилась з масою тіла 2300 г. (10 перцентіль), довжиною тіла 46 см (25 перцентіль), обводом голови 32 см (25 перцентіль), обводом грудей 39 см. Виразних дісморфій не реєструвалося.

З 12 доби життя в зв'язку із гіперглікемією (6,3-17,6 ммоль/л) дитині призначена замісна інсулінотерапія ультракоротким інсуліном – Хумалог (в дозі 0,1-0,5 одиниць інсуліну). Дитина знаходилася на природньому вигодовуванні до 3 тижнів життя. Не вакцинована. У віці 29 діб життя дитина переведена із перинатального центру до ендокринологічного центру Обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ) м. Харкова.

При госпіталізації до ОДКЛ стан тяжкий, що обумовлено метаболічними порушеннями. Шкіра бліда, мармуровість, мацерація крупних складок. Видимі слизові оболонки рожеві, язик густо обкладений білим наметом. Тремор підборіддя. М'язова дистонія. При аускультатії серця короткий систолічний шум. Живіт м'який, край печінки +2см нижче реберної дуги. Маса тіла 3080 гр.

Клінічні аналізи крові та сечі, функціональні проби печінки, амілаза та ліпаза крові, ліпідний статус, креатини та сечовина крові без діагностично значущих відхилень.

Вуглеводний статус. Глікозильований гемоглобін при надходженні 13,9 (норма до 7,5 %), С-пептид крові 0,09 нг/мл (норма 0,78-1,89); інсулін крові 0,5 мкМО/мл (норма 2,6-24,9). Кетоацидоз зареєстрований не був.

Глікемічний профіль протягом 1-го місяця спостереження 3,0 – 22,4 ммоль/л, що потребувало введення від 0,5 до 4,2 МО інсуліну за добу (0,15 – 1,3 ОД/кг/добу). Протягом 2-го місяця цукор крові коливався від 6,0 до 18,9 ммоль/л, що потребувало введення 1,8 – 4,7 МО інсуліну за добу (0,49 – 1,28 ОД/кг/добу).

Імунологічне дослідження крові: СД₃ 36% (норма 40-56); СД₃ абс 1,38 г/л (норма 2,48-5,9); СД₄ 12 % (норма 35-43); СД₄ абс 0,46 г/л (норма 0,4-1,1); СД₈ 21% (норма 22-26); СД₈ абс 0,80 г/л (норма 0,3-0,7); СД₁₆ 8% (норма 12-23); СД₂₂ 15% (норма 11-27); СД₂₂ абс 0,57 г/л (норма 0,68-2,8); Е Рок 16% (норма 32-41); Е Рок_{абс} 0,61 (норма 0,32-4,4); Ig А 0,5 г/л (норма 0,36-0,45); Ig М 0,68 (норма 0,25-1,2); Ig G 7,5 (норма 3,5-11,8); Ig Е 5,0 МЕ/мл (норма до 20); ЦІК 3,5% (норма 40-95); комплемент (СН50) 44 од (норма 40-80); НСТ спонтанний 17% (норма 7-15); НСТ індукований 52% (норма 40-80); рег. індекс Тх/Тс 0,57 (норма 1,1-2,2); лимфоцитотоксичність 3% (норма 0-10). Антитіла до білку коров'ячого молока менше 0,35 kU/L (норма)

Бактеріологічне дослідження слизової оболонки порожнини рота гриби *Candida* 10⁶, *e.coli* з гемолітичними властивостями 5x10⁶.

Результати дослідження на інфекційну патологію представлені в таблиці 1, звідки виходить, що мати та її дитина мали підвищення рівня специфічних імуноглобулінів класу G до герпес-вірусів (цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу 1-2 та вірусу червонички), що супроводжувалося змінами імунного статусу дитини у вигляді зниження рівнів СД₃, СД₄ та відношення Тх/Тс.

Таблиця 1.

Результати обстеження матері та дитини на деякі інфекційні агенти

| Інфекційний агент | Дитина | Мати |
|-----------------------------|---|--|
| <i>Clamidia trachomatis</i> | IgA, IgM негативні | IgA, IgM негативні |
| <i>Toxoplasma gondii</i> | IgM негативний, IgG позитивний (185МО/мл, норма до30 МО/мл) | IgM негативний, IgG позитивний (189МО/мл, норма до 30МО/мл) |
| Cytomegalovirus | IgM негативний, IgG позитивний (79 DU, норма до10 DU) | IgM негативний, IgG позитивний (75 DU, норма до10 DU) |
| Herpes simplex virus | IgM негативний, IgG позитивний (78 DU, норма до10 DU) | IgM негативний, IgG позитивний (88 DU, норма до10 DU) |
| Rubella virus | IgM негативний, IgG позитивний (110 МО/мл, норма до10 МО/мл). | IgM негативний, IgG позитивний (120 МО/мл, норма до10 МО/мл) |

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка + 2см, край гострий, ехогенність не змінена, структура однорідна; жовчний міхур 19,0 x 6,0 мм, загиб шийки; підшлункова залоза без особливостей; нирки – фетальна дольчатість.

Була консультована окулістом, сурдологом (патології не встановлено), неврологом (перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС), кардіологом (функціонує овальне вікно).

Проведено лікування, що містило в собі споживання адаптованої молочної суміші «Нутрілон» з розрахунком за віковою потребою, замісну інсулінотерапію препаратом Хумалог та симптоматичні заходи. Під час виписки стан дитини стабільний, вага тіла 3200 гр., коливання рівня глікемії 12,5-6,0 ммоль/л.

Враховуючи дебют захворювання в неонатальному періоді для уточнення діагнозу родина була направлена в м. Київ для проведення молекулярно-генетичного тестування дитини та її батьків. Встановлено гетерозиготну мутацию гена R 201H месенджера RCNJ11 – Kir 6.2 у матері

та дитини. Після чого була призначена терапія препаратами сульфонілсечовини, що дозволило припинити інсулінотерапію та стабілізувати рівень глікемії.

Таким чином, особливістю даного випадку були наявність герпесвірусної мікст-інфекції у матері із загостренням протягом вагітності та у дитини, народження з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, дебют цукрового діабету з перших днів життя, ранній дебют захворювання у матері.

Отже презентація неонатального перманентного цукрового діабету суттєво відрізнялась від презентації ЦД 1 за наступними ознаками: дебют в ранньому неонатальному періоді, відсутність анамнестичного навантаження підшлункової залози антигенами коров'ячого молока та порушення її зовнішньосекреторної функції. В той же час, доцільно наголосити на одну загальну рису – герпесвірусне мікст-інфікування, що є доведеним патогенетичним чинником ураження інсулінової секреції [2].

Висновки:

1. Неонатальний цукровий діабет є рідкісним захворюванням, презентація якого може відбуватися протягом перших 6 місяців життя, що потребує проведення молекулярно-генетичного тестування таким дітям для встановлення конкретного типу мутації для призначення коректного лікування.
2. Встановлений високий відсоток герпесвірусного мікст-інфікування у дітей з підтвердженими імунними формами цукрового діабету та неонатального перманентного діабету на тлі спадкової схильності демонструє необхідність ретельного обстеження жінок з групи ризику при плануванні вагітності та інфекційного моніторингу під час її перебігу.
3. Ведення дітей з груп високого ризику по розвитку цукрового діабету у разі наявної герпесвірусної інфекції доцільно проводити з ретельним

дотриманням режимів харчування з метою запобігання харчового навантаження підшлункової залози.

Список літератури:

1. Статистика цукрового діабету у дітей України в таблицях і графіках / Під ред. Н.Б. Зелінської.— К. : PBX «ФЕРЗЬ», 2013.— 16 с.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006—2007 // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — 7. — 352—360.
3. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета / Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов // *Сахарный диабет у детей и подростков*. — 2009. - № 3 . — С. 10-15.
4. von Muhlendahl K.E. Longterm course of neonatal diabetes / K.E. von Muhlendahl, H. Hekenhoff / *N.Engl.J.Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 704-708
5. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology: KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes/ O. Massa, D. Lafusco, E. D'amato [et al.]// *Hum.Mutat.* — 2005. — Vol.25. — P.22-27.
6. K(ATP) channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 month of life / O. Rubio-Cazbeas, S.E. Flanagan, A.Damhuis [et al.]// *Pediatr.Diabetes*. — 2012. — Vol. 13. — P.322-325.
7. Polak and Cavé Orphanet Journal of Rare Diseases 2007 2:12 doi:10.1186/1750-1172-2-12
8. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Неиммунные формы сахарного диабета у детей // *International journal of endocrinology*. — 2010. № 7 (31). С. 101-106.
9. Солнцева А. В., Сукало А. В., Ткаченко А. К., Бараш О. Б., Князькина О. Б., Дашкевич Е. И., Капуста Е. В. Неонатальный сахарный диабет // *Здравоохранение*. - 2010. - №3. — С. 32-36.
10. А.С.Сенаторова, Ю.И.Караченцев, Н.А.Кравчун, А.В.Казаков, Е.А.Рига, Н.И.Макеева, Т.В.Чайченко Монография "Сахарный диабет: от ребенка до взрослого" . — ХНМУ. —2009. —226 с.
11. Paskova M., Stanic J. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007.— 92.— P. 276—1282.
12. Роль харчування та герпесвірусного інфікування в презентації цукрового діабету 1 типу у ранньому дитинстві/ Г.С.Сенаторова, О.П.Помазуновская, Т.В.Чайченко, Н.В.Шульга, Т.В.Лутай // *Матеріали науково-практичної конференції «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»: тези допов.* — Харків, 12 вересня 2013 року.- С. 101-102.

Анотація

Особенности дебюта сахарного диабета у детей раннего возраста

Сенаторова Г.С.¹, Чайченко Т.В.¹, Шульга Н.В.², Помазуновська О.П.²,
Лутай Т.В.², Муратов Г.Р.²

¹ Харківський національний медичний університет, кафедра педіатрії № 1 та неонатології

² КЗ ОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»

В статті наведено літературні дані про чинники та патогенез цукрового діабету у дітей раннього віку, а також надано поняття про клінічні форми неонатального цукрового діабету. Приведено результати обстеження 28 дітей з дебютом цукрового діабету в ранньому віці. Показано, що більшість дітей з цукровим діабетом вигодовувались низько адаптованими молочними сумішами перед виникненням ознак захворювання, мають достовірно вищий рівень антитіл до коров'ячого молока та індекс інфікованості герпес-вірусами. Матеріал проілюстрований випискою з історії хвороби дитини з рідкісною патологією - перманентним неонатальним цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, неонатальний, ранній вік.

Аннотация

Особенности дебюта сахарного диабета у детей раннего возраста

Сенаторова А.С.¹, Чайченко Т.В.¹, Шульга Н.В.², Помазуновская Е.П.²,
Лутай Т.В.², Муратов Г.Р.²

¹ Харьковский национальный медицинский университет, кафедра педиатрии № 1 и неонатологии

² КЗ ОЗ « Харьковский областная детская клиническая больница»

В статье приведены литературные данные о факторах и патогенезе сахарного диабета у детей раннего возраста, а также предоставлены понятия о клинических формах неонатального сахарного диабета. Приведены результаты обследования 28 детей с дебютом сахарного диабета в раннем возрасте. Показано, что большинство детей с сахарным диабетом вскарммливались низько адаптированными молочными смесями перед возникновением признаков заболевания, имели достоверно более высокий

уровень антител к коровьему молоку и индекс инфицированности герпес-вирусами. Материал проиллюстрирован выпиской из истории болезни ребенка с редкой патологией - перманентным неонатальным сахарным диабетом .

Ключевые слова: сахарный діабет, неонатальный, ранний возраст.

Summary

Peculiarities of the diabetes mellitus presentation in infants

Senatorova G.S.¹ , Chaychenko T.V.¹ , Shulga N. V.² , Pomazunovska O.P.² Lutay T.V.²

Muratov G.R.²

¹ Kharkiv National Medical University, Department of Pediatrics and Neonatology number 1

² KZOZ " Kharkov Regional Clinical Hospital "

In the article the published data on the factors and pathogenesis of diabetes in young children, and given the concept of clinical forms of neonatal diabetes. The results of examination of 28 infants with the presentation of diabetes are given. It is shown that diabetic infants were on the non-adapted formula feeding before the symptoms occurrence. Moreover, the levels of cow's milk antibodies was greater than in general population as well as herpes viruses antibodies. The paper is illustrated by the data from the medical history of the baby with rare pathology - permanent neonatal diabetes.

Key words: diabetes mellitus, neonatal diabetes, infancy.