

УДК 616.379-008.64-053.4-092-07

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

*Харківський національний медичний університет
* КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»*

ОСОБЛИВОСТІ ДЕБЮТУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Наведено літературні дані про чинники та патогенез цукрового діабету у дітей раннього віку. Викладено результати обстеження 28 дітей з дебютом цукрового діабету в ранньому віці. Показано, що більшість дітей з цукровим діабетом вигодовувалась низькоадаптованими молочними сумішами перед виникненням ознак захворювання та мала достовірно вищий рівень антитіл до коров'ячого молока і індекс інфікованості герпес-вірусами. Матеріал проілюстрований випискою з історії хвороби дитини з рідкісною патологією – перманентним неонатальним цукровим діабетом.

Ключові слова: неонатальний цукровий діабет, ранній вік, інфекційні агенти.

Розповсюдження цукрового діабету (ЦД) набуло епідемічної швидкості в усьому світі. У дітей він представлений переважно діабетом 1-го типу. Станом на 01.01.2013, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, загальна кількість дітей віком до 17 років включно, хворих на ЦД, досягла 8178. За 2012 р. приріст хворих дітей склав 3,4 %, найбільше (на 6,0 %) – дітей віком до 6 років [1]. Найскладнішими з діагностичної точки зору є варіанти дебюту на першому році життя, оскільки потребують проведення диференціювання моногенних форм ЦД, поміж яких провідне місце посідає неонатальний діабет.

Неонатальний цукровий діабет (НЦД) – рідкісне (1 випадок на 300–400 тис. 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 змінювалися терміни визначення цього стану. Так, в 90-х рр. НЦД діагностували лише в перші 3 місяці життя [4], потім у 6 місяців [5], тепер доведені випадки з дебютом до 9 місяців [6].

Неонатальний діабет розподіляють на транзиторний (ТНЦД) і перманентний (ПНЦД).

ТНЦД реєструється в 50–60 % випадків неонатального діабету і може бути зумовле-

ний аномалією шести хромосом (батьківською дуплікацією/дисомією, дефектом метилювання), або, значно рідше, мутаціями *ABCC8* (*SUR1*), *KCNJ11* (*Kir 6.2*). ПНЦД формується внаслідок гетерозиготної активуючої мутації в генах, що кодують *Kir 6.2* та *SUR1* субодиниці бета-клітинних калієвих АТФ-каналів (*КАТР*) – *ABCC8* (*SUR1*) та *KCNJ11* (*Kir6 .2*). Означена мутація призводить до зростання ймовірності відчинення *КАТР*-каналів, запобігає виникненню потенціалу дії кальцієвих каналів і, як наслідок, глюкозоіндукованої інсулінової секреції [7].

Для неонатального діабету не характерні специфічні для ЦД1 аутоантитіла і схильність гаплотипів *HLA*-системи. При ТНЦД зазвичай спостерігається внутрішньоутробне уповільнення фізичного розвитку. Гіперглікемія, глюкозурія і в деяких випадках зневоднення з'являються після народження. Ступінь гіперглікемії різний. Іноді відзначається обмінний ацидоз і дуже рідко кетонурія й 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 15–18 місяців. Повернення захворювання спостерігається частіше в підлітковому віці та дорослому стані.

© Г.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Шульга та ін., 2014

ПНЦД ніколи не проходить стадії інсулінонезалежності. 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 при ПНЦД не завжди відбувається внутрішньоутробна затримка росту, як це спостерігається при ТНЦД [8, 9].

Було ідентифіковано також безліч клінічних синдромів, пов'язаних з ПНЦД: IPEX-синдром (дифузні порушення аутоімунітету), мітохондріальні захворювання, тяжка гіпоплазія підшлункової залози, пов'язана з IPF1 (PDX1)-мутацією, гомозиготна мутація глюкокінази (нечутливість до глюкози, переданий від батьків MODY 2), синдром Уолкотта–Роллісона (поєднується з епіфізарною дисплазією) [10]. Фактори, що наводять на думку про наявність мітохондріального діабету, – це материнське спадкування (оскільки мітохондріальні захворювання успадковуються виключно по материнській лінії) та 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 мутацій і делецій, найбільш важливою причиною виникнення мітохондріальних форм діабету є точкові мутації [2, 3, 5, 11].

В літературі зустрічаються поодинокі публікації про випадки ПНЦД.

Об'єкт і методи. Обстежено 28 дітей з дебютом ЦД в ранньому віці. Із них у 27 дітей діагностований ЦД 1-го типу, середній вік – (3,7±1,6) років, та у однієї дитини – ПНЦД, діагностований в періоді новонародженості. Групу порівняння склали 56 дітей того самого віку, без ознак ЦД.

Вивчали анамнез життя, рівень антитіл (IgG) до глютаматдегідрогенази, білка коров'ячого молока (методом парних сироваток), вірусів простого герпесу 1-го, 2-го, 6-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна–Барр імунотурбідиметричним методом; також визначали концентрації амілази і ліпази крові. Отримані дані статистично обробили.

Результати. Сімейний анамнез, обтяжений за ЦД, встановлений у 9 дітей (36 %), причому на ЦД 1-го типу з раннього віку страждала лише мати дитини з ПНЦД. Більшість дітей були на ранньому штучному

вигодовуванні (18,8±10,0) днів. Позитивні антитіла до глютаматдегідрогенази були виявлені у 6 дітей (24 %), хворих на ЦД 1-го типу. Встановлено, що немовлята з ЦД 1-го типу були мікст-інфікованими герпес-вірусами ($p \leq 0,001$) та 86 % із них вигодовувались за допомогою низькоадаптованих сумішей ($p \leq 0,05$). Більш того, у 50 % із них виявлено підвищення рівня IgE ($p \leq 0,001$). Рівень антитіл до білків коров'ячого молока був значно вищий у хворих на ЦД глютаматдегідрогеназонегативних немовлят (21,05 %) [12], що може свідчити про інші патогенетичні механізми формування дисглікемії у них.

Дитина з діагнозом ПНЦД значно відрізнялася від інших за особливостями клінічного перебігу дебюту захворювання. Наводимо випуску з історії її хвороби.

Дитина А., народилася від другої вагітності на 37-му тижні гестації шляхом кесарева розтину від матері, що страждає на ЦД 1-го типу з трьох 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 народилася з масою тіла 2300 г (10 перцентилей), довжиною тіла 46 см (25 перцентилей), обводом голови 32 см (25 перцентилей), обводом грудей 39 см. Вирізних дисморфій не реєструвалося.

З 12-ї доби життя у зв'язку з гіперглікемією (6,3–17,6 ммоль/л) дитині призначена замісна терапія інсуліном ультракороткої дії Хумалог в дозі 0,1–0,5 Од. Дитина знаходилася на природному вигодовуванні до трьох тижнів життя. Не вакцинована. У віці 29 днів 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 нальотом. Тремор підборіддя. М'язова дистонія. При аускультатії серця короткий систолічний шум. Живіт м'який, край печінки + 2 см нижче реберної дуги. Маса тіла 3080 г.

Клінічні аналізи крові та сечі, функціональні проби печінки, амілаза та ліпаза крові, ліпідний статус, креатині 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 нг/мл); інсулін крові 0,5 мкМО/мл (норма 2,6–24,9 нг/мл). Кетоацидоз не зареєстрований. 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 – 1,30 ОД/кг за 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 за добу).

Імунологічне дослідження крові: СД3 36 % (норма 40–56 %); СД3_{абс} 1,38 г/л (норма 2,48–5,9 г/л); СД4 12 % (норма 35–43 %); СД4_{абс} 0,46 г/л (норма 0,40–1,10 г/л); СД8 21 % (норма 22–26 %); СД8_{абс} 0,80 г/л (норма 0,3–0,7 г/л); СД16 8 % (норма 12–23 %); СД22 15 % (норма 11–27 %); СД22_{абс} 0,57 г/л (норма 0,68–2,8 г/л); Е Рок 16 % (норма 32–41 %); Е Рок_{абс} 0,61 (норма 0,32–4,40 %); IgA 0,50 г/л (норма 0,36–0,45 г/л); IgM 0,68 (норма 0,25–1,20); IgG 7,5 (норма 3,50–11,80); IgE 5,0 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл); ЦІК 3,5 % (норма 40–95 %); комплемент (СН50) 44 ОД (норма 40–80 ОД); НСТ спонтанний 17 % (норма 7–15 %); НСТ індукований 52 % (норма 40–80 %); регіон. індекс Тх/Тс 0,57 (норма 1,1–2,2); лімфоцитотоксичність 3 % (норма 0–10 %). Антитіла до білка коро-в'ячого молока менше 0,35 ОД/л (норма).

Бактеріологічне дослідження слизової оболонки порожнини рота: гриби *Candida* 10⁶, *E. coli* з гемолітичними властивостями 5·10⁶.

Результати обстеження на інфекційну патологію (таблиця) показали, що і мати, і дитина мали підвищений рівень специфічних імуноглобулінів класу G до герпес-вірусів, який у дитини супроводжувався змінами

імунного статусу у вигляді зниження рівнів СД3, СД4 та відношення Тх/Тс.

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

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

Проведено лікування, що включало споживання адаптованої молочної суміші «Нутрілон» з розрахунком за віковою потребою, замісну інсулінотерапію препаратом Хумалог та симптоматичні заходи. Під час виписування стан дитини стабільний, маса тіла 3200 г, коливання рівня глікемії 12,5–6,0 ммоль/л.

Враховуючи дебют захворювання в неонатальному періоді, для уточнення діагнозу родину направили в м. Київ для проведення молекулярно-генетичного тестування дитини та її батьків. Встановлено гетерозиготну мутацію гена R 201H месенджера RCN11 – Kіg 6.2 у матері та дитини. Після цього була призначена терапія препаратами сульфоніл-сечовини, 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 ЦД з перших днів життя, ранній дебют захворювання у матері.

Отже, презентація неонатального перманентного ЦД суттєво відрізнялась від презентації ЦД 1-го типу за наступними ознаками: дебют в ранньому неонатальному періоді, відсутність анамнестичного наван-

Результати обстеження матері та дитини на інфекційні агенти

Інфекційний агент	Дитина	Мати
<i>Chlamydia trachomatis</i>	IgA(н), IgM(н)	IgA(н), IgM(н)
<i>Toxoplasma gondii</i>	IgM(н), IgG(п) (185 МО/мл, норма до 30 МО/мл)	IgM(н), IgG(п) (189 МО/мл норма до 30 МО/мл)
<i>Cytomegalovirus</i>	IgM(н), IgG(п) 79 DU (норма до 10 DU)	IgM(н), IgG(п) 75 DU (норма до 10 DU)
<i>Herpes simplex virus</i>	IgM(н), IgG(п) 78 DU (норма до 10 DU)	IgM(н), IgG(п) 88 DU (норма до 10 DU)
<i>Rubella virus</i>	IgM(н), IgG(п) 110 МО/мл (норма до 10 МО/мл)	IgM(н), IgG(п) 120 МО/мл (норма до 10 МО/мл)

Примітка. (н) – негативний, (п) – позитивний.

таження підшлункової залози антигенами коров'ячого молока та порушення її зовнішньосекреторної функції. У той же час доцільно вказати на одну загальну рису – герпесвірусне мікст-інфікування, що є доведеним патогенетичним чинником ураження інсулінової секреції.

Висновки

1. Показано, що дебют цукрового діабету в перші 6 місяців життя потребує проведення молекулярно-генетичного тестування дитини для встановлення конкретного типу мутації з метою призначення коректного лікування.

Список літератури

1. Статистика цукрового діабету у дітей України в таблицях і графіках / під ред. Н.Б. Зелінської. – К. : РВХ «ФЕРЗЬ», 2013. – 16 с.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 // *Pediatric Diabetes*. – 2006. – № 7. – P. 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 Muhlen Dahl K.E.* Longterm course of neonatal diabetes / K.E. von Muhlen Dahl, 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 M.* Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms / M. Polak, H. Cave // *Orphanet J. Rare Diseases*. – 2007. 2:12. doi:10.1186/1750-1172-2-12.
8. Кураева Т.Л. Неиммунные формы сахарного диабета у детей / Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман // *International J. Endocrinology*. – 2010. – № 7 (31). – С. 101–106.
9. Неонатальный сахарный диабет / А.В. Солнцева, А.В. Сукало, А.К. Ткаченко [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 3. – С. 32–36.
10. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / А.С. Сенаторова, Ю.И. Караченцев, Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Е.А. Рига, Н.И. Макеева, Т.В. Чайченко. – Харьков: ХНМУ, 2009. – 226 с.
11. *Paskova M.* Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers / M. Paskova, J. Stanic // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1276–1282.
12. Роль харчування та герпесвірусного інфікування в презентації цукрового діабету 1 типу у ранньому дитинстві / Г.С. Сенаторова, О.П. Помазуновская, Т.В. Чайченко [ті ін.] // *Матеріали наук.-практ. конф. «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»: Тези доп.* – Харків, 12 вересня 2013 р. – Харків, 2013. – С. 101–102.

А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.В. Шульга, Е.П. Помазуновская, Т.В. Лутай, Г.Р. Муратов **ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Приведены литературные данные о факторах и патогенезе сахарного диабета у детей раннего возраста. Изложены результаты обследования 28 детей с дебютом сахарного диабета в раннем возрасте. Показано, что большинство таких детей вскармливались низкоадаптированными молочными смесями перед возникновением признаков заболевания, имели достоверно более высокие уровень антител к коровьему молоку и индекс инфицированности герпес-вирусами. В качестве иллюстрации представлена выписка из истории болезни ребёнка с редкой патологией – перманентным неонатальным сахарным диабетом.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, ранний возраст, инфекционные агенты.

G.S. Senatorova, T.V. Chaychenko, N.V. Shulga, O.P. Pomazunovska, T.V. Lutay, G.R. Muratov
PECULIARITIES OF THE DIABETES MELLITUS PRESENTATION IN INFANTS

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, infection agents.*

Поступила 03.02.14