

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького», кафедра педиатрии №3
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Сахарный диабет новорожденных: от диагностики к персонализированному лечению



*Дубовая А.В., д.м.н., проф.,
заведующая кафедрой педиатрии №3*



*Тонких Н.А., доцент
кафедры педиатрии №3,
ст.н.сотрудник ИНВХ
им. В.К. Гусака*

Республиканская научно-практическая интернет-конференция «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОРАЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ»

г. Донецк, 26 января 2022 г.

Актуальность проблемы

- Первое описание сахарного диабета (СД) у детей первого года жизни – 1789 год
- Неонатальный сахарный диабет (НСД) – диагностируется в первые 4-6 недель жизни, остальные случаи считаются СД 1 типа
- В течение последних 15 лет – значительный прорыв в изучении этиопатогенеза НСД



1:90000 – 1:160 000 новорожденных

1:21 000 в странах с высоким процентом
близкородственных браков

Частота НСД в РФ не определена

Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, Denson AM, Sanyoura M, NaylorRN, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* [2017 Окт;40(10):e147-e148. doi: 10.2337/dc17-1145. Epub 2017 Авг 4.

Почему 6 мес.?

- **0-6 месяцев** – подавляющее большинство случаев - моногенные формы
- Низкая вероятность СД1 типа

- **6-12 месяцев** – подавляющее большинство случаев – СД1 тип
- Моногенные формы не более 15%

1020 пациентов, НСД (0-6 мес) – 80% доказана генетическая причина заболевания

Основные клинические проявления НСД

- **Отсутствие прибавки или прогрессирующая потеря веса;**
- «Пеленочный» дерматит, кандидоз;
- Появление «крахмальных» пятен на пеленках, липкая моча;
- **Глюкозурия при диспансеризации;**
- **Вялость, отказ от еды, рвота, одышка** – **признаки диабетического кетоацидоза**, часто ошибочно диагностируются как пневмония или обструктивный бронхит

Основные формы НСД

1. Транзиторный НСД (50-60% случаев)

ремиссия в течение первых 12-18 месяцев от начала заболевания

в большинстве случаев – рецидив

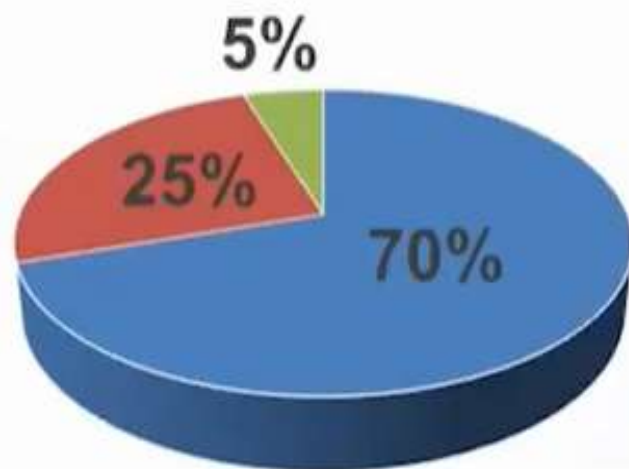
2. Перманентный НСД (40-50% случаев)

постоянная потребность в сахароснижающей терапии

2.1. Изолированное нарушение углеводного обмена

2.2. Синдромальные формы заболевания

Основные причины транзиторного неонатального СД (ТНСД)

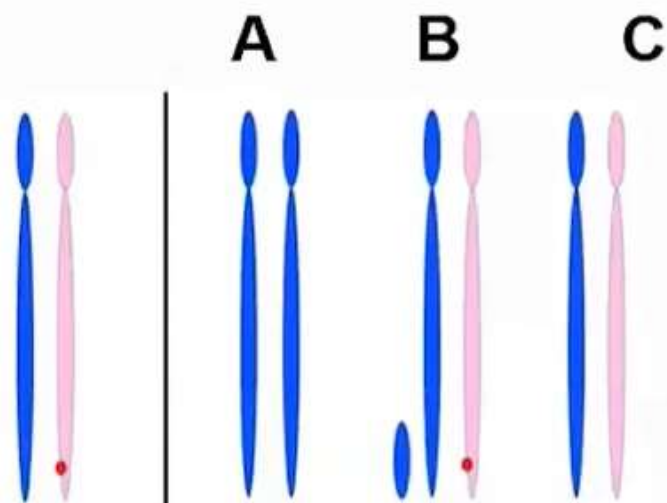


- 6q24 ассоциированный ТНСД
- *KCNJ11, ABCC8*
- Иные

6q24-ассоциированный ТНСД

>70% случаев аномалии района импринтинга хромосомы 6.24q

- А.** Унипаритетальная дисомия отцовской хромосомы (41%)
- В.** Дубликация локуса 6q24 на отцовском аллеле (29-30%)
- С.** Нарушение метелирования контрольного участка импринтинга на материнском аллеле (30%)



- А** – спорадические случаи (риск для сиблингов и потомства мал)
- В** для мальчиков – риск для потомства 50%, для девочек – дети не болеют, через поколение – возможен риск
- С** – спорадически, при мутациях гена *ZFP57* (AP) – 25% для сиблингов

Основные клинические проявления 6q24 ТНСД:

- Выраженная задержка внутриутробного развития (1700-1900 г);
- СД в первые часы/дни/недели жизни;
- Очень высокий уровень гликемии в дебюте (до 36-59 ммоль/л);
- Отсутствие кетоацидоза;



Основные клинические проявления 6q24 ТНСД (продолжение):

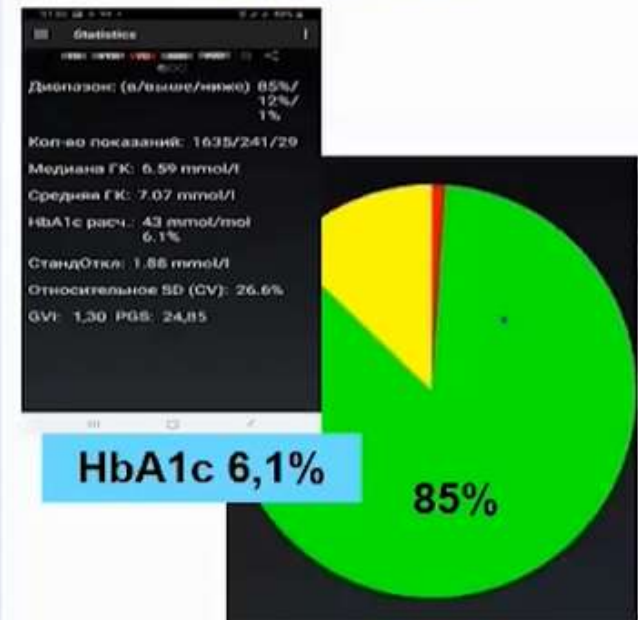
- Возможны: макроглоссия, дефекты передней брюшной стенки, неврологические нарушения, ВПС;
- Ремиссия в течение первых 18 мес. жизни (в среднем в 3-4 мес.);
- Рецидив в подростковом возрасте, но возможно и раньше;
- Инсулинотерапия + производные сульфонилмочевины



Клинический случай 1

- Физиологическая беременность, срочные роды
- Вес 2020 гр., длина тела 46 см
- Апгар 6-7 баллов
- С 3 суток гипергликемия до 56 ммоль/л
- Дз: **Неонатальный сахарный диабет**
- Инсулиноterapia: Актрапид, Протафан 2,0-2,5 ед/кг/сутки
- **С 9 месяцев – ремиссия СД**
- С 2,5 лет – рецидив на фоне Обструктивного бронхита
- **С 3 лет – инсулиноterapia**
- 7 лет - генетическая верификация диагноза
- **7,5 лет – комбинированная терапия** Левемир + Глибенкламид

**Диаграмма гликемии пациента
7 лет с рецидивом ТНСД
на фоне терапии
глибенкламидом и
инсулином продленного
действия**



Тихонович Ю.В., г. Москва, 2021, разбор клинического случая на образовательном портале педиатров

Основные причины ТНСД



2. Функциональные нарушения β -клеток (25-30%)

активирующие мутации *KCNJ11*, *ABCC8*

Клиника:

Позже манифестация (2-3 мес.), позже ремиссия

Менее выражена задержка в/утробного развития

Не характерны экстрапанкреатические проявления

Чувствительность к СМ

3. Другие причины (1-5%)

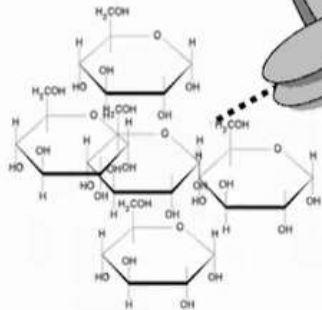
AP мутации в гене *INS*, *HNF1B*

С 2004 г. препараты сульфонилмочевины используются в лечении НСД

**KCNJ11,
ABCC8**
активирующие
мутации
(около 60%)

**KATP
(Kir6.2/SUR1)**

CM



деполяризация

Ca²⁺ channel

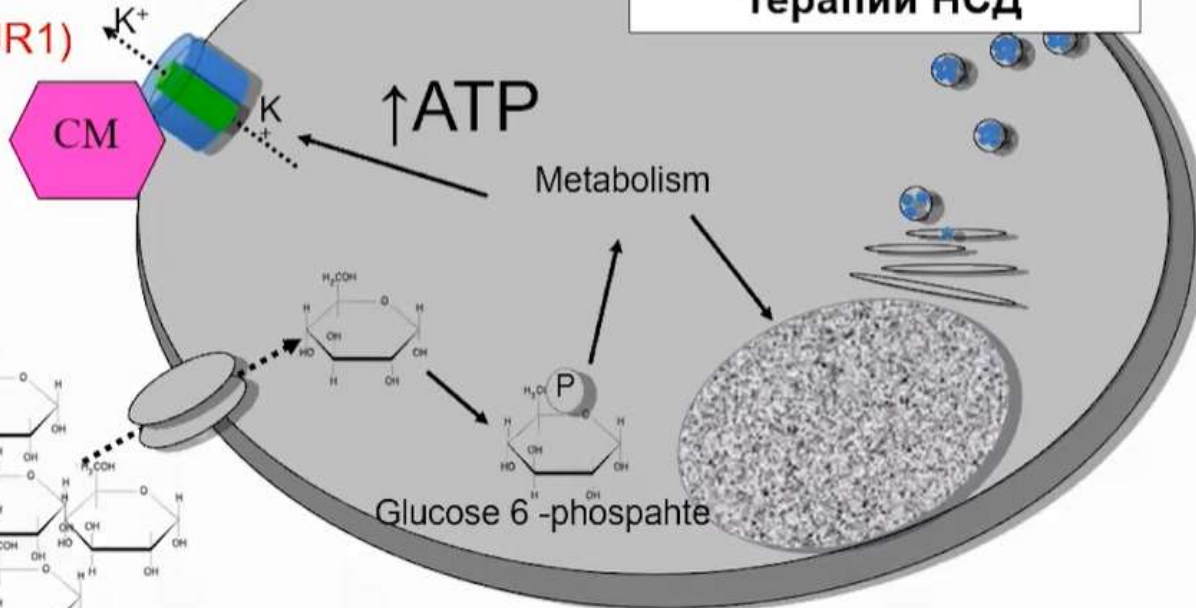
секреция
инсулина

С 2004 г - СМ для
терапии НСД

↑ATP

Metabolism

Glucose 6 -phospahte



Клинический случай 2

Жалобы: глюкозурия при плановом обследовании

История жизни:

- Неродственный брак
- Нормальная беременность и роды
- Вес при рождении - 3200 грамм Рост - 51 см
- Наследственность по СД не отягощена

История заболевания

- В 1,5 мес – глюкозурия
- Дерматит в области ягодиц и паховых складок
- Гликемия 18,8 ммоль/л, HbA1c 8,2%
- Неонатальный СД
- Инсулинотерапия 1,5 ед/кг

Клинический случай 2

В 3 месяца молекулярно-генетическое
исследование:

В 5 экзоне гена *ABCC8* de novo гетерозиготная мутация
с.635>G р.D212G



Перевод на производные сульфонилмочевины
(глибенкламид)

По 1 таблетке (1,75 мг) 3 раза в день (0,84 мг/кг/сутки)



С 6 мес – ремиссия СД
В 1 год HbA1c 5,6%

Клинический случай 3

Пациентка 14 лет поступила в ОРИТ

Жалобы:

Жажда, полиурия, потеря веса (4 кг) – 2-3 месяца

боль в животе, тошнота – 2-3 дня

В день поступления – выраженная вялость, рвота, темп 37,5

История жизни:

- ✓ Неродственный брак
- ✓ Нормальная беременность и роды
- ✓ Вес при рождении - 2800 грамм Рост - 51 см
- ✓ Наследственность по СД не отягощена

Клинический случай 3

Поступление в ОРИТ

Осмотр	
Шкала Глазго	13 (оглушение)
ЧД ↑	35/min
ЧСС ↑	130/min
АД ↓	105/66 мм рт ст

Лабораторно	
рН	6.89
Глюкоза	28.2 mmol/l
Кетоны крови	5.8 mmol/l (<0,8)
BE	-26.2 mmol/l (-/+ 2)
K	4.0 mmol/l
Na	138 mmol/l
осмолярность	292 mOsm/kg
УЗИ ОБП	б/о

СД1 тип?



НО....

Тихонович Ю.В., г. Москва, 2021, разбор клинического случая на образовательном портале педиатров

Анамнез заболевания:

СД с 3 мес. жизни:

- в ОАМ – глюкозурия, гликемия 28 ммоль/л, инсулинотерапия 0,9 ед/кг/сутки
- с 12 мес. – гипогликемии, снижение дозы инсулина
- с 15 мес. – отмена инсулинотерапии
- с 5 лет HbA1c – не контролировали, появление жажды, полиурии, потери веса не связали с рецидивом СД

Обследование в отделении эндокринологии:

- HbA1c 17,5% (средний уровень гликемии 17-20 ммоль/л)
- С-пептид 0,3 нг/мл (1,1-4,4)
- Двусторонняя катаракта
- Инсулинотерапия 1,1-1,3 ед/кг/сутки



Панель генов «Моногенные формы СД» (NGS)

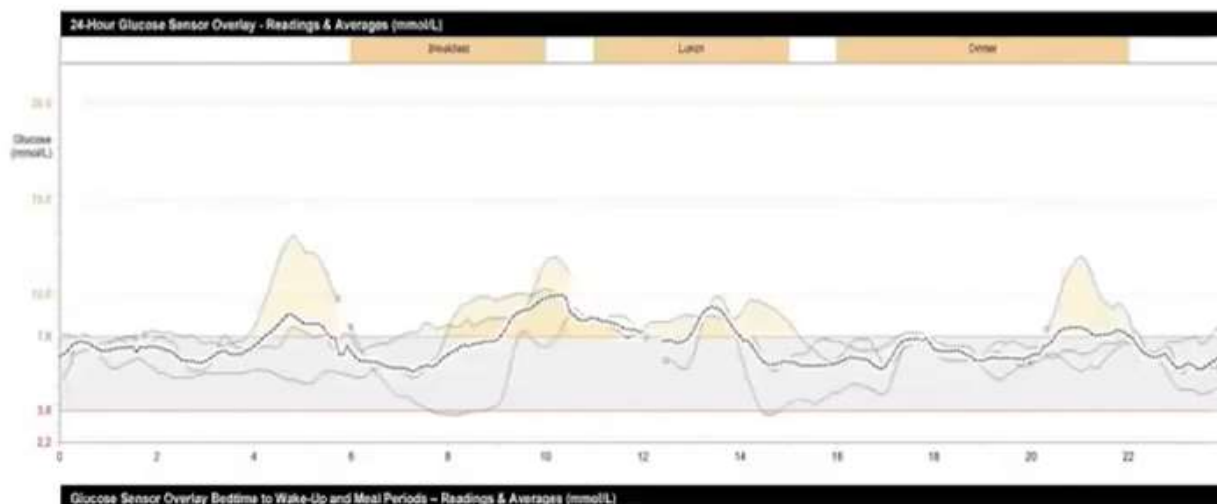
De novo гетерозиготная мутация с.149G>A p.R50Q в
KCNJ11

Через 2 мес. – повторная госпитализация для перевода на глибенкламид

Инсулинотерапия 1,3 ед/кг/сутки



Глибенкламид - 0.45 мг/кг/сутки



Тихонович Ю.В., г. Москва, 2021, разбор клинического случая на образовательном портале педиатров

Таким образом,

- Неонатальный сахарный диабет – особая форма диабета неиммунного типа
- НСД ≠ СД 1 типа !
- Проведение молекулярно-генетического обследования необходимо всем пациентам с НСД для определения оптимальной тактики наблюдения, назначения патогенетической терапии!
- Большинство пациентов с мутациями в генах АТФ-зависимых К-каналов могут быть успешно компенсированы на фоне лечения пероральными производными сульфонилмочевины!

ИСТОЧНИКИ:

- Вебинар из цикла «Школа клинического мышления педиатра» под руководством проф. Захаровой И.Н., зав. детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы к.м.н. Тихонович Ю.В., г. Москва, 2021 г.
- Неонатальный сахарный диабет (НСД): молекулярно-генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм / Ю. В. Тихонович, И. Г. Рыбкина, Е. Е. Петрайкина [и др.] // Трудный диагноз в педиатрии : К 115-летию Морозовской больницы. Том 1. – Москва : Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы", 2020. – С. 412-415. – EDN IHVFOI.
- Тихонович, Ю. В. Персонализированный подход к терапии неонатального сахарного диабета в зависимости от генетического дефекта / Ю. В. Тихонович, Н. А. Зубкова, А. Н. Тюльпаков // World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 36-39. – DOI 10.14341/WJPM9304. – EDN VWAQHJ.
- Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, Denson AM, Sanyoura M, NaylorRN, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care [2017 Окт;40(10):e147-e148. doi: 10.2337/dc17-1145. Epub 2017 Авг 4.
- Poon SW, Chung BH, Tsang MH, Tung JY. Successful transition from insulin to sulphonylurea in a child with neonatal diabetes mellitus diagnosed beyond six months of age due to C42R mutation in the KCNJ11 gene. Clin Pediatr Endocrinol. 2022;31(3):168-171. doi: 10.1297/cpe.2022-0013. Epub 2022 May 17. PMID: 35928374; PMCID: PMC9297163.
- [Molecular Genetics, Clinical Characteristics, and Treatment Outcomes of KATP-Channel Neonatal Diabetes Mellitus in Vietnam National Children's Hospital.](#) Ngoc CTB, Dien TM, De Franco E, Ellard S, Houghton JAL, Lan NN, Thao BP, Khanh NN, Flanagan SE, Craig ME, Dung VC. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 9;12:727083. doi: 10.3389/fendo.2021.727083. eCollection 2021. PMID: 34566892
- [Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation-Case reports and review of the literature.](#) He B, Li X, Zhou Z. J Diabetes. 2021 Jan;13(1):19-32. doi: 10.1111/1753-0407.13114. Epub 2020 Oct 27. PMID: 32935446 Review.
- Ashurova, N. G. Obstetric and neonatal complications of diabetes in pregnant women / N. G. Ashurova, M. M. Jumaeva // New Day in Medicine. – 2019. – No 3(27). – P. 63-67. – EDN XJMMBC.