

Результаты исследования: С-пептид – 1,72 нг/мл (норма ,5-3,2)? АТ-GAD – 0, 25 МЕ/мл (норма 0- 1,0)/Т.к. показатели в пределах нормы, клиника развивалась постепенно. Поставлен диагноз: Сахарный диабет 2 типа.

Выводы:

Основным критерием диагностики LADA-диабета является определение иммунологического маркера аутоиммунного воспаления – АТ-GAD. Определение иных маркеров, в частности АТ-ICA, может служить для прогноза, но не для диагностики заболевания. Выявление пациентов с LADA среди больных сахарным диабетом необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности.

Назначение малых доз инсулина больным LADA позволяет предохранить β -клетки от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвратить процессы деструкции клеток.

Таким образом, можно сказать, что определение АТ к глутаматдекарбоксилазе имеет достаточно высокую диагностическую ценность. Позволяет в наиболее короткие сроки назначить правильную терапию и отсрочить появление осложнений сахарного диабета, а значит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Журнал «Поликлиника» № 3 , 2009 г.
2. Национальное руководство «Эндокринология», 2012 г., стр 357-360.
3. Albert LJ, Inman RD (December 1999). «Molecular mimicry and autoimmunity». стр 341
4. Stenstrom G. et al. Diabetes 2005
5. Сайт: mdtube.ru
6. Сайт: diabetology.ru

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.

Перевышина И.Г., Северина Т.И.

*ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г.Екатеринбург.*

Моногенные формы СД - формы СД, в патогенезе которых четко установлена причина заболевания, обусловленная наличием патологического гена, чаще единственного. Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-1,2,3,4,5,6; мутация митохондриальной ДНК; другие) относят к специфическим формам СД, согласно классификации ВОЗ 1999г, с дополнениями.

MODY-СД взрослого типа у молодых лиц. Выделяют MODY-1,2,3,4,5,6. В патогенезе MODY ведущая роль принадлежит первичному нарушению секреции инсулина. Распространенность MODY составляет 2-5% от всех случаев сахарного диабета.

MODY- диабет должен быть заподозрен: – при СД 1 типа, если наблюдается отсутствие кетоацидоза при манифестации (наличие кетоза не исключает MODY); компенсация ($HbA_{1c} \leq 8\%$) на фоне малой потребности в инсулине; длительная (≥ 1 года) ремиссия без периодов декомпенсации; признаки секреции эндогенного инсулина после медового месяца (через 3 года уровень С-пептида $> 0,6$ нг/мл при гликемии > 8 ммоль/л); отсутствие АТ к островкам, отсутствие ассоциации с HLA; наличие прямых родственников с СД, ГД, НТГ, пограничной гипергликемией натощак. – при СД 2 типа, если дети, подростки и молодые взрослые (до 25 лет) и члены семьи, больные СД, имеют нормальный вес; нет черного акантоза; нет признаков инсулинорезистентности (С-пептид в норме), наличие прямых родственников с СД, ГД, НТГ, пограничной гипергликемией натощак. – если пограничная гипергликемия натощак (в крови 5,5-6,1 ммоль/л, в плазме 6,1-6,9 ммоль/л) либо НТГ, сохраняется в течение 2 лет и более; или имеется умеренная гипергликемия натощак (в плазме 7-8,5 ммоль/л), без клиники СД у детей и молодых взрослых, а также имеются прямые родственники с СД, ГД, НТГ, пограничной гипергликемией натощак.

Для MODY-1 (мутация гена, кодирующего ядерный фактор гепатоцитов 4a: *HNF-4a*) и MODY-3 (мутация гена, кодирующего ядерный фактор гепатоцитов 1a: *HNF-1a*) характерна умеренная гипергликемия натощак. Постпрандиальная гипергликемия выше, чем при MODY-2. Течение прогрессирующее: от нарушенной толерантности к глюкозе до явной формы СД (стимулированная секреция инсулина за год снижается на 1-4%). Специфические диабетические осложнения встречаются реже, чем при СД 1 типа. Пациенты особенно чувствительны к препаратам сульфонилмочевины. В 25-35% случаев пациентам в конечном счете потребуется лечение инсулином, поскольку недостаточность секреции инсулина прогрессирует.

Для MODY-2 (мутация гена глюкокиназы: GCK) характерна умеренная гипергликемия натощак (5,5-8,0 ммоль/л), НТГ. Информативность ГТТ недостаточная, необходим динамический контроль гликемии у ребенка и родителей. Уровень HbA_{1c} – в норме или слегка повышен. Течение заболевания непрогрессирующее. Нередко манифестация у женщин в период беременности (ГСД). Очень низкий риск развития диабетических осложнений.

Лечение: физическими нагрузками и диетой.

MODY-4 (мутация гена, кодирующего инсулиновый промоторный фактор 1: *IPF-1*) наименее изученная форма, вследствие ее редкости. При гомозиготных мутациях *IPF-1* наблюдается врожденная форма диабета с агенези-

ей поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции. Возможно развитие микроваскулярных и макроваскулярных сосудистых осложнений. Лечение: препаратами сульфонилмочевины или инсулином.

При MODY-5 (мутация гена, кодирующего ядерный фактор гепатоцитов HNF-1 α : HNF-1 β) заболевание почек (поликистоз) нередко предшествует развитию диабета. Так же выявляют аномалии строения матки и половых органов, подагру, пилорестеноз. Пациенты не чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Лечение: инсулином.

MODY-6 (мутация гена, кодирующего фактор нейрогенной дифференциации 1: *NEURO D1* или *BETA 2*). *NEURO D1* способствует транскрипции гена инсулина (INS), некоторых генов, участвующих в формировании β -клеток поджелудочной железы и части нервной системы. Редкая форма. Лечение: инсулином.

Лечение MODY: у части больных нарушение углеводного обмена удается компенсировать соблюдением диеты и/или назначением сахароснижающих таблетированных препаратов (обычно производных сульфанилмочевины). Имеются сообщения об эффективности бигуанидов и ингибиторов α -глюкозидаз. У части пациентов появляется потребность в инсулине.

Митохондриальные заболевания – группа заболеваний, вызываемых дефектами структуры и функции митохондрий, вследствие мутации митохондриальной или ядерной ДНК. В основе патогенеза митохондриального СД: нарушение секреции инсулина.

Признаки митохондриальной патологии: семейный характер заболевания (наследование по материнской линии) или заболевание носит спорадический характер; отставание в физическом развитии; поражение центральной и периферической нервной системы; миопатический синдром; кардиомиопатии, нарушение сердечного ритма и проводимости; лактатацидоз; нарушение углеводного и белкового обмена. Окончательное подтверждение диагноза осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования: выявление в клетках мутации митохондриальной ДНК. При невозможности идентификации первичного молекулярного дефекта подтверждением митохондриальной природы болезни может считаться выявление рваных красных мышечных волокон при биопсии мышц, либо дефицита цитохромоксидазы при гистохимическом исследовании.

Синдромы, вызванные митохондриальной недостаточностью:

Синдром MELAS. Наследование по материнской линии. В основе синдрома: точковая мутация митохондриальной ДНК. Клинические симптомы: митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом и инсультоподобными состояниями, характерны частые приступы мегренеподобной головной боли, рвота, судороги, деменция, миопатический синдром, гемипарезы,

гемианопсия, пигментная ретинопатия, наружная офтальмоплегия(10%), нейросенсорная тугоухость, эндокринопатии (сахарный диабет, низкорослость, гипопаратиреоз), кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма: предсердный ритм, суправентрикулярная экстрасистолия, почечная патология, повышенное содержание белка в спинно-мозговой жидкости.

Синдром Кернса-Сейра. Большинство случаев заболевания носят спорадический характер. Лица мужского и женского пола болеют приблизительно с одинаковой частотой. В основе синдрома: мутация митохондриальной ДНК, в подавляющем большинстве случаев встречается крупная делеция. Клинические симптомы: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, птоз, пигментная ретинопатия, мозжечковая атаксия, гиперкинетический синдром, нарушение сердечной проводимости вплоть до атриоventрикулярной блокады, кардиомиопатия, нейросенсорная тугоухость, миопатический синдром, деменция, эпизодические коматозные состояния, транзиторные желудочно-кишечные расстройства, почечная недостаточность, костно-суставные деформации; эндокринопатии (сахарный диабет, низкорослость, гипогонадизм, гипопаратиреоз), лактатацидоз, повышенное содержание белка в спинно-мозговой жидкости (> 1г/л).

Синдром MERRF. Наследование по материнской линии. В основе синдрома лежит точковая мутация митохондриальной ДНК. Клинические симптомы: миоклонус-эпилепсия и наличие измененных мышечных волокон в виде феномена рваных красных волокон (феномен RRF), атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость, кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и проводимости, лактатацидоз, повышенное содержание белка в спинно-мозговой жидкости.

Неонатальный СД – неконтролируемая гипергликемия, развившаяся в течение первых 6 месяцев жизни.

Распространенность НСД от 1:300 000 до 1:500 000 новорожденных. В основе патогенеза НСД: нарушение секреции инсулина.

Для детей до 6 мес характерна высокая частота протективных аллелей HLA, низкая частота диабетогенных аллелей HLA, отсутствие аутоиммунных маркеров. То есть у детей до 6 мес. аутоиммунный СД не развивается.

Клиническая классификация НСД:

- НСД может быть компонентом ряда генетических синдромов (IPЕХ-синдром, синдром Уолкотт-Роллисона, НСД в сочетании с аплазией или гипоплазией поджелудочной железы).

- Транзиторный: потребность в инсулине исчезает через несколько месяцев от манифестации с обязательным последующим возвратом к инсулинотерапии. Характерна внутриутробная задержка роста.

- Перманентный: прерыва в потребности в инсулинотерапии не наблюдается. Не всегда имеется внутриутробная задержка роста. Данная

классификация не имеет клинического значения, т.к. невозможно предсказать какая форма заболевания будет у пациента, в связи с отсутствием клинических особенностей у данных форм.

Клинические особенности НСД:

гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются после рождения. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70-100 ммоль/л. Коматозные состояния для новорожденных не характерны. На фоне терапии инсулином состояние ребенка быстро улучшается, купируется обезвоживание, снижается гликемия. Единственным методом лечения НСД до недавнего времени являлась терапия инсулином. В настоящее время, при выявлении мутации в гене KCNJ11 и ABCC8, до 90 % пациентов могут быть успешно переведены с инсулина на препараты сульфаниламочевина, независимо от длительности СД.

Тактика молекулярно-генетического исследования определяется клиническими данными.

Показатели	Предполагаемый ген
Пациент, у которого один из родителей болен СД	KCNJ, ABCC8, INS
Пациент, у которого оба родителя больны СД	GCK, PDX1
Больной СД с неврологич. нарушениями	KCNJ11
Пациент с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы:	
+ энтеропатией, дерматитом	FOXP3
+ неврологическими нарушениями	PTF1A
+ врожденным гипотиреозом	GLIS3
+ гипоплазией мозжечка, нейросенсорной тугоухостью	NEUROD1
+ синдромом мальабсорбции	NEUROG3
- без внепанкреатических проявлений	PDX1, INS

Нами проанализировано 6 случаев моногенного СД, в 4 случаях подтвержденные молекулярно-генетическим исследованием.

Клинический случай №1:

Пациентка 1999года рождения. Диагноз: СД, MODY 2 тип.Осл: Ангиопатия сетчатки. Диабетическая дистальная сенсомоторная нейропатия нижних конечностей. Сопутствующие заболевания: РЦН. Логоневроз. Дизартрия. Бронхиальная астма, легкое персистирующее течение. Постинтубационный стеноз верхней трети трахеи, компенсированный. Миопия 2ст. обоих глаз.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Беременность протекала на фоне: анемии 2степени, о.гестоза I-II степени, хронической инфекции (хламидиоз, уреоплазмоз). Вес при рождении- 3кг500г, рост -51 см. В периоде новорожден-

ности: интубация трахеи, непрямой массаж сердца. Находилась в РАО с диагнозом: аспирационная пневмония, перинатальная энцефалопатия, о. период. Врожденный стридор. Наследственность: у мамы ребенка – нарушение толерантности к глюкозе, непостоянно принимает глюкофаж. Развитие ребенка с небольшой задержкой: стала сидеть – с 2,5 мес., стоять – с 10 мес., ходить – с 11 мес., 1-ые зубы – в 8 мес., в дальнейшем – физическое развитие по возрасту.

С рождения – частые простудные заболевания. В 4 года выставлен диагноз: атопическая БА, легкое персистирующее течение. Получала тайлед, при одышке – сальбутамол, беродуал. В 4 года – ИМВП.

В 6л7мес впервые выявлена гипергликемия натощак 16,6 ммоль/л (на фоне ОРВИ), без клинических проявлений СД. Обследована в эндокринологическом отделении: гликемия натощак 5,5 ммоль/л; через 2 часа после еды: 6,8-6,5 ммоль/л; HbA1C 6,5%; оГТТ 5,7-8,8 ммоль/л; С-пептид: 0,54 нг/мл; ИРИ: 3,96 мМЕ/л; АТ к GAD: 0,75 МЕ/мл. Наблюдалась у эндокринолога с диагнозом: Нарушение толерантности к глюкозе, в связи с отсутствием типичной клиники СД. В 7л10мес стала беспокоить жажда, обследована: гликемия натощак 7,5-6,5 ммоль/л; через 2 часа после еды: 9,7-11,9 ммоль/л; HbA1C 6,5%; оГТТ 6,3-7,9 ммоль/л; С-пептид: 0,86 нг/мл; ИРИ: 8,7 мМЕ/л; АТ к GAD: 0,24 МЕ/мл.

Выписана с диагнозом: Нарушение толерантности к глюкозе. Не исключается MODY диабет. Назначен глюкофаж 500 мг на ночь. На фоне лечения глюкофажем: гликемия натощак 6,3-6,5-7,3 ммоль/л; через 2 часа после еды: 6,9-10,0 ммоль/л; HbA1C 5,9-7,1%; С-пептид: 0,7-0,46 нг/мл; ИРИ: 10,83-3,61 мМЕ/л.

В 10 лет получен результат молекулярно-генетического обследования ДНК, выявлена мутация в гене GCK(S441W), подтверждающая диагноз СД MODY 2 тип. В 11 лет выявлена дистальная полинейропатия нижних конечностей, назначен метформин 500 мг х 3 раза в день, манинил 1,75 мг в сутки.

В 12 лет гликемия натощак 6,0 ммоль/л; через 2 часа после еды: 8,0 ммоль/л; HbA1C 6,1%; С-пептид: 0,75 нг/мл; ИРИ: 6,17 мМЕ/л; АТ к GAD: 0,2 МЕ/мл. Проведена коррекция сахароснижающей терапии: глюкофаж 500 мг утром, 500 мг на ночь, манинил 3,5 мг (1/2т) в сутки. На фоне лечения: гликемия натощак 7,0 ммоль/л; через 2 часа после еды: 6,0 ммоль/л; HbA1C 6,88%; С-пептид: 0,93 нг/мл; ИРИ: 6,0 мМЕ/л; МАУ 1,0 мг/дл (норма до 2 мг/дл); СКФ 133 мл/мин; УЗИ ОБП+почек: реактивные изменения печени, диффузные изменения паренхимы почек. ЭМГ: сенсомоторная полиневропатия н/конечностей. Окулист: Миопия 2 ст. обоих глаз. Ангиопатия сетчатки.

В 13 л: гликемия натощак: 7,0 ммоль/л; через 2 часа после еды: 6,8 ммоль/л; HbA1C 6,7% Лечение: диета №9, глюкофаж 500 мг на ночь, манинил 3,5 мг в сутки. Вывод: Гипергликемия у пациентки была выявлена случайно. Первые выявленные результаты обследования: уровень гликемии натощак: от 5,5-5,7 ммоль/л, 16,6 на фоне ОРВИ, уровень гликемии после еды: до 6,8 ммоль/л; С-пептид (0,54 нг/мл), ИРИ (3,96 мМЕ/л) – в пределах нормальных значений.

Диагноз подтвержден молекулярно – генетическим исследованием. До назначения медикаментозного лечения не наблюдалось снижение уровня гликемии натощак и после еды, HbA1c не увеличился (6,5%-6,5%), C-пептид в пределах нормы(0,86нг/мл), ИРИ в пределах нормы(8,7мМЕ/л). После назначения ПССП (глюкофаж): уровень гликемии натощак снизился до 7,3ммоль/л, уровень гликемии после еды снизился до 10,0 ммоль/л, HbA1c снизился до 5,9%, затем увеличился до 7,1%, уровень C-пептида снизился с 0,7 до 0,46нг/мл (норма: 0,5-3,2 нг/мл), ИРИ в пределах нормы(10,83-3,61мМЕ/л). После назначения ПССП (глюкофаж+ манинил): уровень гликемии натощак снизился до 7,0ммоль/л, после еды снизился до 6,8 ммоль/л, уровень HbA1c снизился до 6,7%, уровень C-пептида в пределах нормы(0,75-0,93нг/мл), ИРИ в пределах нормы(6,17-6,0мМЕ/л).

Клинический случай №2:

Пациент 1999 года рождения. Диагноз: Сахарный диабет, MODY 2 тип. Сопутствующие заболевания: Хронический гастродуоденит. Бронхиальная астма, тяжелое течение. Ребенок от 1 беременности, роды в срок, без осложнений. Вес при рождении- 3кг380г, рост- 52 см. Наследственность: у бабушки по линии матери – СД 2 типа, у мамы ребенка – нарушение толерантности к глюкозе. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ. Физическое развитие по возрасту.

В 6 лет впервые выявлена гипергликемия натощак 6,0ммоль/л, без клинических проявлений. Наблюдался у эндокринолога с диагнозом: Нарушение гликемии натощак. В 10 лет: оГТТ: 6,3-7,4ммоль/л;HbA1c 6,5-5,5%; C-пептид:0,5нг/мл; ИРИ-4,1мМЕ/л.

Диагноз: Нарушение гликемии натощак. Назначен амарил.

В 11 лет проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена мутация R 186 X в гене GSK, подтверждающая диагноз СД, MODY 2тип. Рекомендована диета №8. Данные обследования: уровень гликемии натощак: 6,8-7,7ммоль/л; в течение суток : 6,0-8,0 ммоль/л; оГТТ: 6,4-7,9ммоль/л; HbA1c 6,8%; C-пептид: 0,66(исх)-3,17(стим) нг/мл; ИРИ: 3,38(исх)-15,85(стим)мМЕ/л; МАУ:0,94 мг/дл; СКФ:112 мл/мин. ЭКГ: без патологии. ЭМГ – без патологии. Назначен лантус 18.00: 8ед, хумалог: 8.00: 1-4 ед, 12.00: 2-4 ед, 18.00: 2-4 ед.

В 12 лет жалобы на полиурию по ночам. На фоне инсулинотерапии: уровень гликемии натощак: 6,3-5,2ммоль/л; в течение суток:5,3-7,8 ммоль/л; HbA1c 6,36%; C-пептид: 0,38 нг/мл; МАУ:0,08-0,01 мг/дл; СКФ:112 мл/мин. ЭКГ: миграция водителя ритма. Назначен лантус 18.00: 9ед, хумалог: 5-8 ед в сутки.

В 13 лет проведено обследование: уровень гликемии натощак: 5,4-7,1ммоль/л; при погрешности в диете: до 10,0ммоль/л, в течение суток:6,0-8,6 ммоль/л; HbA1c5,4 %. ЭМГ: без патологии.

Окулист: здоров. Проведена коррекция лечения: лантус в 21.00-10 ед, хумалог- до 10 ед в сутки.

Вывод: Впервые выявленные результаты обследования: уровень гликемии натощак: 6,0 ммоль/л без клинических проявлений. На фоне немедикаментозного лечения уровень гликемии натощак не нормализовался: 6,3 ммоль/л. На фоне приема пациентом амарила, с последующим переходом на диету №8 в течение 6 месяцев, уровень гликемии натощак увеличился до 7,7 ммоль/л, в течение суток уровень гликемии до 8,0 ммоль/л, уровень HbA1c увеличился с 6,5-5,5% до 6,8%, пациент был переведен на инсулин. После назначения инсулинотерапии: наблюдалось снижение уровня HbA1c с 6,8% до 5,4%, снижение уровня С-пептида с 0,66 до 0,38 нг/мл (норма: 0,5-3,2 нг/мл). Данному пациенту продолжена инсулинотерапия.

Клинический случай №3:

Наблюдались 2 пациента (2 брата) из одной семьи с гипергликемией.

Пациент 1 – 1996 года рождения и его брат: пациент 2 – 2003 года рождения. Наследственность: у мамы во время беременности был выставлен диагноз: Гестационный СД. В дальнейшем у мамы имела место гипергликемия, лечение не получала. Физическое развитие детей – по возрасту.

Пациент 1 – 1996 года рождения. Диагноз: СД неутоиммунного генеза. Не исключается MODY тип. Соп: Плоскостопие продольное I ст. Нарушение осанки во фронтальной плоскости. РЦН. Аномалия Киммерли. Нестабильность на уровне С3-С4. ВСД с цефалгиями. Простой гиперметропический астигматизм обоих глаз.

В 11 лет впервые выявлена гипергликемия натощак 6,9 ммоль/л, без клинических проявлений. Наблюдался у эндокринолога с диагнозом: Нарушение гликемии натощак.

В 15 лет обследован: уровень гликемии натощак: 10,0-7,3 ммоль/л; в течение суток : 5,5-8,6 ммоль/л; оГТТ: 6,0-7,0 ммоль/л; HbA1c 6,6%; С-пептид: 1,1 нг/мл; ИРИ: 8,1(исх)-19,23(стим) мМЕ/л; АТ к GAD: 0,4 МЕ/мл; МАУ: 0,01 мг/дл; СКФ: 104 мл/мин. ЭКГ: без патологии. УЗИ ОБП+почек: реактивные изменения печени, гепатомегалия.

Окулист: глазное дно без патологии. Простой гиперметропический астигматизм обоих глаз. Диагноз: СД неутоиммунного генеза. Не исключается MODY тип.

Рекомендована диета №9. Принято решение воздержаться от инсулинотерапии до получения р-ов молекулярно-генетического анализа. В дальнейшем наблюдался у эндокринолога с ДС: СД неуточненного генеза. Уровень гликемии натощак: 6,1-6,7-6,4 ммоль/л; HbA1C 6,8-6,2%.

Вывод: До назначения лечения уровень гликемии натощак: 6,9 ммоль/л. На фоне диеты №9 наблюдалось снижение уровня гликемии натощак до 6,4 ммоль/л, снижение уровня HbA1c с 6,6% до 6,2%. Уровень С-пептида, ИРИ при обследовании в пределах нормы.

Клинический случай №4:

Пациент 2- 2003 года рождения. Диагноз: СД неаутоиммунного генеза. Не исключается MODY тип. В возрасте 3года 7 мес. ребенок осмотрен дерматологом по поводу высыпания, сухости кожи ягодиц, поставлен диагноз: Аллергический контактный дерматит, при обследовании в анализе крови выявлена гипергликемия натощак 6,8ммоль/л, проведен оГТТ: 5,8-6,4 ммоль/л, обследован в эндокринологическом отделении: гликемия натощак 6,9ммоль/л; через 2 часа после еды: 8,6ммоль/л; HbA1C 6,1%; оГТТ: 5,6-10,9ммоль/л; С-пептид:0,75нг/мл; ИРИ: 4,17мМЕ/л.

Выставлен диагноз: Нарушение толерантности к глюкозе.

В 7 лет: гликемия натощак 6,5ммоль/л; через 2 часа после еды: 9,0ммоль/л; оГТТ: 5,9-11,07ммоль/л; С-пептид:0,64нг/мл; ИРИ: 2,15-12,5мМЕ/л. От лечения мама пациента отказалась.

В 8 лет: уровень гликемии натощак: 7,5-7,1ммоль/л; в течение суток: 6,5-9,6 ммоль/л; HbA1c 6,7%; С-пептид: 0,61 нг/мл; ИРИ: 2,15мМЕ/л; АТ к GAD: 0,42МЕ/мл; МАУ:0,03мг/дл; СКФ:109мл/мин. ЭКГ: без патологии. УЗИ ОБП+почек – реактивные изменения печени, гепатомегалия.

Окулист: глазное дно без патологии. Диагноз СД: неаутоиммунного генеза. Не исключается MODY тип. Лечение: диета №9.

В 9лет: уровень гликемии натощак: 5,8ммоль/л; через 2 часа после еды: 6,8ммоль/л; HbA1c6,5 %. Диагноз: СД неуточненного генеза.

Вывод: На фоне диеты №9 наблюдалось снижение уровня гликемии натощак до 5,8 ммоль/л, через 2 часа после еды – до 6,8ммоль/л, снижение уровня HbA1c до 6,5%. Уровень С-пептида, ИРИ при обследовании в пределах нормы.

Клинический случай №5:

Пациент 1992 года рождения. Диагноз: Митохондриальная патология: синдром Кернса-Сейра. СД симптоматического генеза. Гипофизарная недостаточность. Метаболический лактатацидоз. Двухсторонняя нейросенсорная тугоухость III ст смешанного генеза. Ретинальная дегенерация сетчатки обоих глаз. Приобретенный птоз III ст. Миопия I ст. Нарушение сердечного ритма (полная АВ блокада). Имплантация электрокардиостимулятора в I. 2008года. Митральная регургитация Iст. Синдромальная артериальная гипертензия.

Ребенок от IV беременности, 2-ых родов. Беременность протекала на фоне анемии, почечной недостаточности. Роды срочные, оперативные – кесарево сечение; во время родов произошло резкое урежение сердцебиения. Извлечен в тяжелом состоянии, проводилась ИВЛ в течение 15 минут. Вес – 3150 г., рост: 48 см. В 1год, 2 год жизни нервно-психическое и физическое развитие соответствовало возрасту.

Перенесенные заболевания: ОРЗ, аллерг. дерматит, дисбактериоз кишечника, сальмонеллез. В 3 года выявлена задержка физического развития. Так-

же выставлен диагноз: Хронический энтероколит смешанной этиологии, вторичный синдром мальабсорбции. Дискинезия ЖВП по гипотоническому типу с явлениями холестаза. Реактивный гепатит, декомпенсация. Дисбактериоз кишечника. Анемия легкой степени. Минимальная мозговая дисфункция.

В 6 лет диагноз: Задержка физического развития экзогенно-конституционального генеза. Хронический первичный колит, смешанного генеза, рецидивирующее течение. Реактивный панкреатит. Нефропатия. Гипохромная анемия. Миотонический синдром.

В 8 лет КВ соответствовал 7-7,5 годам; ИФА крови: ТТГ – 2,29; ЛГ – 0,0; ФСГ – 0,0. Установлен DS: Соматогенная задержка физического развития.

В 10 лет выявлена двусторонняя смешанная тугоухость I степени.

В 12 лет выставлен диагноз: Двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени смешанного генеза, рекомендовано ношение слухового аппарата. Диагностирована блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Осмотрен генетиком: Задержка физического развития. Синдром Нунан. Гипоплазия яичек. Данных за митохондриальную патологию не выявлено.

В 13 лет КВ соответствовал 11 годам, ИФА крови: ТТГ – 2,5; ФСГ-0,97; ЛГ-2,73; кортизол-17,7; тестостерон-0,2. DS: Задержка физического развития. Синдром Нунан. Гипоплазия яичек.

Рекомендована заместительная гормональная терапия (сустанон – 250).

В 14 лет диагностирована: Атрофия зрительного нерва обоих глаз. Амблиотрофия смешанного генеза средней степени обоих глаз. Птоз II степени обоих глаз. РЦОН. Синдром мозжечковых нарушений. Кортикальная атрофия I степени. Церебростенический синдром. Задержка психоречевого развития. Птоз. Нарушение сердечного ритма и проводимости. Функциональная кардиопатия. Хронический гастродуоденит. Реактивный панкреатит. Токсическая нефропатия. В 15 лет КВ на 11 лет; ИФА крови: ТТГ – 2,98; ФСГ – 1,01; ЛГ – 1,52; тестостерон – 3,9; ПРЛ- 196, рост 122 см., SDS роста: -5,5 SD; testis в мошонке, V=3- 4 см.

Заключение: не исключается гипофизарная недостаточность. Сурдологом диагностирована: Двусторонняя нейросенсорная тугоухость III степени смешанного генеза. МРТ головного мозга: Гипоплазия гипофиза. Кортикальная атрофия I степени. ЭМГ: митохондриальная энцефалопатия?

В 15 лет остановка сердца, имплантирован ЭКС с электродом в желудочковую позицию. DS: Полная АВ блокада. В 16 лет проведена проба с клофелином: 0,39-1,52-0,98-0,41-0,38 нг/мл; был назначен гормон роста (хуматроп).

Осмотрен кардиологом: Нарушение сердечного ритма (полная АВ блокада). Одиочная желудочковая экстрасистола. Митральная регургитация I степени. Синдромальная артериальная гипертензия. Окулист: Приобретенный птоз III степени. Миопия I степени. Синдром сухого глаза. Ретинальная дегенерация сетчатки обоих глаз.

В 17 лет выставлен диагноз: Сахарный диабет, симптоматический, лекарственный, впервые выявленный. Гипофизарная недостаточность, синдром Нунан. Перелом правого голеностопного сустава. Обследование: уровень гликемии натощак: 6,0-6,7 ммоль/л; в течение суток: 5,4-7,9-10,6 ммоль/л; биохимический анализ крови: глюкоза: 8,07 ммоль/л, холестерин: 6,36 ммоль/л, мочевины: 11,42 ммоль/л; креатинин: 88, HbA1c 6,7%.

Переведен на диету №8, назначен глюкофаж 500 мг 2 раза. На 5 день лечения появилось шумное, учащенное дыхание, при подъеме с кровати головокружение, обморок, АД: 70/30 мм.рт.ст. Лабораторно: КЩС: рН: 7,12; ВЕ: -24; лактат: 12,6.

Диагноз: Лактатацидоз на фоне приема бигуанидов. Осмотрен неврологом: данные за митохондриальное заболевание (синдром MELAS), назначен карнитин в дозе 100 мг/кг/с, получал инсулинотерапию.

На фоне лечения сохранялось тяжелое состояние с отрицательной динамикой за счет неврологического статуса: кома I ст. КТ головного мозга: субэпендимальные кровоизлияния в области боковых желудочков. Не исключается кровоизлияние в паренхиму головного мозга височных долей. Атрофия головного мозга. Внутренняя гидроцефалия. Транскортикальная доплерография: Значительных нарушений гемодинамики нет.

Выписан с диагнозом: Синдром MELAS. Сахарный диабет симптоматического генеза, впервые выявленный. Гипофизарная недостаточность. Метаболический лактатацидоз. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость III степени смешанного генеза. Ретиальная дегенерация сетчатки обоих глаз.

Сопутствующие заболевания: Нарушения сердечного ритма (полная АВ блокада). Митральная регургитация I степени. Синдромальная артериальная гипертензия. Перелом правого голеностопного сустава. Рекомендована диета №9, инсулинотерапия.

В 17 лет получен результат молекулярно-генетического исследования, обнаружена крупная делеция митохондриальной ДНК (del 4977) в гомозиготном состоянии, характерная для синдрома Кернса-Сейра. Осмотрен генетиком, диагноз: Митохондриальная патология: синдром Кернса-Сейра.

Вывод: Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики и дифференцирования митохондриальных заболеваний. Так как проявления заболеваний, связанных с нарушениями митохондриальных функций, крайне разнообразны. Специфического лечения митохондриальной патологии не разработано, проводится симптоматическая терапия. Требуется включение в комплекс терапии препаратов метаболического действия, улучшающих процессы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования в клетках. Только регулярное проведение системной терапии помогает поддерживать состояние больных. В случае полной атриовентрикулярной блокады необходима имплантация искусственного водителя ритма.

Специфического лечения митохондриального диабета нет, пациенты обычно нуждаются в инсулинотерапии с момента установления диагноз.

Клинический случай №6:

Пациент В. 2009 г.р. Диагноз: СД неонатальный перманентный. Ослож: Ангиопатия сосудов сетчатки. Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении- 3кг296г, рост- 53 см. Наследственность: у прабабушки по линии матери – СД 2 типа. Через 1 месяц после рождения, мама ребенка заметила крахмальные пятна на поверхности пеленки.

В 2мес появилась бледность, ребенок перестал есть, в связи с чем был госпитализирован. Выставлен диагноз СД 1 типа, неонатальный, впервые выявленный в состоянии кетоацидоза. Соп. Энцефалопатия гипоксического генеза. Ранний восстановительный период. Гипертензионный синдром. Синдром двигательных нарушений. Постинтубационный стеноз. Данные обследования: уровень гликемии натощак: 13,2-11,1 ммоль/л; в течение суток: 3,9-20,2 ммоль/л; HbA1c 10,4%.

Назначен: инсулин левемир -Зед перед завтраком, Зед на ночь; инсулин новорапид по 0,5 ед (если сахар больше 12-15ммоль/л), по 1 ед (если сахар больше 17-20ммоль/л).

В 4 мес. выставлен диагноз: СД неонатальный перманентный. Данные обследования: молекулярно-генетическое исследование: мутация гена KCNJ11, уровень гликемии натощак: 18,8 ммоль/л; в течение суток: 4,2-14,9 ммоль/л; ОАМ: удельный вес 1021, белок – отр., сахар-пол., кетоны-7, лейкоциты-1-2; HbA1c 9,2%. УЗИ ОБП: гепатомегалия. УЗИ тазобедренных суставов: задержка формирования ядер окостенения. Пациент был переведен на манинил 1,75(1,5т) в сут. На фоне лечения манинилом: уровень гликемии натощак: снизился до 6,5 ммоль/л, в течение суток: 9,0-12,7 ммоль/л; HbA1c: 6,6-7,4-7,9%, СКФ: 122,5мл/мин, суточная протеинурия: 0,03г/л (норма до 0,03 г/л). ЭКГ: без патологии. ЭМГ: без патологии. Окулист: ангиопатия сосудов сетчатки. УЗИ ОБП: гепатомегалия, диффузные изменения печени. Лечение: манинил 1,75(0,75т) х 6раз в сутки. В 3г1мес: уровень гликемии натощак: до 5,6 ммоль/л, в течение суток: 11,0-12,3 ммоль/л; HbA1c: 9,3%. Лечение: манинил 3,5(0,5т) в сутки.

Вывод: У пациента с ПНСД прослеживается отягощенная наследственность: у прабабушки по линии матери – СД 2 типа. Начало заболевания у ребенка в возрасте 1 месяц. Манифестация заболевания: острая, сопровождалась кетоацидозом. Уровень гликемии натощак до лечения: 13,2 ммоль/л, на фоне назначения инсулинотерапии уровень гликемии натощак снизился до 11,1 ммоль/л.

Диагноз ПНСД был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, выявлена мутация гена KCNJ11. При переводе пациента с инсу-

линотерапии на препараты сульфонилмочевины наблюдалось улучшение гликемического контроля. До лечения препаратами сульфонилмочевины уровень гликемии натощак в возрасте 4 мес.: 18,8 ммоль/л, на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины уровень гликемии натощак в возрасте 4 мес. снизился до 8,6 ммоль/л. В дальнейшем в возрасте 3 года 1 мес уровень гликемии снизился до 5,6 ммоль/л. Это подтверждает эффективность препаратов сульфонилмочевины и необходимость проводить генетическое тестирование.

Заключение:

Даже небольшое повышение гликемии должно быть самым тщательным образом изучено и проанализировано. Большинство случаев СД, развившегося в детском возрасте, являются СД 1 типа. При его классической манифестации и течении не требуется дополнительных, кроме показателей углеводного обмена, методов исследования для верификации диагноза.

Проблемы возникают при выявлении невысокой гипергликемии, часто обнаруживаемой случайно, в отсутствие клинических проявлений, когда речь может идти о ранней диагностике диабета 1-го типа либо о мягкой манифестации заболевания, характерной для диабета 2-го типа или MODY.

У детей с избыточной массой тела независимо от остроты манифестации заболевания необходимо исключить диабет 2-го типа. Мягкая манифестация у ребенка без ожирения может быть связана с ранней диагностикой диабета 1-го типа либо наличием MODY.

Все пациенты с манифестацией сахарного диабета в возрасте до 6 мес. нуждаются в молекулярно-генетическом исследовании генов *KCNJ11*, *ABCC8*, независимо от настоящего возраста, поскольку до 90 % пациентов с этими мутациями могут быть успешно переведены с инсулина на препараты сульфанилмочевины, как одного из наиболее эффективных методов лечения (улучшение гликемического контроля) независимо от длительности СД.

Семейный анамнез диабета чрезвычайно важен. Например наличие у матери сахарного диабета и глухоты или эпилепсии позволяет заподозрить митохондриальный диабет, или высокое накопление частоты сахарного диабета в родословной в нескольких поколениях может свидетельствовать об аутосомно- доминантном наследовании, характерном для MODY.

Большие сложности в диагностике могут создавать спорадические формы. Исследования должны включать диагностику нейросенсорной тугоухости, нарушений зрения, задержки развития. Необходимо исследование углеводного обмена у родителей, поскольку нередко у них имеются ранее не диагностированные нарушения.

Установление точного диагноза важно как для выбора метода терапии и прогноза для здоровья, так и для генетического консультирования в семьях.

Список литературы

1. «Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика». Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, профессора М. В. Шестаковой. Медицинское информационное агенство. Москва 2011. стр. 667-686.
2. «Генетика СД у детей и подростков» И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов, В.А. Петеркова, В.В. Носиков, Л.Н. Щербачева г. Москва 2009г. стр. 195-250.
3. Научно-практический медицинский журнал «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 5-й выпуск. Приложение к журналу №3 2011г. стр. 53-57.
4. Международный эндокринологический журнал 7 (31) 2010: Неиммунные формы сахарного диабета у детей. Авторы: Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., ФГУ «Эндокринологический научный центр», г. Москва, Россия.
5. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011г. том:26 номер выпуска 4-2. «Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости СД среди пациентов молодого возраста» О.Д. Рымар, А.К. Овсянникова, С.В. Мусафина, В.А. Максимов, И.В. Куликов, М.И. Воевода НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск. стр. 45-49.
6. «Эндокринология. Национальное руководство». Под редакцией акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко. Москва издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2012г. стр. 357-373.
7. «Клиническая эндокринология» С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов. Медицинское информационное агенство. г. Москва 2003г. стр. 1-64.

ИТОГИ РАБОТЫ ЦЕНТРА «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ» ЗА ПЕРИОД 2009-2012ГГ

*Салашенко О.В., Любавина О.В., Курагина Э.В.
МБУЗ «Городская клиническая больница № 5», Челябинск*

Цель: изучение исходов родов у женщин с сахарным диабетом в 2009-2012гг.

Материалы и методы: проведен анализ историй болезни беременных с предгестационным (ПГСД) и гестационным (ГСД) сахарным диабетом, родоразрешенных в 2009-2012гг в МБУЗ ГКБ № 5 г. Челябинска

Результаты:

Число родов у женщин, страдающих СД, растет, и в ГБ № 5 г. Челябинска, где находится Центр «СД и беременность», с 30 родов в 2005 г. (а в 2002 г – 18 родов) увеличилось до 136 в 2012 г. Частота преждевременных родов снизилась с 23% (7 родов из 23) в 2005г, до 8,8% (9 из 102) в 2011г. и 12% в 2012г (17 из 136). (рис.1)