

ПРОБЛЕМЫ ПАТОЛОГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Е. Г. БАЛЯНОВА¹, С. А. БОЙКОВ¹, И. Ю. ЧЕРНЯК², И. М. ГОЛОВЕНКО²,
Э. М. ШАДРИНА³, И. И. ШТОДА², Н. С. ШАТОХИНА¹

СЛУЧАЙ DEND-СИНДРОМА У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

¹Педиатрическое отделение ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК;

²эндокринологическое отделение ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК,

Россия, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1;

³кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8-961-5062777. E-mail: natalia.shatikhina@rambler.ru

В настоящей работе приведен случай DEND-синдрома (development delay, epilepsy, neonatal diabetes) у ребенка первого года жизни. Проведена точная верификация диагноза с указанием этиологического компонента заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование гена KCNJ11 позволило выявить ранее не описанную мутацию V64M.

Ключевые слова: дети, неонатальный сахарный диабет.

E. G. Balyanova¹, S. A. Boykov¹, I. Y. Chernyak², I. M. Golovenko²,
E. M. Shadrina³, I. I. Shtoda², N. S. Shatikhina¹

CASE DEND-SYNDROME OF INFANTS

¹Department of pediatric Children's regional clinical hospital;

²department of endocrinology Children's regional clinical hospital,

Russia, 350007, Krasnodar, Victory square, 1;

³department of faculty of pediatric SBEI HPE KubSMU of the Ministry of health development of Russia,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4, tel. 8-961-5062777. E-mail: natalia.shatikhina@rambler.ru

In this research we present a case DEND-syndrome (development delay, epilepsy, neonatal diabetes) of infants. We have obtained explicit verification of diagnosis, indicating the etiological component of the disease.

Molecular genetic testing of the gene KCNJ11 revealed previously undocumented mutation V64M.

Key words: children, neonatal diabetes.

Введение

Под неонатальным сахарным диабетом (НСД) подразумевают группу гетерогенных по этиопатогенезу и клинической картине заболеваний, сопровождающихся стойкой (более 2 недель) гипергликемией у детей первых 6 месяцев жизни, требующей назначения сахароснижающей терапии [1, 2].

Частота возникновения НСД, по данным литературы, варьирует от 1:300 000 до 1:500 000 новорожденных [3, 4]. В 50–60% случаев данное состояние имеет транзиторное течение (ТНСД), в остальных – перманентное (ПНСД), в связи с чем требующее пожизненно назначения сахароснижающей терапии.

Этиология ТНСД в настоящее время установлена в 90% случаев. Недавние работы показали, что основной причиной развития заболевания является нарушение созревания панкреатических β-клеток в результате аномалий хромосомы 6q24 (до 70% случаев). Около 25% случаев ТНСД обусловлено дисфункцией АТФ-зависимых К-каналов вследствие активирующих мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8 [3]. У части пациентов причина возникновения заболевания остается неизвестной.

ТНСД характеризуется манифестацией заболевания в течение первых 2 месяцев жизни ребенка, с высоким уровнем гликемии, дефицитом массы тела и роста при рождении. Назначение инсулинотерапии и физиологической диеты приводит к компенсации метаболических нарушений, а спустя несколько месяцев от начала заболевания возникает спонтанная клинко-метаболическая ремиссия. У 30–40% пациентов возможен рецидив СД в старшем возрасте. Причины возникновения этого феномена на сегодняшний день изучены недостаточно [5, 6]. ПНСД представляется еще более гетерогенным состоянием. В 2004–2006 гг. группой авторов было показано, что 30–50% случаев ПНСД связаны с функциональными дефектами панкреатических β-клеток в результате активирующих мутаций в гене KCNJ11 [1, 2]. В работе представлен клинический случай DEND-синдрома у ребенка первого года жизни.

Результаты исследования

Девочка, 3 месяца. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне микоплазменной и уреоплазменной инфекций, по поводу упомянутых инфекций

мать девочки получала лечение. На 7-й и 11-й неделях беременности отмечалась угроза прерывания. Родилась от 1 срочных родов на 41-й неделе. При рождении масса тела – 2500 г, рост – 48 см (SDS>2,5), оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

На протяжении первых трех месяцев прибавка массы соответствовала возрастным нормам. На третьем месяце жизни ребенка мать стала отмечать повышение температуры до 37,5°C, потливость, амбулаторное обследование в общем анализе мочи выявило глюкозурию – 55 ммоль/л (N 0,06–0,083 ммоль/л). В соматическом отделении ЦРБ при госпитализации пациентки выявлены кетоновые тела в моче, гликемия – 20 ммоль/л; был установлен предварительный диагноз «неонатальный сахарный диабет».

На фоне проводимой инфузионной инсулинотерапии в дозе 1 Ед/сут. динамика гликемии составила: 11,5 ммоль/л – 8,2 ммоль/л 2–10,8 ммоль/л – 14,2 ммоль/л. Для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и лечения больная направлена в ДККБ.

При госпитализации в ДККБ объективно состояние ребенка тяжелое за счет гипергликемии, дефицита массы тела. По физическому развитию девочка имела средние показатели по росту, низкие по массе, дисгармоничное развитие, с дефицитом массы тела 16%. По остальным органам и системам отклонений не отмечено.

Минимальные неврологические нарушения позволили поставить диагноз: дисметаболическая энцефалопатия, задержка темпов моторного развития. На ЭЭГ в момент поступления нарушений моторной функции, мышечного тонуса, очагов эпиактивности не зарегистрировано.

В биохимическом анализе крови определялся повышенный гликолизированный гемоглобин – 9,6% (N 4–5,9%), С-пептид – 0,295 нг/мл (N 0,28–1,32 нг/мл). В общем анализе мочи – глюкозурия 5,5 мг/дл (N 1,1–1,4 мг/дл). Гликемический профиль представлен следующими показателями: 15,5 ммоль/л – 9,6 ммоль/л – 13,3 ммоль/л – 10,0 ммоль/л – 15,2 ммоль/л – 19,3 ммоль/л – 9,5 ммоль/л – 10,9 ммоль/л.

Стартовая доза инсулинотерапии составила 1,3 ед/кг/сут. Но сохраняющаяся декомпенсация углеводного обмена потребовала повышения дозы инсулина до 1,6 ед/кг/сут., что привело к стабилизации гликемии, прибавке массы тела.

С учетом этого девочке был поставлен клинический диагноз: основной – сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, тяжелая форма, лабильное течение, декомпенсация;

сопутствующий – дисметаболическая энцефалопатия, задержка темпов моторного развития.

На 7-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось: появились вздутие, боли в животе, нарушение стула. Вскармливание смесью «Фрисовон», мероприятия по уменьшению газообразования в кишечнике давали незначительное улучшение. Изменение питания на безлактозную смесь, а в последующем на смесь полного гидролиза белка («Альфаре») привело к улучшению состояния.

На 16-й день пребывания в стационаре во время осмотра лечащим врачом отмечен приступ, проявившийся гиперемией лица, актом мочеиспускания и дефекации. Проведенное ЭЭГ выявило наличие генерализованных разрядов, «острых медленных волн» амплитудой до 300 мкВ с последующим угнетением биоэлектрической активности. Консультация невроло-

га – диагноз «криптогенная эпилепсия, пропульсивные судорожные пароксизмы».

Таким образом, предыдущее ухудшение состояния ребенка с расстройствами пищеварения, метеоризмом, болевым синдромом следует расценивать как проявления эпилептических припадков.

Ребенок выписан по месту жительства под наблюдение эндокринолога, педиатра, невролога. Рекомендовано: питание смесью «Альфаре» с объемом разового кормления 120–130 мл ч/з 3 часа; инсулинотерапия в дозе 2,4 ед/кг/сут.: детемир в 7:00 и 21:00 по 2 ед., лизпро по 1 ед., каждое кормление;

элькар 20%, 10 капель 3 раза в день в течение месяца; конвулекс в каплях (в 1 мл 300 мг) по схеме.

Обсуждение

Методом ПЦР и последующего прямого секвенирования у данной больной проведен анализ кодирующей последовательности гена KCNJ11, выявлена гетерозиготная мутация V64M.

Данная мутация в литературе ранее не была описана, однако известны миссенс-мутации V59M, V59G, V69M, ассоциированные с iDEND-синдромом, затрагивающие тот же кодирующий участок. В случаях с мутацией V59M отмечены сопутствующие неврологические расстройства, так называемый iDEND-синдром, при котором клиническое течение ПНСД осложняется грубой задержкой психоречевого развития. У пациентов с ПНСД, имеющим мутацию V69M, неврологическая патология представлена детским церебральным параличом (ДЦП) с тетрапарезом средней степени тяжести, нарушением когнитивных функций.

Таким образом, клиническая симптоматика и последующая генетическая верификация диагноза явились основанием говорить о DEND-синдроме, основными составляющими которого являются задержка темпов моторного развития, эпилепсия, неонатальный сахарный диабет. Приведенное клиническое описание подтверждает необходимость генетической верификации диагноза, т. к. принципы терапии DEND-синдрома отличаются от лечения инсулинозависимого сахарного диабета у детей.

Следовательно, катамнестическое наблюдение за больной позволит подобрать необходимую сахароснижающую и противосудорожную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихонович Ю. В., Рыбкина И. Г. Особенности клинических проявлений диагностики и лечения неонатального сахарного диабета, ассоциированного с активирующими мутациями в гене // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. № 1. – С. 48–54.
2. Shield J. P. H., Gardner R. J., Wadsworth E. J. K. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes // Arch. disease childhood. – 1997. – V. 76. – P. 39–42.
3. Aguilar-Bryan L. Neonatal diabetes mellitus // Endocrine review. – 2008. – V. 29. № 3. – P. 265–291.
4. Slingerland A. S., Shields B. M., Flanagan S. E. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births // Diabetologia. – 2009. – V. 52. № 8. – P. 1683–1685.
5. Weimerskirch D., Klein D. J. Recurrence of insulindependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes: a report of two cases // J. pediatr. – 1993. – V. 122. – P. 598–600.
6. Shield J. P., Baum J. D. Is transient neonatal diabetes a risk factor for diabetes in later life // Lancet. – 1993. – V. 341. – P. 693–698.