© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-293-296

Ю.В. Тихонович[1], Е.Е. Петряйкина[2], И.Г. Рыбкина[2], И.В. Гаряева[2], А.Н. Тюльпаков[1]

ТЯЖЕЛЫЙ ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВОМ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

[1]ФБГУ Национальный медицинский центр эндокринологии МЗ РФ, [2]ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, РФ

Транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) – редкая форма сахарного диабета (СД), манифестирующая в течение первых 6 месяцев жизни ребенка с последующим развитием клинико-метаболической ремиссии. Наибольшее число случаев ТНСД связано с изменениями в локусе 6q24, реже причиной заболевания являются мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*. В большинстве случаев ТНСД рецидивирует в старшем возрасте. Клинически рецидив напоминает СД 2-го типа и характеризуется потерей первой фазы секреции инсулина, в некоторых случаях возможно развитие диабетического кетоацидоза (ДКА). Авторы описывают клинический случай ТНСД, связанный с мутацией R50Q в гене *KCNJ11*, с тяжелым ДКА в рецидиве заболевания и развитием OU-катаракты, свидетельствующей о длительной нераспознанной гипергликемии.

Ключевые слова: *неонатальный сахарный диабет, АТФ-чувствительные К+-каналы, транзиторный неонатальный сахарный диабет, глибенкламид.*

Цит.: *Ю.В. Тихонович, Е.Е. Петряйкина, И.Г. Рыбкина, И.В. Гаряева, А.Н. Тюльпаков. Тяжелый диабетический кетоацидоз у пациентки с рецидивом неонатального сахарного диабета. Педиатрия. 2019; 98 (3): 293–296.*

Yu.V. Tikhonovich[1], E.E. Petryaykina[2], I.G. Rybkina[2], I.V. Gariaeva[2], A.N. Tyulpakov[1]

SEVERE DIABETIC KETOACIDOSIS IN A PATIENT WITH A RELAPSE OF NEONATAL DIABETES MELLITUS

[1]National Medical Center of Endocrinology, [2]Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Transient neonatal diabetes mellitus (TNDM) is a rare form of diabetes mellitus (DM) that manifests during first 6 months of child's life with subsequent development of clinical and metabolic remission. Most number of TNDM cases are associated with changes in 6q24 locus, less often the cause of the disease are mutations in *KCNJ11* and *ABCC8* genes. In most cases, TNDM recurs at an older age. Clinically, the relapse resembles type 2 diabetes and is characterized by loss of first phase of insulin secretion, in some cases the development of diabetic ketoacidosis (DKA) is possible. Authors describe a clinical case of TNDM associated with R50Q mutation in *KCNJ11* gene, with severe DKA in disease relapse and development of OU-cataract, indicating prolonged unrecognized hyperglycemia.

Keywords: *neonatal diabetes mellitus, ATP-sensitive K+ channels, transient neonatal diabetes mellitus, glibenclamide.*

Quote: *Yu.V. Tikhonovich, E.E. Petryaykina, I.G. Rybkina, I.V. Gariaeva, A.N. Tyulpakov. Severe diabetic ketoacidosis in a patient with a relapse of neonatal diabetes mellitus. Pediatria. 2019; 98 (3): 293–296.*

Неонатальный сахарный диабет (НСД) характеризуется наличием стойкой (более 2 недель) гипергликемии у детей первых 6 месяцев жизни [1, 2]. Приблизительно в половине случаев нарушения угле-

Контактная информация:
Тихонович Юлия Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий ФБГУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ
Адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Тел.: (495) 668-20-79,
E-mail: yuliatihonovich@mail.ru
Статья поступила 17.12.18, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:
Tikhonovich Yulia Viktorovna – Ph.D., senior researcher of Hereditary Endocrinopathy Department, National Medical Center of Endocrinology, Morozov Children's City Clinical Hospital
Address: Russia, 117036, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11
Tel.: (495) 668-20-79,
E-mail: yuliatihonovich@mail.ru
Received on Dec. 17, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

Final_3_19_new!!!.indd 293 27.05.2019 12:55:43

водного обмена носят транзиторный характер (ТНСД), что позволяет отменить инсулинотерапию в течение первых 18 месяцев жизни ребенка [1–3].

У подавляющего большинства пациентов (>70%) возникновение ТНСД связано с изменениями в локусе 6q24 [4–6]. Этот тип диабета обозначается как ТНСД 1-го типа [6].

Около 40% случаев ТНСД1 ассоциировано с однородительской дисомией отцовской хромосомы 6; 32% случаев – с дупликацией локуса 6q24 и около 28% случаев – с нарушением метилирования контрольного участка импритинга – ICR (imprinted control region), что приводит к активации материнской аллели [4–10]. Для пациентов с изменениями в локусе 6q24 характерны манифестация СД в первые дни/недели жизни ребенка с высоким уровнем гликемии, выраженной дегидратацией и отсутствием кетоза, а также низкие весоростовые показатели при рождении, отражающие внутриутробный дефицит инсулина [1, 9, 10]. Помимо НСД, у ряда пациентов описаны макроглоссия, дефекты передней брюшной стенки, врожденные пороки развития сердца и почек, структурные аномалии головного мозга [1, 9, 10].

Около 25% случаев ТНСД (ТНСД 2-го и 3-го типа) связаны с активирующими мутациями в генах АТФ-чувствительных калиевых (К+)-каналов (*ABCC8* и *KCNJ11* соответственно) [11].

И, наконец, менее 5% случаев заболевания приходятся на ТНСД, ассоциированный с мутациями в генах *INS, HNF1*, а также ТНСД неизвестной этиологии [12–14].

В настоящей статье мы приводим описание рецидивирующего течения ТНСД 3-го типа у пациентки с гетерозиготной мутацией R50Q в гене *KCNJ11*. Рецидив заболевания сопровождался развитием тяжелого диабетического кетоацидоза (ДКА); кроме того, была выявлена двусторонняя катаракта, свидетельствующая о нераспознанной длительно персистирующей гипергликемии.

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. Секвенирование по Сэнгеру проводили на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, США). Для высокопроизводительного параллельного секвенирования использовали библиотеку ампликонов, полученную в результате мультиплексной ПЦР с использованием панели Custom Ion AmpliSeq (Life Technologies, США), включавшей праймеры для амплификации 28 генов, ассоциированных с наследственными вариантами СД и врожденного гиперинсулинизма.

Панель исследуемых генов включала: *GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR.*

Секвенирование проводили на секвенаторе PGM, Ion Torrent (Life Technologies, США).

Неописанные ранее несинонимичные мутации считали «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля <1% и «патогенной» по оценке по базе данных ANNOVAR. Все выявленные мутации и полиморфизмы были подтверждены методом Сэнгера.

Клинический случай

Девочка 13,5 лет поступила в отделение реанимации с жалобами на выраженную слабость, одышку, боли в животе, жажду, полиурию, снижение концентрации внимания, неадекватное восприятие обращенной к ней речи.

Из анамнеза известно, что ребенок от физиологической беременности, срочных родов. Масса тела при рождении 2980 г, длина 52 см. Раннее физическое, психомоторное развитие без особенностей. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена.

Из анамнеза известно, что в 3 месяца при плановом обследовании перед вакцинацией была выявлена глюкозурия. Уровень гликемии составил 18 ммоль/л. При обследовании в отделении диабетологии колебания гликемии от 4 до 19 ммоль/л, HbA1c 12,7% (норма до 6%), базальный уровень С-пептида 0,4 нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл), антитела к GAD, инсулину (IAA), островковым клеткам (ICA) – отрицательные. Кетоза не было. Установлен диагноз: неонатальный сахарный диабет. По витальным показаниям назначена инсулинотерапия по базис-болюсной схеме в суточной дозе 0,7–0,9 ед/кг.

При повторной госпитализации в возрасте 7 месяцев была отмечена декомпенсация углеводного обмена (HbA1c 12,1%), так как родители периодически пропускали инъекции инсулина из-за боязни гипогликемических состояний. После проведенной коррекции лечения и беседы с родителями были достигнуты целевые показатели гликемии.

С 1 года отмечалось постепенное снижение потребности в инсулинотерапии: инсулин короткого действия был отменен, с 1,5 лет отменен инсулин пролонгированного действия.

При дальнейшем наблюдении на фоне отмены инсулинотерапии сохранялись компенсация углеводного обмена (HbA1c 4,1–5,9%), низконормальные значения базального инсулина, отсутствие антител к GAD, ICA, IAA.

С 5 лет контроль гликемии и гликозилированного гемоглобина не осуществлялся, к врачу не обращались.

В 13 лет появились жалобы на утомляемость, частые головные боли. С 13 лет 3 мес – умеренная жажда, полиурия, потеря веса, что было расценено как реакция на жаркую погоду. В 13 лет 5 мес на фоне вирусной инфекции отмечалось резкое ухудшение состояния: выраженная слабость, одышка, многократная рвота, боли в животе. Бригадой СМП определена гликемия 24 ммоль/л, девочка госпитализирована в отделение реанимации.

При поступлении состояние крайне тяжелое, уровень сознания 13 баллов по шкале Глазго. Отмечались выраженная сухость кожи и слизистых оболочек, резкое снижение тургора тканей, тахипноэ до 36 в мин, тахикардия до 128 ударов в мин. АД 105/66 мм рт. ст.

По данным КОС был выявлен тяжелый метаболический ацидоз: pH крови 6,88 (норма 7,36–7,42), BE –31,8 ммоль/л (норма ±2 ммоль/л), гликемия 28,2 ммоль/л, кетоны 6,2 ммоль/л (норма до 0,8 ммоль/л),

Final_3_19_new!!!.indd 294 27.05.2019 12:55:43

натрий 140 ммоль/л, калий 4 ммоль/л, осмоляльность крови 302 мосмоль/кг (норма 275–296 мосмь/кг).

На фоне инфузионной терапии, внутривенного введения инсулина явления кетоацидоза были купированы, через 72 ч девочка была переведена в отделение эндокринологии.

При дальнейшем обследовании были выявлены значительное повышение уровня HbA1c до 17,5%, что свидетельствовало о длительной декомпенсации углеводного обмена; снижение уровня базального С-пептида до 144 пмоль/л (норма 343–742 пмоль/л), OU – диабетическая катаракта.

По жизненным показаниям была продолжена инсулинотерапия по интенсифицированной схеме в суточной дозе 1,2 ед/кг; рекомендовано плановое хирургическое лечение катаракты.

При повторном обследовании через 3 месяца на фоне инсулинотерапии по базис-болюсной схеме в суточной дозе 1,2 ед/кг сохранялась декомпенсация углеводного обмена (HbA1c 10,1%); колебания гликемии в течение дня 6,8–16,7 ммоль/л, уровень базального С-пептида составил 258 пмоль/л (норма 343–742 пмоль/л).

Учитывая наличие ТНСД в анамнезе, пациентка была направлена на молекулярно-генетическое исследование панели генов, ответственных за моногенные формы СД. В гене *KCNJ11* была выявлена гетерозиготная мутация R50Q, что послужило основанием для перевода с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты (глибенкламид) в дозе 0,45 мг/кг/сут с положительным эффектом.

Перевод осуществляли под контролем суточного мониторирования гликемии в режиме реального времени (см. рисунок).

В настоящее время период наблюдения за ребенком составил 1 год. На фоне монотерапии глибенкламидом сохранялась стойкая компенсация углеводного обмена, уровень гликированного гемоглобин через 3, 6 и 12 месяцев после перевода составил 6,7–6,8–6,6% соответственно. Побочные эффекты на фоне приема препарата не зарегистрированы.

Обсуждение

Мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующие соответственно Kir6.2 и SUR1-субъединицы АТФ-чувствительных К+-каналов, являются второй по частоте причиной ТНСД [14].

Реагируя на уровень глюкозы крови, К+-каналы регулируют поток ионов калия через клеточную мембрану, связывая внутриклеточный метаболизм глюкозы с электрическим потенциалом β-клетки с последующим изменением секреции инсулина [15–17].

По сравнению с ТНСД 1-го типа у пациентов с ТНСД 2-го и 3-го типа отмечаются менее выраженная задержка внутриутробного развития, изолированное нарушение углеводного обмена и более поздние начало (в среднем в возрасте 2–3 месяцев) и ремиссия заболевания [11].

Причиной СД у нашей пациентки является гетерозиготная мутация R50Q в гене *KCNJ11*.

Остаток R50 расположен в АТФ-связывающем сайте Kir6.2 субъединицы. Замена аминокислоты на этом участке приводит к нарушению взаимодействия

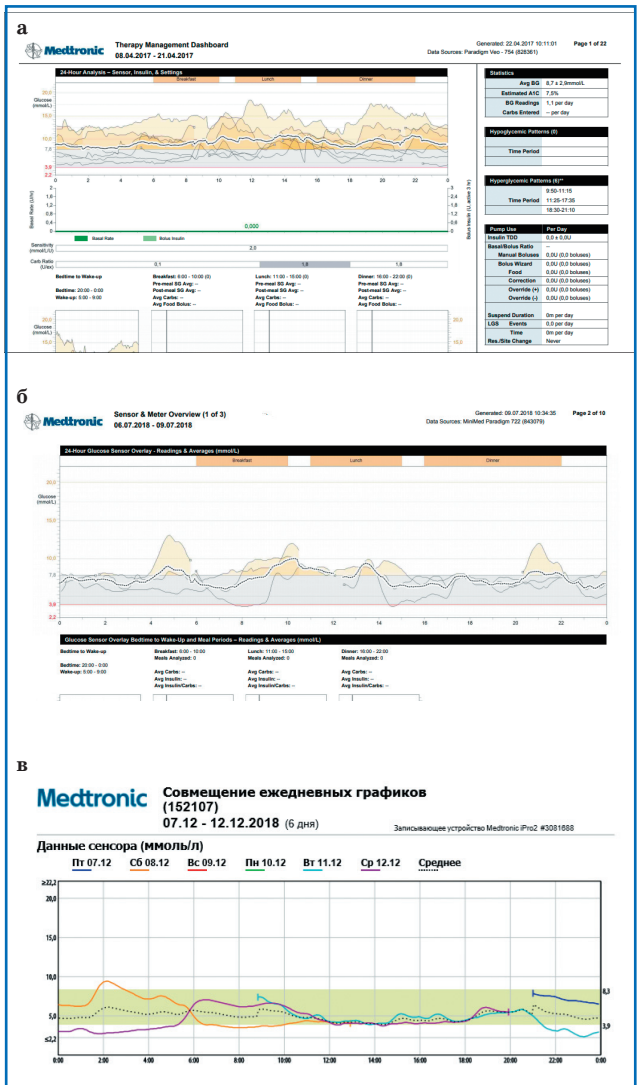

Рисунок. Результаты суточного мониторирования гликемии: а – перед переводом на глибенкламид; б – через 6 мес после перевода; в – через 12 мес после перевода.

Kir6.2 субъединицы с АТФ, стабилизации К+-канала в открытом состоянии, гиперполяризации клеточной мембраны и нарушению секреции инсулина [18].

Интересно, что мутация R50Q описана у пациентов с гетерогенным фенотипом: перманентная форма НСД, ТНСД, а также с СД 2-го типа с манифестацией в зрелом возрасте [18, 19] (указаны ссылки, где представлены данные клинические случаи).

Причины этого феномена на сегодняшний день не изучены. Не исключено влияние факторов внешней среды, а в случае МОДИ-подобного фенотипа – наличие мягкой дисфункции β-клеток, которая осталась нераспознанной в неонатальном периоде.

Развитие ремиссии ТНСД у пациентов с мутациями в генах АТФ-зависимых калиевых каналов ряд авторов связывает с компенсаторным увеличением внутриклеточного метаболизма глюкозы и повышением концентрации АТФ, достаточной для преодоления резистентности мутантного К+-канала [1].

Механизмы развития рецидива заболевания на сегодняшний день не ясны. Одним из предрасполагающих факторов считается развитие физиологической (в периоде полового развития) или приобретенной инсулинорезистентности [20], но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Final_3_19_new!!!.indd 295 27.05.2019 12:55:43

Что касается нашей пациентки, недостаточная информированность родителей и врачей о возможности развития рецидива ТНСД, а, следовательно, отсутствие настороженности и недостаточный самоконтроль привели к длительной декомпенсации углеводного обмена, поздней диагностике заболевания и развитию жизне-угрожающих осложнений.

Заключение

Описанный клинический случай подчеркивает необходимость регулярного контроля за состоянием углеводного обмена во время ремиссии ТНСД с целью профилактики развития микрососудистых осложнений и острого ДКА. Результаты молекулярно-генетического исследования у пациентов с НСД позволяют уточнить этиологию заболевания, назначить патогенетическую сахароснижающую терапию и определить генетические риски при дальнейшем планировании семьи.

Источники финансирования: *молекулярно-генетическое исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».*

Конфликт интересов: *авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с настоящей публикацией.*

Tikhonovich Yu.V. 0000-0001-7747-6873
Petryaykina E.E. 0000-0002-8520-2378
Gariaeva I.V. 0000-0002-4648-2936
Tyulpakov A.N. 0000-0001-8500-4841

Литература

1. *Aguilar-Bryan L, Bryan J.* Neonatal diabetes mellitus. Endocrine Review. 2008; 29 (3): 265–291. doi: 10.1210/er.2007-0029

2. *Polak M, Cave H.* Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Orphanet J. Rare Dis. 2007; 2: 12.

3. *Fosel S.* Transient and permanent neonatal diabetes. Eur. J. Pediatr. 1995; 154 (12): 944–948.

4. *Temple IK, Shield JP.* 6q24 transient neonatal diabetes. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2010; 11 (3): 199–204. doi: 10.1007/s11154-010-9150-4.

5. *Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP.* Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes. 2000; 49 (8): 1359–1366.

6. *Mackay DJ, Temple IK.* Transient neonatal diabetes mellitus type 1. Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. 2010; 154C (3): 335–342. doi: 10.1002/ajmg.c.30272.

7. *Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, Polychronakos C, Siebert R, Shield JP, Temple IK, Robinson DO.* An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (4): 589–596.

8. *Mackay DJ.* Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. Hum. Genet. 2002; 110 (2): 139–144. doi: 10.1007/s00439-001-0671-5

9. *Mackay DJ, Callaway JL, Marks SM, White HE, Acerini CL, Boonen SE, Dayanikli P, Firth HV, Goodship JA, Haemers AP, Hahnemann JM, Kordonouri O, Masoud AE, Oestergaard E, Storr J, Ellard S, Hattersley AT, Robinson DO, Temple IK.* Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. Nature Genet. 2008; 40 (8): 949–951. doi: 10.1038/ng.187.

10. *Boonen SE, Mackay DJ, Hahnemann JM, Louise Docherty L, Grønskov K, Lehmann A, Larsen LG, Haemers AP, Kockaerts Y, Dooms L, Vũ DC, Ngoc CT, Nguyen PB, Kordonouri O, Sundberg F, Dayanikli P, Puthi V, Acerini C, Massoud AF, Tümer Z, Temple IK.* Transient Neonatal Diabetes, ZFP57, and Hypomethylation of Multiple Imprinted Loci. Diabetes Care. 2013; 36 (3): 505–512. doi: 10.2337/dc12-0700.

11. *Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson DO, Shield JP, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT.* Mutations in ATP-sensitive K+ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes. 2007; 56 (7): 1930–1937. doi: 10.2337/db07-0043.

12. *Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, Hattersley AT.* Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. Diabet Med. 2006; 23 (12): 1301–1306. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01999.x

13. *Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, Maestro MA, Alshaikh A, Bundak R, del Castillo G, Deeb A, Deiss D, Fernandez JM, Godbole K, Hussain K, O'Connell M, Klupa T, Kolouskova S, Mohsin F, Perlman K, Sumnik Z, Rial JM, Ugarte E, Vasanthi T; Neonatal Diabetes International Group, Johnstone K, Flanagan SE, Martínez R, Castaño C, Patch AM, Fernández-Rebollo E, Raile K, Morgan N, Harries LW, Castaño L, Ellard S, Ferrer J, Perez de Nanclares G, Hattersley AT.* Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (7): 3105–3110. doi: 10.1073/pnas.0910533107

14. *Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, Bell GI, Philipson LH.* Neonatal Diabetes Mellitus: A Model for Personalized Medicine. Trends Endocrinol. Metab. 2010; 21 (8): 464–472. doi: 10.1016/j.tem.2010.03.004

15. *Ashcroft FM, Rorsman P.* Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. Prog. Biophys. Mol. Biol. 1989; 54: 87–143.

16. *Nichols CG.* KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. Nature. 2006; 440 (7083): 470–476. doi: 10.1038/nature04711

17. *Ashcroft FM, Puljung MC, Vedovato N.* Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. Trends Endocrinol. Metab. 2017; 28 (5): 377–387. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.003

18. *Shimomura K, Girard CA, Proks P, Nazim J, Lippiat JD, Cerutti F, Lorini R, Ellard S, Hattersley AT, Barbetti F, Ashcroft FM.* Mutations at the same residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) that cause neonatal diabetes produce different functional effects. Diabetes. 2006; 55 (6): 1705–1712. doi: 10.2337/db05-1640

19. *Ioannou YS, Ellard S, Hattersley AT, Skordis N. KCNJ11* activating mutations cause both transient and permanent neonatal diabetes mellitus in Cypriot patients. Pediatr. Diabetes. 2012 (2): 133–137. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00743.x.

20. *Kelsey MM, Zeitler PS.* Insulin resistance of puberty. Curr. Diab. Rep. 2016; 16 (7): 64. doi: 10.1007/s11892-016-0751-5.

Final_3_19_new!!!.indd 296 27.05.2019 12:55:43