КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛИБЕНКЛАМИД В ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У РЕБЕНКА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ KCNJ11 И ДЛИТЕЛЬНЫМ СТАЖЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Дёмина Е.С., ²Тихонович Ю.В., ¹Барская М.А., ^{1,3}Тюльпаков А.Н.,
¹Петряйкина Е.Е.

¹Российская детская клиническая больница (РДКБ)

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

²Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. .И.М. Сеченова
Минздрава России

³ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова РАН

Долгое время сахарный диабет в детском возрасте, в том числе и неонатальный (срок манифестации до 6 месяцев жизни ребенка), рассматривался как аутоиммунное заболевание, основным методом лечения которого является инсулинотерапия. Однако, по мере развития молекулярно-генетических исследований появились данные о различных моногенных формах сахарного диабета с точечными мутациями в различных генах. Наиболее частыми и клинически значимыми являются мутации в генах KCNJ11 и ABCC8, отвечающих за работу АТФ-зависимых калиевых каналов и, как следствие, приводящие к нарушению выхода инсулина из β-клетки в кровотоки. Доказано, что активирующая мутация в гене KCNJ11 вызывает развитие неонатального сахарного диабета (НСД). Также известно, что пероральные препараты сульфонилмочевины приводят к закрытию калиевых каналов, тем самым стимулируя выход инсулина и могут быть использованы для лечения неонатального сахарного диабета, вызванного мутациями в генах KCNJ11 и ABCC8.

Представляем клинический случай успешного перевода ребенка на терапию глибенкламидом после проведенного молекулярно-генетического исследования и доказанной мутацией в гене KCNJ11, получавшего ранее инсулинотерапию, в возрасте 5 лет.

С октября 2006 года по настоящее время в эндокринологическом отделении РДКБ наблюдается пациент С. (дата рождения - 06.2006), поступивший в возрасте 3 месяцев с направляющим диагнозом сахарный диабет, 1 тип, тяжелое течение.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности, протекавшей с угрозой прерывания, у женщины 30 лет, страдающей бесплодием в течении 5 лет. 1 беременность завершилась рождением мертвого плода. Данная беременность разрешилась вторыми родами на сроке 37 недель со стимуляцией родовой деятельности. Вес при рождении 2550 г (SDS ИМТ -1,5), рост 48 см, обвитие пуповиной. Апгар 7/8 баллов.

Наследственный анамнез: по отцовской линии сахарный диабет 2 типа, у матери аллергический ринит, глюкозурия в первую беременность. В ранний неонатальный период отмечалась желтуха новорожденных, синдром гипервозбудимости. В возрасте 2,5 месяцев, перестал прибавлять в весе, мама заметила вялость ребенка, «липкую» мочу. Поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии областной клинической больницы с глюкозой крови 24,8 ммоль/л, следами кетонов в моче, в гипотрофии 1-2 степени, без ацидоза. Назначен инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) в виде внутривенной инфузии со скоростью 0,05 ЕД/кг/час, в дальнейшем переведен на п/к введение инсулина короткого действия по 0,5 ЕД на кормление, инсулин-изофан по 2 ЕД п/к утром и вечером. Ввиду

выраженной лабильности гликемии от 3,2 ммоль/л до 20,4 ммоль/л, переведен в эндокринологическое отделение РДКБ Минздрава РФ для подбора инсулинотерапии.

При поступлении: возраст 4 месяца, рост 60 см (SDS роста -2,3), вес 4,95 кг (SDS ИМТ -2). За время госпитализации переведен на инсулинотерапию аналогами инсулина: аспарт по 0,5-1 ЕД перед кормлениями и гларгин 4 ЕД в 21 час, в суточной дозе 9-10 ЕД (2 ЕД/кг/сут). Выписан с сохраняющейся умеренной лабильностью гликемии от 4,1 ммоль/л до 11,9 ммоль/л. В следующую госпитализацию через год отмечалась декомпенсация заболевания (HbA1c 7,9%), лабильность гликемии от 2,8 ммоль/л до 20 ммоль/л на фоне интенсифицированной инсулинотерапии аналогами инсулина (аспарт+гларгин) в суточной дозе 1 ЕД/кг.

Данная тенденция в течении заболевания наблюдалась до 5-летнего возраста, когда методом ПЦР и последующего прямого секвенирования проведен анализ кодирующей последовательности гена KCNJ11 и выявлена гетерозиготная мутация R201H. На момент получения результатов генетического исследования ребенок получал интенсифицированную терапию аналогами инсулина в дозе 1 ЕД/кг/сут, при этом сохранялась умеренная лабильность показателей гликемии на фоне субкомпенсации сахарного диабета (HbA1c 7,2%). Исследован уровень С-пептида (0,894 пмоль/мл при норме от 0,3 до 2,4 пмоль/мл), что свидетельствует о его сохранной секреции. Учитывая наличие мутации, переведен на терапию препаратом сульфонилмочевины 2-го поколения глибенкламид в дозе 1,2 мг/кг/сут, с постепенным снижением дозы препаратов инсулина вплоть до полной их отмены. После перевода отмечена стабилизация показателей гликемии в течение суток — от 3,4 ммоль/л до 7,4 ммоль/л.

В настоящее время ребенку 15 лет. Физическое и умственное развитие соответствуют возрасту, неврологических нарушений нет. Проводятся ежегодные обследования в эндокринологическом отделении РДКБ с целью оценки показателей углеводного обмена и коррекции проводимой терапии. Отмечается хорошая компенсация сахарного диабета (динамика HbA1c от 5,4% до 6,1% в течение 10 лет) на фоне стабилизации показателей гликемии от 3,9 ммоль/л до 8 ммоль/л. Доза глибенкламида со временем постепенно снизилась до 0,1 мг/кг/сутки.

Молекулярно-генетические исследования для верификации формы моногенного сахарного диабета, особенно, при манифестации заболевания в возрасте до 6 мес и/или отсутствии специфических аутоантител при манифестации до 1 года рекомендуются к проведению всем профильным пациентам, независимо от возраста, позволяют не только изменить терапию для повышения эффективности лечения, но и имеют значение для медико-генетического консультирования семьи.

Таким образом, перевод на прием пероральных препаратов сульфонилмочевины детей с неонатальным сахарным диабетом с мутацией в гене KCNJ11, с длительным анамнезом применения инсулинотерапии возможен и приводит к улучшению метаболического контроля и значительному повышению качества жизни ребенка.