

УДК 616.379–008.6–053.3

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

Модель Галина Юрьевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Токовая Инна Анатольевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Савв Анна Павловна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Шабанова Наталья Евгеньевна – к.м.н.
*ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В. И. Кулакова», Москва, Россия*

В статье представлено клиническое наблюдение
случая реализации врожденного гиперинсулиниз-
ма у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: **НОВОРОЖДЕННЫЕ,
ГИПОГЛИКЕМИЯ, ВРОЖДЕННЫЙ
ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, ОРФАННОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ**

UDC 616.379–008.6–053.3

**CONGENITAL HYPER-INSULINISM
IN NEWBORN BABY. CLINIC CASE**

Model Galina Yurievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia*

Tokovaya Inna Anatolievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Savv Anna Pavlovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia*

Shabanova Natalia Evhenievna – MD
*FSBA «National Medical research institute
of obstetrics, gynecology and perinatology
after academician V. I. Kulakov», Moscow, Russia*

The article presented the clinic case of innate
hyper-insulinism in newborn baby

Key words: **NEWBORN BABY, HYPOGLICEMIA,
CONGENITAL HYPER-INSULINISM,
ORPHAN DISEASE**

Введение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии [1].

Врожденный гиперинсулинизм является редким орфанным заболеванием, несмотря на незначительную частоту встречаемости (1:30 000 – 1:50 000 живых новорожденных). Это наследственное заболевание стало одной из основных причин персистирующей гипогликемии у детей первого года жизни [3].

В настоящей момент в литературе описано девять генов, участвующих в регуляции секреции инсулина, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ: KCNJ11, FDCC8, GCK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16F1.

Существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемические гипогликемии: синдром Беквита – Видемана, синдром Ашера, синдром Сотоса, синдром маски Кабуки, врожденные дефекты гликозилирования. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода: асфиксия при рождении, диабетическая фетопатия, внутриутробный сепсис или, как следствие, задержки внутриутробного развития [1, 2].

Различают две основные формы врожденного гиперинсулинизма:

- диффузная – все бета-клетки в поджелудочной железе выделяют слишком много инсулина;
- фокальная – очаговое скопление бета-клеток секретирует избыточный инсулин [1, 3].

В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу: оба родителя являются здоровыми носителями де-

фектного гена. Вероятность рождения больного ребенка составляет 25 % [4].

Опасность врожденного гиперинсулинизма заключается в том, что головному мозгу перманентно не хватает источника энергии – глюкозы. Таким образом, центральная нервная система угнетается, что приводит к ряду серьезных неврологических нарушений у детей, особенно в раннем возрасте: задержка психомоторного развития, эпилепсия, проблемы со зрением вплоть до слепоты, детский церебральный паралич (ДЦП). Однако при своевременной диагностике и адекватном лечении всех этих сложностей можно избежать [4, 1].

Классически ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуется внутривенная инфузия крайне высоких доз глюкозы [5].

Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром;
- мышечная гипотония;
- потеря сознания, сонливость, вялость;
- повышенный аппетит, прогрессирующий набор избыточной массы тела;

Лабораторные исследования детей при подозрении на ВГИ:

- мониторинг уровня глюкозы в крови;
- оценка потребности в глюкозе (подбор скорости инфузионной терапии для поддержания нормогликемии – более 3,5 ммоль/л);
- диагностическая проба с голоданием;
- проба с глюкагоном;
- стимуляционные пробы.

Медикаментозная терапия ВГИ. Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Препаратом выбора является

ся диазоксид (Прогликем – препарат, не зарегистрированный в РФ). Однако, учитывая его способность вызывать задержку жидкости в организме, детям, получающим большой объем инфузионной терапии глюкозой (более 200 мл/кг/сут), рекомендуется начинать лечение с препаратов соматостатина и глюкагона. Критерием эффективности консервативного лечения является в первую очередь возможность достижения стойкой эугликемии (выше 3,5 ммоль/л) на фоне отмены внутривенного введения глюкозы и глюкагона [1, 4].

Оперативное лечение ВГИ

- фокальная форма (всегда);
- диффузные формы (при доказанной фармакорезистентности).

1. При фокальных формах – частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса.

Исход операции: полное выздоровление.

2. При диффузных формах – субтотальная панкреатэктомия [5, 2].

Исход операции: в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50–60 % больных), гипогликемия (30–40 %), сахарный диабет (10–20 %); отдаленные результаты – сахарный диабет с частотой до 95 %, экзокринная недостаточность [5, 3].

Материал и методы

На базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (Краснодар) выхаживался доношенный мальчик с диагнозом: врожденный гиперинсулинизм. Ребенку проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, а также комплексное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии № 2.

Клиническое наблюдение

Диагноз

- *основной:* врожденный гиперинсулинизм;

– *сопутствующий*: врожденная пневмония, тяжелая степень; реконвалесцент; бронхолегочная дисплазия, классическая форма, средней степени тяжести; церебральная ишемия 2-й степени, ранний восстановительный период в форме синдрома угнетения, вегето-висцеральных дисфункций, судорожный синдром (в анамнезе); функционирующее овальное окно; анемия смешанного генеза.

Осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в форме легочного и желудочного кровотечения (купировано). Тромбоз левой ветви воротной вены.

Анамнез: доношенный мальчик от первой беременности матери 23-х лет, беременность протекала без особенностей. Роды велись консервативным путем в сроке 40 недель. Околоплодные воды светлые. Масса тела при рождении – 3000 г, длина тела – 50 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 33 см. Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Масса тела при переводе – 2855 г (-145 г массы тела при рождении).

Развитие заболевания во время нахождения в родильном доме: в родильном зале проведена первичная помощь новорожденному – лучистое тепло, санация верхних дыхательных путей. В предоставленной документации по истории развития новорожденного в родильном доме зафиксировано: глюкоза крови при рождении в первые сутки – 2,9 ммоль/л, на следующий день – 1,2 ммоль/л, далее – 6,4 ммоль/л; контроль глюкозы проводился один раз в сутки. Данные о корректировке инфузионной терапии по отношению к гипогликемии отсутствуют. На вторые сутки жизни состояние ребенка характеризовалось отрицательной динамикой за счет нарастания дыхательных расстройств. Ребенок был переведен на традиционную ИВЛ, происходило развитие судорожного синдрома в виде клонико-тонических судорог, присоединился ДВС-синдром в виде легочного и желудочного кровотечения. Проводилась посиндромная терапия, на фоне которой была достигнута некоторая стабилизация в клиническом состоянии

ребенка, на третьи сутки жизни он был транспортирован реанимационно-консультативной бригадой ОРИТН № 2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

При поступлении в ОРИТН № 2 состояние ребенка оценивалось как тяжелое с явлениями дыхательной недостаточности, кислородной зависимости, требующими респираторной поддержки методом ИВЛ, в неврологическом статусе сохранялся судорожный синдром в виде клонико-тонических судорог, проявлений ДВС-синдрома в форме легочного и желудочного кровотечения, нарушений углеводного обмена.

По лабораторным данным при поступлении и в динамическом контроле отмечалась устойчивая к терапии гипогликемия – глюкоза крови капиллярная – 1,15 ммоль/л – 1,54 ммоль/л на фоне инфузионной терапии по физиологической потребности. Проводился подбор скорости утилизации глюкозы, в динамике глюкоза крови капиллярная – 2,74 ммоль/л – 2,91 ммоль/л – 3,08 ммоль/л – 2,3 ммоль/л. Пошагово увеличен процент внутривенной дотации глюкозы до 40 % со скоростью утилизации – 14 мг/кг/мин.

Энтеральное питание постепенно было расширено до физиологической нормы (после купирования явлений желудочного кровотечения), вводилось пролонгированно за час каждые 3 часа через орогастральный зонд. На этом фоне сохранялась тенденция к гипогликемии (глюкоза крови капиллярной – 2,95 ммоль/л – 3,06 ммоль/л). Ребенок консультирован по линии санитарной авиации эндокринологом Детской краевой клинической больницы Краснодара (ДККБ). О клинико-лабораторном состоянии ребенка было доложено в полном объеме, выставлен диагноз: гипогликемия неуточненная, назначена гормонотерапия Преднизолоном в стартовой дозе – 3 мг/кг/сут, с увеличением дозы в динамике до 5 мг/кг/сут. Проведено лабораторное исследование на предмет уровня содержания инсулина в крови, производился забор крови при глюкозе капиллярной ниже 3 ммоль/л.

По результатам исследования при норме инсулина у детей – 20 мкМЕ/мл, содержание его превышало в два раза и составляло 47,79 мкМЕ/мл. Глюкоза крови на фоне подключенной гормонотерапии сохранялась в пределах 3,5 ммоль/л – 4,2 ммоль/л, периодически были эпизоды гипогликемии до 2 ммоль/л. Ребенок повторно консультирован эндокринологом ДККБ. Выставлен диагноз: врожденный гиперинсулинизм, назначен аналог Соматостатина – Октреотид в дозе 5 мкг/кг четыре раза в сутки подкожно. На этом фоне уровень глюкозы крови со стабилизацией – 6,98 ммоль/л – 10 ммоль/л, гормонотерапия отменена, снижена скорость утилизации глюкозы до 9 мг/кг/мин по составу 20%-м раствором глюкозы.

Диагностические пробы у ребенка не проводились с учетом тяжести состояния и сопутствующих заболеваний. При анализе гликемического профиля ребенка в течение суток отмечалось снижение уровня глюкозы непосредственно перед кормлением. Доза Октреотида за время пребывания ребенка в стационаре была увеличена до 15 мкг/кг с учетом возникающих эпизодов гипогликемии – до 2,2 ммоль/л.

В динамике на фоне проводимой интенсивной терапии состояние ребенка стабилизировалось, ДВС-синдром купирован за счет гемостатической терапии (трансфузии СЗП, этамзилат натрия – 12,5 %, транексамовая кислота).

В ходе инструментального дообследования: нейросонография – диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных зон; эхокардиография – функционирующее овальное окно; по УЗИ органов брюшной полости: УЗ-признаки тромбоза левой ветви воротной вены. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Увеличение линейных размеров поджелудочной железы. С учетом явлений тромбоза воротной вены по рекомендации гематолога была назначена тромболитическая терапия низкомолекулярными гепаринами под контролем коагулограммы.

Клинически в неврологическом статусе судорожный синдром был купирован по мере стабилизации уровня глюкозы в крови, преобладало угнетение ЦНС. Обращали на себя внимания эпизоды выраженного возбуждения (чувство голода) непосредственно перед кормлением, тремор подбородка на фоне снижения уровня глюкозы крови перед приемом пищи. С рождения отмечалась патологическая прибавка в весе (+100–170 г за сутки).

Проведено обследование ребенка в лаборатории селективного скрининга Московского генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова на предмет реализации наследственно обусловленных нарушений обмена веществ. Заключение: по результатам исследования данных о наследственной аминокислотопатии, органической ацидурии и дефектов митохондриального бета-окисления не выявлено.

С 21-х суток жизни ребенок переведен на самостоятельное дыхание, с дальнейшим купированием кислородной зависимости, энтеральное питание усваивал в объеме физиологической нормы. В неврологическом статусе наблюдалось нарастание уровня церебральной активности, витальные функции были компенсированы, находился на инфузионной терапии раствором 20%-й глюкозы со скоростью утилизации – 9 мг/кг/мин на фоне подкожных введений Октреотида – 15 мкг/кг каждые 6 ч, со стабильным гликемическим профилем (глюкоза крови – более 5 ммоль/л в течение суточного мониторинга).

С целью полного дообследования ребенка и дальнейшего подбора тактики ведения и лечения был согласован его перевод со специалистами эндокринологического центра Москвы в профильное отделение Национального медицинского центра эндокринологии. Ребенок был транспортирован регулярным рейсом в сопровождении врача-реаниматолога РКБ для прохождения непрерывной инфузионной терапии.

В дальнейшем, на фоне лабораторно-инструментального дообследования у ребенка наблюдалась диффузная форма врожденного гиперинсулинизма с хорошей компенсацией на фоне консервативной терапии препаратом Диазоксид в подобранной дозе – 9,4 мг/кг/сут, достигнута стойкая эугликемия. Ребенок через 14 дней был выписан домой под наблюдение амбулаторного звена с рекомендациями пожизненного применения этого препарата с коррекцией дозировки с учетом массы тела.

Обсуждение

Врожденный гиперинсулинизм является редким заболеванием, но достаточно хорошо изученным. В последние годы благодаря открытию перинатальных центров и оснащению их автоматическими биохимическими анализаторами улучшилось раннее выявление гипогликемии у новорожденных. В связи с этим ранняя диагностика этого орфанного заболевания, своевременное назначение и правильное его лечение позволяют избежать тяжелых осложнений, прежде всего неврологических.

Список литературы

1. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции / М. А. Меликян, М. А. Карева, Е. Е. Петрайкина, И. Э. Волков, Ю. В. Аверьянова, И. Г. Коломина, Л. Е. Гуревич, В. А. Петерковская, К. Brusgaard, Н. Christesen, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2012. – 58(2): 3–9. [Melikian M. A., Kareva M. A., Petriakina E. E., Volkov I. E., Aver'ianova I. V., Kolomina I. G. et al. Congenital hyperinsulinism. Results of molecular-genetic investigations in a Russian population // Problemy Endokrinologii. – 2012; 58(2): 3–9.] doi: 10.14341/probl20125823–9.
2. Меликян М. А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом / М. А. Меликян // Проблемы эндокринологии : научно-практический журнал. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 31–41.
3. Glaser B., Thornton P. S., Otonkoski T., Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism // Arch Dis Child. – 2000. – 82: 79–86.
4. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J. et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy // Arch Dis Child Fetal Neonatal. Ed. – 2000. – 82:98–107.
5. Wolfsdorf J. I., Weinstein D. A. Hypoglycemia in Children / In: Lifshitz F. (ed.) Pediatric Endocrinology. Vol. 1.5th ed. – NY, 2007; pp. 329–333.