

УДК 616.379-008.61-053.2-07

DOI 10.31684/25418475_2021_2_59

ТРУДНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск²Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова, г. АрхангельскМакарова В.И.¹, Ундозерова А.С.¹, Фалёва А.В.², Бабицкий А.В.²

Цель: представить описание клинического примера. Врожденный гиперинсулинизм – орфанное заболевание, проявляющееся выраженной персистирующей гипогликемией, которая приводит к тяжелым неврологическим расстройствам. Наш пример из практики уникален следующими особенностями: среднее физическое развитие при рождении; отсутствие указаний на четкий возраст манифестации заболевания; провокация гипогликемии белковыми продуктами; развитие побочной реакции (гипертрихоз) на диазоксид. Описание клинического примера позволит информировать врачей-педиатров, неврологов о редком заболевании, повысить своевременность диагностики, тем самым уменьшив число неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: гиперинсулинизм, детская эндокринология, педиатрия, гипогликемия.

DIFFICULTY IN DIAGNOSING CONGENITAL HYPERINSULINISM IN A YOUNG CHILD (CASE STUDY)

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk²Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsov, ArkhangelskV.I. Makarova¹, A.S. Undozerova¹, A.V. Falyova², A.V. Babitsky²

Objective: to provide a description of a clinical case. Congenital hyperinsulinism is an orphan disease manifested by pronounced persistent hypoglycemia, which leads to severe neurological disorders. Our practical example is unique in the following features: average physical development at birth; lack of indications of a clear age of disease manifestation; provocation of hypoglycemia with protein products; development of an adverse reaction (hypertrichosis) to diazoxide. The description of the clinical example will inform pediatricians and neurologists about a rare disease, improve the timeliness of diagnosis, thereby reducing the number of adverse consequences.

Keywords: hyperinsulinism, pediatric endocrinology, pediatrics, hypoglycemia.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) – не нозологическая форма, а гетерогенный синдром, который характеризуется нарушением регуляции инсулиновой секреции, приводящим к развитию выраженной персистирующей гипогликемии [1, 2]. Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30000 – 1:50000 в общей популяции. В Российской Федерации первичная заболеваемость ВГИ за последние годы составила 1:50638 живых новорожденных, что соотносимо с данными Европейских регистров [1, 2, 3].

Известны 3 основные генетические формы ВГИ. Первая обусловлена мутацией гена глюкокиназы (GCK). Наследуется аутосомно-доминантно и является наиболее редким вариантов ВГИ. Глюкокиназа является ключевым ферментом, запускающим процессы внутриклеточного гликолиза. Она определяет порог глюкозостимулированной секреции инсулина. Мутация гена глюкокиназы определяет секрецию инсулина при более низком, чем у здорового человека, уровне глюкозы крови. Эта форма от-

личается положительным ответом на терапию диазоксидом [3].

В основе второй формы ВГИ лежит мутация гена глутаматдегидрогеназы, фермента, который играет важную роль в стимуляции секреции инсулина некоторыми аминокислотами (особенно лейцином). При этом гипогликемия обычно возникает после приема богатой белками пищи, содержащей мало углеводов. Клинически гипогликемия при втором варианте ВГИ может манифестировать позже, в течение первого года жизни. Как правило, она связана с введением белкового прикорма, и ее манифестация не столь тяжело выражена, как при других генетических вариантах. Наследуется аутосомно-доминантно, характерен положительный ответ на терапию диазоксидом [3].

Наиболее частыми вариантами являются мутации в генах, которые кодируют белки, являющиеся компонентами АТФ-зависимых калиевых каналов. В результате мутации на поверхности β -клеток либо вовсе отсутству-

ют АТФ-зависимые калиевые каналы, либо их функция значительно нарушена, что приводит не только к бесконтрольной инсулиновой секреции, но и к отсутствию эффекта от терапии диазоксидом [1, 2, 3, 4].

Манифестация ВГИ может быть как в неонатальном периоде, так и спустя несколько месяцев или даже лет после рождения. В случае более тяжелых форм симптомы проявляются раньше, более легких форм – позже. У новорожденного ребенка клинические проявления включают в себя судороги, гипотонию, плохой аппетит, апноэ. Возможна макросомия и высокая потребность в инфузиях глюкозы (более 10 мг/кг/мин). Более поздний дебют ВГИ может проявляться судорогами, однако возможно и длительное бессимптомное течение. При отсутствии эффективного лечения из-за длительной гипогликемии происходит повреждение головного мозга, вследствие чего развиваются тяжелые неврологические расстройства, а также повышается риск внезапной смерти на высоте гипогликемии [1, 3].

Описана триада симптомов, характерная для приступов гиперинсулинизма: возникновение спонтанной гипогликемии натощак или через 2–3 ч после еды; снижение уровня сахара крови ниже 2,2 ммоль/л; купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара [5].

Позитронно-эмиссионная томография позволяет выделить морфологические формы ВГИ, влияющие на тяжесть течения и прогноз заболевания. Это диффузная форма (поражены все β-клетки поджелудочной железы, в 50–60% случаев); фокальная (очаговое поражение в 40–50% случаев) и атипичная форма (<5% случаев) [1, 3]. Диагностика морфологического варианта имеет важное значение для тактики ведения пациентов [4].

Клинический случай. Девочка, 1 год 3 месяца, поступила в отделение патологии новорожденных и детей раннего возраста повторно, для проведения ночного ЭЭГ-видеомониторинга и контроля по основному заболеванию.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3 беременности (дети от предыдущих беременностей здоровы), протекавшей на фоне гайморита при сроке 6 недель с лечением антибактериальными препаратами, анемии, кольпита, низкой плацентации. Роды 3 при сроке 39 недель, быстрые. При рождении масса тела 3160 г, длина тела – 51 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В периоде адаптации неонатальная желтуха, токсическая эритема. Перенесенные заболевания: ОРВИ в 4, 9, 11 месяцев, кандидоз слизистой полости рта. Наследственность отягощена по артериальной гипертензии по материнской линии.

Анамнез заболевания: в возрасте 10 месяцев, через 3 часа после засыпания, случился первый приступ, который проявлялся в виде подергивания рук, отмечалась задержка дыхания с посинением губ (со слов матери, самостоятельно проводили «искусственное дыхание»). Была госпитализирована по месту жительства. Спустя две недели после приступа консультирована неврологом. При осмотре резкое беспокойство, крик с задержкой дыхания (подобные приступы были раньше; родители не придавали им значения). НПР соответствует возрасту. Отклонений в неврологическом статусе не отмечено. Рекомендована седативная терапия. Спустя 2 месяца, повторный эпизод: во время ночного сна девочка села в кроватке и резко заплакала, затем издавала «лающие» звуки, «вздрагивания телом» (около 5 раз), потом приступ закончился, и девочка уснула. Была повторно консультирована неврологом. Уточнен анамнез, и установлено, что аффективно-респираторные приступы возникают часто, почти каждый день, светлые промежутки до 3 дней, в день до 6 приступов. Рекомендована госпитализация для уточнения диагноза.

Находилась в отделении патологии новорожденных и детей раннего возраста с 2.11.2020 г. по 8.12.2020 г. Проведено инструментальное исследование: КТ – без патологии, ЭЭГ-видеомониторинг: эпиактивность в теменно-затылочных, задневисочных отделах с эпизодами генерализации до 0,5 секунды, без акцента по полушариям, не сопровождается движениями ребенка. Консультирована неврологом, с 10.11.20 г. получала депакин (в дальнейшем препарат был отменен; переведена на трилептал). 12.11.20 г. вечером отмечено ухудшение состояния ребенка: рвота, за короткий период несколько раз. С этого времени ребенок стал очень вялым, плаксивым. Ела плохо, не должный объем, пила достаточно. При лабораторном контроле ОАК, СРБ – без патологических изменений. 13.11.20 г. зафиксирован эпизод судорог – девочка резко проснулась, заплакала, начала издавать звуки «по типу лая», при этом отмечался гипертенус всех мышц. Далее успокаивалась на 30 сек – 1 мин, и приступ повторялся (в общей сложности судорожный синдром длился 5 мин). Купирован внутримышечным введением сибазона. В течение следующих дней отмечалась вялость, заторможенность, снижение аппетита, жидкий стул до 5 раз в сутки. После начала инфузионной терапии 10% глюкозой отмечалась положительная динамика: девочка стала более активной, играла, потом постепенно вновь становилась вялой. При лабораторном контроле (16.11.20 г.) сахара крови выявлена гипогликемия 1,6 ммоль/л (при поступлении в крови сахар – 3,1 ммоль/л). Введен болюс 10% глюкозы 2 мл/кг, после чего

состояние ребенка улучшилось: стала более активной. Далее была установлена постоянная дозировка 10% глюкозы с постепенным снижением дозы под контролем сахара крови. Ребенок был осмотрен эндокринологом, даны рекомендации по обследованию.

18.11.20 г. предпринята попытка пробы с голоданием, которая оказалась безуспешной: сахар крови без выраженного снижения регистрировался в течение 8 ч. В ОАМ – кетоновые тела не выявлены (после голодания). В дальнейшем, (19–22.11.20 г.) проводился контроль гликемии: до еды уровень глюкозы 3,7–3,9 ммоль/л (однократно 2,7 ммоль/л), после еды (через 2 ч) отмечен более низкий уровень 2,9–3,2 ммоль/л (однократно 2,3 ммоль/л), что потребовало дозировки 10% глюкозы внутривенно. Ребенок консультирован по каналу телемедицины с НМИЦ эндокринологии, даны рекомендации по обследованию, обсуждена возможность госпитализации. 24.11.20 г. проведена проба с голоданием (4 ч 20 мин): глюкометром определен уровень сахара – 2,8 ммоль/л; КЩС (уровень лактата минимально повышен – 1,9 ммоль/л (норма до 1,6 ммоль/л); биохимия крови (снижение глюкозы до 2,69 ммоль/л, снижение ЛПВП – 0,89 ммоль/л); инсулин – 1,30 мкМЕ/мл, С пептид – 0,54 нг/мл, кортизол – 346 нмоль/л, СТГ – 2,34 нг/мл. В ОАМ – кетоновые тела не выявлены. Проводился контроль гликемии каждые 3 часа, отмечалось периодическое снижение сахара (максимально до 1,9 ммоль/л), требующее назначения инфузионной терапии, дополнительного питания. Судороги после 13.11.20 г. не повторялись. Установлен диагноз: гипогликемия неклеточная персистирующая. Не исключается врожденный гиперинсулинизм. Сопутствующий: дебют идиопатической эпилепсии с ночными генерализованными тонико-клоническими судорогами.

С 9.12.2020 г. по 17.12.2020 г. находилась в отделении эндокринопатий раннего детского возраста НМИЦ эндокринологии. Установлен диагноз: врожденный гиперинсулинизм, протеин-индуцированная форма. Сопутствующий: симптоматическая эпилепсия? провоцируемые судорожные приступы? Проведена проба с голоданием (голодная пауза 10,5 ч), проба завершена в связи с гипогликемией 2,1 ммоль/л, кетоны 0,9 ммоль/л, ИРИ- 2,03 мкМЕ/мл, контринсулярные гормоны в пределах нормы. С учетом пограничных значений проведена проба с нагрузкой белком (8,5 г), через 30 мин после приема белка – гипогликемия 2,1 ммоль/л (капиллярная кровь), инсулин – 27 мкМЕ/мл, при гликемии 1,7 ммоль/л. Начата терапия диазоксидом (по жизненным показаниям) 5,7 мг/кг/сутки и гипотиазидом 6,25 мг/сутки. Молекулярно-генетическое исследование – в работе.

Объективный статус при последней госпитализации: состояние ребенка удовлетворительное. Температура 36,3°C. Физическое развитие – среднее, дисгармоничное, дефицит массы по росту 4,1%. Зубы 2/2. При осмотре плачет. НПР соответствует возрасту. Чрезмерный рост волос на лице, конечностях. Кожный покров бледно-розовый, на туловище, конечностях мелкая папулезная сыпь (появилась после госпитализации в федеральный центр). Гипергидроз ладоней и стоп. Эластичность и тургор тканей достаточные. Дыхание проводится симметрично, без хрипов и ослабления, ЧД 38 в мин. Сердечная деятельность ритмичная, шумы в сердце не выслушиваются, ЧСС 128 в мин. Пульсовая волна на лучевых и бедренных артериях хорошего наполнения. Живот мягкий, не вздут. Печень +1,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул 1 р/сутки, оформленный. Мочеиспускание достаточное.

Лечение: диета с исключением белков в чистом виде (яйца, творог, мясо), сочетание продуктов с высоким содержанием белка с «длинными» углеводами (крупы, овощное рагу, макаронные изделия); диазоксид 5,4 мг/кг/сутки (50 мг/сутки), гипотиазид 6,25 мг/сутки, витамин Д3 1500 МЕ/сутки, трилептал в дозе 30 мг/кг/сутки.

Состояние ребенка в динамике: сахар крови при контроле в динамике – от 4,2–5,2 ммоль/л. Приступов не отмечалось. Проведен ЭЭГ-видеомониторинг: незначительная положительная динамика в плане улучшения биоритмики, уменьшения патологической активности.

Заключение

Случай из практики демонстрирует трудность диагностики врожденного гиперинсулинизма, обусловленную неспецифичностью клинических симптомов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Перминова А.А. Врожденный гиперинсулинизм: Этиопатогенез и подходы к лечению. *MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал*. 2019; 20 (2): 385-403.
2. Перминова А.А. Патолофизиологические и морфологические аспекты врожденного гиперинсулинизма (обзор литературы). *Трансляционная медицина*. 2020; 7(2): 12-20.
3. Бережанская С.Б., Афонин А.А., Папшева Е.А., Вострых Н.Н., Галкина Г.А., Созаева Д.И., Лукьянова Е.А. Клинический случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста. *Медицинский вестник Юга России*. 2020; 11(3): 54-59.
4. Mark A. Sperling. *Sperling pediatric endocrinology*. 5 ed. Philadelphia: Philadelphia, 2021.910 p.

5. Скорбич О.О., Гурович О.В. Врожденный гиперинсулинизм. *Forcipe*. 2020; 3: 697-698.

References

1. Perminova A.A. Congenital hyperinsulinism: etiopathogenesis and approaches to treatment. *MEDLINE.RU. Russian Biomedical Journal*. 2019; 20(2): 385-403. (In Russ.)
2. Perminova A.A. Pathophysiological and morphological aspects of congenital hyperinsulinism (literature review). *Translational Medicine*. 2020; 7(2): 12-20. (In Russ.)
3. Berezanskaya S.B., Afonin A.A., Papsheva E.A., Vostrykh N.N., Galkina G.A., Sozaeva D.I., Lukyanova E.A. Clinical case of congenital hyperinsulinism in a young child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020; 11(3): 54-59. (In Russ.)
4. Mark A. Sperlberg. *Sperlberg pediatric endocrinology*. 5 ed. Philadelphia: Philadelphia, 2021. 910 p.
5. Skorbich O.O., Gurovich O.V. Congenital hyperinsulinism. *Forcipe*. 2020; 3: 697-698. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:
Макарова Валерия Ивановна, д.м.н., профессор, академик РАЕ, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск. 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. Тел.: (8182) 411014. E-mail: info@nsmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-8150-9110>

Информация об авторах

Фалёва Анна Владимировна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и детей раннего возраста ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», г. Архангельск. 163002, г. Архангельск, пр. Обводный канал, 7. Тел.: (818) 2683890. E-mail: info@aodkb29.ru

Бабицкий Андрей Витальевич, врач-неонатолог, заведующий отделением патологии новорожденных и детей раннего возраста ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», г. Архангельск. 163002, г. Архангельск, пр. Обводный канал, 7. Тел.: (818) 2683890. E-mail: info@aodkb29.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021

Принята к публикации 10.03.2021

Для цитирования: Макарова В.И., Ундозерова А.С., Фалёва А.В., Бабицкий А.В. Трудность диагностики врожденного гиперинсулинизма у ребенка раннего возраста (случай из практики). *Бюллетень медицинской науки*. 2021;2(22): 59–62.

Citation: Makarova V.I., Undozerova A.S., Falyova A.V., Babitsky A.V. Difficulty in diagnosing congenital hyperinsulinism in a young child (case study). *Bulletin of Medical Science*. 2021;2(22): 59–62. (In Russ.)