

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ У РЕБЕНКА С COFS-СИНДРОМОМ

Т. Таранушенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Киселева¹, кандидат медицинских наук,
С. Устинова¹, кандидат медицинских наук,
О. Лазарева²,
Л. Карпова², кандидат медицинских наук,
Н. Воронина²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства

E-mail: tetar@rambler.ru

Представлены данные литературы о врожденном гиперинсулинизме и клиническое наблюдение пациента мужского пола 1-го месяца жизни с гиперинсулинизмом на фоне гипертрофии островков Лангерганса и COFS-синдромом. Обсуждаются генетические и клинические аспекты болезни, лабораторные и морфологические изменения.

Ключевые слова: эндокринология, гипогликемия, гиперинсулинизм, гипертрофия островков Лангерганса, врожденные пороки развития, дети.

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) относится к наследственным заболеваниям с преимущественным аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлен генетическими дефектами, характеризуется избыточной секрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы (ПЖ) и является одной из основных причин тяжелых персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде [1–4]. Ряд авторов указывают на возможный аутосомно-доминантный вариант наследования [3].

Критериями диагноза ВГИ являются:

- персистирующие некотические гипогликемии с высокой потребностью в экзогенно вводимой глюкозе (≥ 8 мг/кг/мин) для поддержания нормогликемии;
- уровень инсулина плазмы $> 2,0$ мЕд/мл, а также нормальный или повышенный уровень С-пептида (на фоне гипогликемии) в отсутствие данных за инсулиному;
- сохранная секреция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, соматотропный гормон – СТГ);
- гипергликемический ответ при проведении пробы с глюкагоном [1, 2].

Согласно данным литературы, частота встречаемости ВГИ – 1:30 000–1:50 000 новорожденных; при близкородственных браках она увеличивается до 1:2500 [1–3]. По мнению исследователей, причинами ВГИ являются дефекты генов, регулирующих внутриклеточный метаболизм глюкозы и секрецию инсулина β-клетками ПЖ (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *INSR*, *UCP2*, *HNF4a*, *HADH*) [1–3]. Наиболее тяжелый вариант гиперинсулинизма отмечается при мутациях генов *KCNJ11*, *ABCC8*, регулирующих функцию АТФ-зависимых каналов β-клеток. Гистологически указанный вариант характеризуется диффузной и (или) фокальной гиперплазией островковых клеток; в большинстве случаев необходимо удалить ПЖ [3].

При стандартных исследованиях (УЗИ, компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография) мор-

фологические изменения в ПЖ часто не визуализируются. К наиболее достоверным методам верификации гиперплазии островковых клеток относят позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и селективную катетеризацию сосудов ПЖ с определением уровня инсулина. Однако эти методики в рутинной практике используются весьма ограниченно (отсутствие изотопов для ПЭТ, невозможность инвазивного забора крови у новорожденного); гиперфункция β-клеток ПЖ подтверждается преимущественно лабораторными исследованиями (определение гликемии, уровня инсулина в плазме крови) [1, 2, 5].

Основные средства лечения ВГИ – селективные агонисты АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток (диазоксид) или аналоги соматостатина (октреотид). Рассматривается возможность введения глюкагона путем непрерывной инфузии с использованием помпы. Вместе с тем, по данным литературы достижение нормогликемии при консервативном лечении возможно только у 50–60% пациентов, в остальных случаях показана селективная или субтотальная панкреатэктомия [1, 2, 4, 5].

Цереброкулофацио-скелетный синдром (COFS-синдром) относится к орфанным заболеваниям; впервые описан в 1974 г. S. Pena и M. Schokeir. Популяционная частота его неизвестна, встречаемость у лиц женского и мужского пола одинакова. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с преимущественным поражением мозга, глаз, лица и скелета. В основе патологии – мутация гена *ERCC6/CSB (10q11)*, которая сопровождается нарушением эксцизионной репарации ДНК при кросс-комплементарном обмене [6–8]. Реализация генетического дефекта стартует внутриутробно, что приводит к множественным порокам и аномалиям развития к моменту рождения ребенка. Согласно данным литературы, для COFS-синдрома характерны: внутриутробная гипотрофия; мышечная гипотония; пороки развития центральной нервной системы (микрцефалия; агенезия мозолистого тела; гипоплазия гиппокампа и верхних теменных извилин; атрофия зрительных нервов; микрогирия базилярных поверхностей); лицевые аномалии (седловидный нос; скошенный лоб; большие низко расположенные ушные раковины; микрофтальмия; гипоплазия верхней челюсти; ретрогнатия); аномалии скелета (кифосколиоз; стигматические контрактуры крупных суставов; вывих тазобедренных суставов или дисплазия вертлужной впадины; узкий таз); пороки развития внутренних органов (наиболее часто – почек и сердца); отставание физического и психомоторного развития [6–8]. При COFS-синдроме отмечается высокая летальность на 1-м году жизни вследствие респираторных инфекций [6–8]. В литературе не найдено информации о связи COFS-синдрома с гиперплазией островков Лангерганса.

Приводим клинический пример.

Большой Я. поступил в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства в возрасте 23 сут с диагнозом: неонатальный сахарный диабет, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) III степени по диспластическому типу.

Ребенок родился в кровнородственном браке от молодых родителей-ненцев (коренная народность севера России), от 3-й беременности (1-я беременность – девочка, 11 лет, с массой тела при рождении 2750 г, здорова; 2-я беременность – девочка с массой тела при рождении 1600 г, умерла в возрасте 3 мес от неустановленной причины). Настоящая беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недоста-

точности, с угрозой преждевременных родов в 35–36 нед, поздним гестозом с 37-й недели. Мать на учете в женской консультации не состояла, УЗИ и биохимический скрининг не проводились, подробно течение беременности неизвестно. Роды при сроке гестации 38–39 нед естественным путем; родился мальчик с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов; масса тела – 1570 г, длина тела – 42 см, окружность головы и груди – соответственно 33 и 25 см (со слов родителей, фенотипическая схожесть с умершей сестрой).

В роддоме с первых дней жизни отмечались низкая прибавка массы тела, вялая реакция на осмотр, низкая двигательная активность, негромкий слабый крик, субфебрильная температура тела (37,0–37,5°C). Убыль массы тела составила на 5-е сутки 5,7%. При обследовании в роддоме впервые выявлена гипергликемия (>12 ммоль/л), что послужило поводом к переводу пациента для дальнейшего обследования в Центральную районную больницу (ЦРБ). В детском отделении ЦРБ по месту жительства в анализах крови до 3-недельного возраста регистрировались повышение уровня сахара в крови с максимальными значениями до 22,2 ммоль/л (в разное время суток) и глюкозурия; признаков кетоацидоза (лабораторных и клинических) не отмечено. Учитывая эпизоды гипергликемии, пациенту вводили инсулин короткого действия (хумулин R) по 0,1–0,3 Ед при уровне сахара в крови >11 ммоль/л. На фоне лечения лабораторный контроль выявил тенденцию к нормализации гликемии и снижение потребности в инсулине. После 20 сут жизни обнаружено снижение уровня сахара в утренние часы (в 6.00) до 2,4 ммоль/л в отсутствие терапии инсулином.



Рис. 1. Внешний вид пациента Я.

Для уточнения диагноза пациент был направлен в Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства. При поступлении в отделение патологии новорожденных обращено внимание на следующие проблемы пациента: выраженную гипотрофию (отсутствие подкожно-жирового слоя; масса тела – 1990 г; прибавка за 23 сут – 480,0 г); снижение физиологических рефлексов; мышечную гипотонию; множественные стигмы дисэмбриогенеза (длинные черные жесткие волосы в области волосистой части головы; большие диспластичные низкорасположенные ушные раковины; разрез глаз ближе к монголоидному; узкие глазные щели; седловидный нос; большой рот; высокое небо; низкое расположение пупка; брахидактилия; неправильный рост ногтей на пальцах верхних конечностей); изменения кожи (снижение тургора; диффузное мелкопластинчатое шелушение; гирсутизм); увеличенный живот вследствие гипотонии передней брюшной стенки (рис. 1).

Печень, селезенка не увеличены. При аускультации сердца определялся дующий систолический шум по правому краю грудины на фоне ритмичных приглушенных тонов сердца; частота сердечных сокращений – 128 в минуту.

При поступлении уровень сахара в крови составил 14,8 ммоль/л, в связи с чем однократно введен инсулин короткого действия (актрапид) 0,1 Ед. В последующем терапии инсулином не проводилась. Круглосуточный мониторинг уровня сахара в крови в отсутствие инъекций инсулина обнаружил регулярные тяжелые асимптоматические гипогликемии (минимальный уровень сахара в крови – 0,8 ммоль/л); рис. 2.

За период госпитализации (3 нед) ребенок получал плановые внутривенные инфузии 10% раствора глюкозы, энтеральное (фрисовом, фрисопен, фрисолак) и парентеральное питание (инфезол). В течение всего периода наблюдения трижды отмечались эпизоды выраженного беспокойства, появления мраморности кожного покрова, признаков пареза кишечника (вздутие живота, отсутствие перистальтики, стула и газов) с выделением по зонду из желудка большого количества воздуха и молочной смеси без примеси желчи и дуоденального содержимого на фоне нормальных показателей электролитов крови, гликемии и отсутствия выраженных патологических изменений на обзорной рентгенограмме органов

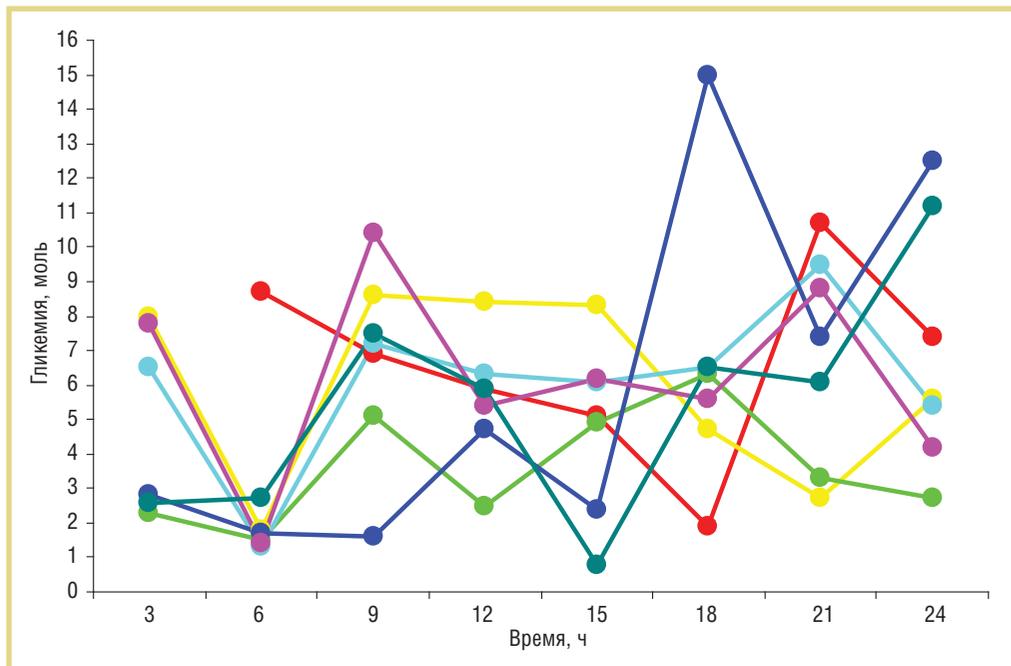


Рис. 2. Мониторинг гликемии в течение суток; стрелками обозначены минимальные уровни сахара в крови

брюшной полости. Следует отметить, что вне приступов «пареза кишечника» стул был регулярным, без особенностей; ребенок самостоятельно активно высасывал молочную смесь в должном объеме, не срыгивал. Однако прибавка массы тела отсутствовала (рис. 3).

При лабораторных исследованиях выявлены снижение уровня Hb до 75 г/л (норма – 110–147 г/л), эритроцитов – до $2,6 \cdot 10^{12}/л$ (норма – $3,5–4,5 \cdot 10^{12}/л$), анизоцитоз, пойкилоцитоз и гипохромия эритроцитов, что трактовалось как ранняя анемия у ребенка с гипотрофией. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов во всех анализах – в пределах возрастной нормы. Исследование липидограммы показало снижение уровня холестерина до 0,9 ммоль/л (норма – 1,6–4,9 ммоль/л), что, вероятно, обусловлено частыми гипогликемиями и использованием липидов в качестве энергетического субстрата. Уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, общего белка, триглицеридов, калия, натрия, кетоновых тел, мочевой кислоты в сыворотке крови оставались нормальными в течение всего периода наблюдения. Важно, что pH и газовый состав крови не были нарушены. Дополнительно у ребенка обнаружены положительные антитела класса G к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу герпеса и токсоплазмозу в высоком титре (у матери – положительные антитела классов M и G к ЦМВ, класса G к вирусу герпеса и токсоплазмозу в высоком титре).

На фоне гипогликемии исследовались уровни контринсулярных гормонов: СТГ – 113,4 нг/мл (норма >10 нг/мл), кортизола – 260 нмоль/л (норма – 150–660 нмоль/л), тиреотропного гормона – 1,31 мкЕд/мл (норма – 0,23–3,4 мкЕд/мл) – патологии не выявлено. Вместе с тем обнаружен существенно повышенный уровень инсулина – 270 нг/мл, объясняющий этиологию гипогликемии.

В анализах мочи кетонов не было, удельный вес – 1002–1028; трехкратно регистрировалась глюкозурия до 156,9 ммоль/л (на фоне струйного введения глюкозы).

Применялись инструментальные методы исследования (табл. 1).

В обследовании пациента принимали участие окулист, генетик, детский эндокринолог (табл. 2).

При проведении заместительной терапии глюкозой эпизоды гипогликемии сохранялись с прежней частотой (до 5–7 раз в сутки) и степенью выраженности (1,3–2,0 ммоль/л). От дальнейшего обследования с решением вопроса о лечении диазоксидом или аналогом соматостатина родители отказались, и по настоянию матери пациент был переведен для дальнейшего выхаживания в больницу по месту жительства в возрасте 1 мес 13 дней. Оперативное лечение (субтотальная резекция ПЖ) не выполнено из-за тяжести состояния ребенка (выраженная гипотрофия и сопутствующая патология).

После перевода в ЦРБ на 3-и сутки у ребенка появились гипертермия до 39°C, вздутие живота, ухушение



Рис. 3. Динамика массы тела за период обследования в клинике

аппетита до отказа от еды, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (в клиническом анализе крови). В возрасте 1 мес 16 дней на фоне постоянной инфузии 10% глюкозы и сохраняющейся гипогликемии (уровень сахара в крови – 2,9–4,6–1,3–0,6 ммоль/л) произошла остановка сердца; при безуспешности реанимационных мероприятий констатирована смерть ребенка.

Из протокола патологоанатомического и гистологического исследования: выявлены гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса во всех долях ПЖ;

Примененные методы визуализации		Таблица 1
Метод	Заключение	
УЗИ внутренних органов	Гипертрофия стенок желудка, «симптом гиперэхогенного кишечника»	
УЗИ почек, надпочечников и ПЖ	Изменений не обнаружено	
Нейросонография	Легкая дилатация боковых желудочков, петрификаты в проекции головки хвостатого ядра и чечевицеобразных ядер	
КТ головного мозга	Гипоплазия мозолистого тела	
Рентгенография органов грудной клетки	Повышение пневматизации легочной ткани, вздутие легочных полей, напряжение межреберных промежутков, умеренное обогащение легочного рисунка в медиальных зонах, расширение тени сердца в поперечнике (КТИ – 56%).	
Эхокардиография	Открытое овальное окно и открытый артериальный проток в типичном месте	
Примечание. КТИ – кардиоторакальный индекс.		

Консультации специалистов		Таблица 2
Консультант	Заключение	
Окулист	Признаки атрофии зрительных нервов	
Генетик	COFS-синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования	
Детский эндокринолог	Врожденный гиперинсулинизм	

печень с сохранной гистоархитектоникой и микроскопическими признаками холестаза. Дополнительно обнаружены следующие признаки: продуктивный арахноидит, расстройство гемодинамики и гемореологии с неадекватным кровенаполнением внутренних органов (преимущественное малокровие); гиперемия с агрегацией эритроцитов и выраженный отек вещества головного мозга; слабовыраженные лейкоцитозы в сосудах легких и почек; интерстициальные изменения в почечной ткани; акцидентальная трансформация вилочковой железы II–III стадии; ателектазы; бронхиолоспазм и макрофагальный альвеолит в легких.

Результаты наблюдения, обследования и посмертной экспертизы позволили сформулировать основной диагноз: врожденная патология ПЖ железы с гипертрофией и гиперплазией островков Лангерганса; неонатальная гипогликемия (персистирующая, тяжелая) на фоне органического варианта гиперинсулинизма; осложнение: гипогликемическая кома; сопутствующие заболевания: COFS-синдром; панкреатическая недостаточность с транзиторными эпизодами динамической кишечной непроходимости; ЗВУР III степени по диспластическому типу.

Персистирующие тяжелые гипокетотические гипогликемии с первых дней жизни, высокая потребность в экзогенной глюкозе, нормальный уровень контринсулярных гормонов, а также доказанная гиперинсулинемия позволили верифицировать у данного ребенка врожденный гиперинсулинизм. Вероятной причиной врожденной патологии ПЖ следует считать генетический дефект (не исключается *KCNJ11* с аутосомно-рецессивным наследованием). Экспрессивность патологического гена в данном случае могла быть предопределена кровнородственным (инцестным) родительским браком, при котором основную опасность представляют именно аутосомно-рецессивные заболевания.

Дискуссионным остается вопрос о сахарном диабете с высокими значениями гликемии, в связи с чем потребовалось назначение инсулина в первые дни жизни. Согласно данным литературы, развитие транзиторного неонатального диабета в большинстве случаев обусловлено мутацией в гене *KCNJ11* (гетерозиготное носительство) [3]. Другим вероятным механизмом развития гипергликемии в первые дни жизни у данного ребенка, по нашему мнению, могло быть транзиторное повышение секреторной функции α -клеток, которые составляют 15–20% пула островковых клеток и на фоне диффузной гипертрофии и гиперплазии островков Лангерганса могут секретировать избыток глюкагона, повышающего уровень глюкозы в крови; эти же механизмы объясняют гипохолестеринемию, обнаруженную у пациента (липолитическое действие глюкагона).

Эпизоды «пареза кишечника», наблюдавшиеся в стационаре, возможно, были связаны с транзиторной динамической кишечной непроходимостью на фоне внешнесекреторной панкреатической недостаточности. В литературе описано уменьшение функционирующей экзокринной массы ПЖ при эндокринных панкреатопатиях (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., 2010). Другим механизмом снижения ферментообразующей функции ПЖ может быть дисбаланс гормонов, регулирующих панкреатическую секрецию. Известно, что соматостатин (секретируется дельта-клетками) ингибирует выделение гастрина, секрецию соляной кислоты желудком и поступление ионов кальция в клетки панкреатических островков, а панкреатический полипептид (секретируется PP-клетками)

является антагонистом холецистокинина. Согласно данным литературы, соматостатин снижает базальную и стимулированную панкреатическую секрецию на 50% (прямое угнетающее действие и вследствие ингибирования холецистокинина) [9, 10]. Глюкагон в малых дозах нарушает выработку трипсина и липазы, в больших концентрациях — амилазы [10, 11]. Ряд авторов указывают на то, что глюкагон может инициировать развитие атрофии ПЖ [11]. Перечисленные обстоятельства позволяют обсуждать взаимосвязь у нашего пациента гиперплазии островков Лангерганса и панкреатической недостаточности с клиническими проявлениями.

Ввиду ограниченных возможностей консервативного и оперативного лечения единственным возможным методом коррекции гипогликемии у ребенка были постоянные внутривенные дотации экзогенной глюкозы. Существенно повышенный уровень инсулинемии на фоне органического варианта гиперинсулинизма, а также тяжелое общее состояние обусловили критическое снижение уровня глюкозы в крови.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует клинические и диагностические сложности ведения пациентов с неонатальными гипогликемиями, а также трудности их терапии.

Литература

1. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм // Пробл. эндокринологии. – 2010; 6: 41–7.
2. Меликян М.А., Петрайкина Е.Е., Фомина В.Л. и др. Врожденный гиперинсулинизм: диагностика и лечение // Педиатрия. – 2011; 90 (1): 59–65.
3. Diva D., De Leon D., Charles A. Stanley Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates // Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007; 3 (1): 57–68.
4. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой / М.: Универсум Паблишинг, 2006; 428–48.
5. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч. Брука, Р. Браун. Пер. с англ. Под ред. В.А. Петерковой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 226–35.
6. Del Bigio M., Greenberg C., Rorke L. et al. Neuropathological findings in eight children with Cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 1997; 56 (10): 1147–57.
7. Mathur N., Alwadhri R., Pankaj Garg. Cerebro-Oculo-Facio-Skeletal Syndrome in a Neonate // Indian Pediatrics. – 2002; 39: 761–3.
8. Paladini D., Armeinto M., Ardonino I. et al. Prenatal diagnosis of the Cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000; 16: 91–3.
9. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Колкина В.Я. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009; 19 (5): 61–7.
10. Von der Ohe M., Layer P., Wollny C. et al. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion // Gastroenterology. – 1992; 103: 974–82.
11. Ferrer R., Medrano J., Diego M. et al. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats *in vivo* // Int. J. Pancreatol. – 2000; 28: 67–75.

CONGENITAL HYPERINSULINISM IN A BABY WITH COFS SYNDROME

Professor T. Taranushenko¹, MD; N. Kiseleva¹, Candidate of Medical Sciences; S. Ustinova¹, Candidate of Medical Sciences; O. Lazareva²; L. Karpova², Candidate of Medical Sciences; N. Voronina²

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Krasnoyarsk Territorial Clinical Center for Maternity and Infancy Care

The paper gives the data available in the literature on congenital hyperinsulinism and a clinical case of a male infant within the first 1 month of life with hyperinsulinism in the presence of hypertrophy of the islets of Langerhans and cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. It discusses the genetic and clinical aspects of the disease and laboratory and morphological changes.

Key words: endocrinology, hypoglycemia, hyperinsulinism, hypertrophy of the islets of Langerhans, congenital malformations, infants.