

# Типичный случай сахарного диабета 1 типа с поздним аутоиммунным началом у взрослых (LADA). Случай из практики

А.А. Кривко, Е.П. Кособян, А.А. Александров, О.М. Смирнова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Ключевые слова:** сахарный диабет, позднее аутоиммунное начало, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе.

## Typical case of LADA

A.A. Krivko, E.P. Kosobyan, A.A. Alexandrov, O.M. Smirnova

**Key words:** diabetes mellitus, late autoimmune onset, anti-glutamate decarboxylase autoantibodies.

**Д**иагностика типа сахарного диабета при классическом дебюте заболевания обычно не вызывает затруднений. Однако в последнее время все чаще встречаются формы сахарного диабета (СД), которые сразу сложно отнести к 1 или 2 типу СД. По международной статистике около 30% больных в дебюте заболевания остаются неклассифицированными. Открытие и возможность использовать в диагностике определения аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (ГДК) изменили картину. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) определяется в 5–10% всех случаев СД по наличию аутоантител к ГДК и возрасту начала болезни после 35 лет. LADA также называют медленно прогрессирующим СД1, так как заболевание развивается медленнее типичного СД1 и приходит к инсулиновой зависимости значительно позднее. Представляет интерес типичный клинический случай позднего аутоиммунного начала СД1 у взрослых.

Пациент Н.И.Л., 40 лет, поступил в Институт диабета ФГУ ЭНЦ 20 октября 2008 г. с жалобами на повышение артериального давления, одышку, возникающие при физической нагрузке.

**Клинический диагноз при поступлении:**

**Основной:** сахарный диабет 2 типа, средней тяжести в стадии декомпенсации.

**Конкурирующие:** ИБС? Подозрение на открытое овальное окно. Диабетическая кардиопатия, концентрическая гипертрофия миокарда. ХСН 1 ст. (диастолическая).

**Сопутствующие:** мочекаменная болезнь, стадия ремиссии. Симптоматическая артериальная гипертензия.

**История жизни:** рос и развивался нормально, в соответствии с возрастом. В школе активно занимался спортом (тяжелой атлетикой, бегом, плаванием).

После окончания средней школы служил в армии, там же продолжил занятия спортом (бег, лыжи, тяжелая атлетика). Закончил занятия спортом в 20-летнем возрасте. С 2003 г. работал частным предпринимателем. Живет в отдельной квартире с женой и детьми. Хобби – охота. Бытовые условия хорошие, питание достаточное. В 2002 г. бросил курить (курил в течение 16 лет, по несколько сигарет в день), злоупотреблял алкоголем.

**Перенесенные заболевания:** детские инфекции, правосторонняя пневмония в 1987 г.

**Наследственность:** неотягощена.

**История заболевания:** из анамнеза известно, что пациент со школы вел активный образ жизни, занимался спортом. В 2003 г. весил около 90 кг. С 2003 по 2004 гг. отметил прибавку в весе с 90 кг до 125 кг, появилась одышка. Прибавку в весе связывает с особенностями трудовой деятельности, переизменением качества и характера пищи, злоупотреблением алкоголем. Отмечает, что заниматься физическими нагрузками не перестал. С 2005 г. при наклонах туловища появился шум в ушах, потемнение в глазах. При обследовании выявлено впервые повышение АД до 140/100 мм рт. ст. От назначенной гипотензивной терапии самостоятельно отказался. В связи с жалобами пациента на сухость во рту, жажду,

полиурию, было рекомендовано проверить гликемию и обратиться к эндокринологу, чему пациент не придавал особого значения, однако стал придерживаться рекомендаций по питанию: ограничил в рационе употребление жиров, общее количество потребляемой пищи, увеличил потребление овощей. Через 2–3 месяца в связи с усилением вышеперечисленных жалоб, обратился в частную клинику. Впервые выявлено повышение глюкозы крови натощак до 16 ммоль/л и через 2 часа после пищевой нагрузки (больному рекомендовали сдать анализ после обычного завтрака) до 24 ммоль/л в 2005 г. После проведенного обследования эндокринологом был поставлен диагноз сахарный диабет 2 типа и назначен метформин (сиофор) по 500 мг 3 раза в сутки. В качестве гипотензивной терапии назначен эналаприл (ренитек) 5–10 мг в сутки, бисопролол (конкор) 5 мг в сутки. Больной придерживался рекомендаций по питанию, прошел школу обучения больных сахарным диабетом, стал вести дневник питания, контролировал гликемию крови, АД. Как дополнительный метод лечения, применялось озонирование крови. Через 4 месяца, на фоне проводимой терапии показатели углеводного обмена в среднем составляли 9 ммоль/л, АД 120/80 мм рт. ст., отмечено снижение массы тела на 20 кг. По настоянию лечащего врача больной был госпитализирован. В стационаре подтвержден диагноз СД2, начато лечение протофаном по 8 ЕД 2 раза в сутки, хумулином Р (по 8 ЕД перед каждым приемом пищи), изменена доза метформина (сиофор) – 850 мг 2 раза в сутки. В качестве гипотензивной терапии применялся квинаприл (аккупро), (индапамид) арифон ретард. Со слов пациента строго соблюдал рекомендации врача, вес снизился до 95 кг, гликемия натощак до 7 ммоль/л.

В том же году, после выписки из стационара проконсультирован в ФГУ ЭНЦ, терапия инсулином отменена. Назначен росиглитазон (авандия) 4 мг утром и метформин (сиофор) по 850 мг 2 раза в сутки.

С 2005 г. по октябрь 2008 г. нигде не наблюдался. Переехал на новое место жительства. В январе 2008 г. самостоятельно, по совету родственников, отменил прием авандии, сиофор принимал нерегулярно, рекомендации по питанию соблюдал, хотя от употребления алкоголя не отказался.

Данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное, рост – 170 см, вес 90 кг, ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup>. Тип телосложения гиперстенический. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, влажные, физиологической окраски. Оволосение по мужскому типу. Подкожная жировая клетчатка развита чрезмерно, распределена равномерно. Область шеи не изменена, щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, безболезненная смещаемая при глотании, регионарные лимфатические узлы не пальпируются, безболезненные. Визуально область сердца не изменена. Видимой пульсации в области крупных сосудов нет. Границы относительной сердечной тупости: правая – по правому краю грудины, левая – на 1,0 см влево от левой срединно-ключичной линии, верхняя – III ребро. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс = ЧСС – 66 уд. в мин., АД – 140/100 мм рт.ст. Периферических отеков нет.

Гликемический профиль (ммоль/л)

Дата	Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	21.00	3.00	6.00
21.10.08	7,5	6,4	6,2	6,5	–	–
22.10.08	6,0	6,0	6,5	5,5	–	–
27.10.08	8,3	6,0	5,9	7,0	–	–
28.10.08	6,5	5,5	7,8	4,1	–	–
31.10.08	7,0	5,0	6,8	7,3	7,0	–
5.11.08	8,1	7,9	6,8	8,0	–	–

Пульсация периферических артерий сохранена. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка бочкообразной формы, симметрично участвует в акте дыхания. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 18 раз в мин. Язык влажный, чистый. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Симптом Ортуера отрицательный. Мочепускание свободное, дизурических явлений нет. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

#### Данные лабораторных методов исследования:

общий анализ крови: эритроциты –  $5,3 \times 10^{12}/л$  (3,70–4,70), гемоглобин – 163 г/л (115–145), гематокрит – 47,5% (40,0–48,0), лейкоциты –  $6,6 \times 10^9/л$  (3,6–10,0), нейтрофилы – 53,0% (43,3–75,2), лимфоциты – 35,4% (20,5–51,1), моноциты – 7,5% (1,7–11,0), эозинофилы – 4,1% (1,0–5,0), базофилы – 0,0% (0,0–1,0), тромбоциты –  $265 \times 10^9/л$  (180–320), СОЭ – 9 мм/ч;

биохимический анализ крови: глюкоза – 9,5 ммоль/л (3,3–6,4), натрий – 139,0 ммоль/л (120–150), калий – 4,4 ммоль/л (3,6–5,3), хлориды – 97,8 ммоль/л (97–108), кальций общ. – 2,39 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизиров. – 1,09 ммоль/л (1,03–1,29), щелочная фосфатаза – 118,0 Ед/л (0–240), АСТ – 18,8 Ед/л (4–38), АЛТ – 26,8 Ед/л (4–41), ГГТП – 24,6 Ед/л (8,0–61,0), холестерин – 6,7 ммоль/л (3,3–5,2), ЛПНП – 4,4 ммоль/л (1,1–3,0), ЛПВП – 1,74 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л (0,10–2,20), общий белок – 77,00 г/л (60–87), креатинин – 79,0 мкмоль/л (62–106), мочевины – 5,4 ммоль/л (1,7–8,3), общий билирубин – 23,5 мкмоль/л (0–18,8), билирубин связанный – 23,5 мкмоль/л (5,0–18,8);

коагулограмма: нормокоагуляция;

гликированный гемоглобин  $HbA_{1c}$ : 8,7%;

общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачная, глюкоза, билирубин, кетоны – нет, относительная плотность 1030, реакция – 6,0, белок – нет, лейкоциты – нет;

анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты – 1750 в 1 мл (0–1000), лейкоциты – 0 в 1 мл (0–2000);

анализ мочи на МАУ: МАУ – 6,07 мг/л (0,0–20), в сут. моче – 10 мг/сут (0–30);

гормональный анализ крови: после пробы с пищевой нагрузкой (75 г углеводов): 0 (мин) С-пептид – 2,6 нг/мл (1,1–4,4), инсулин – 4,6 ЕД/л (2,3–26,4), 60 мин С-пептид – 6,3 нг/мл, инсулин – 33,3 ЕД/л, 120 мин С-пептид – 4,7 нг/мл, инсулин – 11,3 ЕД/л, 180 мин С-пептид – 2,4 нг/мл, инсулин – 3,9 ЕД/л;

ДНК-диагностика (HLA-типирование): DRB1\*–13,17 DQA1\* 0103, 0501 DQB1\* 0602-8, 0201;

иммуноанализ: обнаружены аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе 1,5 U/ml.

#### Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ: синусовый ритм, с ЧСС 69–54 в мин, брадикардия на вдохе. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки п. Гиса. Признаки перегрузки левого желудочка. Низкий вольтаж г V1–V3 отв.

#### ЭХО КГ:

АО – 28 мм; КДР ПЖ – 28 мм; КДО ЛЖ – 136 мл;

АК – 22 мм; МЖП – 13,0 мм; КСО ЛЖ – 62 мл;

ЛП – 42×44×50; КДР ЛЖ – 49 мм; ФВ – 54%;

ПП – 38×51 мм; ЗС ЛЖ – 12,0 мм; (по Симпсону)

Диаметр аорты на уровне восходящего отдела – 36,7 мм.

Качество визуализации снижено. Дилатация левого предсердия. Площадь правого предсердия на верхней границе – норма. Гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина среднего сегмента задней части МЖП до 13,5 мм).

Уплотнены стенки корня аорты, по краю створки аортального клапана.

Фрагментарно уплотнены створки и подклапанные структуры митрального клапана. Пролабирование створок митрального клапана (передней до 4 мм). Эктопическое крепление хорд митрального клапана к базальному сегменту МЖП. Уплотнена поверхность эндокарда в полости ЛЖ. Подозрение на открытое овальное окно (диаметр отверстия около 1–2 мм) со сбросом крови слева направо.

Зон асинергии миокарда ЛЖ не выявлено.

В режиме Доплер-ЭхоКГ регистрируются регургитации: аортальная 0–1 степени, митральная 1–2 степени (максимальная скорость 3,1 м/сек.), трикуспидальная 1–2 степени (максимальная скорость 2,8 м/сек.) и легочная 1 степени.

Турбулентный трансортальный поток. Максимальная скорость 1,2 м/сек.

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по 1 типу, в ПЖ не нарушена.

Признаки начальной легочной гипертензии (максимальное систолическое давление в легочной артерии по трикуспидальной регургитации – 31 мм рт. ст.)

НПВ не расширена (23 мм), спадается при вдохе на 50%.

Уплотнены листки перикарда.

Результаты суточного мониторинга АД: при проведении суточного мониторинга АД согласно средненочным и средненочным показателям АД зарегистрирована пограничная диастолическая артериальная гипертензия. Избыточного снижения АД не выявлено.

Результаты холтеровского мониторинга ЭКГ: Нарушений ритма не выявлено, регистрируется подъем ST выпуклостью вверх, количеством эпизодов 3 раза, общей продолжительностью 4 минуты, максимальное смещение ST +3,5 мм.

**Заключение:** на фоне синусового ритма зарегистрировано 3 эпизода подъема ST выпуклостью вверх +3,5 мм (безболевы).

УЗИ предстательной железы: V мочи до мочеиспускания – 686,1 мл, V остат. мочи – 152,7 мл. Предстательная железа правильной формы, с четкими, ровными контурами, неоднородной структуры, средней эхогенности, симметричная, размером 3,9×2,9×3,0 см (V – 17,0 см). В ткани железы в ср/3 определяется образование округлой формы с нечеткими контурами с гиперэхогенными включениями размером 1,8×2,0 см.

#### Консультации специалистов:

Консультация специалиста в кабинете «Диабетическая стопа»: St. Localis – кожные покровы стоп чистые. Вибрационная чувствительность справа 6 у.е., слева 6 у.е. Тактильная, температурная чувствительность сохранены. Пульсация артерий стоп удовлетворительная. Рекомендации:

1. Контроль гликемии.
2. Уход за ногами.

3. После достижения уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  – курсы тиаоктацид БВ 600 мг по 1 таб. утром натошак 2 месяца с периодичностью 2 раза в год.

*Консультация офтальмолога:* ОУ спокойный, среды прозрачны. Передний и средний отрезок без патологии, на глазном дне ДЗН бледно-розовый, четкий. Сосуды извиты, ход и контур неизменен.

*Заключение:* ОУ миопия слабой степени. OS амблиопия.

*Рекомендовано:* контроль гликемии, наблюдение 1–2 раза в год.

*Заключение кардиолога:* основной жалобой больного является одышка при физической нагрузке. В течение 6 лет отмечает эпизоды повышения цифр АД. Имеются признаки концентрической гипертрофии миокарда с явлениями диастолической дисфункции, что является характерным для больных сахарным диабетом с наличием диабетической кардиопатии. Учитывая наличие эпизодов подъема сегмента ST на ЭКГ, у больного имеются эпизоды безболевой ишемии миокарда. В качестве дополнительной находки: врожденный порок сердца – открытое овальное окно.

**Клинический диагноз:**

*Основной:* сахарный диабет 1 типа (с поздним аутоиммунным началом у взрослых), средней тяжести, стадия субкомпенсации.

*Осложнения:* диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорный тип I ст.

*Конкурирующие:* ИБС: безболевая ишемия миокарда. Подозрение на открытое овальное окно. Диабетическая кардиопатия. ХСН I ст. (диастолическая).

*Сопутствующие:* мочекаменная болезнь, стадия ремиссии. Симптоматическая артериальная гипертензия ОУ – миопия слабой степени, OS-амблиопия. Хронический простатит?

Проводимое лечение: диета: стол № 9; авандия 4 мг утром отменена. Аккупро 5 мг утром; арифон ретард 1,5 мг утром; тромбо АСС 100 мг н/н; вазилип 10 мг н/н; тиаоктацид БВ 600 мг по 1 таб. утром; глюкофаж 500 мг утром, 1000 мг вечером; лантус 10 ЕД перед сном.

В данном клиническом случае нами был поставлен диагноз сахарного диабета с поздним аутоиммунным началом у взрослых. Основанием для этого явились прежде всего данные анамнеза: начало заболевания после 35 лет, отсутствие яркой клиники дефицита инсулина, удовлетворительная компенсация в течение ряда лет без инсулина и секретогенов. При дополнительном исследовании выявлено наличие иммунологических (антитела к глютаматдекарбоксилазе), генетических (HLA DQA\*0501, DQB\*0201, DRB1\*17) маркеров СД 1. Вместе с тем у пациента имелась избыточная масса тела, достаточная секреция инсулина, HLA DQB\*0602 (защитный). Однако все это не противоречит данным, характеризующим особый вариант СД1 – LADA. Достаточная секреция инсулина в момент обследования свидетельствует о наличии состояния первичной ремиссии после проводившейся ранее инсулинотерапии. Основанием для повторного назначения инсулинотерапии в данном случае явился высокий уровень  $HbA_{1c}$  (8,7%). Учитывая избыточный вес, повышенный аппетит решено оставить глюкофаж в той же дозе. В литературе нет данных о невозможности подобной комбинированной терапии (инсулин + бигуаниды) у больных с LADA. Противопоказанным считается назначение производных сульфонилмочевины. Больной предупрежден о необходимости исключения употребления алкоголя.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой типичный случай развития СД с поздним аутоиммунным началом у взрослых.