

Дебют сахарного диабета 1 типа на фоне инфекционного мононуклеоза

Харлашина Е.А., Шаповальянц О.С., Пекарева Е.В., Никонова Т.В.

ФГУЭндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сахарный диабет (СД) является полигенным, мультифакторным заболеванием, одним из этиологических агентов развития которого может являться вирусная инфекция. В этом случае существуют, по крайней мере, два пути гибели β -клеток — вирус-опосредованный аутоиммунитет и прямое повреждающее действие на β -клетки. Представляем случай развития СД 1 типа (СД1) после перенесенного инфекционного мононуклеоза. На данном клиническом примере подчеркивается необходимость комплексного подхода при проведении обследования и назначении лечения пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, патогенез, вирусные инфекции, инфекционный мононуклеоз

Onset of type 1 diabetes mellitus in a patient with infectious mononucleosis

Kharlashina E.A., Shapoval'yants O.S., Pekareva E.V., Nikonova T.V
Endocrinological Research Centre, Moscow

Diabetes mellitus (DM) is a polygenous multifactor disease that may be triggered by a viral infection that causes death of β -cells by at least two mechanisms, virus-mediated autoimmunity and direct cell injury. A case of DM 1 following infectious mononucleosis is described to illustrate the necessity of a combined approach to the examination of patients and prescription of treatment.

Key words: type 1 diabetes mellitus, pathogenesis, viral infections, infectious mononucleosis

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией β -клеток поджелудочной железы (ПЖЖ), что приводит к хронической гипергликемии. Больные СД1 составляют гетерогенную группу. Гетерогенность проявляется не только особенностями клинического течения заболевания, но и разнообразием этиологических факторов, участвующих в сложных механизмах развития заболевания. До сих пор точно не установлено, что именно запускает каскад аутоиммунных реакций, приводящих к развитию СД1.

На сегодняшний день одним из основных этиологических факторов является генетическая предрасположенность, доказана ассоциация между наличием специфических аллелей HLA II класса и развитием СД1 [1, 2]. Однако конкордантность заболевания среди монозиготных близнецов составляет менее 50% [3, 4], что предполагает участие факторов окружающей среды в патогенезе заболевания, таких как вирусы, токсины, пищевые привычки, стрессы.

Вирусы рассматриваются в качестве одного из этиологических факторов, участвующих в патогенезе СД1. Эпидемиологические исследования показали, что у больных с впервые выявленным СД1 определяются титры антител к вирус-специфическому IgM, что говорит в пользу возможной роли вируса в качестве триггера заболевания [5, 6]. С развитием СД1 могут быть ассоциированы различные вирусы: вирус Коксаки В, краснухи, эпидемического паротита, цитомегаловирус, Эпштейна-Барра, ветряной оспы и др. [7, 8]. Патогенетическая роль вирусной инфекции в развитии СД1 находит подтверждение в экспериментальных исследованиях. Elshebani A. и соавт. обнаружили, что штаммы энтеровируса, полученные от больных с впервые выявленным СД1, могут внедряться в островковые клетки человека и индуцировать их деструкцию *in vitro* [9]. На животных моделях показано, что развитие диабета у мышей опосредовано вирусом энцефаломиокардита М (ЭМК-М). При иммунофлуоресцентном исследовании ПЖЖ выявили наличие вирусов в островках. Однако, как показали дальнейшие исследования, важным условием для реализации триггерного действия вируса оказалось наличие в генотипе предрасполагающих аллелей [10]. У определенных линий животных, генети-

чески предрасположенных к диабету, инокуляция вируса ЭМК-М приводила к гипергликемии уже в острой фазе заболевания, тогда как у другой линии экспериментальных животных нарушения углеводного обмена под влиянием вирусной инфекции развивались значительно реже.

Инокуляция вируса Коксаки В4 вызывает у мышей инсулит, на фоне которого в течение первых 5 дней отмечается снижение уровня глюкозы в крови вследствие высвобождения инсулина из поврежденных β -клеток. В последующие 2 недели содержание глюкозы в крови достигает уровня, наблюдаемого у животных с экспериментальным диабетом. В островках Лангерганса при этом определяется лимфоидная инфильтрация [11]. Более того, при определении антител к вирусу Коксаки В4 в сыворотке крови больных СД1 в 87% случаев выявляются высокие титры [12].

Инокуляция мышам культуры вируса Коксаки В4, выделенной от ребенка, умершего через неделю после госпитализации по поводу диабетического кетоацидоза, вызывала гипергликемию, развитие инсулита и некроз β -клеток. При проведении исследования с флуоресцеин-маркированным антивирусным антителом на β -клетках были обнаружены вирусные антигены. В данном примере и клиническая картина, и исследования на животных моделях свидетельствуют в пользу вирус-индуцированной теории развития СД [13].

Отмечено, что через 1-2 года после перенесенного эпидемического паротита увеличивается число случаев выявления СД1, а у некоторых детей уже на фоне эпидемического паротита могут быть диагностированы различные нарушения углеводного обмена вплоть до диабета с развитием кетоацидоза [12, 14].

Доказательством вирусной этиологии СД1 являются данные, полученные британскими учеными. Richardson S.J. и соавт. изучали аутопсийные образцы ПЖЖ 72 пациентов с недавно выявленным СД1 и 161 контроля [15]. Авторы обнаружили белок оболочки энтеровируса в островках ПЖЖ у 61% пациентов с СД1. При этом в контрольных образцах указанный белок практически не встречался.

При вирусной инфекции наблюдается инсулит (лимфоидная инфильтрация островков ПЖЖ) с последующей деструкцией β -клеток. Предполагается, что вирус оказывает

повреждающее действие на мембрану β -клеток, приводя к их деструкции или изменяя антигенные свойства мембраны, что запускает аутоиммунные реакции в панкреатических островках [16].

Вирусы могут быть вовлечены в патогенез СД1, по крайней мере, двумя различными путями: индуцируя аутоиммунитет против β -клеток или оказывая прямое повреждающее действие на β -клетки [17, 18]. Что касается вирус-опосредованного аутоиммунитета, то обсуждается участие ретровирусов, реовирусов, вируса эпидемического паротита, краснухи, цитомегаловируса и Эпштейна-Барра. Относительно прямого действия на β -клетки обсуждаются такие инфекционные агенты, как вирусы энцефаломиокардита, Коксаки В [19].

В литературе описаны случаи дебюта СД после предшествующей вирусной инфекции. В частности, яркий дебют СД1 наблюдался после перенесенной вирусной инфекции (вирус Эпштейна-Барра). Этот случай ассоциировался с положительными антителами к островковым клеткам, париетальным клеткам желудка и тиреоглобулину. Начало диабета характеризовалось высокими цифрами гликемии и кетоацидозом [20].

Представляем случай развития СД1 после дебюта инфекционного мононуклеоза. Больной Л., 40 лет, поступил в ФГУ ЭНЦ из инфекционной больницы с клиническим диагнозом: «сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, декомпенсация».

При поступлении пациент предъявлял **жалобы** на жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, потерю массы тела около 12 кг (за 3-4 недели), общую слабость, тошноту.

Из анамнеза: за 4 недели до госпитализации в ФГУ ЭНЦ на фоне повышения температуры тела до $39,6^{\circ}\text{C}$ больной отметил появление чувства ломоты в мышцах, слабости, по поводу чего самостоятельно начал принимать Аугментин. На фоне имеющихся признаков интоксикации присоединились жалобы на учащенное мочеиспускание, жажду, сухость во рту. При серологическом исследовании сыворотки крови выявлено повышение титров антител к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барра IgG 491 Ед/мл (0-5) и антител к *Mycoplasma pneumoniae* IgG 48,6 Ед/мл (0-16). Прием Сумамеда, Ацикловира — без эффекта. Продолжали нарастать вышеописанные жалобы. За указанный период (3-4 недели) потеря массы тела составила 10-12 кг. С диагнозом «ОРВИ» был госпитализирован в инфекционную больницу, где при обследовании в анализах крови выявлена гипергликемия — 18 ммоль/л, лейкоцитоз — 22×10^9 /л, ускорение СОЭ — 48 мм/ч; по данным рентгенограммы органов грудной клетки, патологии не выявлено. Был диагностирован СД, начата инсулинотерапия. Также проводилась дезинтоксикационная, антибактериальная терапия. Для дальнейшего обследования и подбора адекватной инсулинотерапии был переведен в ФГУ ЭНЦ.

При поступлении: рост — 180 см, масса тела — 72 кг, ИМТ — $22,2 \text{ кг/м}^2$. Общее состояние: средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые — бледные, чистые. Температура тела — $36,4^{\circ}\text{C}$. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков нет. Костно-суставная система без патологий. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа при пальпации — мягко-эластичной консистенции, подвижная при глотании, безболезненная, не увеличена. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД — 16 ударов в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не auscultируются. АД — 120/80 мм рт.ст., пульс — 90 ударов в минуту. Язык суховат, умеренно обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул оформленный, регулярный. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное, учащенное.

Анамнез жизни: вредные привычки — курение. Перенесенные заболевания: в детстве — ветряная оспа, корь, краснуха, эпидемический паротит, ОРВИ. Сопутствующие заболевания — хронический бронхит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, вне обострения. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность по СД не отягощена, у матери — ревматоидный артрит.

Данные лабораторных методов исследования. Гликированный гемоглобин HbA_{1c} — 13%. При поступлении в клинику анализ крови обращали на себя внимание: лейкоцитоз — $10,6 \times 10^9$ /л ($3,6-10,0 \times 10^9$), абсолютный моноцитоз — $1,1 \times 10^9$ /л ($0,1-0,6 \times 10^9$), относительная лимфопения — 14,4% (20-51), снижение уровня эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}$ /л ($4,0-5,1 \times 10^{12}$), гемоглобин — до 111 г/л (130-160), гематокрит — до 30,3% (40-48), тромбоциты — 266×10^9 /л (180-320), ускорение СОЭ — до 61 мм/ч (2-30). В биохимическом анализе крови: снижение уровня калия — до 2,7 ммоль/л (3,6-5,3), С-пептида — до 0,9 нг/мл (1,1-4,4). В общем анализе мочи — глюкозурия, кетонурия. При иммунологическом исследовании крови выявлены положительные титры аутоантител — GADA 1,6 Ед/мл, ICA 20 Ед/мл; IAA отриц.

В отделении ФГУ ЭНЦ начата дезинтоксикационная терапия — парентеральное введение физиологического раствора, препаратов калия; инсулинотерапия по интенсивной схеме; продолжена антибактериальная терапия. При контроле в клиническом анализе крови: лейкоциты — $8,6 \times 10^9$ /л, абсолютный моноцитоз — $0,9 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 86 г/л, тромбоциты — 418×10^9 /л, СОЭ — 67 мм/ч. В биохимическом анализе крови: калий — 3,4 ммоль/л, трансферрин — 1,2 г/л (2,0-3,6), железо сывороточное — 5,8 мкмоль/л (10,6-28,3), ферритин — 553,3 нг/мл (30-250). Учитывая наличие железодефицитной анемии у пациента, к терапии был добавлен ФеррумЛек внутримышечно.

Проведено генетическое исследование (HLA-типирование) DRB1 04, 13; DQA1 0301, 0102; DQB1 0304, 0602-8. Генов высокого риска развития СД1 не обнаружено.

Пациент консультирован инфекционистом, заключение: больной перенес инфекционный мононуклеоз, на момент консультации имеет место период реконвалесценции. Рекомендовано проведение гастроскопии, колоноскопии, повторное определение антител к вирусу Эпштейна-Барра (IgG+IgM), ПЦР.

На фоне проводимой инсулинотерапии (Новорапид, Левемир) и дезинтоксикационной терапии купировано состояние кетоза, показатели гликемии в течение дня стабилизированы в пределах 3,8-9,0 ммоль/л, отмечена прибавка массы тела на 5-6 кг. На фоне проведенного лечения (внутривенных инфузий физиологического раствора, витаминотерапии — В1, В6, С, приема препаратов калия, антибактериальной терапии, внутримышечных инъекций ФеррумЛека) на момент выписки нормализовался уровень калия (4,4 ммоль/л), лейкоцитарная формула; сохранились признаки анемии: эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 115 г/л, гематокрит — 38,2%, трансферрин — 2,1 г/л, железо сывороточное — 6,7 мкмоль/л, ферритин — 212 нг/мл; тромбоциты — 571×10^9 /л. Отмечена нормализация базального уровня С-пептида (1,5 нг/мл). Уровень HbA_{1c} снизился до 11,3%. Серологическое исследование: anti-EBV IgG-EBNA — 484 Ед/мл (менее 5), anti-EBV IgM-VCA — 23 Ед/мл (менее 20), anti-EBV IgG-VCA — 96,6 Ед/мл (менее 20). По данным эзофагогастродуоденоскопии: эрозивный бульбит. Рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки. Эрозивный антрум-гастрит, стадия эпителизации. Признаки дискинезии желчевыводящих путей. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства: эхографические признаки гепатомегалии, деформации желчного пузыря, диффузных изменений ПЖЖ, спленомегалии (умеренной), кист синуса левой почки.

По данным заключений других специалистов (кардиолог, офтальмолог), патологии не выявлено.

Таким образом, был сформулирован следующий клинический диагноз.

Основное заболевание: «СД1, впервые выявленный, фаза субкомпенсации».

Сопутствующие заболевания: «период реконвалесценции после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Железодефицитная анемия. Эрозивный бульбит. Эрозивный антрум-гастрит, стадия эпителизации. Язвенная болезнь 12-перстной кишки, рубцовая деформация луковицы 12-перстной кишки. ХОБЛ: хронический бронхит курильщика. Кисты синуса левой почки».

В приведенном клиническом случае манифестация СД1 имела место после перенесенного инфекционного мононуклеоза, который, вероятно, стал пусковым моментом в развитии основного заболевания. Острое начало, яркая клиническая симптоматика в дебюте заболевания (жажда, полиурия, потеря массы тела, высокий уровень глюкозы крови, кетонурия, снижение базального уровня С-пептида) не вызывают сомнения в диагнозе «СД1». Аутоиммунный генез заболевания подтверждается положительными титрами аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, цитоплазматическим структурам α -клеток ПЖЖ. Также в пользу этого свидетельствует отягощенный анамнез — наличие у матери ревматоидного артрита. По данным литературы [7, 8, 21, 22], перенесенная вирусная инфекция может служить триггером СД1, особенно при наличии «предрасполагающих» аллелей в генотипе. Однако в данном примере этой закономерности отмечено не было. Но в детстве пациент перенес несколько вирусных инфекций (корь, крас-

нуха, эпидемический паротит), что повышает риск развития СД1 [23].

Выявленная гипокалиемия объясняется декомпенсацией СД и развившимся кетоацидозом.

Данные биохимического анализа крови (снижение уровней сывороточного железа и трансферрина, повышение уровня ферритина) свидетельствуют о развившейся железодефицитной анемии, имеющей место в данном примере. Причиной могли послужить: эрозивный бульбит, разрушения красных кровяных телец антителами после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Вирус может оказывать влияние на количество форменных элементов крови. Поэтому при инфекционном мононуклеозе необходим периодический контроль клинического анализа крови для своевременного выявления анемии, гранулоцитопении и тромбоцитопении.

Тромбоцитоз в описанном случае можно расценить как реактивный, развившийся на фоне воспалительного процесса — секретирующиеся провоспалительные цитокины стимулируют полиплоидизацию мегакариоцитов и образование тромбоцитов. Реактивный тромбоцитоз рассматривают как доброкачественное нарушение, не требующее лечения.

Таким образом, в некоторых случаях возможна вирусная этиология СД1, что подтверждает приведенный клинический пример. Не случайно отмечается сезонность заболевания.

В заключение хочется еще раз отметить, что после перенесенных вирусных инфекций необходимо проведение контрольного определения титра антител не только к вирусам, но и аутоантител к антигенам α -клетки и инсулину, а также исследование показателей углеводного обмена.

Литература

1. Todd J.A., Bain S.C. A practical approach to identification of susceptibility genes for IDDM // *Diabetes*. - 1992. - Vol. 41. - P. 1029-1034.
2. She J.X. Susceptibility to type 1 diabetes: HLA-DQ and DR revisited // *Immunology Today*. - 1996. - Vol. 17. - P. 323-329.
3. Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D., Pyke D.A. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs // *Diabetologia*. - 1981. - Vol. 20. - P. 87-93.
4. Renondo M.J., Rewers M., Yu L. et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study // *BMJ*. - 1992. - Vol. 318. - P. 698-702.
5. Szopa T.M., Titchener P.A., Portwood N.D., Taylor K.W. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments // *Diabetologia*. - 1993. - Vol. 36. - P. 687-695.
6. Roivainen M., Knip M., Hyöty H. et al. Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group // *J. Med. Virol.* - 1998. - Vol. 54. - P. 74-78.
7. Hyöty H., Taylor K.W. The role of viruses in human diabetes // *Diabetologia*. - 2002. - Vol. 45. - P. 1353-1361.
8. Filippi C.M., von Herrath M.G. Viral trigger for type 1 diabetes // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 2863-2871.
9. Elshebani A., Olsson A., Westman J. et al. Effects on isolated human pancreatic islet cells after infection with strains of enterovirus isolated at clinical presentation of type 1 diabetes // *Virus Res.* - 2007. - Vol. 124. - P. 193-203.
10. Hermitte L., Vialettes B., Naquet P. et al. Paradoxical lessening of autoimmune processes in non-obese diabetic mice after infection with the diabetogenic variant of encephalomyocarditis virus // *Eur. J. Immunol.* - 1990. - Vol. 20. - P. 1297-1303.
11. Serreze D.V., Ottendorfer E.W., Ellis T.M. et al. Acceleration of type 1 diabetes by a Coxsackievirus infection requires a preexisting critical mass of autoreactive T-cells in pancreatic islets // *Diabetes*. - 2000. - Vol. 49. - P. 708-711.
12. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: «Универсум паблишинг», 1998. - 582 с.
13. Yoon J.W., Austin M., Onodera T., Notkins A.L. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis // *N. Engl. J. Med.* - 1979. - Vol. 21. - P. 1173-1179.
14. Ratzmann K.P., Strese J., Witt S. et al. Mumps infection and IDDM // *Diabetes Care*. - 1984. - Vol. 7. - P. 170-173.
15. Richardson S.J., Willcox A., Bone A.J. et al. The prevalence of enteroviral capsid protein vp 1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes // *Diabetologia*. - 2009. - Vol. 51. - P. 1143-1151.
16. Kukreja A., Maclaren N.K. Autoimmunity and diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1999. - Vol. 84. - P. 4371-4378.
17. Jun H.S., Yoon J.W. A new look at viruses in type 1 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2003. - Vol. 19. - P. 8-31.
18. Oikarinen M., Tauriainen S., Honkanen T. et al. Detection of enteroviruses in intestine of type 1 diabetic patients // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - Vol. 151. - P. 71-75.
19. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет / Под ред. А.А. Новака. - СПб.: «ВМедА», 2003. - 344 с.
20. Nonaka K., Toyoshima H., Namba M., Tarui S. Various phenotypes of diabetes mellitus at ultimate outcome of acutely developed diabetic state induced by viral infection // *Endocrinol. Jpn.* - 1982. - Vol. 29. - P. 87-94.
21. Tauriainen S., Salminen K., Hyöty H. Can enteroviruses cause type 1 diabetes? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2003. - Vol. 1005. - P. 13-22.
22. Gillespie K.M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention // *CMAJ*. - 2006. - Vol. 175. - P. 165-170.
23. Altobelli E., Petrocchi R., Verratti A., Valenti M. Infections and risk of type 1 diabetes in childhood: a population-based case-control study // *Eur. J. Epidemiol.* - 2003. - Vol. 18. - P. 425-430.

Харлашина Елена Александровна
Шаповальянц Ольга Сергеевна
Пекарева Елена Владимировна

Никонова Татьяна Васильевна

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: pekarevaev@mail.ru

к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва