



Державна установа  
«Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків  
Національної академії медичних наук України»

Адреса: 61153, м. Харків, пр. Ювілейний (50-річчя ВЛКСМ), 52-А

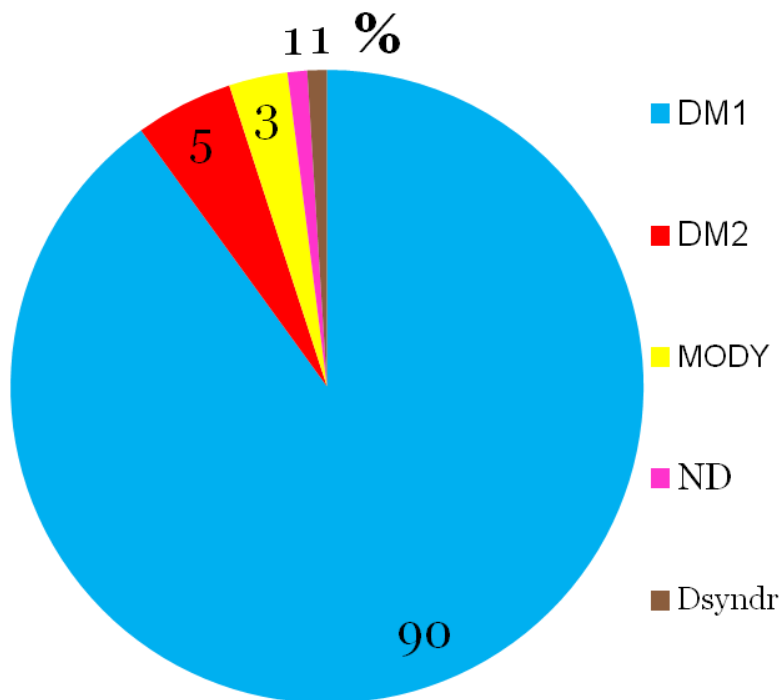


# Новые возможности диагностики и лечения сахарного диабета у детей

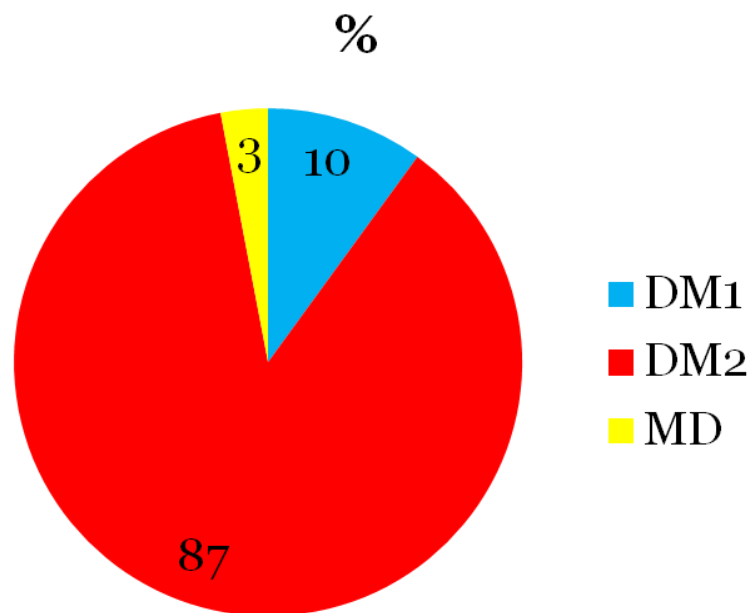
*Светлана Чумак, PhD, старший научный  
сотрудник отделения эндокринологии  
ГУ «Институт охраны здоровья детей  
и подростков НАМН Украины»*

# Распространенность СД

**У детей (0,5% от СД взрослых)**



**У взрослых (более 450 млн)**



# Классификация сахарного диабета

(ВОЗ,1999) этиологическая)

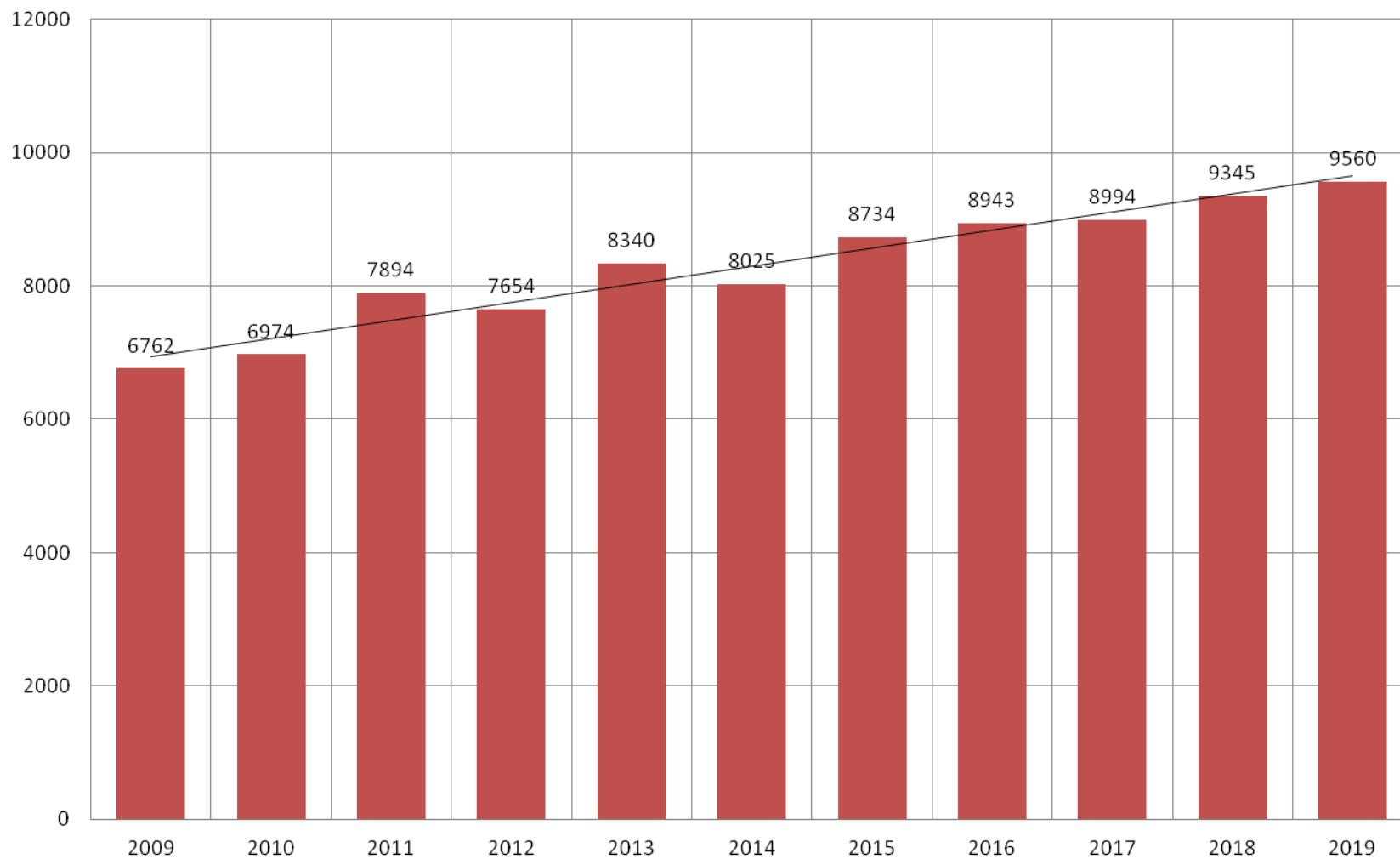
Тип СД	Характеристика заболеваний
Сахарный диабет 1 типа <ul style="list-style-type: none"><li>• Иммуноопосредованный</li><li>• Идиопатический</li></ul>	Деструкция $\beta$ -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет 2 типа	От преимущественной инсулинорезистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного дефекта секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё
Гестационный сахарный диабет (включает нарушение толерантности к глюкозе и СД)	Возникает во время беременности

## Этиологическая классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

### ✓ **Другие типы сахарного диабета**

1. Генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток
2. Генетические дефекты действия инсулина
3. Болезни экзокринной части поджелудочной железы
4. Эндокринопатии
5. Индуцированный лекарствами или химическими веществами СД
6. СД инфекционной природы
7. Необычные формы иммуно-опосредованного СД
8. Генетические синдромы, включающие СД

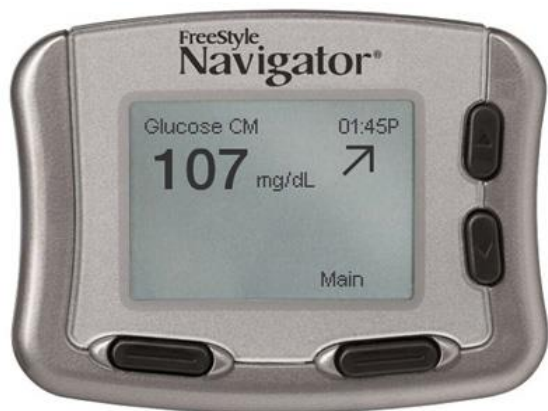
## Число детей, больных сахарным диабетом 1 типа в Украине



# Инновационные технологии при СД

- Уточнение типа диабета (А/т, С-пептид, ИРИ)
- Использование аналогов инсулина
- Использование ППИИ (инсулиновых помп) и альтернативных путей введения
- Развитие новых форм обучения самоконтролю
- Современные способы мониторинга гликемии
  - *инвазивные и неинвазивные системы непрерывного слежения*
  - *удобные девайсы, совмещенные с телефонами, планшетами, компьютерами*
  - *Использование «облачных» технологий (решение «норма-сахар»)*

## Современные возможности самоконтроля гликемии



**Abbott FreeStyle Navigator®  
FreeStyl Vibra**



**MiniMed Paradigm® REAL-Time  
MiniMed Guardian® REAL-Time  
System**



**DexCom™ SEVEN® PLUS**



**iBGStar** - небольшое устройство, которое подключается к плееру или телефону (iPhone или iPod Touch)



Gmate SMART Blood Glucose Monitoring System - Iphone & Android Glucometer



## Глюкометр FreeStyle Libre (корпорации Abbott) в 2014 году получил европейскую сертификацию

Глюкометр FreeStyle Libre измеряет уровень глюкозы без проколов пальца



Неинвазивный глюкометр GlucoTrack модель DF-F

Датчик держится на теле до 14 дней – т.о. - 2 датчика в месяц.



Купить FreeStyle Libre можно в Европе: Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания



# Неинвазивные способы контроля гликемии

**ИНДИКАТОРНЫЕ ЛИНЗЫ  
ДЛЯ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ**

**Браслет-"Глюкометр  
Glucos(M) "**

**Умные часы- от DexCom -  
Apple Watch**

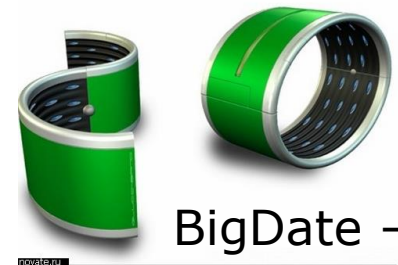
**Медицинская клипса «gluos»**



Неинвазивный глюкометр GlucoTrack модель DF-F



GlucoTrack выполняет три измерения одновременно, используя тепловые, ультразвуковые и электромагнитные технологии.



BigDate –

Наносенсоры встроенные в быт и повседневность.  
мониторинг данных в сети с обратной связью

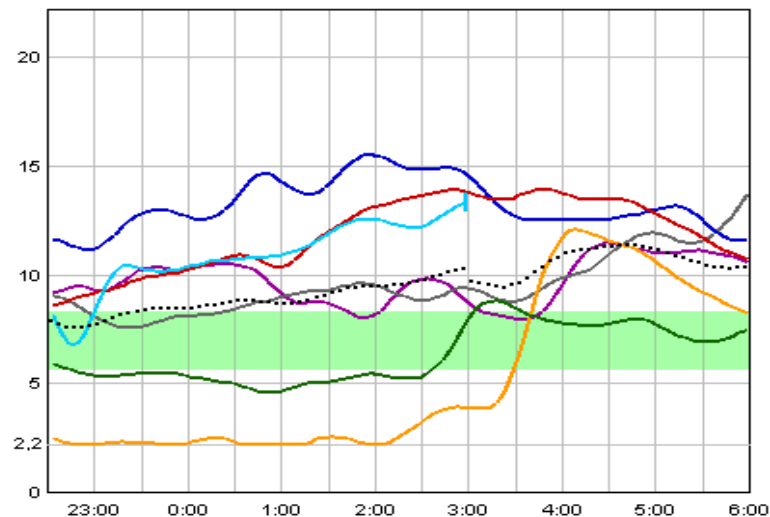
# Будущее самоконтроля



Рис. 2. Схематичное изображение принципа работы модели Confidant system [43]

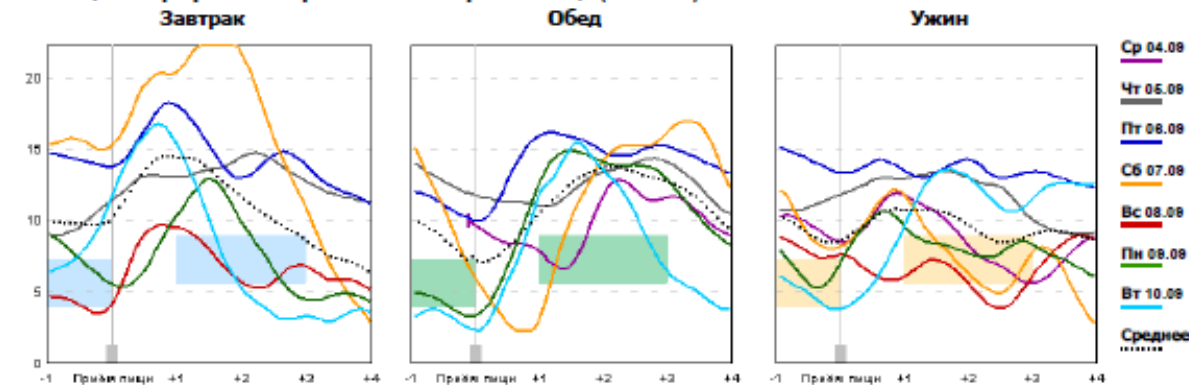
## Использование современных технологий в отделении эндокринологии

- Обучения больных сахарным диабетом самоконтролю с системой индивидуальных расчетов (за год 189 больных)
- Диаклуб для подростков
- Программирование и установка инсулиновых помп , обучение пользованию детей и родителей (за год 20 больных)
- Использование системы iPro-2 для слепого мониторингирования гликемии (60 больных)





# Совмещение графиков во время события приема пищи (ммоль/л)



	Сон 3:00 - 8:00	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	Вечер 22:30 - 3:00	Все периоды времени
Диапазон	5,6 - 8,3	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	3,9 - 7,2	5,6 - 8,9	5,6 - 8,3	
Наибольшее	14,3	15,7	22,2	15,1	16,1	15,0	14,2	15,5	22,2
Наименьшее	3,8	3,4	3,1	2,3	3,8	3,8	3,8	2,2	2,2
Среднее	10,6	9,8	11,7	8,4	12,8	9,0	9,6	8,8	10,0
Стандартное отклонение	2,3	4,0	5,2	4,1	2,7	3,0	3,1	3,7	3,8
# измерений	216	72	144	62	144	84	168	378	1 268

## Среднее за день по отношению к приему пищи (ммоль/л)

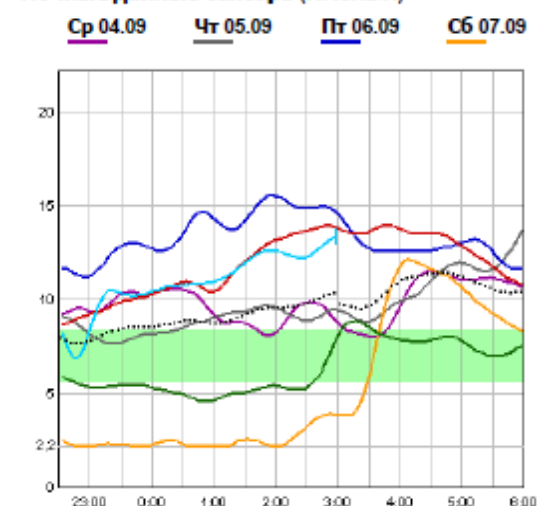
Менее целевого диапазона   Более целевого диапазона  

	Сон	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	Вечер	Все периоды времени
Ср 04.09				9,8	10,1	9,6	8,5	9,5	9,4
Чт 05.09	10,1	9,8	13,7	12,7	13,0	11,0	12,5	8,7	11,0
Пт 06.09	10,7	14,2	14,7	11,0	15,2	14,2	13,4	13,6	13,3
Сб 07.09	12,7	15,3	18,9	10,6	12,5	9,5	7,2	2,5	9,8
Вс 08.09	9,2	4,1	6,9			7,9	5,6	11,2	8,5
Пн 09.09	12,9	7,3	9,2	4,1	14,0	6,3	8,1	5,4	8,7
Вт 10.09	7,8	8,0	6,8	3,2	12,1	4,8	12,0	10,9	9,1
04.09 - 10.09	10,6	9,8	11,7	8,4	12,8	9,0	9,6	8,8	10,0

## Распределение по длительности (чч:мм)



## Ночные данные сенсора (ммоль/л)



Примечания:

# Дальнейшая революция (?) препаратов инсулина



AMERICAN ASSOCIATION  
OF AMERICAN COLLEGE  
CONSensus PANEL  
ON ALGORITHM

Helena W. Rodbard, MD  
Jaime A. Davidson, MD, FACP  
Alan J. Garber, MD, PhD  
Yehuda Handelsman, MD  
Harold Lebowitz, MD  
Eric S. Moghissi, MD

Мы не рекомендуем, по возможности, использовать человеческий короткий инсулин («Р») и инсулин НПХ («Н») вследствие того, что эти препараты инсулина недостаточно предсказуемы по своему временному эффекту, и соответственно, по имитации нормального физиологического профиля. В результате доза, необходимая для контроля гипергликемии, часто ассоциируется с повышенным риском гипогликемий

We do not recommend use of regular human insulin ("R"), nor of NPH insulin ("N") if possible, in view of the fact that these insulin preparations do not have a sufficiently predictable time course that adequately mimics the normal physiologic profile. As a result, the dose required to control hyperglycemia is often associated with an increased risk of hypoglycemia.

We now describe the 3 pathways within the algorithm corresponding to the 3 broad ranges of A1C: 6.5% to 7.5%, 7.6% to 9.0%, and >9.0%.

- basal insulin, using a long-acting insulin analogue (glargine, detemir), generally given once daily;
- premixed insulins, using a rapid-acting analogue and protamine (NovoLog Mix, Humalog Mix), usually given twice daily with breakfast and dinner but occasionally used only with the largest meal;
- basal-bolus insulin or multiple daily injections, using rapid-acting insulin analogues — aspart (NovoLog), lispro (Humalog), or glulisine (Apidra)—together with the long-acting insulin analogue glargine (Lantus) or detemir (Levemir);
- a "prandial" insulin regimen, involving use of the rapid-acting insulin analogues, but without a basal or long-acting insulin component. This may be possible if the patient is being treated with an insulin sensitizer (metformin) that provides adequate control of fasting plasma glucose.



# Инсулинотерапия аналогами инсулина



## Прандиальные

- Лизпро (хумалог)
- Глюлизин (эпайдра)
- Аспарт (новорапид)
- Фаст-инсулин

## Базальные

- Гларгин U-100 (Лантус)
- Детемир (Левемир)
- Деглюдок (Тресиба)
- Гларгин U-300 (Тожео)



Для детей - новая  
цифровая шприц-  
ручка PENDIQ 2.0  
с шагом 0,1 ед -  
игла 4 мм с малою  
резьбой





## Инсулин деглудек

300 ЕД/мл

Имеет более низкую вариабельность из дня в день общего глюкозоснижающего эффекта и более высокую эффективность по сравнению с гларгин 300 ЕД/мл



Простая титрация, возможно использовать на 5 тест-полосок/неделю меньше по сравнению с гларгин 100 ЕД/мл



Обеспечивает гибкость в сроках введения инсулина, когда это необходимо, без ущерба развития гипогликемии



Улучшает качество жизни пациентов, как начинающих инсулинотерапию, так и тех, кто переводится с другого базального инсулина



Не увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с высоким риском, по сравнению с гларгин 100 ЕД/мл



Хорошо переносится

Терапия инсулином Тресиба® позволяет менять интервалы между инъекциями базального инсулина при необходимости, что повышает приверженность лечению.



Инъекция  
Тресиба®  
(0,4 ЕД/кг)

... повышает сахароснижающий

~ 25  
часов  
период  
полу-жизни

42 +  
часа  
период  
действия



Если пациент пропустил инъекцию инсулина Тресиба®, он должен сделать инъекцию, как только это обнаружил, затем вводить инсулин согласно своему обычному расписанию. Минимальный интервал между инъекциями должен быть не менее 8 часов<sup>1</sup>

## Интервал "инъекция – прием пищи" в зависимости от вида инсулина и исходного уровня гликемии

<b>Гликемия перед едой, ммоль/л</b>	<b>Инсулин короткого действия</b>	<b>Инсулин ультракороткого действия</b>
<b>Ниже 5,5</b>	<b>Инъекция – 15–20 мин – прием пищи</b>	<b>Прием пищи – инъекция</b>
<b>5,5–10,0</b>	<b>Инъекция – 20–30 мин – прием пищи</b>	<b>Инъекция – сразу прием пищи</b>
<b>Свыше 10,0</b>	<b>Инъекция – 30–45 мин – прием пищи</b>	<b>Инъекция – 15 мин – прием пищи</b>
<b>Свыше 15,0</b>	<b>Инъекция – 60 мин – прием пищи</b>	<b>Инъекция – 30 мин – прием пищи</b>

# *Реальная проблема*

Правильность  
техники  
инъекций



- Новые инсулины
- Новые средства введения
- Новые способы лечения и диагностики
- Новые методы самоконтроля

Все достижения последних лет в области лечения сахарного диабета могут быть нивелированы, если пациент нарушает элементарные правила по введению инсулина

# Каким будет введение инсулина в будущем?



Беспроводные  
помпы





# Преимущества коротких игл



- Техника инъекций 4 мм иглами проста (шприц-ручка под прямым углом к коже)
- Риск внутримышечного введения инсулина 4 и 5 мм короткими иглами значительно ниже, чем 6 и 8 мм

# «Правило: одно и то же место —одно и то же время»

Для болюса-

- Утро- живот: «накормите печень»
- День —можно плечо
- Вечер-живот или под лопатку

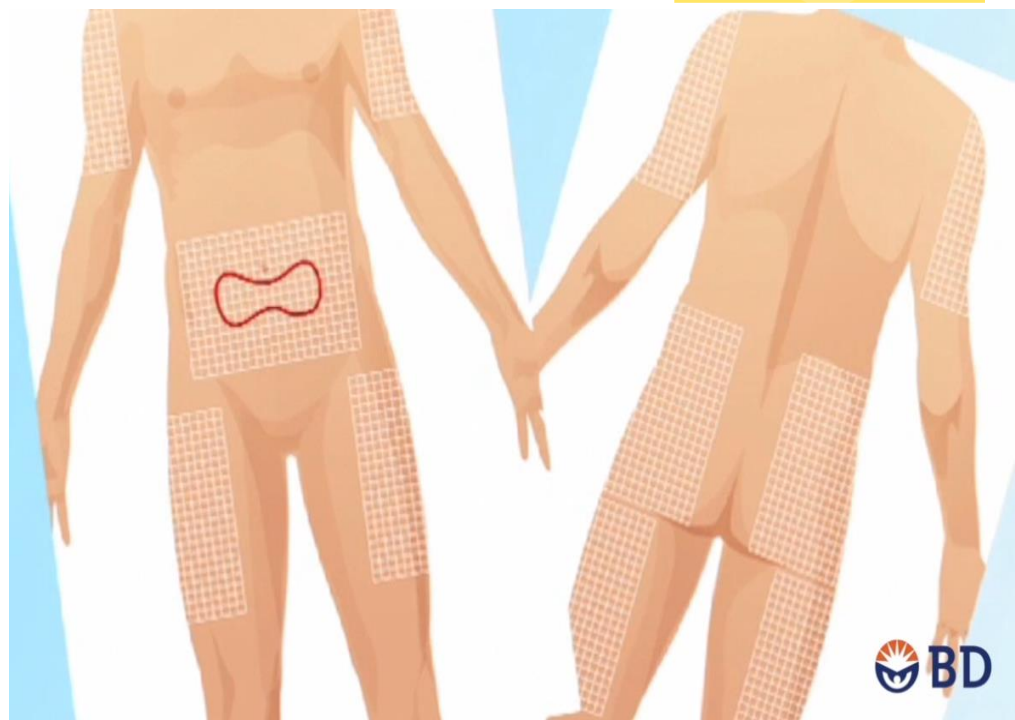
Для базала — верхняя часть  
ягодицы

✓ Расстояние между  
уколами примерно 2  
пальца (2 см) от  
предыдущего места  
инъекции, чередуя  
квадранты

✓ Смена иглы — каждый

раз

✓ Взятие складки, укол - в  
ее основание и игла 4 мм





## Возможность другого типа сахарного диабета должна рассматриваться у ребенка при наличии:

- аутосомно- доминантной наследственной семейной предрасположенности к сахарному диабету;
- сопутствующих состояний, таких как глухота, атрофия зрительного нерва или синдромные характеристики;
- если ребенок заболел до 9 мес.
- сохраненная продукция эндогенного инсулина (определяемый С-пептид)
- отрицательные антитела (ICA, IA-2, GAD), исследуемые при манифестации СД
- низкая СДИ  $\leq 0,5$  ЕД/кг (вне периода медового месяца)
- Индуцированные препаратами – глюкокортикоидов, препаратов, которые обладают известным токсическим действием на Бета-клетки или приводят к развитию инсулинорезистентности
- Генетические формы Тернера, Шершевского и Дауна
- Атака на клетки содержащие глутаматдекарбоксилазу- синдром ригидного человека, перенесенная краснуха во время беременности- иммуноопосредованный

- **Распространенность неиммунных форм СД составляет 2-10% \***



- **В Украине кол-во детей с диабетом 1 типа около 9000 и «не 1 типа» ~ 100-800 человек! Которые возможно необоснованно получают инсулинотерапию... (Зелинская Н.Б., Глоба В.Е., 2015)**

• **American Diabetes Association** (2018) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care, Jan., 41 (Suppl 1): S13–S27.

• *Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. - №1.-2017*

**Таблица 3. Клинические характеристики сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа и юного диабета у детей и подростков**

Характеристика	Тип 1	Тип 2	Моногенный
<b>Генетика</b>	Полигенный	Полигенный	Моногенный
<b>Возраст начала (дебюта)</b>	От 6 месяцев до отрочества (ранний юношеский период)	Обычно в пубертатный период (или позднее)	Часто в постпубертате, за исключением глюकोкиназного и неонатального диабета
<b>Клиническая картина</b>	Чаще всего острое, быстрое	Вариабельная; от медленного, легкого (часто бессимптомного) до тяжелого течения	Вариабельная (может быть второстепенной при глюकोкиназном диабете)
<b>Сочетания (ассоциации)</b>			
Аутоиммунность	Да	Нет	Нет
Кетоз	Часто встречается	Не часто встречается	Часто встречается при неонатальном диабете, редко – при других формах
Ожирение	Популяционная частота встречаемости	Повышенная частота встречаемости	Популяционная частота встречаемости
Черный акантоз	Нет	Да	Нет
<b>Частота встречаемости</b> (% всех случаев сахарного диабета у молодых людей)	Обычно 90%+	Большинство стран < 10% Япония 60-80%	? 1-3%
<b>Сахарный диабет у родителя</b>	2-4%	80%	90%

## Показания для диагностики моногенных и иных форм СД

1. Дебют заболевания до 6 месяцев, реже 6-12 месяцев
2. Аутосомно-доминантный тип наследования при отсутствии факторов риска СД 2 типа
3. "Мягкая" гипергликемия
4. Отсутствие специфических аутоантител, типичных для СД 1 типа
5. Сочетания с врожденной сенсорной тугоухостью/глухотой, атрофией зрительного нерва, НСД

# ***Неиммунные формы СД – генетические синдромы***

- 25% DIDMOAD с-м
  - 19% неонатальный СД
  - 7% другие с-мы (Альстрема, Прадера, Тернера и др)
  - 23% СД 2 типа
  - 26% СД без ожирения не требующий инсулинотерапии (70% MODY)
- Гены-
    - Kir 6.2 SUR 1 (неонатальный СД)
    - HNF-1альфа (MODY1-5)
    - WFS-1 (DIDMOAD)
    - SLC19A2 (митохондр.СД)
    - ALMS-1 (с-м Альстрема)
    - 10 генов, кодирующих ИР при СД 2 типа

## **Данные клинического осмотра**

**рост 152 см, масса 57 кг ИМТ 24,7),**  
андроидный тип ожирения, кифотическая осанка,

зрение в виде светоощущения  
выраженная светобоязнь тугоухость  
(слух.аппарат)

кожные покровы "сальные" на ощупь, имеется  
угревая сыпь, «*acanthosis nigricans*»,  
слизистые розовые, влажные. АД 140/90 мм  
рт.ст. Печень увеличена и выступает из-под  
края правой реберной дуги на 4,5 см, край ее  
закруглен, слегка болезненный. Наружные  
половые органы развиты по мужскому типу  
АЗРЗ, мошонка гиперпигментированна,  
складчатая, яички размером 2х3 см, дряблые,  
длина полового члена - 7 см, ИМ=4,9.

**Кариотип пробанда 46XY, 2% хромосомных  
аббераций**



**Мальчик выглядел  
старше своего возраста,  
отмечалась умеренная  
задержка психического  
развития, отмечались  
ранняя седина,  
гипертрихоз, скелетные и  
лицевые дизморфии**

# **Основные диагностические критерии:**

- **Диагноз синдрома Альстрема значительной степени базируется на наличии кардинальных клинических признаков, которые манифестируют до 1 года и могут проявиться в течение всей жизни:**
  - **Пигментная дегенерация сетчатки с нистагмом и фотодисфорией ( до 1 года)**
  - **Ожирение (до 5 лет)**
  - **Прогрессирующее поражение слуха (до 6-8 лет)**
  - **Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)**
  - **Синдром инсулинорезистентности (метаболический синдром).**



# Клинический диагноз:

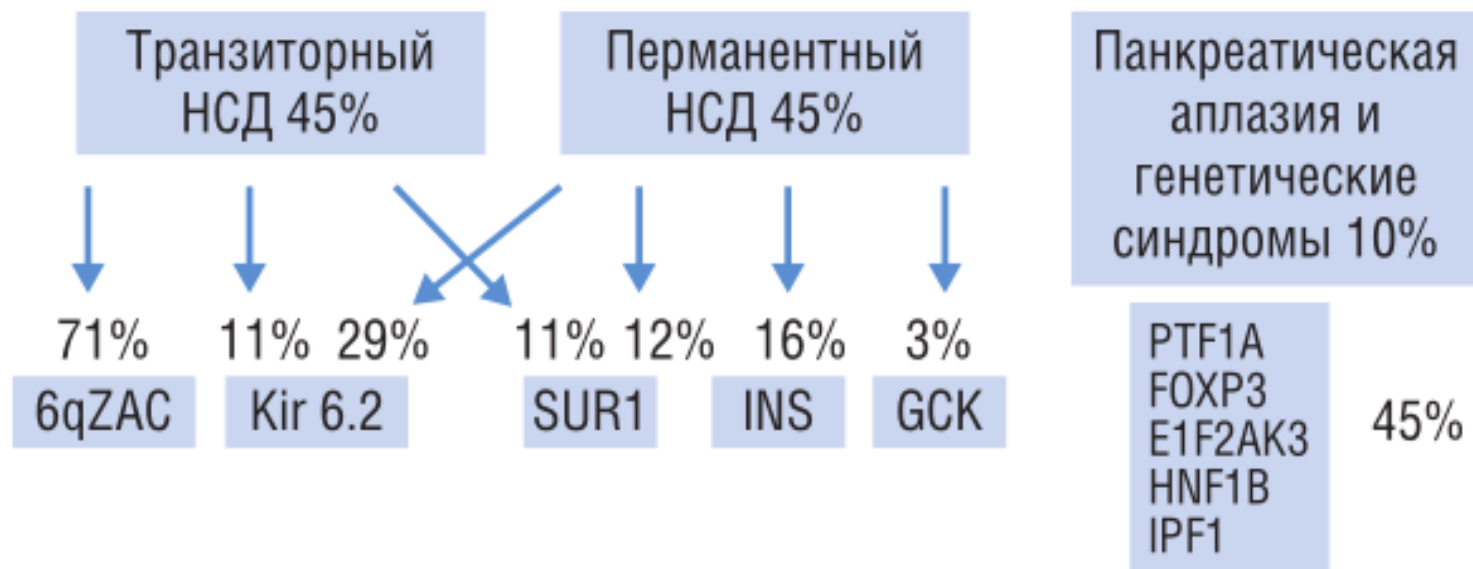
- Синдром Альстрема (сахарный диабет, пигментная дегенерация сетчатки, двухсторонняя катаракта, двухсторонний кохлеарный неврит, нейросенсорная тугоухость, гипотиреоз, гипогонадизм, нефропатия, синдром артериальной гипертензии, кардиомиопатия), хронический микотический отит, комбинированный кифоз 2 степени

## **Тип наследования:**

Аутосомно-рецессивный. Родители пробанда являются облигатными гетерозиготами, они таким образом несут каждый друг мутантный аллель. Риск для sibсов пробанда иметь болезнь Альстрема составляет 25%, риск гетерозиготного носительства для sibсов 50%. В семье необходимо проведение прекоцепционной профилактики и пренатальной диагностики с применением молекулярной диагностики при каждой последующей беременности, включая 25% риск для sibсов. Прогноз- неблагоприятный

# Неонатальный сахарный диабет (НД)

- Группа гетерогенных по этиопатогенезу и клинической картине заболеваний, сопровождающихся стойкой (более 2 недель) гипергликемией у детей первых 6-9 месяцев жизни, требующей назначения сахароснижающей терапии
- Частота - 1:200 000 до 1:500 000 новорожденных



Мутации:

6qZAC – фактор транскрипции на 6 хромосоме (изодисомия, дупликация длинного плеча, метилирование), развитие и созревание b к-к – Temple (1995);

Kir 6.2, SUR1 – субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов;

INS – ген инсулина; GCK – ген глюкокиназы; FOXP3 – ген регулятора транскрипции; HNF 1B – ген печеночного ядерного фактора 1B и др.

*AL Gloyn (и 35 др.) N Engl J Med, 2004, 350, 1838–1849*  
*AT Hattersley, EASD, 2006*

Клинические группы неонатального сахарного диабета

# Основные молекулярно-генетические причины возникновения ПНСД

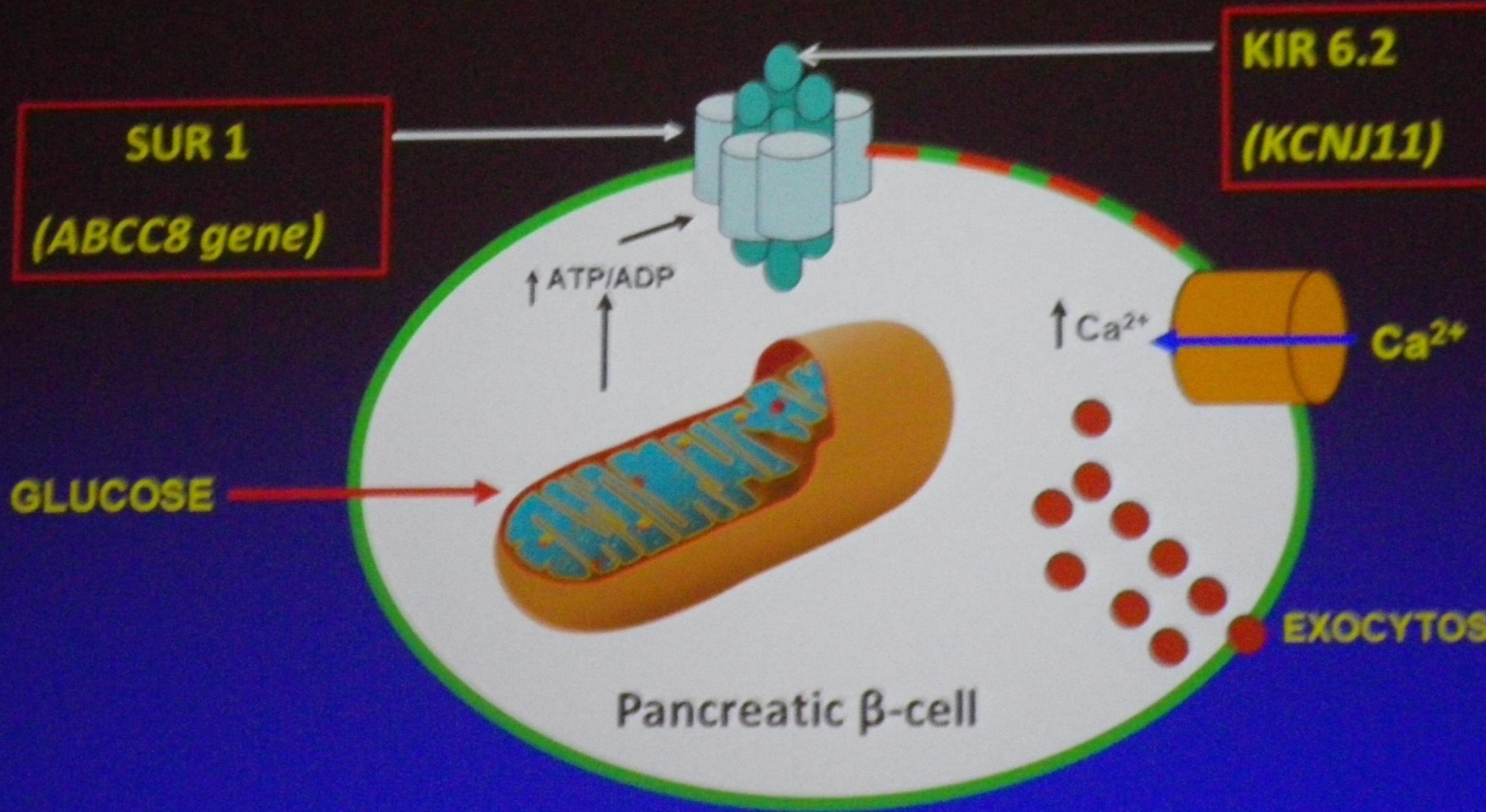
1. Мутации факторов транскрипции  $\beta$ -клеток (*IPF1*, *Glis3*, *PTF 1A*), контролирующих нормальную закладку и развитие поджелудочной железы, а также экспрессию ключевых генов  $\beta$ -клеток, включая ген проинсулина. Это приводит к **агенезии (гипоплазии)** поджелудочной железы, что фенотипически проявляется сочетанием ПНСД с синдромом **мальабсорбции**.

## Основные молекулярно-генетические причины возникновения ПНСД

2. Представлена дефектами генов проинсулина *INS, EIF2AK3, FOXP3*, вызывающих развитие ПНСД в результате преждевременного  $\beta$  - клеточного апоптоза
3. Функциональные нарушения **АТФ-зависимых  $K^+$**  каналов панкреатических  $\beta$  -клеток, играющих ключевую роль в секреции инсулина. К данной группе мутаций относят дефекты генов *KCNJ 11, ABCC8, GSK*



# KATP Channels link Glucose Metabolism to Regulated Insulin Secretion

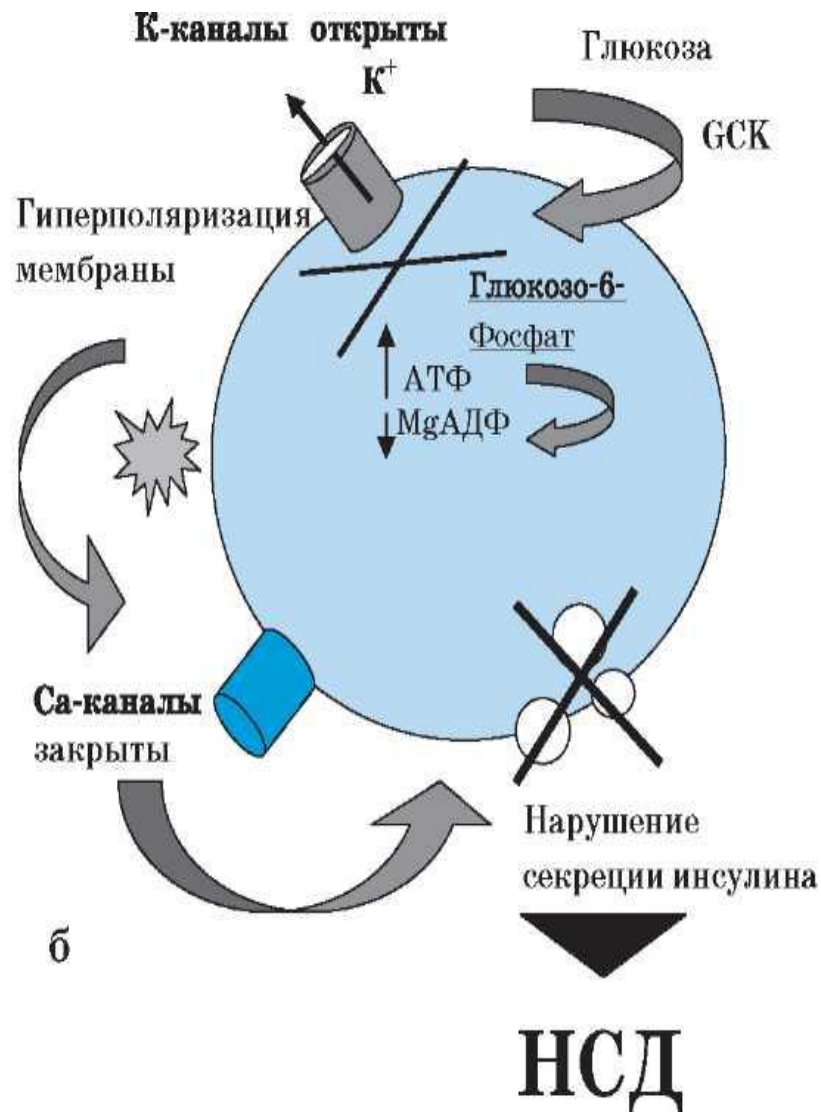
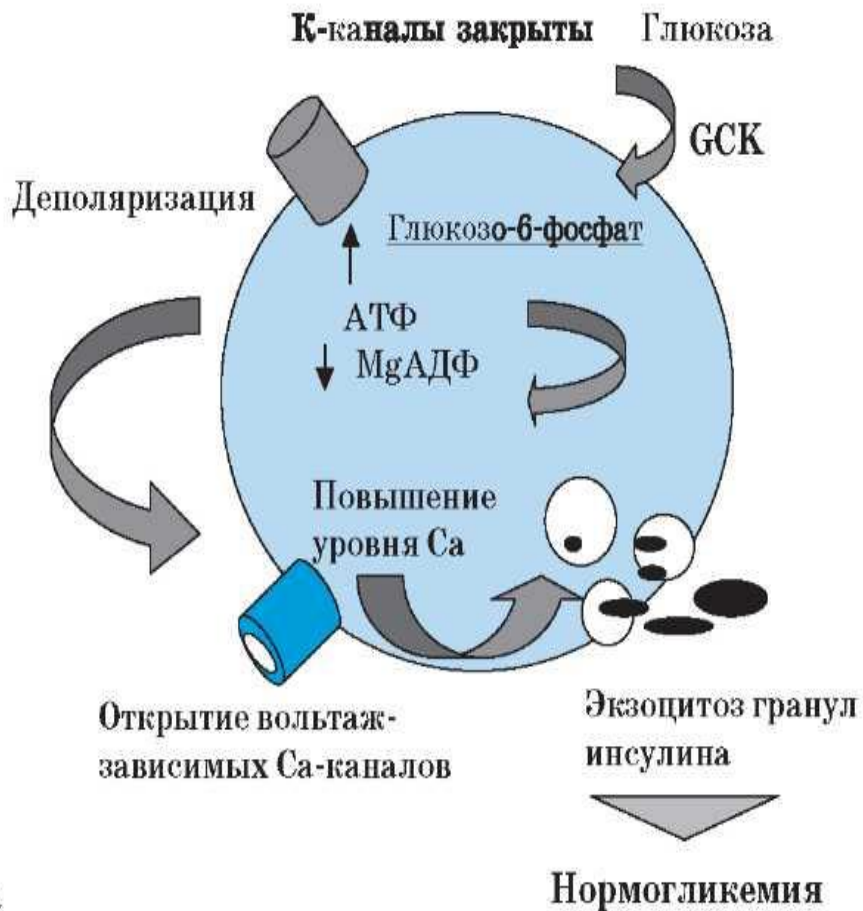


Gene locus 11p 15.1

Регуляция инсулиновой секреции  
островковой клетке



# Роль К-каналов в физиологических условиях (а) и в патогенезе НД (б)





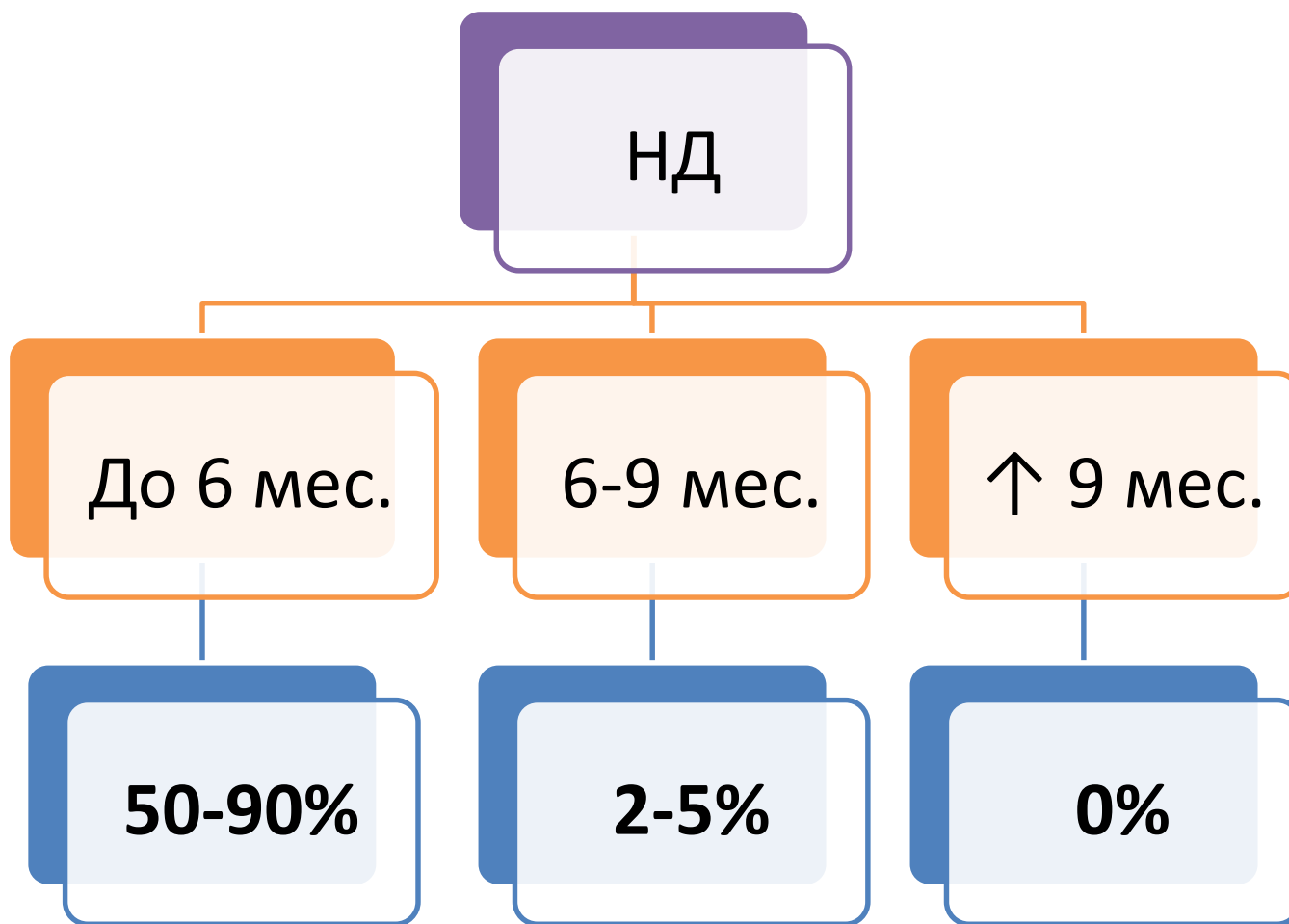
Роль Kir 6.2 в регуляции гомеостаза глюкозы  
(S.Slino, T. Niki, 2005)

Гены или синдром	Пораженный белок	Наследование	Дополнительные черты	Лечение
<b>Транзиторный НД</b>				
6q24, ZAC, HUMA1	Imprinting disorder, paternal uniparental disomy, duplication or methylation defect	Спонтанная, АД	Низкий вес при рождении, макроглоссия, пупочная грыжа, поражение сердца	И, диета
ABCC8	SUR1	Спонтанная, АД	Низкий вес при рождении, DEND, iDEND	<b>СМ</b>
KCNJ11	Kir6.2	Спонтанная, АД	Низкий вес при рождении, DEND, iDEND	<b>СМ</b>
INS	(Pro)insulin hormone	Рецессивная	Низкий вес при рождении	И
<b>Перманентный НД</b>				
KCNJ11	Kir6.2	Спонтанная, АД	Низкий вес при рождении, DEND, iDEND	<b>СМ</b>
ABCC8	SUR1	Спонтанная, АД, AP	Низкий вес при рождении, DEND, iDEND	<b>СМ</b>
INS	(Pro)insulin hormone	Спонтанная, АД, AP	Низкий вес при рождении	И
GCK	Глюкокиназа	AP	Низкий вес при рождении, MODY 2	И, СМ

# Синдромный НД

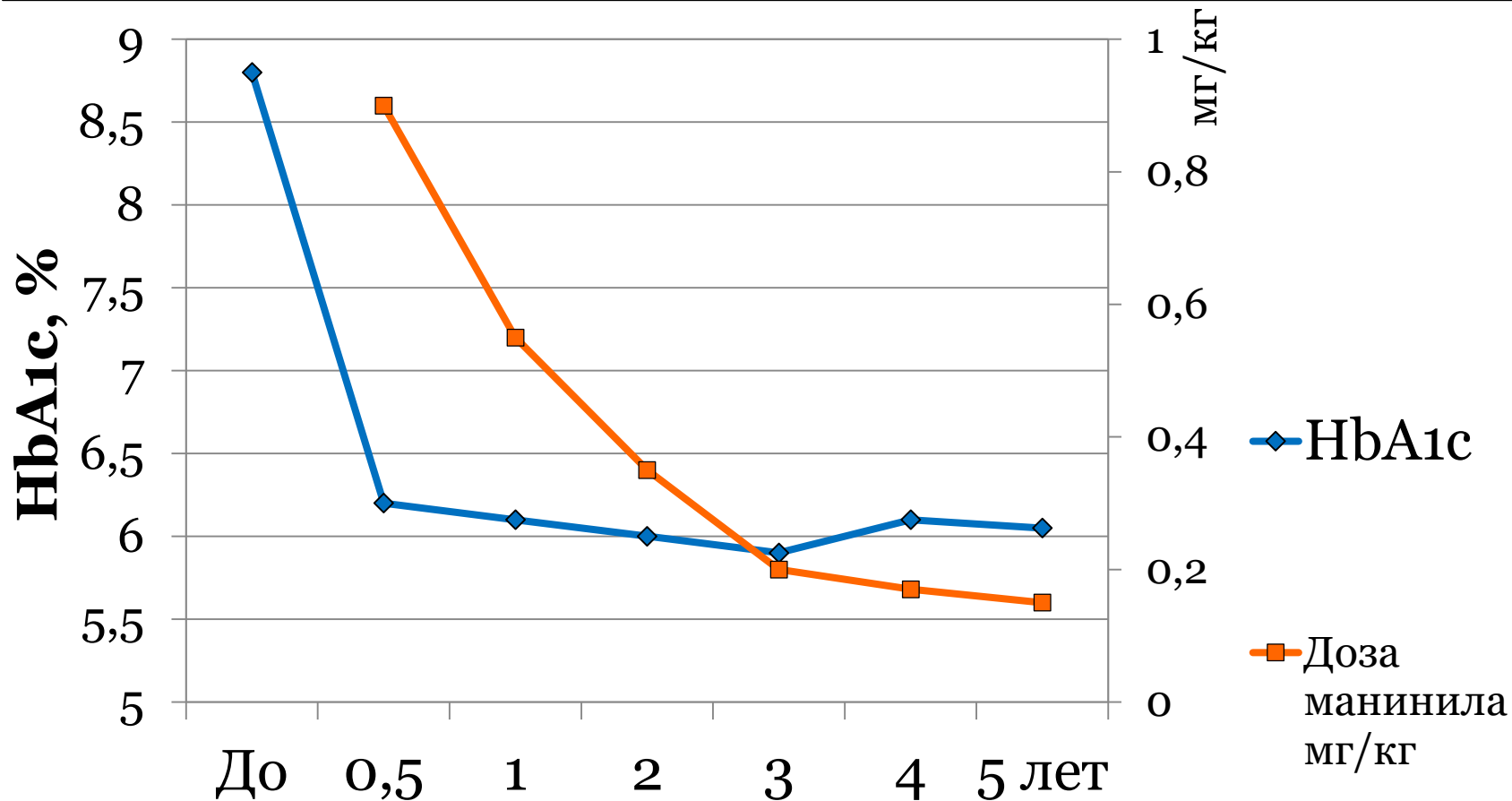
<b>FOXP3, IPEX синдром</b>	Forkhead box P3	Х-сцепленный	Иммунодефицит, аутоиммунный диабет, тиреоидит, энтеропатия, дерматит	И
<b>EIF2AK3, Wolcott–Rallison синдром</b>	Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3	АР	Эпифизарная дисплазия, экзокринная нед-ть, гепатит, УО, поражение почек	И
<b>PDX1 (IPF1)</b>	Pancreatic duodenal homeobox 1 (insulin promoter factor 1)	АР	Агенезия pancreas, у родителей - MODY4	И
<b>PTF1A</b>	Pancreas transcription factor 1A	АР	Гипоплазия pancreas и мозжечка	И
<b>GLIS3</b>	Glioma-associated oncogene similar 3	АР	Врожденный гипотиреоз, глаукома, кисты в почках, фиброз печени, глухота	И
<b>NEUROD 1,3</b>	Neurogenic differentiation 1,3	АР	Гипоплазия мозжечка, глухота, диарея	И
<b>SLC2A2, Фанкони-Бикеля</b>	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2.	АР	Дисфункция почек, гипергалактоземия	И
<b>HNF1B</b>	Hepatocyte nuclear factor 1-beta	Спонтанная, АД	Аномалия почек и мочевыводящих путей, атрофия pancreas	И

# Частота встречаемости мутаций при НД По данным Глоба Е.В., 2015 г

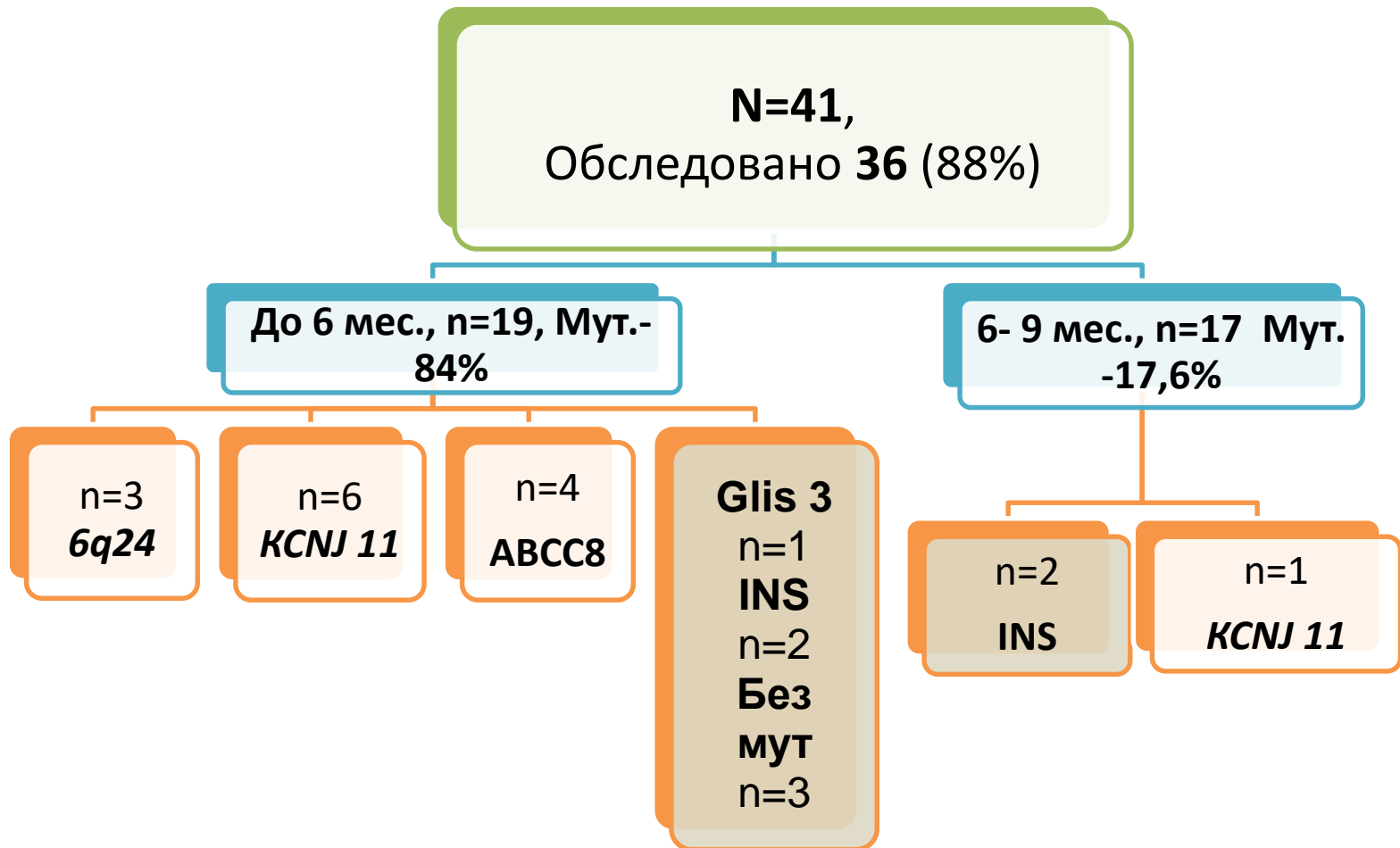




## Отличный ответ при переводе на препараты СМ



# Количество детей с НД в Украине



# Случай семейного неонатального диабета - мутация гена *KCNJ11* R201H – Kir6.2

Наталья  
28 лет

- Диабет установлен с 2,5 месяцев, получала инсулин

Алиса  
2 месяца

- Диабет установлен с рождения, получала инсулин



*Девочка от 2 беременности 1 родов в сроке гестации 36 недель – кесарево сечение*

- Масса 2300 рост 46 см
- Гликемия 6,8-17,6 ммоль/л
- Кетоны ++
- У матери ребенка – сахарный диабет с 3 месячного возраста получает инсулин 45 ед/с
- **ДИАГНОЗ?**
- **Лечение?**
- **инсулинотерапия**



После выхаживания в перинатальном центре в возрасте 29 дней с массой 3018 г переведена в областную детскую больницу  
Уровень НвАс1 13,9%, С-пептид 0,090 нг/мл, инсулин 0,5 (2,6-24,9) мкМЕ/мл. Нв 104 г/л.

- Продолжала получать инсулинотерапию хумалог – до 8 раз в сутки по 0,5-0,75 ед
- В связи с манифестацией сахарного диабета до 6 месячного возраста были направлены анализы для исследования на неонатальный диабет как ребенка так и матери
- Через 2 месяца после рождения девочки было получено подтверждение диагноза: выявлена гетерозиготная мутация гена RCNJ11, R201 H– Kir6.2 у матери и ребенка.
- Перевод на препараты сульфонилмочевины (глибенкламид из расчета 0,05 мг/кг/с) после достижения компенсации на инсулинотерапии



**MOLECULAR GENETICS LABORATORY REPORT**

Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter, EX2 5AD

Tel 01392-402946/402910 Fax 01392-406121

[www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org)

**Patient Name:** Alisa KEPOVA

**Date of Birth:** 17/06/2013

**Gender:** Female

**Lab. No.:** EX1309086

**Sample Received:** 07/08/2013

**Sample Type:** Whole Blood

**Our Ref. No.:** MY9282AK

**Referred by:** Dr N Shulga, c/o Dr E Globa, Ukrainian Scientific Center of Endocrine Surgery, Kiev, Ukraine

**Date of Report:** 15/08/2013

GENETIC TESTING FOR NEONATAL DIABETES

Reason for Request

Alisa was diagnosed with diabetes at birth. Her mother, who was diagnosed with diabetes at the age of 35, and her *INS* genes has been undertaken.

Test methodology

1. Analysis of coding and flanking intronic sequencing.
2. Analysis of all coding regions and exon/intron sequencing.
3. Analysis of all coding regions and exon/intron by Sanger sequencing.

Result:	He
<b>Mutation details:</b>	Pro

Interpretation

Alisa is heterozygous for a *KCNJ11* missense mutation, p.R201H. This mutation is predicted to be pathogenic and the result confirms a diagnosis of neonatal diabetes due to a mutation in the Kir6.2 subunit of the K-ATP channel (Gloyn *et al* 2004 N Engl J Med 350, 1838-1849). Transfer to sulphonylurea therapy has been successful for all patients with this mutation and results in improved glycaemic control (Pearson *et al* 2006 N Engl J Med 355, 467-477). Each of this patient's offspring will be at 50% risk of inheriting this mutation and developing neonatal diabetes.

This report depends upon, (I) - correct identification of all the samples, (II) - all biological relationships being correctly presented, (III) - accurate diagnosis of the affected individual(s). Please note that this testing was undertaken as part of a research study.

  
Andrew Parrish  
Genetic Technologist

Result:	Heterozygous mutation identified
<b>Mutation details:</b>	Gene : <i>KCNJ11</i> Location : Exon 1 DNA Description : c.602G>A Protein Description : p.Arg201His (p.R201H) Consequence : Missense

Interpretation

Alisa is heterozygous for a *KCNJ11* missense mutation, p.R201H. This mutation is predicted to be pathogenic and the result confirms a diagnosis of neonatal diabetes due to a mutation in the Kir6.2 subunit of the K-ATP channel (Gloyn *et al* 2004 N Engl J Med 350, 1838-1849). Transfer to sulphonylurea therapy has been successful for all patients with this mutation and results in improved glycaemic control (Pearson *et al* 2006 N Engl J Med 355, 467-477). Each of this patient's offspring will be at 50% risk of inheriting this mutation and developing neonatal diabetes.

This report depends upon, (I) - correct identification of all the samples, (II) - all biological relationships being correctly presented, (III) - accurate diagnosis of the affected individual(s). Please note that this testing was undertaken as part of a research study.

  
Andrew Parrish  
Genetic Technologist

  
Jayne Houghton PhD  
Clinical Scientist

А. ребенку женского пола была установлена гетерозиготная мутация гена *KCNJ11* R201H, кодирующего АТФ -чувствительную суб единицу Kir6.2 калиевого канала (7p15-p13). Аналогичная мутация выявлена у ее матери.

Алиса, 2,5 месяцев  
дата рождения 17.06.13 г.  
Харьков

находилась в отделении эндокринологии  
с 30.08.2013 по 16.09.13  
(истории болезни N 2721, а/к 3914)

**Клинический диагноз:** неонатальный сахарный диабет с мутацией гена *KCNJ11* R201H– Kir6.2 (P70.2).

Ан. крови клин.- Нв117 г/л, эритро.  $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейко.-  $9,5 \times 10^9$ /л, тромбо  $324 \times 10^9$ /л, э-3%, п-2%, с- 30%, л 59%, м 6%, СОЭ 2 мм/ч.

Ан мочи клин при пост.: сахар 1%, белка нет, ацетон-, микроскопия - в норме.

Гликемия 2,6-28,7 ммоль/л (измерение 10 раз/сут)

Глюкозури 1-2% и ацетонурия+

ТТГ – 4,1 мМЕ/л, Т4 – 15,57 пмоль/л.

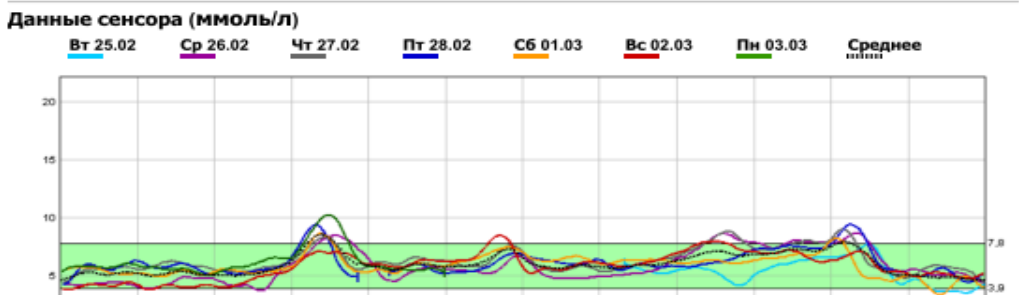
ЭКГ - пульс 113 мин., синусовый ритм .

УЗИ щит.железы:.- патологии нет

Эхосонография ЖКТ: увеличение печени

Рост 58 см, вес 5,3 кг.

Анализ мониторинга гликемии  
за период с 25.02 по 03.03.13  
1664 измерения  
Наибольшее 10,2 ммоль/л  
Наименьшее 3,3 ммоль/л  
Средняя 6,0 ммоль/л



	Вт 25.02	Ср 26.02	Чт 27.02	Пт 28.02	Сб 01.03	Вс 02.03	Пн 03.03	В среднем / всего
# значений сенсора	113	288	288	279	288	288	120	1 664
Наибольший	7,8	8,7	9,0	9,4	8,7	8,5	10,2	10,2
Наименьший	3,5	3,7	4,4	4,3	3,3	3,8	5,1	3,3
Среднее	5,4	5,8	6,3	6,1	5,9	5,8	6,2	6,0
Стандартное отклонение	1,1	1,4	1,0	1,0	0,9	1,2	1,2	1,2
MAD %	20,3	10,3	11,2	12,8	16,4	9,4	8,5	13,0
Корреляция	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И
# действительных калибровок	3	4	4	5	5	2	3	26
Назначение	X					X		

X: используйте клиническую оценку

S: без данных сенсора

C: без калибровки ГК

Сводка по отклонениям (ммоль/л/день)

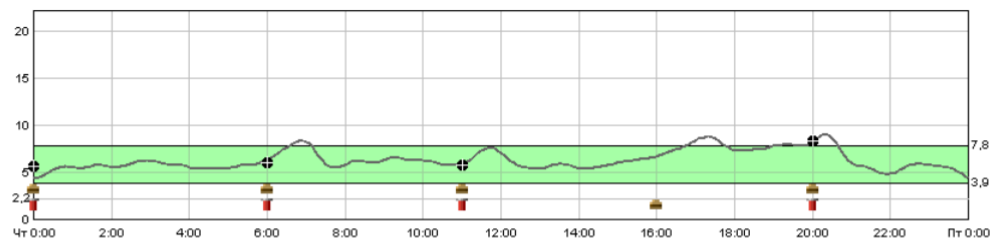
	Вт 25.02	Ср 26.02	Чт 27.02	Пт 28.02	Сб 01.03	Вс 02.03	Пн 03.03	В среднем / всего
# Отклонений	1	5	3	2	3	4	1	19
# Отклонений выше цели	0	3	3	2	2	2	1	13
# Отклонений ниже цели	1	2	0	0	1	2	0	6
ППК выше предела	0,00	0,06	0,06	0,07	0,02	0,01	0,18	0,05
ППК ниже предела	0,03	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00

Распределение по длительности (чч:мм)

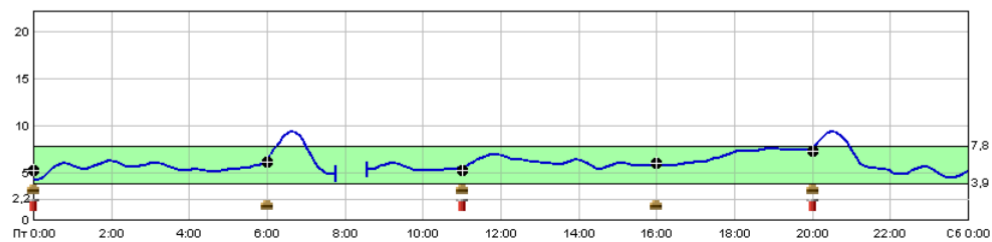


Свыше 7,8	0:00	0%	4:15	18%	3:05	13%	1:45	8%	1:00	4%	1:15	5%	1:10	12%	12:30	9%
В диапазоне (3,9 - 7,8)	8:10	87%	19:10	80%	20:55	87%	21:30	92%	22:25	94%	22:00	92%	8:50	88%	123:00	89%
Ниже 3,9	1:15	13%	0:35	2%	0:00	0%	0:00	0%	0:35	2%	0:45	3%	0:00	0%	3:10	2%

Чт 27.02 (ммоль/л) Сенсор —

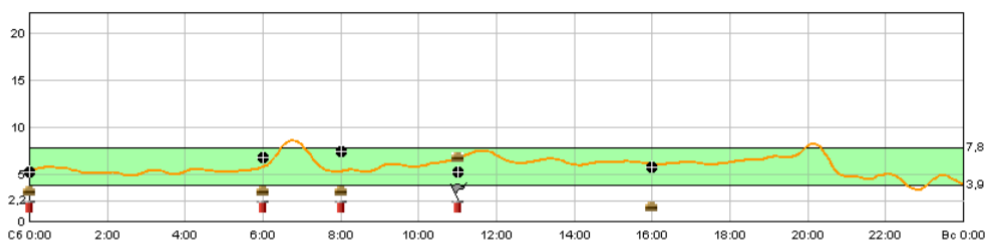


Пт 28.02 (ммоль/л) Сенсор —

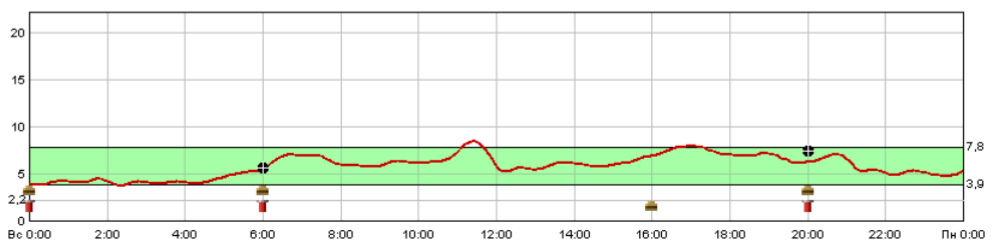


Калибровочное значение ГК + Глюкометр ●▲ Приём пищи ■ Физическая активность ♥  
Лекарственные препараты ■ Другой ✎ Диапазон целевых значений

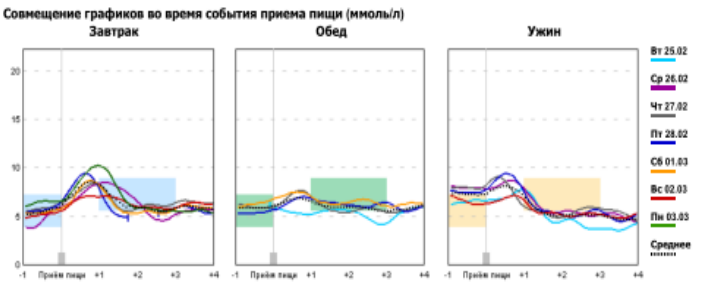
Сб 01.03 (ммоль/л) Сенсор —



Вс 02.03 (ммоль/л) Сенсор — Используйте клиническую оценку

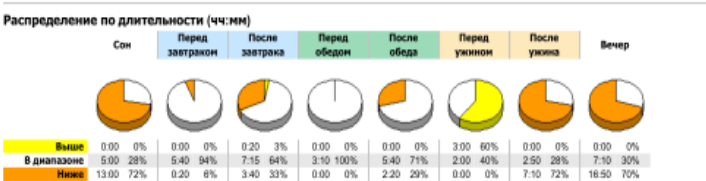


Совмещение графиков во время приема пищи для Алисы Кепова  
25.02 - 03.03.2014  
(7 дней)  
Записывающее устройство Medtronic iPro2 #3033337



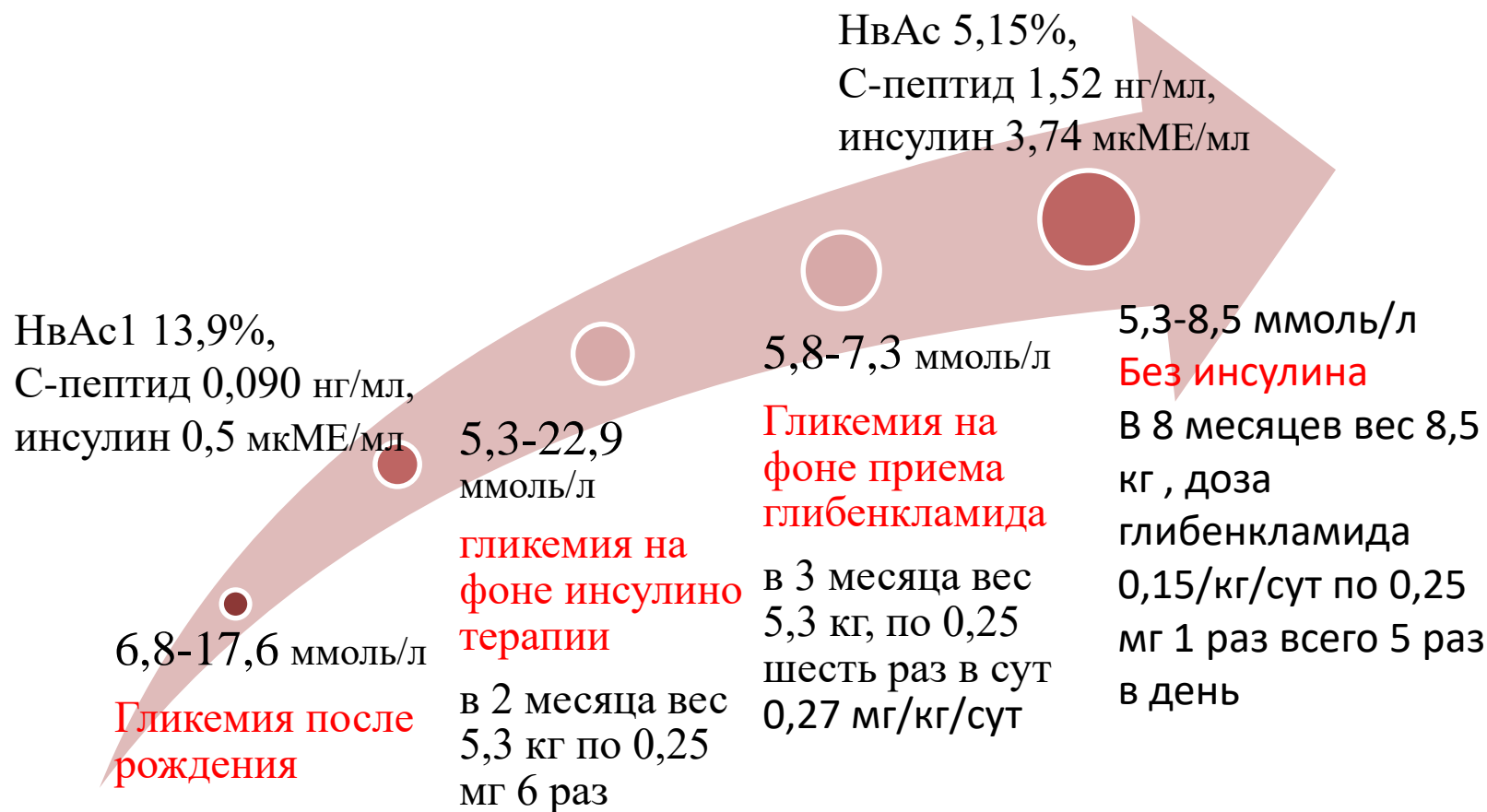
	Сон 3:00 - 6:00	Перед завтраком	После завтрака	Перед обедом	После обеда	Перед ужином	После ужина	Вечер 23:00 - 3:00	Все периоды времени
Диапазон	5,8 - 8,3	3,9 - 7,2	5,8 - 8,9	3,9 - 7,2	5,8 - 8,9	3,9 - 7,2	5,8 - 8,9	5,8 - 8,3	
Наибольшее	6,5	6,5	10,2	6,7	6,9	8,2	7,8	6,3	10,2
Наименьшее	3,7	3,7	4,5	5,2	4,1	6,2	3,8	3,5	3,5
Среднее	5,2	5,5	6,2	5,8	5,9	7,2	5,3	5,0	5,5
Стандартное отклонение	0,7	0,7	1,1	0,4	0,6	0,7	0,7	0,7	1,0
# измерений	216	72	136	38	96	60	120	288	1 025

Среднее за день по отношению к приему пищи (ммоль/л)									
	Сон	Перед завтраком		После завтрака		Перед обедом		После обеда	
		Менее целевого диапазона	Более целевого диапазона	Менее целевого диапазона	Более целевого диапазона	Менее целевого диапазона	Более целевого диапазона	Менее целевого диапазона	Более целевого диапазона
Вт 25.02									
Ср 26.02	4,6	4,7	6,4	6,0	5,1	6,5	4,8	4,1	4,8
Чт 27.02	5,7	5,8	6,2	5,9	5,7	7,9	5,6	5,4	5,5
Пт 28.02	5,5	5,7	5,8	5,3	6,2	7,5	5,5	5,2	5,7
Сб 01.03	5,4	5,4	5,7	6,3	6,4			4,2	5,3
Вс 02.03	4,5	5,1	6,2			6,5	5,3	5,5	5,4
Пн 03.03	5,8	6,4	6,7						6,2
25.02 - 03.03	5,2	5,5	6,2	5,8	5,9	7,2	5,3	5,0	5,5



Дневные кормления в 10-14-18-22 часа – 0,5 мг глибенкламида x 2 раза (на сутки 1,5 мг-0,17 мг/кг/с).

## Динамика показателей обмена за 6 мес наблюдения реб.А.







***Благодарности:***

***Шульге Наталье Валерьевне  
канд.мед.наук.эндокринологу  
2 ОДКБ г.Харькова***

***Глобе Евгении Викторовне-  
канд.мед.наук,  
ст.науч.сотруднику ГУ  
«УНПЦ эндокринной  
хирургии НАМН України»,  
Киев***





# Case of family neonatal diabetes with *KCNJ11* gene mutation : dynamics monitoring

P3-92

Svitlana Chumak State Institution "Institute of Children and Adolescents Health Care" of NAMS of Ukraine

**Background:** Neonatal diabetes is a rare pathology occurring in around 1 in every 200,000- 400,000 live births. The most common cause of permanent neonatal diabetes (PNDM) is heterozygous activating mutations in the *KCNJ11* gene encoding the pore-forming Kir6.2 subunit of the pancreatic beta cell KATP channel.

## CLINICAL CASE

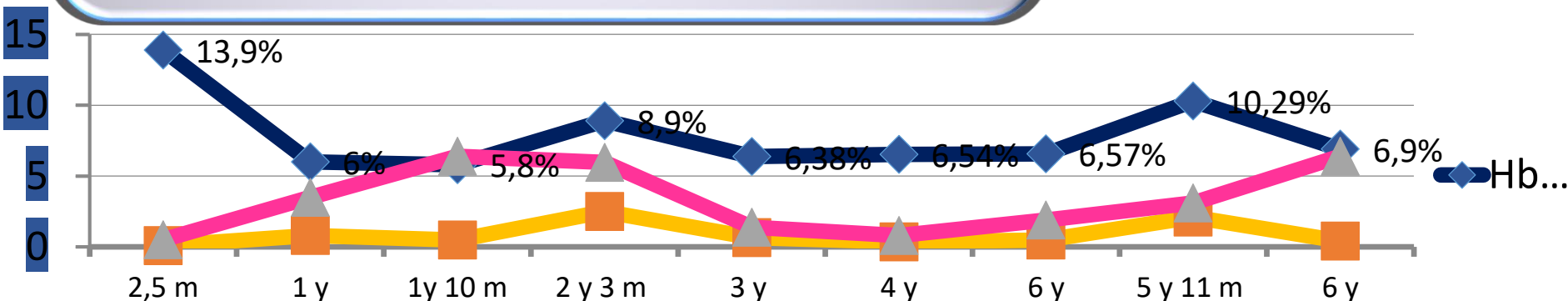
**Method:** We studied a family (mother and child) with PNDM diagnosed within the first 6 months of life. Carbohydrate metabolism was studied by iPro- 2 monitoring, HbA1c, C-peptide and insulin levels during 8 months of SU therapy. The *KCNJ11* gene was sequenced by Sanger.

**Objective and hypotheses:** To determine the dynamic of carbohydrate metabolism in family transferred from insulin to sulphonylureas (SU).

**Results:** the mutation in *KCNJ11*, R201H was identified in the child and the mother at the age of 2 months and 28 years. Insulin has been canceled. At the beginning of treatment, the child's daily dose of SU was divided into 6 doses (0.27 mg / kg / day) with each feeding, but at the age of 10 months, the frequency of taking the drug was 4 doses / day (0.17 mg / kg / day) . After 8 months of SU treatment, an improvement in glycemic control was observed (HbA1c level decreased 5.15% versus 13.9%). The level of C-peptide increased from 0.09 ng/ml to 0.5 ng/ml after 8 months of treatment of SU. Daily monitoring of glycemia showed a noticeable decrease in fluctuations in glycemia and improved glycemic control (from 13.8 [2.6-26.6] mmol / l before treatment with SU to 6.0 [3.3-10.2] mmol / l - after ). After 5 years of monitoring, the child grew and developed according to age, taking SU twice a day (1 mg / s -0.05 mg / kg/day). HbA1c level - 5.9%, C-peptide 0.41 ng / ml. The average rates of glycemic fluctuations per day were (4.8 [8.6-3.8] mmol / l ). But after 6 years the dose of the drug increased again to 1.5 mg / day of glibenclamide.



Dynamics of carbohydrate metabolism child A, 8 months and after 6 years follow-up in patients receiving 1.5 mg / day of glibenclamide



**Conclusion:** with the manifestation of diabetes mellitus during the first 6 months of life, the patient after genetic testing shows the pathogenetic treatment of SU. The daily dose of SU in a child over the course of 5 years of observation decreased on average by 40% from the initial dose due to the stabilization of carbohydrate metabolism. However, a decrease in the level of C-peptide by 20% from the initial one was also noted. However, when trying to reduce the dose of the drug, the compensation for carbohydrate metabolism worsened (HbA1c = 10,29%) and the dose again became the same (1.5 mg / day). Further observation required

# Выводы

- Каждому ребенку с манифестом СД до 9 мес. необходимо проводить генетическую д-ку НД
- Наличие аутоантител не должно исключать генетическую д-ку, особенно у детей, заболевших до 6 мес.
- Пациентам с НД, получающим лечение СМ, может быть рекомендован CGM
- Необходимость специальных образовательных программ (школ) для пациентов с НД.

# Транзиторный НД (ТНД)

- Внутриутробное замедление физического развития: дети рождаются с малым весом по отношению к гестационному возрасту, макроглоссия (23%)
- Антитела к островковым клеткам не определяются
- В большинстве случаев - аномалии 6q24 хромосомы: гены ZAC и HYMAI, HNF1 $\beta$
- Мутации генов KCNJ 11, ABCC8

## ***MODY- наследственный сахарный диабет***

**Maturity-Onset Diabetes of the Young**  
(диабет взрослого типа у молодых)

Распространенность составляет 2–5%  
всех случаев СД 1-го типа. Наследование —  
аутосомно-доминантное.

К настоящему времени выделяют более 10  
различных форм MODY. Среди них наиболее  
изучены семь генов, мутации в которых приводят к  
развитию MODY



Наиболее часто встречающиеся формы моногенного сахарного диабета и гипергликемии  
(ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009, дополненная )

Синдром	Ген (белок)	Тип наследования	Число случаев в Великобритании	Типичный возраст диагностики	Гликемия типичная при манифестации, ммоль/л	Другие клинические симптомы
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	АД	22	17 (5-18)	15 (9-20)	То же, как MODY 3, но почечный порог нормальный
MODY 2	Глюкокиназа	АД	152	10 (0-18)	11 (5,5-16)	Выявление -случайное (гликемия натощак 5,5–8,0 ммоль/л), на ПГТТ через 2 часа увеличение менее 3,5 ммоль/л, незначительное прогрессирование с возрастом
MODY 3	HNF-1 $\alpha$	АД	197	14 (4-18)	17 (11-26)	На ПГТТ через 2 часа увеличение более, чем на 5,0 ммоль/л, низкий почечный порог, прогрессирование гипергликемии с возрастом, высокая чувствительность к сульфонилмочевине
MODY 4	IPF (insulin promoter factor) – инсулиновый промоторный фактор	АД	-	45 (17 – 60)		При гомозиготных мутациях IPF-1 - врожденная форма диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции
MODY 5	HNF 1 $\beta$	АД	2,редко	После 10 лет		Терапия инсулином, сопутствует поликистоз почек, аномалии внутренних половых органов, ранняя недиабетическая протеинурия
MODY 6	Neuro D 1 или BETA 2	АД	-	После 40 лет		Лечение - инсулин

# Современная диагностика МОДИ

TABLE 2: Genetic characteristics of different Maturity onset diabetes of the young types

Disease	Gene	Frequency	Locus	Protein
MODY 1	HNF-4 $\alpha$ (TCF-14)	~4–5%	20q 12– q13.1	Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ (transcription factor 14)
MODY 2	GCK	~20–60%	7p15–p13	Glucokinase (hexokinase-4)
MODY 3	HNF-1 $\alpha$ (TCF1)	~30–60%	12q24.2	Hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ (transcription factor I)
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	<1%	13q12.1	Insulin promoter factor 1, pancreatic and duodenal homeobox 1
MODY 5	HNF-1 $\beta$ (TCF- 2)	~2–5%	17q12	Hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ (transcription factor 2)
MODY 6	NEUROD-1	<1%	2q32	Neurogenic differentiation 1
MODY 7	KLF11	<1%	2p25	Kruppel-like factor 1
MODY 8	CEL	<1%	9q37	Carboxylester hydroxylase/lipase
MODY 9	PAX4	<1%	7q32	Paired box gene 4
MODY 10	INS	<1%	11p15.5	Insulin
MODY 11	BLK	<1%	8p23–p22	Tyrosine kinase, B-lymphocyte specific
MODY 12	ABCC8	<1%	11p15.1	ATP-binding cassette, subfamily C, member 8

MODY, maturity onset diabetes of the young.

# MODY 1 (HNF-4 $\alpha$ ) -1-2%

- Генетический маркер печеночный ядерный фактор со снижением ответа В-клетки на углеводную нагрузку
- При рождении – макросомия (>4,4 кг) или транзиторная неонатальная гипогликемия
- Быстро прогрессирующие клинические формы с возможным развитием кетоза, нередко на фоне ожирения
- Часто – микрососудистые осложнения СД (вариаб)
- Семейный анамнез СД
- Лечение – препараты СМ (стимуляторы инсулиновой секреции, ПСМ, глиниды, ДПП4, подавление гиперглюкагонемии)

## MODY 2 - до 30%

- Моду 2 –7 хромосома 15 экзон, дефект глюкокиназы,
- проявляется в раннем детском возрасте
- низкий вес при рождении, доминантный тип насл.,
- Мягкое течение СД - умеренная гипергликемия натощак (5,7–8 ммоль/л)
- Симптомы заболевания обычно отсутствуют, диагноз может быть установлен в любом возрасте
- HbA1c - незначит. ↑
- Хорошая компенсация СД
- немедикаментозные методы диеты сохранный инсулиновый ответ - низкая потребность в инсулине (<0,5 Ед/кг/сут) вне периода медового месяца
- Редко – осложнения СД
- Родители – «СД 2 тип»? гестационный СД

# MODY 3, HNF-1<sup>α</sup> – 64%

- локализация - ядерный фактор в В-клетке и нечувствительность тканей к инсулину, аутосомно-доминантный тип наследования
- При рождении – макросомия и неонатальная гипогликемия,
- НТУ с медленным прогрессированием. Постпрандиальная гипергликемия ( $> 7,5$  ммоль/л), С-пептид хороший, редко ДКА
- Могут первоначально хорошо компенсироваться диетой
- Чувствительность к СМ в 4 раза выше, чем при СД2
- Частые сосудистые осложнения СД
- Семейный анамнез СД (2 поколения)
- Глюкозурия (низкий почечный порог)
- инсулинотерапия базис-болюс не дает эффекта без диеты
- назначение производных сульфонилмочевины + баз.инс

## MODY 4, IPF-1 - 1%

- Дисфункция В-клеток
- Манифестирует 12- 17 лет, мягко - НТУ
- Но активно прогрессирует и возможно развитие микро- и макроваскулярных сосудистых осложнений
- При гомозиготных мутациях IPF-1 наблюдается врожденная форма СД с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции
- Лечение - инсулинотерапия



# MODY 5, HNF-1 $\beta$ менее 1%

- дисфункция В-клеток, постепенное развитие, но быстрое прогрессирование диабета
- Отсутствие специфических антител
- поликистоз в почках с поражением базальной мембрани в рамках хронической болезни почек, кисты в почках и ранняя протеинурии, нефропатия, ХПН
- Инсулинзависимые молодые люди
- Лечение - комбинированная инсулинотерапия снимает глюкозотоксичность и далее можно ПСМ, однако при использовании ПСМ возможен эффект ускользания – не чувствительна В-кл и секреторный ответ слабеет, временно ИТ, ингибиторы ГПП
- Маточные и половые аномалии
- Желудочно-кишечные нарушения типа пилоростеноза
- Гипоплазия pancreas
- Может встречаться ДКА

# Критерии для диагностики MODY

- Возраст <35 лет
- Негативные ICA, IA 2 или GAD антитела
- Семейный анамнез СД
- Определяемый уровень С-пептида
- Низкая СДИ ( $\leq 0,5$  ЕД/кг) после 1 года СД
- При «СД 2»: отсутствие ожирения, acanthosis nigricans, С-пептид не  $\uparrow$ , нет ИР

# Критерии исключения для MODY д-ки

- Эпизодическая гипергликемия
- Пациенты с вторичным СД, или как частью генетич. синдрома (Прадера-Вилли, DIDMOAD)
- Позитивные антитела Ig G к ICA, IA 2, GAD антитела Ig G транспортерам Zn
- В случае СД2: ожирение, acanthosis nigricans, ↑ С-пептид, ИР

# Медленно прогрессирующий сахарный диабет I типа (LADA)

- “диабет 1/2 типа” [4], “ИНСД 1 типа”, “медленно прогрессирующий ИЗСД”
- В последние годы было предложено новое название для этого подтипа СД 2 типа - латентный аутоиммунный диабет взрослых (latent autoimmune diabetes in adults - LADA)
- в возникновении и развитии LADA-диабета решающую роль играет аутоиммунный характер поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Но в отличие от острого инсулита при СД 1 типа у детей и подростков течение этого процесса у взрослых гораздо более медленное, что определяет постепенное и “мягкое” развитие симптомов инсулиновой недостаточности.

-

## Выводы:

- 1) в момент установления диагноза секреторная функция  $\beta$ -клеток у взрослых больных с аутоиммунным диабетом сохраняется на достаточно высоком уровне (но ниже, чем при СД 2 типа);
- 2) инсулиновая недостаточность у больных LADA-диабетом прогрессивно развивается в течение относительно короткого периода времени после постановки диагноза (спустя 1-2 года);
- 3) определение титра аутоантител (ICA и GAD) совместно с мониторингом концентрации С-пепида у этой группы пациентов позволяет с большой долей вероятности предположить в будущем появление инсулиновой зависимости, что имеет решающее значение для своевременной профилактики инсулиновой недостаточности и правильного выбора тактики лечения

Основным критерием диагностики LADA-диабета является определение иммунологических маркеров аутоиммунного воспаления - GADab и ICAab.

Выявление пациентов с LADA среди больных СД 2 типа необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности.

Назначение малых доз инсулина больным LADA позволяет в значительной степени предохранить  $\beta$ -клетки от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвратить процессы деструкции клеток.

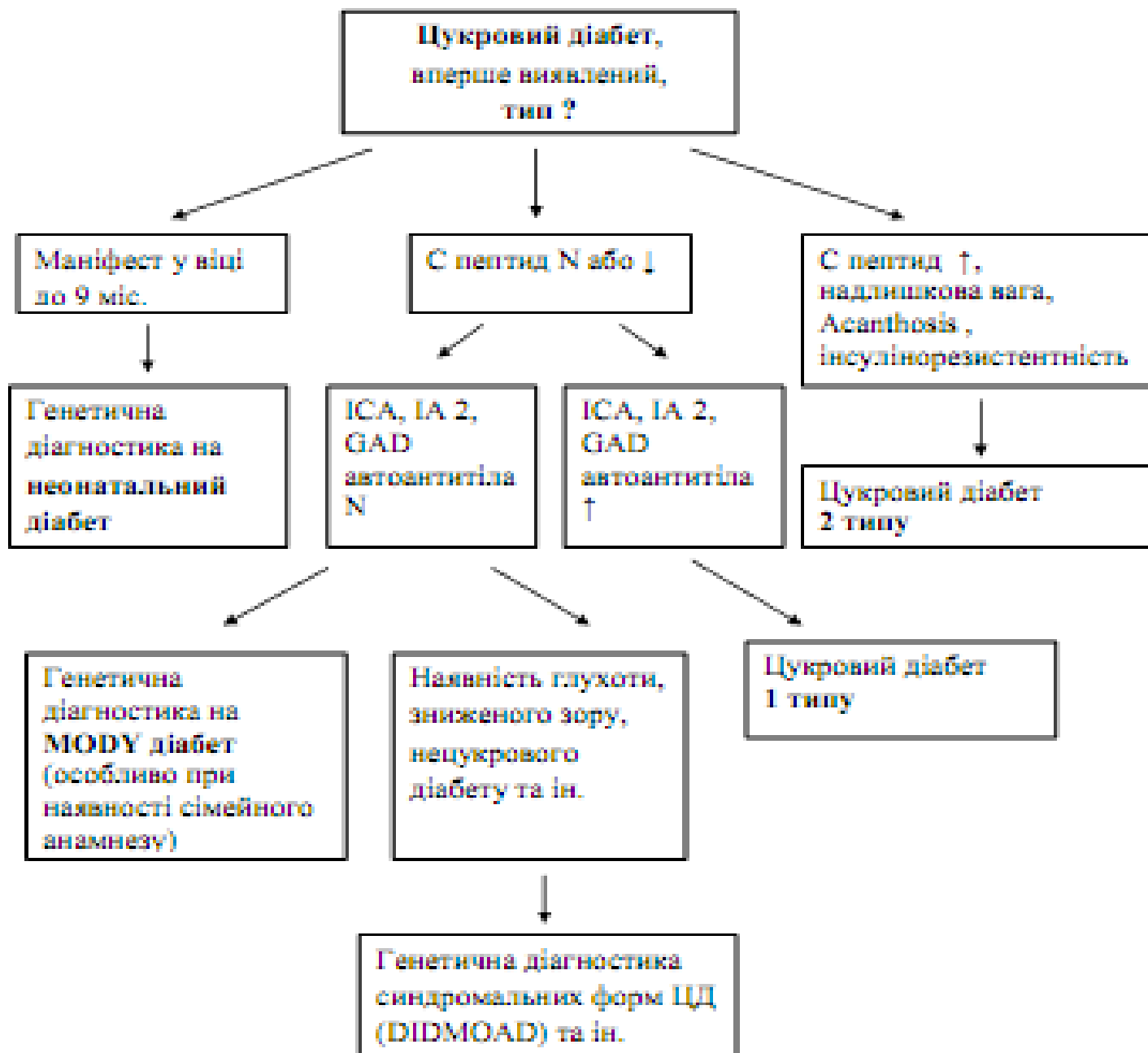


# NB!

- А\т к ткани п/ж - это не а/т, повреждающие это маркер деструкции В-кл
- А/т к GADA -это маркер аутоиммунного разрушения В-клеток, но не всегда это СД1 ( если частота СД 1-0,5%населения, то носительство а/т – до 5% в популяции)
- А/т НЕ являются абсолютным предиктором развития в будущем СД1

# Причины роста необычных форм диабета в детском возрасте

- Кесарево-сечение, искусственное вскармливание, аллергизация -
- Массовое потребление глютен-содержащих продуктов
- Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями (АИТ, витилиго, пернициозная анемия, аутоиммунные гепатиты, ревматоидный артрит – ассоциирован с ИР)
- вирусное происхождение - циркуляция разных вирусов из-за мобильности человека- вирусы оказывают прямое цитолитическое действие на В-клетки.
- Прививки живыми, тропными к В- клеткам вакцинами
- ???





Издательство «Людопринт»  
Киев 2018



Пять навыков для жизни с диабетом

Благодарю за внимание !