

Особливості діагностики та лікування метаболічних порушень у дітей

За результатами VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України

20-22 жовтня 2014 року у м. Києві відбувся VIII з'їзд Асоціації ендокринологів України, присвячений 50-й річниці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За семирічний період, що пройшов з часу проведення минулого з'їзду, у галузі фундаментальної та клінічної ендокринології було здійснено багато важливих та перспективних відкриттів, що згодом будуть впроваджені в клінічну практику. Окреме засідання було присвячене питанням дитячої ендокринології, про що і піде мова в цьому огляді.

Керівник відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Василівна Большова присвятила доповідь особливостям перебігу цукрового діабету (ЦД) у дітей та підлітків.



Професор звернула увагу на стрімке зростання захворюваності на ЦД у дитячій популяції.

Так, щорічно кількість дітей, хворих на ЦД 1 типу, збільшується на 3,9%. І якщо у 2005 р. в країнах Європи було діагностовано близько 15 тис. нових випадків зазначеного захворювання, то згідно з прогнозами у 2020 р. цей показник перевищить 24 тис.

Дедалі частіше серед дітей та підлітків діагностують ЦД 2 типу. За період з 2001 до 2006 року кількість випадків уперше виявленого ЦД 2 типу серед дітей збільшилась у 10 разів.

Понад 60 тис. дітей в Європі мають пов'язаний з ожирінням метаболічний синдром (МС) та входять до групи ризику розвитку ЦД 2 типу.

До перших проявів ЦД 1 типу у дітей належать кетоацидоз (блювання, дегідратація), порушення свідомості, дихання Куссмауля та ін.), поліурія, полідипсія, порушення апетиту (булімія, відмова від їжі), втрата ваги, ніктурія, нічний енурез, біль у ділянці живота, біль у ногах, головний біль, сонливість, порушення поведінки і настрою.

Доповідач зазначила, що при ЦД 1 типу у дітей часто зустрічається супутня патологія, зумовлена порушеннями функціонування імунної системи: гіпотиреоз, гіпертиреоз, первинна недостатність надниркових залоз, целиакія, системний червоний вовчак тощо, а також генетичні синдроми (Тернера, Дауна, Кляйнфельтера), психічні порушення.

Згідно з даними Т.М. Triolo і співавт. (2011) при обстеженні 461 дитини з ЦД 1 типу у 33% із них виявили принаймні одне антитіло до острівців підшлункової залози, у 24,8% – антитіла до тиреоїдної пероксидази, у 11,6% – антитіла до тканинної трансглутамінази (із яких у 24,6% спостерігалися клінічні ознаки целиакії), 12,3% мали клінічно виражений аутоімунний тиреоїдит. Ці стани необхідно своєчасно діагностувати та коригувати.

У період статевого дозрівання часто відбувається погіршення перебігу ЦД 1 типу, знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, зростає потреба в інсуліні. Тому в підлітковому віці особливо показана інтенсифікована інсулінотерапія (базисний інсулін та ультракороткий інсулін). Інсулінорезистентність може виявлятися з моменту маніфестації ЦД 1 типу і залежить не стільки від залишкової секреції інсуліну, метаболічних порушень і ступеня декомпенсації, скільки від надмірної маси тіла та ступеня статевої зрілості. Незадовільна компенсація вуглеводного обміну спостерігається у більшості дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу (від 60% в країнах Європи до 80-90% в країнах СНД) з високими середніми показниками Hb_{A1c} – від 8,3 до 9,6%. Значно змінилися характеристики фізичного розвитку в період маніфестації ЦД 1 типу. В останні 20 років у хворих дітей реєструють значно вищі показники зросту, ваги, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії порівняно з їх здоровими однолітками, що зворотно корелює з віком маніфестації захворювання. Майже втричі збільшилася частота випадків маніфестації ЦД 1 типу на

тлі надлишкової маси тіла – в цілому з 12,6 до 36,8%. У разі тривалого перебігу ЦД 1 типу надмірну вагу виявляють приблизно у 30% хворих віком 6-16 років, переважно у дівчат.

Клінічними особливостями, що дозволяють припустити ЦД 2 типу у дитини/підлітка з гіперглікемією, є:

- ожиріння (вага >85-го перцентиля у дітей та >95-го перцентиля у підлітків);
- ЦД 2 типу у найближчих родичів (~90%);
- acantosis nigricans;
- ознаки інсулінорезистентності (гіпертонія, дисліпідемія, жирова інфільтрація печінки);
- оваріальна гіперандрогенія;
- сонне апное.

Критеріями встановлення діагнозу ЦД 2 типу у дітей та підлітків є відсутність антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти, β -клітин, інсуліну; нормоглікемія або гіперглікемія не вище 10 ммоль/л натще; постпрандіальна гіперглікемія у межах 7,8 ммоль/л, рівень глікозильованого гемоглобіну 6,4-8,2% на момент виявлення захворювання.

Лікування пацієнтів з ЦД 2 типу розпочинається з модифікації способу життя та нормалізації ваги. Якщо ці заходи не дають змоги досягти компенсації захворювання, слід призначити метформін.

Завідувач відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», кандидат медичних наук Наталя Андріївна Спринчук розповіла про сучасні технології у лікуванні дітей із ЦД 1 типу.



Доповідач акцентувала увагу учасників конференції на можливостях помпового введення інсуліну з безперервним моніторингом рівня глюкози, що дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування ЦД 1 типу. Сьогодні постійна підшкірна інфузія інсуліну за допомогою помпи вважається найбільш фізіологічним методом його введення. Помпова інсулінотерапія дозволяє забезпечити точне постійне дозування інсуліну короткої або ультракороткої дії з мінімальним кроком дозування (0,05-0,025 ОД/год), виключає депонування інсуліну в підшкірній клітковині, дає можливість оперативно змінювати дозу і час введення препарату. Це сприяє зменшенню загальної добової дози інсуліну при покращенні контролю захворювання. Сучасні інсулінові помпи дозволяють проводити вимірювання глікемії в режимі реального часу, забезпечують автоматичну зупинку введення базального інсуліну при ризику розвитку гіпоглікемії і надають інформацію про показники глікемії, що виходять за діапазон цільових значень.

Показаннями до використання постійної підшкірної інфузії інсуліну є часті гіпоглікемії, лабільний перебіг і декомпенсація ЦД, феномен «ранкової зорі», висока чутливість до інсуліну (<0,4 ОД/кг), період ремісії, пубертатний період з високою активністю контрінсулярних гормонів, планування вагітності і вагітність, початкові ускладнення ЦД, схильність до ліподистрофії, бажання пацієнта підвищити якість життя.

Помпова терапія забезпечує два класичні режими інсулінотерапії – базальний і болюсний при застосуванні одного препарату інсуліну короткої або ультракороткої дії.

Базальний режим лікар підбирає індивідуально на підставі даних постійного моніторингу глікемії або

частого вимірювання рівня глікемії за допомогою глюкометра. Для налаштування помпи враховуються індивідуальні фізіологічні особливості та основні події дня, наприклад фізичні тренування. Можуть бути задані профіль вихідного дня, профіль фізичних навантажень чи профіль повсякденної активності.

Перелічені профілі програмуються у помпі і можуть бути обрані пацієнтом залежно від передбачуваної діяльності. Болюсне помпове введення інсуліну здійснюється перед прийомом їжі (прандіальний болюс). Хворий може задати звичайний болюс (вуглеводи, невелика кількість білка і жирів), болюс подвійної хвили (багато вуглеводів, білка і жирів, волокон, тривалий прийом їжі) і квадратної хвили (помірна кількість вуглеводів, білка, жирів, гастропарез або тривалий прийом їжі).

Немає вікових обмежень і протипоказань до використання помпи. На сьогоднішній день інсулінотерапія з безперервним моніторингом рівня глюкози вважається найбільш оптимальним методом лікування ЦД 1 типу у дітей.

Доктор медичних наук, професор Вікторія Василівна Попова (ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») розповіла про можливості доклінічної діагностики ЦД 1 типу у дітей.



Вікторія Василівна нагадала, що співробітниками Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України близько 10 років тому була запропонована концепція розвитку ЦД 1 типу, що передбачає прогресуюче наростання імунологічних порушень до розвитку клінічних проявів захворювання.

Виявлення цих змін може бути використане для прогнозування розвитку ЦД 1 типу і тривалості його доклінічної стадії. Відомо, що в основі розвитку зазначеної патології лежить селективна органоспецифічна деструкція клітин підшлункової залози аутоімунної природи – аутоантигени острівцевих клітин розпізнаються аутоантитілами і аутореактивними ефекторними Т-лімфоцитами (як гуморальна, так і клітинна відповідь імунної системи). Клоні аутореактивних Т- і В-лімфоцитів, що беруть участь у деструкції β -клітин підшлункової залози, з'являються вже на доклінічній стадії захворювання. У відповідь на руйнування β -клітин і вивільнення в кров антигенів плазматичні клітини секретують нові антитіла у зростаючих титрах.

Після відкриття методів прижиттєвого нетравматичного визначення імунологічних маркерів деструкції β -клітин – аутоантитіл до клітин острівців Лангерганса (ААОЛ) – з'явилася можливість прогнозувати маніфестацію ЦД 1 типу у дітей задовго до появи перших клінічних ознак захворювання. Розробка стандартизованих методів визначення ААОЛ стимулювала створення у багатьох розвинених країнах національних і регіональних програм, спрямованих на виявлення ААОЛ-позитивних осіб з підвищеним ризиком розвитку захворювання (за наявності родичів із ЦД 1 типу). Однак у подібних програмах мало уваги приділяється вивченню стану імунної системи.

В Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України було ініційовано дослідження, присвячене вивченню імунітету в доклінічний період розвитку ЦД 1 типу. У рамках цього проекту здійснюється проспективне клініко-імунологічне обстеження практично здорових дітей з обтяженою спадковістю за ЦД 1 типу, маркерпозитивних і маркернегативних за наявності підвищених титрів діабетасоційованих аутоантитіл (GADA, IA-2A, IAA) аж до розвитку у них захворювання.

У ході дослідження проводили визначення: титру діабетасоційованих аутоантитіл периферичної крові

радіоімунологічним методом, лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові методом проточної ізометрії з використанням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 поверхневих антигенів, концентрації цитокінів та хемокинів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) імуноферментним методом. Крім того, визначали глікемію натщесерце і постпрандіальну глікемію, глікемічний профіль протягом доби, GADA, IA-2A, IAA, рівень HbA_{1c} , базального та стимульованого С-пептиду. Зазначені дослідження проводили не рідше двох разів на рік аж до клінічної маніфестації ЦД 1 типу.

У 94 дітей були виявлені діабетасоційовані аутоантитіла з різко підвищеним титром аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти. Із них у 49 осіб протягом 10 років дебютував ЦД 1 типу. Серед дітей, у яких діабетасоційовані аутоантитіла не виявлялися, захворювання виникло тільки в одному випадку.

Аналіз динаміки титрів аутоантитіл до інсуліну, тирозинфосфатази, декарбоксилази глутамінової кислоти продемонстрував найвищу частоту виявлення всіх трьох видів аутоантитіл у доклінічній стадії захворювання. У міру еволюції діабету частота виявлення всіх трьох аутоантитіл неухильно знижувалася. Крім того, максимально високі титри діабетасоційованих аутоантитіл реєстрували у доклінічному періоді захворювання.

Найчастіше спостерігалось поєднане підвищення титрів аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти. При цьому найбільш суттєве підвищення титрів цих аутоантитіл визначали в пізню доклінічну стадію розвитку ЦД 1 типу, коли напруженість процесів аутодеструкції сягала максимуму.

Також було встановлено, що у дітей з наявністю діабетасоційованих аутоантитіл з більш швидкою клінічною маніфестацією ЦД 1 типу та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до трьох років титри аутоантитіл до тирозинфосфатази і декарбоксилази глутамінової кислоти були значно підвищеними як на початку, так і у фіналі доклінічного періоду розвитку ЦД 1 типу. Отримані дані дозволяють спрогнозувати у таких осіб час клінічного дебюту ЦД 1 типу.

Проведене дослідження продемонструвало високу діагностичну цінність визначення титрів діабетасоційованих аутоантитіл для раннього прогнозування розвитку ЦД 1 типу у здорових осіб з нормоглікемією і обтяженою спадковістю. Це дає можливість виділити групу ризику, спостерігати таких дітей, а також (у разі маніфестації ЦД 1 типу) попередити розвиток діабетичної коми.

Завідувач відділу клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», доктор медичних наук, професор Оксана Олегівна Хижняк присвятила свою доповідь питанням діагностики та лікування МС у дитячому віці.



Професор нагадала, що МС є кластером метаболічних, гормональних і клінічних порушень, в основі яких лежить абдомінальне ожиріння (окружність талії >90-го перцентилі), гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія. Це багатоконпонентний і найбільш значущий фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань і ЦД 2 типу. Згідно з консенсусом Міжнародної федерації діабету (IDF), прийнятим у 2007 р., критеріями діагностики МС у дітей від 10 років є: центральне ожиріння (окружність талії >90-го перцентилі), гіпертригліцеридемія (>1,7 ммоль/л), зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (<1,03 ммоль/л), артеріальна гіпертензія (систолический артеріальний тиск >130 або діастолічний >85 мм рт. ст.), підвищення рівня глюкози плазми крові натще (>5,6 ммоль/л) або ЦД 2 типу. У дітей віком >16 років критерії діагностики МС відповідають таким у дорослих.

Додатковими факторами ризику розвитку МС, на які слід звертати особливу увагу, є: особливості внутрішньоутробного розвитку, гестаційний діабет у матері, низька маса тіла при народженні, особливості вигодовування дитини у постнатальному

ранньому дитячому віці, соціально-економічні умови проживання, сімейні харчові звички, зниження фізичної активності.

Починати проведення скринінгу МС рекомендується у дітей у віці >10 років або з початком пубертату за наявності надмірної маси тіла (ІМТ >85-го перцентилі для віку і статі) і будь-яких з двох таких факторів: сімейний анамнез ЦД 2 типу у першій чи другій лінії родичів, ознаки інсулінорезистентності (acanthosis nigricans, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія або синдром полікістозних яєчників).

У дітей віком до 10 років діагноз МС не встановлюють, однак якщо наявне центральне ожиріння, а сімейний анамнез обтяжений за МС, ЦД 2 типу, дисліпідемією, серцево-судинними захворюваннями, артеріальною гіпертензією та/або ожирінням, за такою дитиною необхідно ретельно спостерігати в більш старшому віці.

Основними методами профілактики і терапії МС у дітей є нормалізація харчової поведінки, дотримання режиму дієтичного харчування та оптимальних фізичних навантажень. Неприпустимими є: прийом їжі пізно ввечері, переїдання, вживання страв, що стимулюють апетит.

В останні роки привертає дедалі більшу увагу педіатрів-ендокринологів препарат з групи бігуанідів III покоління метформін як патогенетичний засіб лікування МС та ожиріння в дитячому віці. На сьогодні вже проведені наукові дослідження та клінічна апробація застосування метформіну у хворих МС. Було показано, що використання цього препарату покращує показники вуглеводного та ліпідного обміну, не призводить до збільшення маси тіла, а навпаки, знижує апетит, нормалізує артеріальний тиск. За рахунок зниження інсулінорезистентності застосування метформіну покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну і сприяє нормалізації рівня глюкози в крові. У результаті підвищення чутливості до інсуліну метформін пригнічує продукцію глюкози печінкою, посилює інсулінозалежну утилізацію глюкози, пригнічує окислення жирних кислот. Згідно з даними С. Merlotti і співавт. (2014) препарат не викликає гіпоглікемічних станів як у хворих із ЦД 2 типу, так і за його відсутності, а також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ожирінням без ознак ЦД. Метформін має гіполіпідемічну дію у хворих з порушенням толерантності до глюкози, що поєднується з абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією. Вважають, що під дією метформіну знижується активність ключових ферментів синтезу холестерину – оксиметилглутарил-КоА-синтетази. Крім того, на тлі прийому метформіну відносно повільно відбувається всмоктування ліпідів у кишечнику, а також прискорюється гліколіз. У деяких дослідженнях встановлено зниження синтезу холестерину ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину і незначне підвищення концентрації холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Таким чином, метформін комплексно впливає на метаболічні розлади, характерні для МС, який є причиною високого ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Про ускладнення ожиріння у дітей розповіла **завідувач відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Анатоліївна Будрейко**.

В останні роки ожиріння стає одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі. За даними ВООЗ, на початок XXI ст. близько 30% населення



планети мали ожиріння. Поширеність ожиріння зростає і серед дитячого населення. Не є винятком і наша держава. Так, в Україні щорічно реєструють 18-20 тис. випадків ожиріння серед дітей віком до 17 років. Згідно з даними на 2012 р. захворюваність дітей на ожиріння становила 14,4 випадку на 1 тис. осіб. Особливо стрімко зростає захворюваність серед підлітків, у яких відбувається перебудова центрів нейровегетативної, ендокринної регуляції, що може призвести до порушень механізмів адаптації і розвитку прогресуючого ожиріння з формуванням комплексу ускладнень.

Добре відомо, що ожиріння є фактором ризику розвитку патології з боку серцево-судинної, ендокринної систем, органів дихання, травлення та психологічних розладів. Жирова тканина є ендокринним органом, який продукує вищі жирні кислоти, гормони, фактори росту, адипокіни з широкою біологічною активністю. У пацієнтів, що страждають на ожиріння, збільшення рівня ІЛ-6, СРП, TNF та зменшення концентрації адипонектину індукують прозапальні відповіді, які призводять до формування інсулінорезистентності, порушення обміну ліпідів та ендотеліальної дисфункції. Велика роль у формуванні патологічних порушень при ожирінні належить саме інсулінорезистентності. Порушення інсуліноопосередкованого захоплення і метаболізму глюкози клітинами зумовлює каскад метаболічних, нейрогуморальних, гемодинамічних розладів, які і стають підґрунтям для формування серцево-судинних захворювань (гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця), ЦД 2 типу.

У хворих на ожиріння порушується ліпідний обмін з формуванням дисліпідемій, які характеризуються гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності і зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Ожиріння у дитячому і підлітковому віці значно впливає на стан ендокринної системи.

Так, ожиріння є однією з причин прискореного розвитку дітей. У дівчат ожиріння супроводжується раннім початком статевого дозрівання та чинить негативний вплив на їх репродуктивне здоров'я. У хлопців ожиріння може призвести як до раннього початку пубертату, так і до його затримки.

Є дані про взаємозв'язок гіперінсулінемії та інсулінорезистентності з тиреоїдною регуляцією. Зокрема, при гіпотиреозі спостерігається зниження реакції жирової тканини на інсулінстимульоване поглинання глюкози.

Відомо про підвищення частоти тиреопатій серед пацієнтів з ожирінням порівняно з відповідними показниками у загальній популяції, а функціональний стан щитоподібної залози хворих характеризується певними порушеннями. Так, реєструють підвищення рівня тиреотропного гормону та вільного трийодтироніну.

У підлітків з надлишковою масою тіла та ожирінням артеріальну гіпертензію виявляють значно частіше, ніж у осіб з нормальною вагою. У цих пацієнтів у 80-85% випадків реєструють ізольовану систолічну гіпертензію. При збільшенні ІМТ збільшуються середні значення систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Встановлено, що у дітей з МС спостерігаються більш високі рівні тривоги, депресії, порушень емоційно-вольової сфери та комунікативно-міжособистісних взаємовідносин.

Показано також тісний зв'язок між ожирінням і синдромом гіперактивності з дефіцитом уваги у дітей та підлітків. Встановлено, що серед дітей з ожирінням прояви синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги реєстрували вірогідно частіше (7,0%), ніж серед дітей з нормальною (3,5%) або надмірною вагою (4,9%).

У дорослих ожиріння асоціюється зі зростанням захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). Поширеність цієї патології у різних країнах Європи становить 10-24% у загальній популяції населення і 57-74% серед осіб з ожирінням. У підлітків з ожирінням частота НАЖХП становить 44% серед юнаків і 7% серед дівчат.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

37

