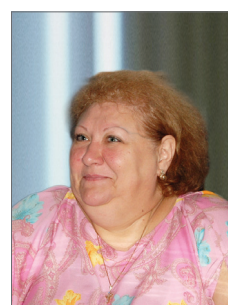


Детская эндокринология в Украине: достижения, проблемы, перспективы

20 сентября детские эндокринологи нашей страны собрались на научно-практической конференции «Приоритетные проблемы детской эндокринологии в Украине на современном этапе и пути их решения», проходившей в г. Киеве в Доме кино. Ведущие отечественные специалисты в своих докладах представили новейшие данные по диагностике, лечению и профилактике эндокринной патологии у детей, а в перерывах между выступлениями участники конференции делились опытом, обсуждали актуальные проблемы отрасли, намечали пути их решения. С наиболее интересными докладами традиционно знакомим наших читателей.

Руководитель отдела детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Елена Васильевна Большова обратила внимание участников конференции на рост распространенности сахарного диабета (СД) у детей в нашей стране и напомнила основные принципы ведения пациентов с этим заболеванием.



— В настоящее время сохраняется тенденция к росту распространенности эндокринной патологии во всех возрастных группах детского населения Украины, в том числе СД 1 типа. Особую обеспокоенность вызывает повышение заболеваемости СД 1 типа у детей младшего возраста. Если 10 лет назад детей в возрасте до 6 лет с СД насчитывалось 480 на всю страну, то сегодня их количество превышает 1100. Участились случаи выявления СД уже в первые два-три года жизни.

Стремительными темпами увеличивается распространенность ожирения у детей и подростков в возрасте до 14 лет. За последние 10 лет она возросла практически вдвое — с 7,2 случая на 1 тыс. населения в 2001 г. до 11,42 в 2010 г. У подростков 15-17 лет данный показатель еще выше и составляет сегодня 21,9 случая на 1 тыс. Следует напомнить, что у детей с ожирением значительно повышен риск развития метаболического синдрома и СД 2 типа, заболеваемость и распространенность которых, соответственно, тоже увеличиваются.

К сожалению, более раннее возникновение СД 1 типа приводит также к развитию хронических диабетических осложнений в младшем возрасте. Нередко их выявляют уже в подростковом возрасте. Частота хронических осложнений у детей с анамнезом диабета более 10 лет превышает 70%. У некоторых детей ввиду генетических особенностей диабетическая полинейропатия может развиваться даже в течение нескольких месяцев после манифестации диабета, что требует проведения скрининга нейропатии через год после дебюта заболевания.

Течение диабетической нейропатии у детей с СД 1 типа имеет особенности. Чаще всего возникает дистальная сенсорно-моторная полинейропатия. В большинстве случаев моторные нарушения предшествуют сенсорным, то есть может наблюдаться снижение ахиллова и коленного рефлексов при отсутствии явных расстройств чувствительности. Болевой синдром также может отсутствовать длительное время, причем у детей, заболевших СД 1 типа в возрасте до 7 лет, болевой синдром отмечается реже, чем у детей с дебютом диабета в возрасте от 7 до 12 лет. Снижение вибрационной чувствительности



происходит в последнюю очередь, вслед за снижением поверхностных видов чувствительности, и наблюдается, как правило, при тяжелых формах дистальной полинейропатии. Своевременная и длительная патогенетическая терапия в сочетании с контролем гликемии позволяет сохранить функцию нервных волокон и замедлить прогрессирование диабетической нейропатии. Патогенетическая терапия должна включать, прежде всего, препараты тиаковой (α -липоевой) кислоты, эффективность которой была доказана в клинических исследованиях.

Жесткий контроль гликемии с помощью инсулинотерапии является залогом эффективной профилактики микрососудистых осложнений при СД 1 типа. Использование аналогов человеческого инсулина способствует

снижению частоты эпизодов гипогликемии и уменьшает суточную вариабельность уровня глюкозы крови, что позволяет улучшить контроль гликемии у детей с СД 1 типа.

Вопросам этиопатогенеза СД у детей и подростков и его дифференциальной диагностики посвятила доклад кандидат медицинских наук Оксана Ярославна Самсон (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»).



— СД 1 типа развивается вследствие аутоиммунной деструкции β -клеток и характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина и жизненной необходимостью в заместительной инсулинотерапии.

По данным Международной диабетической федерации (IDF), ежегодно в мире СД 1 типа заболевают примерно 80 тыс. детей в возрасте до 14 лет, при этом показатель заболеваемости неуклонно увеличивается с каждым годом. Так, ежегодный прирост заболеваемости составляет 5% в популяции детей дошкольного возраста и 3% у подростков. В Украине по состоянию на 1 января 2013 г. было зарегистрировано 5283 случая развития СД 1 типа среди детей и 2895 — среди подростков.

Риск возникновения СД 1 типа в общей популяции составляет 0,5% и существенно возрастает при наличии диабета у близких родственников (до 3,6%, если больна мать, и 8,5%, если болен отец). У дизиготных близнецов риск развития СД 1 типа, если уже болен один из них, составляет 10%, у монозиготных — 50%.

Риск возникновения СД 1 типа в значительной мере определяется наследственной предрасположенностью (наличием определенных генов и кодируемых ими антигенов главного комплекса гистосовместимости). При СД 1 типа в 90% случаев выявляют антигены DR3, DR4 либо их комбинацию. На сегодняшний день установлено более 20 локусов генов и около 100 генов, влияющих на риск развития СД 1 типа.

Как уже было отмечено, СД 1 типа является результатом аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы. При этом заболевании повышен титр аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, тирозинкиназе, инсулину, транспортеру цинка и другим антигенам β -клеток поджелудочной железы.

В свою очередь СД 2 типа у детей обусловлен преимущественно наличием инсулинорезистентности. На СД 2 типа приходится примерно 3-7% от общего количества случаев диабета у детского населения.

Для СД 2 типа у детей характерен длительный латентный период. Натощак, как правило, определяется нормогликемия при постпрандиальной гипергликемии. В отличие от СД 1 типа отсутствует склонность к кетонурии. Глюкозурия не превышает 10 г/л. Уровень гликозилированного гемоглобина на момент выявления находится в диапазоне 6,4-8,2%. Уровень С-пептида повышен или в пределах нормы.

СД 2 типа может протекать изолированно, но значительно чаще он ассоциирован с другими составляющими метаболического синдрома — артериальной гипертензией (35-75%), дислипидемией, центральным ожирением, acantosis nigricans, овариальной гиперандрогенией, неалкогольным жировым гепатозом и др.

Кроме того, в детском возрасте встречаются и другие типы диабета, в частности MODY. MODY — это неоднородная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. В случае MODY, как правило, имеются родственники с СД 1 и 2 типа, гестационным диабетом, нарушением толерантности к углеводам, пограничной гипергликемией натощак.

Заподозрить MODY и отличить его от СД 1 типа можно при сочетании определенных клинических признаков:

- отсутствие кетоацидоза при манифестации;
- компенсация ($HbA_{1c} \leq 8\%$) на небольшой дозе инсулина;
- длительная, не менее одного года, ремиссия без периодов декомпенсации;
- сохранение секреторной активности β -клеток (уровень С-пептида находится в пределах нормы);
- отсутствие маркеров аутоиммунной реакции против β -клеток;
- отсутствие ассоциации с HLA-антигенами.

MODY следует также подозревать в ситуациях, когда у детей, подростков или молодых взрослых (до 25 лет) без избыточной массы тела выявляют СД 2 типа.

Достоверно определить тип MODY, а их более 10, можно только с помощью молекулярно-генетического исследования, подтверждающего наличие мутаций в том или ином гене. В странах, где развито молекулярно-генетическое тестирование, частота выявления MODY у лиц с диабетом достигает 10%.

Низкая доступность молекулярно-генетического тестирования приводит к тому, что пациенты с MODY-2 и MODY-3 получают инсулин, тогда как им показано лечение препаратами сульфонилмочевины.

Заведующая отделением детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», кандидат медицинских наук Наталия Андреевна Спринчук рассказала о современных технологиях в лечении детей с СД 1 типа.



— Повысить эффективность лечения СД 1 типа позволили новые технологии, прежде всего помповое введение инсулина с непрерывным мониторингом уровня глюкозы крови.

Сегодня постоянная подкожная инфузия инсулина считается наиболее физиологичным методом его введения. Помповая инсулинотерапия обеспечивает точную постоянную дозировку инсулина короткого или ультракороткого действия с минимальным шагом дозирования (0,05-0,025 ЕД/ч), исключает депонирование инсулина в подкожной клетчатке, дает возможность оперативно менять дозу и время введения инсулина. Это способствует уменьшению общей суточной дозы инсулина при улучшении контроля заболевания. Современные инсулиновые помпы позволяют проводить измерение гликемии в режиме реального времени, обеспечивают автоматическую остановку введения базального инсулина при риске развития гипогликемии и сообщают о показателях гликемии, выходящих за диапазон целевых значений.

Показанием к использованию постоянной подкожной инфузии инсулина являются:

- частые гипогликемии;
- лабильное течение и декомпенсация СД;
- феномен «утренней зари»;
- высокая чувствительность к инсулину ($<0,4$ ЕД/кг);
- период ремиссии;
- пубертатный период с высокой активностью контринсулярных гормонов;
- планирование беременности и беременность;
- начальные осложнения СД;
- склонность к липодистрофии;
- желание пациента повысить качество жизни.

Но чтобы избежать разочарования, пациенты должны изначально быть осведомлены о возможностях такой терапии. В частности, следует предупредить их о том, что может понадобиться около 3-6 мес для настройки оптимального режима введения инсулина.

Помповая терапия обеспечивает два классических режима инсулинотерапии — базальный и болюсный — при применении одного препарата инсулина короткого или ультракороткого действия.

Базальный режим подбирается врачом индивидуально на основании данных постоянного мониторинга гликемии либо частого измерения глюкометром. Учитываются индивидуальные физиологические особенности и основные события дня, например физические тренировки. Может быть задан профиль выходного дня, профиль физических нагрузок, повседневной активности. Данные профили программируются в помпе и могут быть выбраны пациентом в зависимости от предполагаемой деятельности.

Болюсное помповое введение инсулина осуществляется перед едой (прандиальный болюс). Пациент может задать обычный болюс (углеводы, малое количество белка и жиров), болюс двойной волны (много углеводов, белка и жиров, волокон, длительный прием пищи) и квадратной волны (умеренное количество углеводов, белка, жиров, гастропарез или длительный прием пищи).

В Украине зарегистрированы три аналога инсулина ультракороткого действия, которые показаны для применения с помощью помпы и обеспечивают сопоставимые эффективность и безопасность помповой терапии, — глюлизин, аспарт и лизпро.

Нет возрастных ограничений и противопоказаний к использованию помпы. Самому маленькому пациенту помпа была установлена на 10-й день после рождения при уровне гликемии 67,9 ммоль/л.

Следует отметить, что помповая инсулинотерапия и персональный непрерывный мониторинг гликемии обеспечивают более эффективную компенсацию заболевания по сравнению с помповой инсулинотерапией и самоконтролем с помощью глюкометра, что было показано в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании ONSET.

На сегодняшний день помповая инсулинотерапия с непрерывным мониторингом уровня глюкозы считается самым оптимальным методом лечения СД 1 типа у детей.

Доктор медицинских наук, профессор Виктория Васильевна Попова (ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины») рассказала о возможностях доклинической диагностики СД 1 типа у детей и подростков.



— Сотрудниками Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины была предложена концепция развития СД 1 типа, заключающаяся в нарастании иммунологических нарушений до клинических проявлений заболевания, что может быть использовано для прогнозирования развития СД 1 типа и длительности его доклинической стадии.

Напомним, что в основе СД 1 типа лежит селективная органоспецифическая деструкция β -клеток поджелудочной железы аутоиммунной природы. При СД 1 типа аутоантигены островковых клеток распознаются аутоантителами и аутореактивными эффекторными Т-лимфоцитами. То есть в патогенезе принимает участие как гуморальный, так и клеточный ответ иммунной системы. Клоны аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, участвующих в деструкции β -клеток поджелудочной железы, появляются уже на доклинической стадии заболевания. В ответ на разрушение β -клеток и выделение в кровь антигенов плазматические клетки секретируют все новые антитела в возрастающих титрах, что приводит к усилению аутоиммунного процесса — порочный круг замыкается.

После революционного открытия методов прижизненного нетравматического определения иммунологических маркеров деструкции β -клеток — аутоантител к клеткам островков Лангерганса (ААОЛ) — появилась возможность прогнозировать манифестацию СД 1 типа у детей задолго до появления первых клинических признаков заболевания. Появление стандартизированных методов определения ААОЛ у человека стимулировало создание во многих развитых странах национальных и региональных программ, направленных на выявление ААОЛ-положительных лиц среди населения с повышенным риском развития СД 1 типа (родственников с указанным заболеванием). Однако в этих программах мало внимания уделяется изучению состояния иммунной системы при диабете.

В октябре 1998 г. в Институте эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины было инициировано исследование, посвященное изучению иммунитета в доклинический период развития СД 1 типа. В рамках этого проекта проводится проспективное клиничко-иммунологическое обследование практически здоровых детей с отягощенной наследственностью по СД 1 типа, маркеропозитивных и маркернагативных по наличию повышенных титров диabetассоциированных аутоантител — ДААТ (GADA, IA-2A, IAA), вплоть до развития у них заболевания.

В ходе исследования проводили определение:

- титра ДААТ периферической крови радиоиммунологическим методом;
- лейкоцитарного состава крови;
- иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 поверхностным антигенам;
- концентрации цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) иммуноферментным методом.

Кроме того, определяли гликемию натощак и постпрандиальную гликемию, гликемический профиль в течение суток, уровень гликозилированного гемоглобина, базального и стимулированного С-пептида.

Указанные исследования проводились не реже двух раз в год вплоть до клинической манифестации СД 1 типа.

Из выявленных 94 ДААТ-позитивных детей с резко повышенным титром аутоантител к тирозинфосфатазе и декарбоксилазе глутаминовой кислоты в течение 10 лет у 49 дебютировал СД 1 типа. Среди ДААТ-негативных детей заболевание развилось только у одного ребенка.

Анализ динамики титров аутоантител к инсулину, тирозинфосфатазе, декарбоксилазе глутаминовой кислоты показал наиболее высокую частоту выявления всех трех видов аутоантител в доклинической стадии заболевания. По мере эволюции диабета частота обнаружения всех трех аутоантител неуклонно снижалась. Кроме того, максимально высокие титры ДААТ также регистрировались в доклиническом периоде заболевания. Чаще всего отмечалось сочетанное повышение титров аутоантител к тирозинфосфатазе и декарбоксилазе глутаминовой кислоты. При этом наиболее существенное повышение титров данных аутоантител определяли в позднюю доклиническую стадию развития СД 1 типа, когда высота и напряженность процессов аутодеструкции достигали своего максимума. Также было установлено, что у ДААТ-позитивных детей с более быстрой клинической манифестацией СД 1 типа и продолжительностью доклинической стадии развития заболевания до 3 лет титры аутоантител к тирозинфосфатазе и декарбоксилазе глутаминовой кислоты были существенно повышены как в начале, так и в финале доклинического периода развития СД 1 типа. Эти наблюдения позволяют спрогнозировать время клинического дебюта СД 1 типа у ДААТ-позитивных детей.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую диагностическую ценность определения титра ДААТ для раннего прогнозирования развития СД 1 типа у здоровых лиц с нормогликемией и отягощенной наследственностью. Это дает возможность выделить группу риска, наблюдать этих детей и в случае манифестации заболевания предупредить развитие диабетической комы. Полученные данные подтверждают, что нарушения иммунного статуса на уровне островков Лангерганса и всего организма возникают задолго (иногда за несколько лет) до развития СД 1 типа.

Ассистент кафедры педиатрии факультета последипломного образования Луганского государственного медицинского университета Оксана Александровна Бугаенко обратила внимание участников конференции на взаимосвязь тиреоидной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).



— Тиреоидная патология занимает ведущее место в структуре эндокринных заболеваний детского возраста, опережая СД. В свою очередь среди заболеваний щитовидной железы у детей лидирует диффузный нетоксический зоб, развивающийся вследствие йодного дефицита. Зоб традиционно считается эндемическим для западных регионов Украины, однако общенациональное исследование по изучению потребления населением пищевых микронутриентов, проведенное в 2002 г. по инициативе ЮНИСЕФ, продемонстрировало наличие йодного дефицита по всей территории нашей страны.

В то же время заболевания ЖКТ занимают лидирующие позиции в структуре соматических болезней детского возраста (второе место после патологии дыхательных путей). А в структуре заболеваний ЖКТ у детей первое место принадлежит функциональным гастроинтестинальным нарушениям. Официальные статистические данные о распространенности последних отсутствуют, однако, по мнению экспертов, она очень высока: функциональную диспепсию выявляют у 10-15% детского населения старше 3 лет, функциональные нарушения билиарного тракта — у 65-85%, синдром раздраженного кишечника — у 20-60%.

Причинами перечисленных состояний считают нарушение центральной нервной, вегетативной и гуморальной регуляции. Имеющиеся сегодня знания о функционировании органов эндокринной и пищеварительной систем позволяют предположить патогенетическую

взаимосвязь зоба и гастроинтестинальной функциональной патологии. Чтобы доказать наличие такой взаимосвязи, на базе нашей кафедры было проведено клиническое исследование.

Первый этап исследования заключался в скрининге популяции детей младшего школьного возраста на наличие зоба и заболеваний ЖКТ. Было обследовано 695 детей в возрасте от 5 до 11 лет в семи общеобразовательных школах Луганской области. Определяли уровень йодурии и размеры щитовидной железы методом пальпации.

На втором этапе было проведено углубленное обследование части детей по согласию родителей. Для оценки состояния щитовидной железы определяли ее размеры с помощью УЗИ, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина. Для подтверждения диагноза гастроинтестинальной патологии при необходимости выполняли УЗИ органов брюшной полости, ирригографию, фиброгастроуденоскопию, копрологическое исследование. Диагноз функциональных гастроинтестинальных расстройств устанавливали в соответствии с действующими протоколами МЗ Украины и Римскими критериями III пересмотра. Кроме того, у всех детей проводили количественное определение уровня серотонина, мелатонина и вазоинтестинального пептида в сыворотке крови.

В общей когорте зоб был выявлен у 25,8% детей, объективные признаки поражения ЖКТ — у 62%. Медиана йодурии составила 93 мкг/л, что подтверждает наличие йодного дефицита в регионе. Статистический анализ результатов исследования показал, что наличие зоба увеличивает риск развития нарушений со стороны ЖКТ (относительный риск 2,33; $p < 0,001$).

Среди детей с зобом у 48% уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений, у 42% была выявлена минимальная тиреоидная дисфункция, у 10% — субклинический гипотиреоз. Снижение функции щитовидной железы ассоциировалось с увеличением частоты гастроинтестинальных нарушений преимущественно по гипокинетическому типу.

Средний уровень серотонина в сыворотке крови был достоверно ниже в группе детей с диффузным нетоксическим зобом, достигая минимальных значений при наличии субклинического гипотиреоза. Снижение уровня серотонина наблюдалось и при таких патологических состояниях, как синдром раздраженного кишечника с запорами и функциональные нарушения со стороны желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Увеличение уровня мелатонина отмечалось при минимальной тиреоидной дисфункции и субклиническом гипотиреозе и также сопровождалось увеличением частоты гастроэнтерологических нарушений.

Для сравнения эффективности лечебных мероприятий детей с зобом разделили на две группы: постоянного приема физиологической дозы йода (калия йодида) в течение 6 мес и нерегулярного приема йодсодержащих препаратов. Группу контроля составили 39 детей без признаков тиреоидной патологии. В первой группе через 6 мес терапии объем щитовидной железы нормализовался у 44% пациентов, у 42% наблюдалось уменьшение размеров железы и только в 7% случаев отсутствовала положительная динамика. У 60% детей, которые не принимали регулярно калия йодид, сохранялись прежние размеры железы или же она увеличилась. У пациентов первой группы нормализовался уровень ТТГ и уменьшилась частота жалоб со стороны ЖКТ. Дети, которые принимали калия йодид нерегулярно, улучшения самочувствия не отмечали.

Таким образом, наличие зоба и снижение функции щитовидной железы повышают вероятность развития функциональных нарушений со стороны пищеварительной системы преимущественно по гипокинетическому типу. Снижение продукции тиреоидных гормонов сопровождается изменением уровня гормонов APUD-системы, что может рассматриваться как один из механизмов возникновения гастроинтестинальных нарушений при патологии щитовидной железы. Коррекция тиреоидного статуса с помощью препаратов йодида калия не только позволяет нормализовать состояние гипотиреоидной системы, но и уменьшает частоту функциональных нарушений со стороны ЖКТ.

Подготовил Вячеслав Килимчук

3