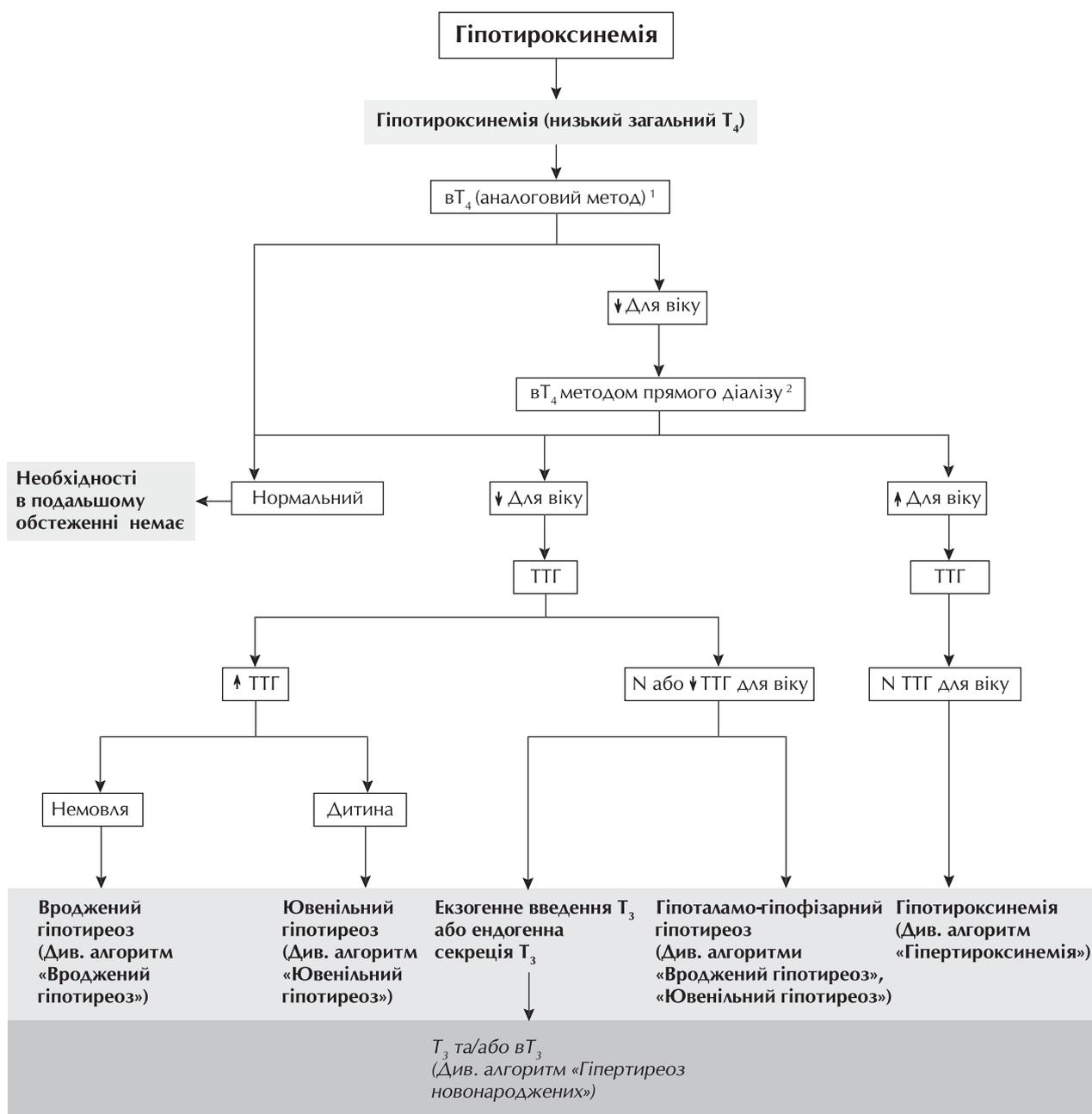


Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Гіпотироксинемія



*Продовження.

Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1—4, 2014; № 1, 2, 3—4, 2015.

Стаття надійшла до редакції 9 березня 2016 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

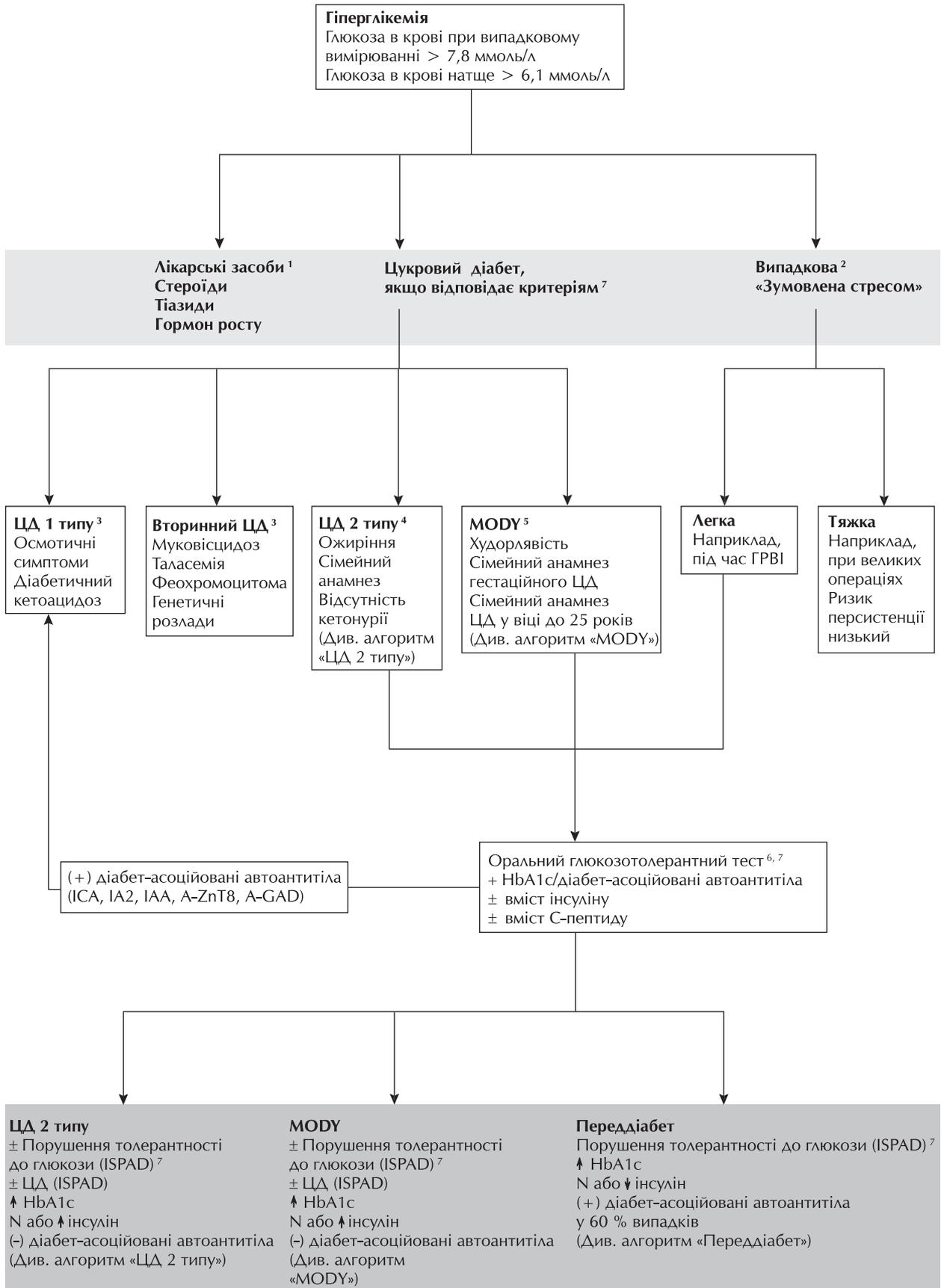
Примітка

1 — визначення загального T_4 сьогодні не вважають необхідним тестом для оцінки функції щитоподібної залози, тому що вимірювання вільного T_4 (vT_4) інформативне й економічно вигідне при дослідженні за допомогою методу прямого діалізу або «аналогових» методів.

2 — деякі «аналогові» методи визначення vT_4 можуть давати хибнопозитивні результати

при певних клінічних синдромах (захворювання інших органів (НЕ щитоподібної залози), синдром еутиреоїдної патології), у разі вживання деяких лікарських засобів або при певних клінічних станах з аномальним вмістом тироксинзв'язувальних білків. У таких ситуаціях визначення vT_4 методом прямого діалізу є золотим стандартом для точного вимірювання vT_4 в сироватці.

Гіперглікемія



Примітка

1 — лікарські засоби — рідкісна причина гіперглікемії в дитячому віці.

2 — гіперглікемія часто стає випадковою значною після стресу. У тяжкохворих дітей, які потребують догляду або інтенсивної терапії, гіперглікемія стає результатом ендокринної та метаболічної відповіді на стрес і навряд чи свідчить про розвиток цукрового діабету (ЦД) 1 типу. Гіперглікемія при легких захворюваннях може свідчити про схильність до ЦД 1 типу або MODY і вимагає подальшого обстеження.

3 — діагноз ЦД 1 типу зазвичай не становить труднощів (див. алгоритм «Цукровий діабет 1 типу») і найчастіше стає причиною гіперглікемії в дітей. У випадках вторинного діабету, зумовленого одним із численних захворювань, таких як муковісцидоз, етіологія його зазвичай очевидна, і розвиток діабету може бути передбачуваним. Наприклад, це стосується дітей із муковісцидозом, за якого можливе рутинне виконання перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ), починаючи з періоду статевого дозрівання, для своєчасного виявлення ЦД.

4 — справжній ЦД 2 типу сьогодні вже не рідкість у дитячій популяції, і його поширеність може бути пов'язана зі зростанням частоти ожиріння серед дітей. Цей стан характеризується наявністю ожиріння і часто наявністю в сімейному анамнезі ожиріння та/або ЦД 2 типу. Підвищений ризик мають деякі етнічні групи, наприклад, індіанці Піма.

5 — MODY — рідкісна причина ЦД в дітей, але його ймовірність слід брати до уваги в осіб без властивих ЦД 1 типу клінічних виявів. Фенотип може бути надзвичайно різним, але ці пацієнти худорляві, результати скринінгу автоантитіл у них можуть бути негативними, і часто є сімейний анамнез ЦД. Діагноз слід запідозрити, якщо вияви діабету виникли у віці до 25 років, принаймні в одного, але переконливіше — у двох членів сім'ї, з автосомно-домінантним характером успадкування, і в осіб з негативними результатами дослідження діабет-асоційованих автоантитіл або з низькою потребою в інсуліні через кілька років після встановлення діагнозу. Детальніше див. алгоритм «MODY».

6 — ПТТГ (навантаження глюкозою з розрахунку 1,75 мг/кг маси тіла дитини, але не більше 75 г) слід виконати, якщо існує ймовірність діагнозу ЦД 2 типу, MODY або стану переддіабету. Необхідно взяти кров для дослідження рівня глюкози, HbA_{1c}, а також визначити наявність діабет-асоційованих автоантитіл (до клітин острівців (ICA), до інсулі-

ну (IAA), автоантитіл до тирозинфосфатази (IA2), до β-клітинного цинкового транспортеру 8 (A-ZnT8), до глутаматдекарбоксилази (A-GAD)). Встановленню діагнозу може сприяти дослідження в крові вмісту специфічних автоантитіл, інсуліну, C-пептиду. Подальше ведення хворих після встановлення діагнозу ЦД представлено у відповідних алгоритмах.

7 — критерії діагностики ЦД (відповідно до Консенсусу з клінічних настанов Міжнародного товариства з цукрового діабету в дітей та підлітків (ISPAD), 2014 р.):

1. Симптоми ЦД в поєднанні з випадковим виявленням концентрації глюкози у плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л¹. Випадкове виявлення означає виявлення в будь-який час дня без урахування часу, що минув після останнього прийому їжі.

Або

2. Рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л². Стан натще визначається як відсутність споживання калорій протягом принаймні 8 год.

Або

3. Рівень глюкози через 2 год після навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л під час проведення ПТТГ. Тест слід проводити відповідно до рекомендацій ВООЗ з використанням навантаження глюкозою, що еквівалентна 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді, або в дозі 1,75 г/кг маси тіла, але не більше ніж 75 г.

Або

4. HbA_{1c} $> 6,5$ %³ (показник $< 6,5$ % не заперечує діагноз ЦД за результатами визначення глюкози. Роль одного лиш HbA_{1c} у діагностиці ЦД 1 типу в дітей залишається незрозумілою).

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і порушення глікемії натще (ПГН)

ПТГ і ПГН — проміжні стадії природного перебігу порушення вуглеводного обміну між нормальним гомеостазом глюкози та ЦД.

ПГН і ПТГ не рівнозначні поняття і становлять собою різні порушення регуляції глюкози. ПГН — це показник початкового порушення вуглеводного обміну, в той час як ПТГ — динамічний показник розладу вуглеводного обміну після стандартизованого навантаження глюкозою.

Людей з ПГН та/або ПТГ нині вважають людьми з переддіабетом, що означає наявність відносно високого ризику розвитку ЦД у пацієнтів цієї групи:

- вони можуть бути проміжними стадіями в перебігу будь-якого з варіантів захворювань;

¹ Відповідні значення $\geq 10,0$ ммоль/л для венозної цільної крові і $\geq 11,1$ ммоль/л для капілярної цільної крові.

² Відповідні значення $\geq 6,3$ як для венозної, так і для капілярної цільної крові.

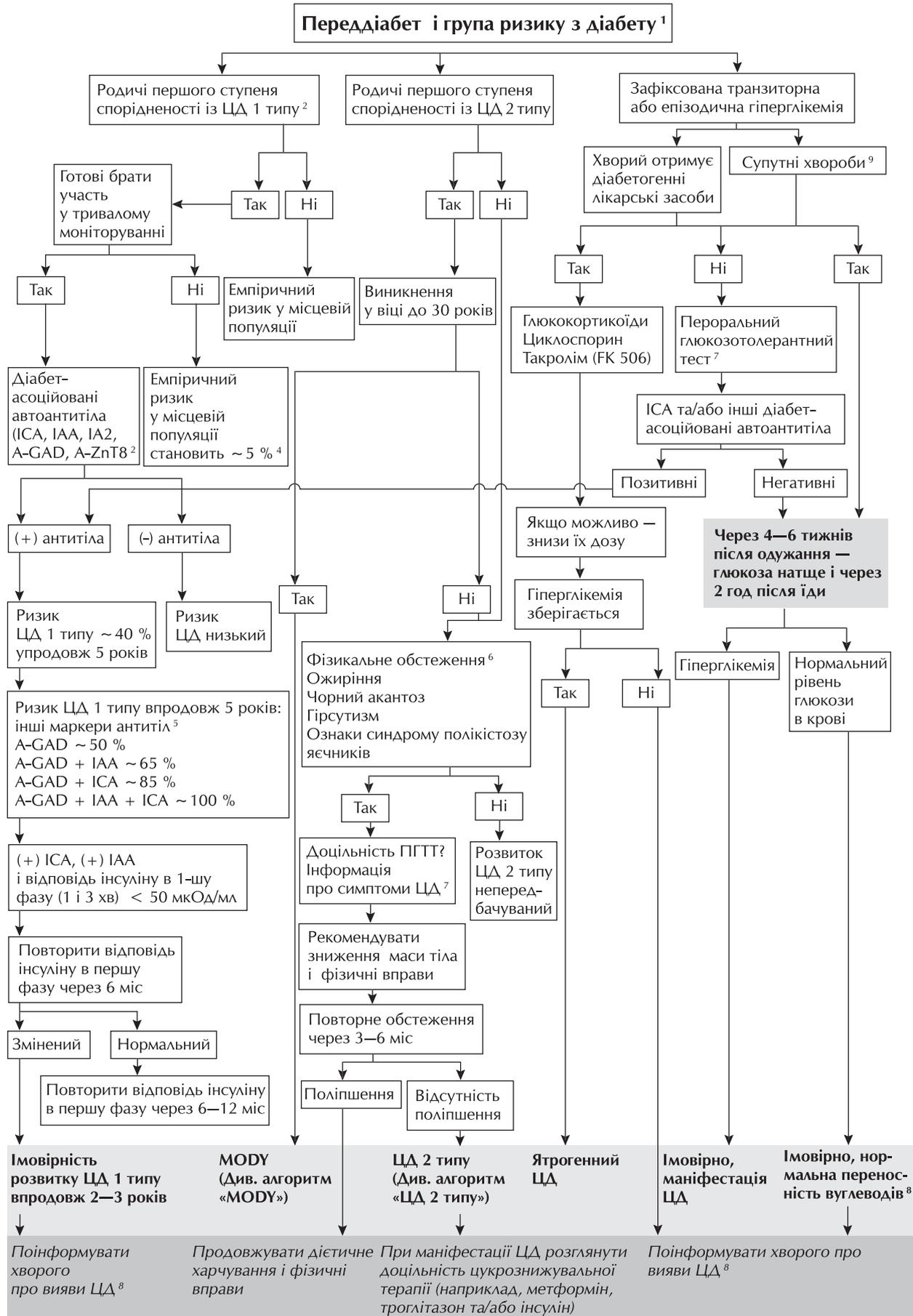
³ Дослідження слід проводити в лабораторії за допомогою методу, сертифікованого Національною програмою стандартизації HbA_{1c} (NGSP) і стандартизованого для аланіну DCCT (Дослідження з контролю й ускладнень цукрового діабету).

- ПГН і ПТГ можуть бути складовими метаболічного синдрому, який охоплює ожиріння (надто абдомінальне або вісцеральне), дисліпідемії з підвищенням рівня тригліцеридів та/або зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і гіпертензію;
- у людей з показниками, які відповідають ПТГ або ПГН, у повсякденному житті може бути еуглікемія з нормальним або практично нормальним рівнем HbA_{1c} , у людей з ПТГ гіперглікемія може виявлятися тільки під час проведення ПГТГ.
Категорії рівня глюкози в плазмі натще:
- рівень глюкози плазми натще (ГПН) < 5,6 ммоль/л – нормальний рівень глюкози натще;
- ГПН 5,6–6,9 ммоль/л – ПГН;
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг%) – підозра на ЦД (діагноз має бути підтверджений відповідно до описаних вище діагностичних критеріїв).
Категорії результатів ПГТГ:
- рівень глюкози через 2 год після навантаження < 7,8 ммоль/л – нормальна толерантність до глюкози;
- рівень глюкози через 2 год після навантаження 7,8–11,1 ммоль/л – ПТГ;
- рівень глюкози через 2 год після навантаження > 11,1 ммоль/л – підозра на ЦД (діагноз має бути підтверджений відповідно до описаних раніше діагностичних критеріїв).

Скорочення

- ЦД – цукровий діабет
- HbA_{1c} – глікований гемоглобін
- ПТГГ – пероральний тест толерантності до глюкози
- ПГН – порушення глікемії натще
- ПТГ – порушення толерантності до глюкози
- ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
- MODY – діабет дорослого типу в дітей (Maturity-onset diabetes in the young)
- ICA – автоантитіла до клітин острівців
- IAA – автоантитіла до інсуліну
- IA2 – автоантитіла до тирозинфосфатази
- A-ZnT 8 – автоантитіла до β -клітинного цинкового транспортеру 8
- A-GAD – автоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти

Переддіабет і група ризику з діабету



Примітка

1 — переддіабет — це порушення вуглеводного обміну, яке не підпадає під критерії цукрового діабету (ЦД) у дітей. Порушення глікемії натще (ПГН) і порушення толерантності до глюкози (ПТГ) розцінюють як переддіабетичний стан з підвищеним ризиком розвитку ЦД. ПГН і ПТГ визначені відповідно до діагностичних критеріїв Консенсусу з клінічних настанов Міжнародного товариства з цукрового діабету в дітей та підлітків (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2014). ПГН означає рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л. ПТГ визначено як рівень глюкози через 2 години після перорального навантаження глюкозою 7,8–11,1 ммоль/л. Переддіабетичний стан зазвичай не супроводжується такими симптомами як поліурія, полідипсія, зниження маси тіла або грибка інфекція піхви в дівчат. У цих осіб може розвинути ЦД з провісниками прогресування недостатності інсуліну, що виявляється стійким та/або прогресивним порушенням першої фази відповіді інсуліну (сума показників інсуліну в плазмі в 1-шу і 3-тю хвилини після його викиду < 5-ї перцентилі для відповідного віку) після внутрішньовенного введення глюкози; наявний високий вміст діабет-асоційованих антитіл (ICA, IAA, IA2, A-GAD, A-ZnT8) або виявлено мутації генів, що асоціюються з діабетом у родичів.

2 — родичами першого ступеня споріднення вважають сиблінгів (брат або сестра), батьків або дітей.

3 — ICA, визначені імунофлуоресцентним методом, мають високу прогностичну цінність щодо ризику розвитку ЦД 1 типу.

Автоантитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти (A-GAD) виявляють у 70–90 % хворих із переддіабетом і ЦД 1 типу, вони найчастіше трапляються у старших дітей і при більш пізньому виникненні ЦД 1 типу.

Автоантитіла до тирозинфосфатази (IA-2) виявляють у 50–75 % хворих із ЦД 1 типу під час або перед виникненням хвороби, найчастіше трапляються в молодших дітей і їх наявність супроводжується швидким прогресуванням хвороби.

Автоантитіла до інсуліну (IAA) наявні практично у всіх дітей віком до 5 років до моменту маніфестації інсулін-залежного ЦД 1 типу. Наявність цих антитіл корелює з молодшим віком і швидшим прогресуванням інсулін-залежного ЦД в доклінічну фазу.

4 — якщо пацієнт бере участь у тривалому моніторингу, повторне визначення діабет-асоційованих автоантитіл може бути виконане через 1 рік. Однак у випадках, коли результати двох досліджень, проведених із проміжком 1 рік, виявилися негативними, інформативність повторного їх визначення низька і не слугує підставою для проведення періодичного обстеження.

5 — першу фазу відповіді інсуліну слід досліджувати, якщо були виявлені позитивні ICA або

інші діабет-асоційовані автоантитіла, а також під час моніторингу. Проте цей тест сьогодні не належить до стандартів клінічної практики.

6 — ожиріння, чорний акантоз, гірсутизм і ознаки синдрому полікістозу яєчників часто бувають виявом резистентності до інсуліну, яка іноді пов'язана з мутаціями генів рецепторів до інсуліну.

7 — ПТТГ виконують уранці після 10–12-годинної відсутності прийому їжі, після триденного нормального вуглеводного харчування. Рекомендована доза глюкози на пробу становить 1,75 г/кг, але не більше 75 г. Проби крові набирають перед та через 0,5; 1; 2; 3 години після прийому глюкози для вимірювання в них вмісту глюкози, а також, в окремих випадках, — інсуліну, наприклад, у разі підозри на MODY, при деяких формах якого рівень інсуліну знижений, а тому може бути необхідна замісна інсулінотерапія. Критерії для встановлення діагнозу ЦД або ПТГ — див. алгоритм «Гіперглікемія».

8 — інформування хворих щодо таких симптомів як посилення спраги і споживання рідини (полідипсія), збільшене сечовиділення (поліурія), зниження маси тіла, грибка інфекція піхви має велике значення для своєчасного початку лікування маніфестного діабету, щоб запобігти розвитку декомпенсації та кетоацидозу. Хворим слід рекомендувати також періодично досліджувати сечу на предмет глюкозурії і в разі її виявлення звертатися до лікаря для обстеження та лікування.

9 — в осіб із деякими порушеннями може бути підвищеним ризик розвитку особливих форм ЦД, які не можна класифікувати ні як ЦД 1 типу, ні як ЦД 2 типу. Поінформованість про це допомагає клініцистам рано встановити діагноз і призначити доречне і своєчасне лікування. До цих станів належить кістозний фіброз (муковісцидоз) і стан після трансплантації органів. ЦД при муковісцидозі та ЦД після трансплантації органів — визнані поняття. ЦД при муковісцидозі виникає в результаті зниження синтезу інсуліну в разі фіброзу підшлункової залози, що часто ускладнюється компонентом інсулінорезистентності внаслідок інфекційного стресу та лікування кортикостероїдами. ЦД після трансплантації органів зазвичай зумовлений уживанням імуносупресивних препаратів і кортикостероїдів, які можуть діяти шляхом різних механізмів, зокрема зниження секреції інсуліну, підвищення інсулінорезистентності або прямої токсичної дії на β -клітини підшлункової залози. Відомо, що ЦД після трансплантації органів може бути пов'язаний із прийомом циклоспорину й такроліму. Дані про наслідки прийому мікофенолату мофетилу та сіроліму не настільки очевидні. Відомо, що аспарагіназа може викликати гіперглікемію і панкреатит. Кортикостероїди у високих дозах призводять до гіперглікемії, спричиняючи резистентність до інсуліну.