

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 5—12.

Влияние целиакии и манифестного гипотиреоза на течение сахарного диабета 1 типа у детей: обзор литературы и собственное наблюдение



А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова², Е. И. Шлимакова²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск

² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Сахарный диабет 1 типа нередко сочетается с эндокринными и неэндокринными иммунопатологическими заболеваниями. Наиболее распространенными из них являются болезни щитовидной железы и целиакия. Комбинация нескольких аутоиммунных поражений значительно ухудшает показатели долговременного метаболического контроля диабета. В статье представлен обзор литературы о влиянии целиакии и аутоиммунной патологии щитовидной железы на компенсацию углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа. Приведено собственное наблюдение сочетания этих заболеваний у ребенка.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, целиакия, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Сахарный диабет (СД) 1 типа — это мультифакториальное иммуноопосредованное заболевание, которое характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, связанной с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. Маркерами аутоиммунного инсулинита являются антитела к компонентам островковых клеток [34]. В трети случаев патологический процесс не ограничивается поражением β -клеток: отмечается сочетание СД 1 типа с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (диффузным токсическим зобом, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, хронической надпочечниковой недостаточностью, витилиго, пернициозной анемией и пр.) [19].

Наиболее распространена аутоиммунная патология щитовидной железы. Вероятность выявления антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у детей с СД 1 типа увеличивается с возрастом и стажем заболевания. По данным О. Kordonouri

и соавт. (2002), у обследованных в группе от 0 до 5 лет частота повышенного уровня антител к ТПО составила 2,9 %, у 15–20-летних пациентов этот показатель достиг 16,9 % [27]. Установлено, что вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы возрастает с 4,5 % при манифестации СД 1 типа до 20,9 % через 10 лет после диагностирования заболевания [28].

Распространенность субклинического гипотиреоза у детей с СД 1 типа варьирует в пределах 7–20 % [16, 42], манифестного гипотиреоза — 1–5 % [4]. Тиреотоксикоз встречается значительно реже. Согласно данным А. Dost и соавт. (2015), частота гипертиреоза у детей с диабетом составила 0,46 % [18]. Распространенность болезни Грейвса среди пациентов детского возраста с СД 1 типа достигает 0,53 % в Италии [33] и 0,7 % в Польше [8].

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции углеводного и жирового обмена.

Стаття надійшла до редакції 16 липня 2018 р.

Их органами-мишенями являются печень, белая жировая ткань, скелетные мышцы и β -клетки поджелудочной железы. Установлено, что тиреоидные гормоны одновременно обладают свойствами и агонистов, и антагонистов инсулина [9].

Выделяют следующие контринсулярные эффекты трийодтиронина (T_3):

1. Повышение выработки глюкозы в печени за счет:

а) усиления экспрессии в гепатоцитах гена глюкозо-6-фосфатазы — фермента, катализирующего завершающие этапы глюконеогенеза и распада гликогена (гликогенолиза);

б) активации фосфоенолпируват-карбоксикиназы — ключевого фермента глюконеогенеза;

в) стимуляции анаэробного гликолиза в мышечной ткани с образованием молочной кислоты, которая конвертируется в глюкозу (цикл Кори).

2. Подавление синтеза гликогена посредством снижения экспрессии протеинкиназы В (Akt2), необходимой для инициации гликогенолиза.

3. Ускорение высвобождения глюкозы печенью в кровотоки вследствие увеличения количества глюкозных транспортеров GLUT2 на мембранах гепатоцитов.

4. Усиление периферической инсулинорезистентности за счет:

а) стимуляции липолиза, роста концентрации в крови свободных жирных кислот, препятствующих действию инсулина;

б) увеличения при тиреотоксикозе секреции жировой тканью провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), которые снижают чувствительность к инсулину.

5. Повышение склонности к кетогенезу путем усиления липолиза и продукции свободных жирных кислот.

6. Активация симпатической нервной системы и повышение чувствительности гепатоцитов к адренергическим гормонам [9].

7. Ускорение клиренса инсулина как результат увеличения сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации [44].

Перечисленные механизмы обуславливают рост инсулинорезистентности и потребности в инсулине, нестабильность гликемии, склонность к кетоацидозу у детей с СД 1 типа на фоне тиреотоксикоза, а также увеличенный риск гипогликемических состояний у пациентов с гипотиреозом [9]. По данным А. Mohr и соавт. (2002), в группе детей с СД 1 типа на фоне субклинического гипотиреоза отмечена более высокая частота симптоматических гипогликемий по сравнению с пациентами с нормальной функцией щитовидной железы. Не было выявлено отличий в частоте гипогликемических состояний между группами обследованных после медикаментозной компенсации гипотиреоза [37]. А. Dost и соавт. (2015) установили, что у детей с СД 1 типа на фоне тиреотоксикоза риск диабетическо-

го кетоацидоза в 3,5 раза выше, чем у пациентов с эутиреозом [18].

Результаты ряда исследований показали, что при недостатке тиреоидных гормонов также характерно снижение чувствительности к инсулину [13, 17, 35]. Это обусловлено следующими эффектами гормонов щитовидной железы как агонистов инсулина:

- повышением потребления глюкозы периферическими тканями путем увеличения количества инсулин-зависимых глюкозных транспортеров GLUT4 на мембранах адипоцитов и клеток скелетной мускулатуры [32];

- усилением кровотока в скелетных мышцах и утилизации ими глюкозы [36].

Таким образом, указанные свойства тиреоидных гормонов объясняют причину повышения потребности в инсулине у лиц с СД 1 типа при гипотиреозе [21]. А. Fatougechi и соавт. (2017) отметили достоверно более высокие значения суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина (HbA1c) у детей с СД 1 типа на фоне гипотиреоза, по сравнению со сверстниками с эутиреозом. Установлено, что при сниженной функции щитовидной железы риск кетоацидоза при манифестации СД 1 типа в 3,15 раза превышает аналогичный показатель у лиц с нормальным тиреоидным статусом [21]. В то же время совокупность метаболических нарушений при впервые выявленном СД 1 типа или длительной декомпенсации заболевания может привести к депрессии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. При лабораторном обследовании в этих случаях регистрируется снижение концентрации свободных T_3 и T_4 на фоне нормального уровня ТТГ. Такие состояния получили название «синдром нетиреоидных заболеваний» или «синдром эутиреоидной патологии». Дефицит гормонов щитовидной железы в свою очередь усиливает инсулинорезистентность, замыкая порочный круг и усугубляя обменные нарушения. После достижения компенсации основного заболевания тиреоидная функция нормализуется [6].

Целиакия является вторым по частоте встречаемости иммунопатологическим заболеванием у детей с СД 1 типа. Распространенность целиакии у пациентов с СД 1 типа варьирует от 4,4 до 11,1% [11], что в 5—20 раз выше по сравнению с показателем в общей популяции (0,6—1%) [7].

Риск развития целиакии выше, если манифестация СД 1 типа произошла в возрасте младше 4 лет [12]. Результаты изучения гендерных особенностей распространенности целиакии у детей с СД 1 типа неоднозначны. Если F. Cerutti выделил женский пол как фактор риска целиакии (отношение риска (OR) 1,93) [12], то, по мнению К. Larsson (2008), эта энтеропатия преобладала у мальчиков [30].

Существуют следующие формы целиакии: классическая (явная), потенциальная, скрытая и латентная [40]. Потенциальная целиакия характеризуется наличием специфических антител (к тка-

невой трансглутаминазе, эндомизину) и генотипа главного комплекса гистосовместимости HLA (DQ2 и/или DQ8) при нормальной гистологической структуре слизистой тонкого кишечника по данным биопсии.

Скрытая форма диагностируется в случае выявления специфических антител, генотипа, изменений слизистой тонкого кишечника и отсутствия клинических проявлений заболевания. При углубленном обследовании у пациентов часто обнаруживают внекишечные симптомы (задержку физического развития и пубертата, железодефицитную анемию, гипоплазию зубной эмали, снижение минеральной плотности костей и т. п.).

О латентной целиакии говорят, когда у пациента в анамнезе была выявлена аутоиммунная энтеропатия, но на момент осмотра отмечено восстановление слизистой тонкого кишечника при употреблении глютен-содержащих продуктов. Специфические для целиакии антитела при этой форме заболевания могут отсутствовать [40].

В детском возрасте СД 1 типа обычно диагностируется первым. Выявление целиакии предшествует манифестации диабета в 15–20 % случаев [12]. По данным К. Larsson (2008), в ходе ежегодного скрининга 90 % случаев целиакии зарегистрированы в первые 2 года после проявления СД 1 типа. У детей с диабетом преобладают потенциальные и скрытые формы энтеропатии [12, 30].

Результаты изучения влияния целиакии на компенсацию углеводного обмена у детей с СД 1 типа неоднозначны. С. L. Acerini (1998), К. Kaukinen (1999) и I. Taler (2012) не выявили значимого влияния целиакии на частоту тяжелых гипогликемий, диабетического кетоацидоза, уровень HbA_{1c}, показатели физического развития у детей с СД 1 типа [2, 26, 45]. По данным А. Mohn (2001), наличие этой энтеропатии в 2,25 раза увеличивало частоту эпизодов симптоматической гипогликемии при адекватных уровнях HbA_{1c} и сниженной потребности в инсулине. Подобные закономерности были зарегистрированы на протяжении 12 месяцев, предшествовавших выявлению целиакии, и первого полугодия после введения безглютеновой диеты [38]. N. Abid и соавт. (2011) также выявили уменьшение частоты тяжелых гипогликемий у пациентов с СД 1 типа после диагностирования целиакии и исключения глютена из рациона [1]. G. Valerio и коллеги (2011) отметили достоверно более высокую частоту кетоацидоза при манифестации СД 1 типа у пациентов с явной целиакией [46].

Сочетание СД 1 типа с целиакией ассоциировано с более высокой смертностью и ранним развитием микроваскулярных осложнений. Установлено, что у пациентов со стажем диабета более 20 лет при диагностировании ранее нелеченой целиакии распространенность ретинопатии выше в 2,3 раза, нефропатии — в 10 раз, периферической нейропатии — в 2,5 раза, чем при изолированном

СД 1 типа [31]. К. Mollazadegan и соавт. (2013) отметили, что наличие целиакии в сочетании с СД 1 типа в течение более 15 лет увеличивает смертность в 2,8 раза [39].

Развитие одного аутоиммунного поражения у лиц с СД 1 типа повышает риск следующих заболеваний. По данным F. Cerutti (2004), у детей с СД 1 типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы вероятность выявления целиакии на 82 % больше, чем при изолированном диабете [12]. М. Kurien и соавт. (2016) установили, что у пациентов с сочетанием СД 1 и целиакии риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы увеличивался на 67 %. При этом частота аутоиммунных тиреоидных заболеваний достоверно возрастала через 10 лет после манифестации энтеропатии [29]. Существует гипотеза, что употребление глютена при недиагностированной целиакии является своеобразным иммунологическим триггером, который индуцирует развитие других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, СД 1 типа, болезни Шегрена и пр.) [41]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты работы А. Ventura (2000), в которой при обследовании детей с впервые выявленной глютен-зависимой энтеропатией в 11,1 % случаев было зарегистрировано носительство хотя бы одного вида антител к компонентам β-клеток поджелудочной железы и в 14,4 % — повышения титра антител к ТПО. Через 2 года после назначения безглютеновой диеты у этих пациентов не было выявлено антител, ассоциированных с СД 1 типа, а повышенный уровень аутоантител к щитовидной железе сохранился у 2,2 % детей [48].

В последние годы расширяется представление о роли генетических факторов в развитии полигландулярных аутоиммунных синдромов. Частое сочетание различных поражений аутоиммунной природы у членов одной семьи свидетельствует о существовании общих генов предрасположенности к этой группе заболеваний [3]. Установлена ассоциация полигландулярных аутоиммунных синдромов с экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II и неHLA-генами. Гены, определяющие склонность к сочетанной аутоиммунной патологии, участвуют в регуляции иммунного ответа, в частности представлении антигенов Т-лимфоцитам [10].

Генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы при сочетании с СД 1 типа характерна для гаплотипа DR3-DQB1*0201 [23]. Среди наследственных факторов, не принадлежащих к системе HLA, обсуждается роль полиморфизмов генов FOXP3, CTLA-4, RPTN22 и пр. [20, 47, 49].

Одними из наиболее изученных генетических факторов риска развития СД 1 типа и целиакии являются DR3-DQ2 и DR4-DQ8. Наличие DR3-DQ2 выявляют у 90 % пациентов с целиакией и

55 % — с СД 1 типа, а DR4-DQ8 присутствует у 10 % лиц с целиакией и 70 % — с СД 1 типа [25]. Установлено что у пациентов с СД 1 типа, гомозиготных по аллелю DR3-DQ2, антитела к тканевой трансглутаминазе вырабатываются в 33 % случаев, в то время как при отсутствии DR3-DQ2 и DR4-DQ8 этот показатель составляет менее 2 % [43]. По результатам исследований общегеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS), выявлен ряд неHLA-локусов, ассоциированных с сочетанием СД 1 типа и целиакии: IL18RAP, CTLA4, CCR5, IL2, IL21, TAGAP, PRKCQ и пр. Вышеперечисленные гены взаимодействуют друг с другом, а также с другими генами, эпигенетическими и средовыми факторами [14].

Среди внешнесредовых триггеров аутоиммунных заболеваний доказана роль раннего прекращения грудного вскармливания, преждевременного введения глютенсодержащих прикормов, вирусных инфекций, дисбаланса кишечной микрофлоры [14].

Приводим собственное клиническое наблюдение сочетанного течения целиакии и аутоиммунного тиреоидита у ребенка с СД 1 типа.

Девочка А., 6 лет (16.01.2012 г. р.), была госпитализирована в Республиканский детский эндокринологический центр в связи с лабильным течением СД 1 типа на фоне целиакии.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, вторых родов. Роды естественные в 38 недель. Оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. При рождении масса тела 2950, рост 49 см. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Затем смешанное вскармливание, из которого грудное молоко составляло 10—15 %. Как упоминалось выше, искусственное вскармливание является фактором риска развития СД 1 типа и других аутоиммунных заболеваний [50]. Первый прикорм (гречневая каша) был введен в 4,5 месяца. Гречневая крупа не содержит глютена, поэтому в отношении прикормов у пациентки не отмечено факторов риска аутоиммунной патологии.

Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Семейный эндокринологический анамнез неотягощен.

Из анамнеза заболевания: в декабре 2012 года (в возрасте 10 мес.) у ребенка был диагностирован СД 1 типа. При осмотре рост 73 см (+0,60 SDS), масса тела 8,8 кг. Генетический рост 167 см (+0,58 SDS). Физическое развитие среднее, гармоничное. Отмечена податливость краев большого родничка, выступание лобных и теменных бугров.

В общем анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина — 99 г/л (норма 120—150 г/л), микроцитоз — объем эритроцитов 65 фемтолитров (норма 80—100 фемтолитров). В биохимическом анализе крови (БАК) отмечено снижение концентрации сывороточного железа — 5,1 мкмоль/л (норма 8—32 мкмоль/л); уровни калия, натрия,

кальция, ионизированного кальция соответствовали референтным нормам. Гормональное обследование показало нормальные показатели ТТГ — 2,3 мМЕ/мл (норма 0,27—4,2 мМЕ/мл), свободного тироксина (свТ₄) — 17,2 пмоль/л (норма 11,5—23,0 пмоль/л) и незначительное повышение уровня антител к ТПО — 55,3 Ед/л (норма менее 50 Ед/л). Концентрации инсулина и С-пептида соответствовали нижним границам нормальных значений: инсулин 4,6 мМЕ/л (2,3—23 мМЕ/л), С-пептид 221,1 пмоль/л (норма 160—1100 пмоль/л).

На этапе стационарного лечения сохранялась высокая вариабельность гликемии — от 3,6 до 17,9 ммоль/л в течение суток. Девочка была выписана на амбулаторный этап с диагнозом: сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, стадия клинико-метаболической декомпенсации. Железодефицитная анемия 1 степени. Рахит 1 степени, подострое течение. Рекомендована базис-болюсная терапия препаратами человеческого генноинженерного инсулина короткого и среднего действия в суточной дозе 0,43 ЕД/кг, прием препаратов железа 5 мг/кг и витамина D 1000 ЕД/сут.

В связи с частыми эпизодами гипогликемии ребенок был переведен на терапию аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия. Однако сохранялись жалобы на высокую вариабельность гликемии. Уровни глюкозы крови в течение суток варьировали от гипогликемии 1,9 до гипергликемии 20 ммоль/л. Показатели HbA1c (8,2—8,9 %) соответствовали субкомпенсации углеводного обмена. Суточная доза инсулина у пациентки не превышала 0,25—0,33 ЕД/кг, что ниже обычных возрастных значений. Согласно рекомендациям Международного общества диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — ISPAD, 2017 г.), после завершения периода ремиссии СД 1 типа средняя доза для детей раннего возраста составляет 0,4—0,8 ЕД/кг [21].

При оценке физического развития за период наблюдения отмечено снижение темпов роста. Показатели z-критерия роста в 16 месяцев составил 0 SDS, в 21 месяц —0,55 SDS, в 2 года 4 месяца —0,62 SDS, в 3 года —0,96 SDS (рисунок). В общих анализах крови выявлены признаки легкой железодефицитной анемии (гемоглобин 106—118 г/л), несмотря на периодическую терапию препаратами железа.

В феврале 2015 г., учитывая высокую вариабельность уровня глюкозы крови с частыми гипогликемическими состояниями, сниженную потребность в инсулине, железодефицитную анемию, низкие показатели физического развития, девочке проведено скрининговое исследование на целиакию. Выявлено увеличение уровня антител к глиадину класса IgG — 69,3 МЕ/мл (норма до 8 МЕ/мл). Концентрации остальных антител находились в пределах нормы: к глиадину класса IgA — 5,5 МЕ/мл

(норма до 8 МЕ/мл), к тканевій трансглютаминазе класу IgG — 4,1 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл) і класу IgA — 3,9 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Ребенок був проконсультований в Республіканському центрі целиакиї. Ураховуючи відсутність підвищення показателя найбільш специфічних для целиакиї антител (класу IgA к тканевій трансглютаминазі), безглютенова дієта не назначалась. Було рекомендовано спостереження в динаміці з проведенням повторного скринінгового дослідження.

При обстеженні в грудні 2015 г. відзначено значительне підвищення всіх груп антител: к глюадину класу IgG — 134 МЕ/мл, класу IgA — 125,6 МЕ/мл, к тканевій трансглютаминазі класу IgG — 97,5 МЕ/л, класу IgA — 240,2 МЕ/мл. При копрологічному дослідженні виявлена кашцеобразна консистенція стула, наявність м'ял (2+), м'язових волокон (1+) і крохмала (1+); жирні кислоти і нейтральний жир не виявлені. Ці зміни (креаторея, амилорея, ентеральний тип стеатореї з переважаючим м'ял або жирних кислот при відсутності нейтрального жиру) характерні для целиакиї [15]. Від проведення біопсії слизової кишки мама дівчинки відмовилась. Ребенку був встановлений клінічний діагноз целиакиї і назначена безглютенова дієта.

Впродовж 2 наступних років пацієнтка дотримувалась безглютенової дієти. На її фоні відзначено зниження титра антител, асоційованих з целиакиєю: к глюадину класу IgG — 5,5 МЕ/мл, класу IgA — 18,1 МЕ/мл, к тканевій трансглютаминазі класу IgG — 3,6 МЕ/мл, класу IgA — 22,3 МЕ/мл. Доза інсуліну поступово була збільшена з 0,3 до 0,6 ЕД/кг. Незважаючи на високу приверженість к ліченню, використання флеш-моніторингу для контролю глікемії, цільові показателі вуглеводного обміну не були досягнуті: концентрація глюкози крові натощак варіювала від 4 до 10 ммоль/л, впродовж дня в межах 4—15 ммоль/л. Уровні HbA1c відповідали декомпенсації захворювання — 9,2—9,4 %. Відзначено низькі темпи фізичного розвитку: в 5 років 6 місяців z-критерій росту склав $-1,57$ SDS. Дівчинці регулярно (1—2 рази в рік) проводився контроль тиреоїдного статусу і рівня інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). При обстеженні в жовтні 2017 г. зареєстровані нормальні показателі ТТГ — 2,7 мМЕ/мл (норма 0,23—4,0 мМЕ/мл), свТ₄ — 11,9 пмоль/л (норма 10,3—23,0 пмоль/л), зниження рівня ІФР-1 — 29,5 нг/мл (норма 49—171 нг/мл).

В травні 2018 г. дівчинка була планово госпіталізована в Республіканський дитячий ендокринологічний центр для корекції інсулінотерапії.

При огляді стан середньої тяжкості. Кожні покриви звичайної окраски. На шкірі бедер в місцях введення детеміра вперше виявлені

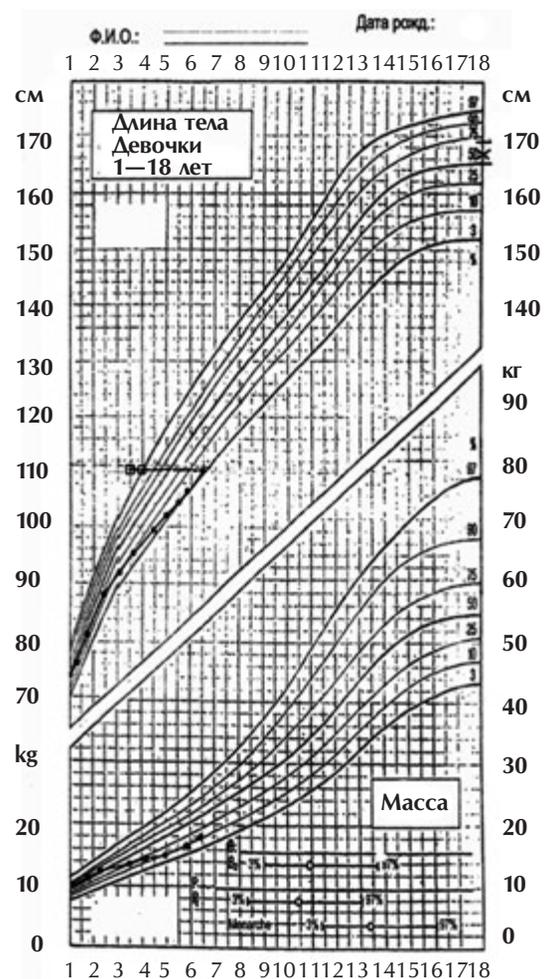


Рисунок. Показатели физического развития пациентки А.

участки гіперемії і інфільтрації діаметром до 3 см. Щитовидна заліза при пальпації збільшена до 1 ступені, ущільнена. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 96 в хвилину, тони серця ясні, ритмічні. В легких дихання везикулярне. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Фізіологічні опорожнення без особливостей. Ріст 111 см, вага 18 кг. Індекс маси тіла 14,6 кг/м². Фізичне розв'язання низьке, гармонічне. Відзначено прискорення темпів росту за останній рік: швидкість 7 см/рік, збільшення z-критерію росту до $-1,15$ SDS.

Лабораторне дослідження:

- Общій аналіз крові — без патології.
- В БАК концентрація загального білка, креатиніна, мочевины, щелочної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, холестеріна, тригліцеридів, заліза відповідали референтним значенням.
- По даним суточного моніторингу, рівень глюкози в крові варіював в межах 6,2—12,8 ммоль/л. HbA1c — 8,3 %.
- По даним гормонального дослідження діагностовано первинний гіпотиреоз: ТТГ — 30,04 мМЕ/мл (норма 0,23—4,0 мМЕ/мл),

свТ₄ — 8,68 пмоль/л (норма 10,3—23,0 пмоль/л). Высокий титр антител к ТПО (766 Ед/л) свидетельствовал в пользу аутоиммунного поражения щитовидной железы. Уровень ИФР-1 был ниже возрастной нормы — 47,43 нг/мл (норма 76—199 нг/мл).

- При исследовании титров антител, ассоциированных с целиакией, отмечена положительная динамика показателей: антитела к глиадину класса IgG — 5,0 МЕ/мл, класса IgA — 20,2 МЕ/мл, к тканевой трансглутаминазе класса IgG — 3,8 МЕ/мл, класса IgA — 12,4 МЕ / л.

Инструментальные виды исследования:

- УЗИ органов брюшной полости, почек: без структурных изменений.
- УЗИ щитовидной железы: объем 5,47 см³ (норма 1,59—3,87 см³). Эхогенность смешанная. Структура диффузно-неоднородная, мелкопятнистая в центральных зонах обеих долей. Заключение: эхоскопически диффузные изменения в паренхиме щитовидной железы по типу тиреоидита. Увеличение общего объема железы по сравнению с возрастной нормой.
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС 99 в 1 мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Умеренные изменения в миокарде перегородочной области.
- Рентгенограмма левой кисти: отставание костного возраста от паспортного, соответствует показателям 3 года 6 месяцев — 4 года.

Поставлен клинический диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 3А типа: сахарный диабет 1 типа, стадия клинико-метаболической субкомпенсации. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофический вариант, манифестный гипотиреоз. Целиакия. Местная аллергическая реакция на детемир. Задержка физического развития смешанного генеза.

Пациентке назначено заместительное лечение левотироксина в дозе 25 мкг (1,4 мкг/кг). Проведена коррекция схемы инсулинотерапии. Суммарная доза инсулина достигла 1,1 ЕД/кг, что выше средних возрастных величин. По рекомендациям ISPAD (2015), суточная доза инсулина детей с СД 1 типа допубертатного возраста составляет 0,7—1,0 ЕД/кг [15]. Можно предположить, что высокая потребность в инсулине была обусловлена ростом инсулинорезистентности на фоне манифестного гипотиреоза и длительной декомпенсации углеводного обмена.

По данным мониторинга суточного профиля гликемии отмечена положительная динамика: снижение вариабельности и отсутствие гипогликемий. Девочка была выписана на амбулаторный этап в субкомпенсированном состоянии с рекомендациями продолжить прием левотироксина под контролем уровней ТТГ и свТ₄, соблюдения безглютенной диеты, контроля темпов физического развития.

Заключение

СД 1 типа у детей часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее распространенными являются болезни щитовидной железы и целиакия. Наличие нескольких аутоиммунных поражений значительно ухудшает показатели долговременного метаболического контроля, влияет на темпы физического развития ребенка. Согласно руководству ISPAD (2014), у детей с СД 1 типа рекомендовано проводить скрининг на аутоиммунную патологию щитовидной железы и целиакию. Ранняя диагностика нарушения тиреоидной функции и энтеропатии позволяет выявить возможную причину нестабильного уровня глюкозы крови, своевременно назначить соответствующее лечение и диету, предотвратить развитие острых и хронических осложнений сахарного диабета.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н. В. Волкова, Е. И. Шлимакова; редактирование — А. В. Солнцева.

ЛІТЕРАТУРА

- Abid N., McGlone O., Cardwell C. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease // *Pediatr Diabetes*. — 2011. — Vol. 12 (4 Pt 1). — P. 322–325.
- Acerini C. L., Ahmed M. L., Ross K. M. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet // *Diabet Med*. — 1998. — Vol. 15. — P. 38–44.
- Anaya J. M., Castiblanco J., Tobon G. J. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Autoimmun*. — 2006. — № 26. — P. 208–214.
- Ardestani S. K., Keshтели A. H., Khalili N. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Isfahan, Iran // *Iran J. Pediatr*. — 2011. — Vol. 21 (4). — P. 502–508.
- Bai J. C., Andrush A., Matelo G. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea // *Am J. Gastroenterol*. — 1989. — Vol. 84 (1). — P. 27–30.
- Balsamo C., Zucchini S., Maltoni G. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Invest*. — 2015. — Vol. 38 (6). — P. 701–707.
- Barera G., Bonfanti R., Viscardi M. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109 (5). — P. 833–838.
- Ben-Skowronek I., Michalczyk A., Piekarski R. Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus // *Ann Agric Environ Med*. — 2013. — Vol. 20. — P. 140–146.
- Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? // *Thyroid Res*. — 2011. — Article ID 152850, P. 1–9.
- Calderon B., Carrero J. A., Unanue E. R. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes // *Curr Immunol*. — 2014. — Vol. 26. — P. 32–40.
- Camarca M. E., Mozzillo E., Nugnes R., Zito E. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus // *Ital. J. Pediatr*. — 2012. — Vol. 38 (10). — P. 1–7.
- Cerutti F., Bruno G., Chiarelli F. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (6). — P. 1294–1298.
- Cettour-Rose, Theander-Carrillo C., Asensio C. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48 (4). — P. 624–633.
- Cohn A., Sofia A. M., Kupfer S. S. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis // *Curr Diab Rep*. — 2014. — Vol. 14 (8). — P. 517.
- Danne T., Bangstad H. J., Deeb L., Jarosz-Chobot P. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatric Diabetes*. — 2014. — Vol. 15 (Suppl. 20). — P. 115–134.
- Denzer C., Karges B., Nake A. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol*. — 2013. — Vol. 168. — P. 601–608.
- Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — Vol. 91 (12). — P. 4930–4937.
- Dost A., Rohrer T. R., Frohlich-Reiterer E., Bollow E. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria // *Horm Res Paediatr*. — 2015. — Vol. 84 (3). — P. 190–198.
- Driessche S. I., Pathiraja V., Kay T. W. The case for an autoimmune aetiology of type 1 diabetes // *Clin Immunol*. — 2016. — Vol. 183 (1). — P. 8–15.
- Dultz G., Matheis N., Dittmar M., Rohrig B., Bender K., Kahaly G. J. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes // 2009. — *Thyroid*. — Vol. 19 (2). — P. 143–148.
- Fatourechi A., Ardakani H. M., Sayarifard F. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity // *Clin Pediatr Endocrinol*. — 2017. — Vol. 26 (2). — P. 73–80.
- Frida Sundberg F., Barnard K., Cato A. Managing diabetes in preschool children // *Pediatric Diabetes*. — 2017. — P. 1–19.
- Golden B. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2005. — Vol. 8. — P. 4904–4911.
- Hermann R., Turpeinen H., Laine A. P. HLA DR-DQ-encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families // *Tissue Antigens*. — 2003. — Vol. 62 (2). — P. 162–169.
- Kaukinen K., Salmi J., Lahtela J. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1747–1748.
- Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E. B. Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25 (8). — P. 1346–1350.
- Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis // *Pediatr Diabetes*. — 2011. — Vol. 12 (1). — P. 31–33.
- Kurien M., Mollazadegan K., Sanders D. S. Celiac Disease Increases Risk of Thyroid Disease in Patients With Type 1 Diabetes: A Nationwide Cohort Study // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (3). — P. 371–375.
- Larsson K., Carlsson A. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. — 2008. — Vol. 9 (4 Pt 2). — P. 354–359.
- Leeds J. S., Hopper A. D., Hadjivassiliou M. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (10). — P. 2158–2163.
- Lin Y., Sun Z. Thyroid hormone promotes insulin-induced glucose uptake by enhancing Akt phosphorylation and VAMP2 translocation in 3T3-L1 adipocytes // *J. Cell. Physiol*. — 2011. — Vol. 226 (10). — P. 2625–2632.
- Lombardo F., Messina M., Salzano G. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Hormone Research in Paediatrics*. — 2011. — Vol. 76. — P. 221–225.
- Mannerling S. I., Pathiraja V., Kay T.W. The case for an autoimmune aetiology of type 1 diabetes // *Clin Immunol*. — 2016. — Vol. 183 (1). — P. 8–15.
- Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *European Journal of Endocrinology*. — 2009. — Vol. 160 (5). — P. 785–790.
- Mitrou P., Raptis S.A., Dimitriadis G. Insulin action in hypert-hyroidism: a focus on muscle and adipose tissue // *Endocr Rev*. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 663–679.
- Mohn A., Michele S., Luzio R. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med*. — 2002. — Vol. 19 (1). — P. 70–73.
- Mohn A., Cerruto M., Iafusco D. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2001. — Vol. 32 (1). — P. 37–40.
- Mollazadegan K., Sanders D. S., Ludvigsson J. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes // *J. Intern. Med*. — 2013. — Vol. 274 (3). — P. 273–280.
- Newton K. P., Singer S. A. Celiac disease in children and adolescents: special considerations // *Semin Immunopathol*. — 2012. — Vol. 34 (4). — P. 479–496.
- Pococco M., Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association // *Acta Pzediatr*. — 1995. — Vol. 84. — P. 1432–1433.
- Simsek D.G., Aycan Z., Ozen S. Diabetes Care, Glycemic Control, Complications, and Concomitant Autoimmune Diseases in Children with Type 1 Diabetes in Turkey: A Multicenter Study // *J. Clin Res Pediatr Endocrinol*. — 2013. — Vol. 5 (1). — P. 20–26.
- Sollid L. M., Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol*. — 2005. — Vol. 17. — P. 595–600.
- Stagi S., Manoni C., Cirello V. Diabetes mellitus in a girl with thyroid hormone resistance syndrome: a little recognized interaction between the two diseases // *Hormones*. — 2014. — Vol. 13 (4). — P. 561–567.
- Taler I., Phillip M., Lebenthal Y. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study // *Pediatr Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 597–606.
- Valerio G., Maiuri L., Troncone R. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45 (12). — P. 1719–1722.
- Vent-Schmidt J. M., MacDonald K. G., Megan K. The Role of FOXP3 in Regulating Immune Responses. *International // Reviews of Immunology*. — 2014. — Vol. 33 (2). — P. 110–128.
- Ventura A., Neri E., Ughi C. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease // *J. Pediatr*. — 2000. — Vol. 137 (2). — P. 263–265.
- Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A. Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility in a Large Cohort of Multiplex Families // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2009. — Vol. 94 (4). — P. 1458–1466.

Вплив целиакії і маніфестного гіпотиреозу на перебіг цукрового діабету 1 типу у дітей: огляд літератури та власне спостереження

А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова², К. І. Шлімакова²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Цукровий діабет 1 типу нерідко поєднується з ендокринними і неендокринними імунopatологічними захворюваннями. Найпоширенішими з них є хвороби щитоподібної залози і целиакія. Комбінація кількох аутоімунних уражень значно погіршує показники довготривалого метаболічного контролю діабету. У статті представлено огляд літератури про вплив целиакії та аутоімунної патології щитоподібної залози на компенсацію вуглеводного обміну у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Наведено власне спостереження поєднання цих захворювань у дитини.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, целиакія, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит.

Impact of celiac disease and symptomatic hypothyroidism on progression of type 1 diabetes in children: literature review and researchers' own observation

A. V. Solntseva¹, N. V. Volkova², K. I. Shlimakova³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

It is not uncommon for type 1 diabetes to run concurrently with endocrine and non-endocrine immunopathological diseases. The most prevalent of those are thyroid gland diseases and celiac disease. A combination of several autoimmune diseases significantly affects indices of long-term metabolic control of diabetes. Presented in the article is literature review on impact that celiac disease and autoimmune pathology of thyroid gland have on carbohydrate metabolism compensation in children with type 1 diabetes. We have provided our own observation on combination of these diseases in a child.

Key words: type 1 diabetes, children, celiac disease, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis.