

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

 Е.Л. Богдан

«31» 03 2021 г.

Регистрационный № 002-0121

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И
ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ РАЗРАБОТЧИКИ: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»; государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»; учреждение здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

АВТОРЫ: д-р мед. наук, профессор Солнцева А.В., Волкова Н.В., канд. биол. наук Аксенова Е.А., Иванова А.С., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси Давыденко О.Г.

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод определения вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа (далее – СД 1 типа). Использование метода позволит своевременно выявлять аутоиммунную патологию щитовидной железы (аутоиммунного тиреоидита (далее – АИТ), болезни Грейвса) и целиакию у детей с СД 1 типа.

Инструкция предназначена для врачей-эндокринологов, врачей-педиатров, врачей общей практики в организациях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детям с СД 1 типа в стационарных и (или) амбулаторных условиях и (или) условиях отделений дневного пребывания.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДР.

1. Весы, ростомер, орхидометр Прадера;

2. Медицинские изделия, необходимые для определения уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину, глутаматдекарбоксилазе (далее – GAD), цинковому транспортеру 8 (далее – ZnT8), 25-гидроксиколекальциферола D (25(OH)D) в сыворотке крови иммуноферментным методом;

3. Амплификатор для проведения полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) в реальном времени с оптическим реакционным модулем для сбора данных флуоресценции, набор реагентов для выделения ДНК и приготовления реакционной смеси для проведения ПЦР, наборы для постановки сиквенсовой реакции по Сенгеру, генетический анализатор, компьютер с соответствующим программным обеспечением и доступом к онлайн базам данных.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

E10 Сахарный диабет 1 типа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

нет.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕТОДА

Метод, изложенный в настоящей инструкции, выполняется в 7 этапов.

1. Выявление анамнестических факторов риска сопутствующей аутоиммунной патологии

Этап выполняется в соответствии с приложением 1 инструкции.

2. Клинико-лабораторные исследования

2.1. Определение лабораторных показателей:

2.1.1 содержание тиреотропного гормона (далее – ТТГ), свободного тироксина (далее – Т4св) в сыворотке крови;

2.1.2 содержание тиреоидных аутоантител (к тиреоидной пероксидазе (далее – ТПО), тиреоглобулину (далее – ТГ), рецептору тиреотропного гормона (далее – рТТГ) в сыворотке крови;

2.1.3 содержание антител, ассоциированных с целиакией: IgA и Ig G к тканевой трансглутаминазе (далее – тТГ); IgA к эндомизину, IgA и IgG к дезаминированным пептидам глиаина (далее – ДПГ) в сыворотке крови;

2.1.4 содержание антител к GAD, ZnT8 в сыворотке крови;

2.1.5 содержание 25(OH)D в сыворотке крови;

2.2. определение морфологических показателей:

2.2.1 УЗИ щитовидной железы;

2.2.2 фиброгастродуоденоскопия (далее – ФГДС), биопсия слизистой тонкого кишечника с последующим гистологическим исследованием проводится общепринятыми методами.

3. Определение вероятности развития аутоиммунной патологии щитовидной железы и целиакии

3.1. На основании данных анамнеза и результатов проведенных исследований у пациентов с СД 1 типа определяют вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы и целиакии в соответствии с приложениями 2 и 4 настоящей инструкции. Полученные баллы суммируются отдельно для тиреоидной патологии и целиакии, далее используется критерии суммы баллов клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска (далее – $\sum_{\text{КЛАФР}}$) аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии ($\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ и $\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ соответственно).

3.1.1. В случае, если в результате обследования выявлены аутоиммунные заболевания щитовидной железы или целиакия (приложение 4 инструкции), расчёт $\sum_{\text{КЛАФР}}$ для соответствующей патологии не проводится, дальнейшие решения принимаются в соответствии с клиническими протоколами по лечению этих заболеваний.

3.1.2. В случае, если $\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ и $\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ меньше 6, развитие аутоиммунной патологии щитовидной железы и целиакии маловероятно.

3.1.3. В случае, если $\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ или $\sum_{\text{КЛАФРЦ}}$ 6 и выше, развитие сопутствующих аутоиммунных заболеваний вероятно. Выполняется этап 3.2.

3.2. Молекулярно-генетическое исследование

Данный этап включает в себя определение вариантов генов, кодирующих антигенпрезентирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II (HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-

DQB1); микросателлитного повтора в 5 экзоне гена неканонической молекулы гистосовместимости класса I (MICA).

3.2.1. Получения образцов ДНК

Используют мазки из полости рта, содержащие буккальные клетки или лейкоциты из пятна крови без гепарина, нанесенные на бланк из фильтровальной бумаги и высушенные в течение 2-3 часов при комнатной температуре на воздухе вдали от прямых солнечных лучей. Для хранения высушенный носитель биологического материала помещают в чистый подписанный конверт для предупреждения контаминации.

3.2.2. Определение вариантов генов, ассоциированных с вероятностью развития аутоиммунной патологии щитовидной железы и целиакии

– для определения вариантов генов по аллелям HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1 генов применяют ПЦР с последующим секвенированием по Сенгеру с помощью стандартных коммерческих наборов;

– определение вариантов генов микросателлитного повтора в 5 экзоне MICA гена проводят с методом ПЦР и электрофореза в полиакриламидном геле для определения размера ампликонов.

3.2.3. Оценка результатов

Оценка результатов определения вариантов генов проводится в соответствии с данными таблицы 1.

Таблица 1 – Вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы и целиакии, ассоциированная с генотипами по определенным HLA и не-HLA локусам, у детей с СД 1 типа

Результаты генотипирования	Вероятность развития аутоиммунной патологии	
	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	Целиакия
Гены HLA		
Сочетания типов аллелей		
DQB1*02/DQA1*03	-	высокая
DQB1*02/DQA1*05/аллели DQRB1 кроме *01	высокая	высокая
Генотипы		
DQB1*02:01:01/*04:02:01	высокая	-
DQB1*02:02:01/*03:02:01	высокая	высокая
Не HLA гены		
MICA		

Наличие каждого из вариантов генотипа или сочетания типов аллелей, ассоциированных с высокой вероятностью развития сочетанной аутоиммунной патологии, оценивается в 2 балла. Полученные баллы суммируются отдельно для аутоиммунной тиреоидной патологии и целиакии, далее используются критерии сумма баллов генетических факторов риска (далее – $\sum_{ГФР}$) аутоиммунной заболеваний щитовидной железы и целиакии ($\sum_{ГФРЦ}$ и $\sum_{ГФРЦ}$ соответственно).

3.3. Расчет вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии

3.3.1. Расчёт вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы вычисляется по формуле:

$$P_{щ} = \sum_{КЛАФРЦ} + \sum_{ГФРЦ} \quad (1),$$

где $P_{щ}$ – вероятность развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы/целиакии;

$\sum_{КЛАФРЦ}$ – сумма баллов клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска аутоиммунной патологии щитовидной железы;

$\sum_{ГФРЦ}$ – сумма баллов генетических факторов риска аутоиммунной патологии щитовидной железы;

3.3.2. Расчёт вероятности развития целиакии вычисляется по формуле:

$$P_{ц} = \sum_{КЛАФРЦ} + \sum_{ГФРЦ} \quad (2),$$

где $P_{ц}$ – вероятность развития целиакии;

$\sum_{КЛАФРЦ}$ – сумма баллов клинико-лабораторных и анамнестических факторов риска целиакии;

$\sum_{ГФРЦ}$ – сумма баллов генетических факторов риска целиакии.

3.3.3. Оценка вероятности развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии

– при значении $P \geq 8$ констатируют высокую вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы или целиакии. В дальнейшем рекомендуется проводить ежегодные скрининговые исследования на соответствующие аутоиммунные заболевания;

– в случае, если $P < 8$, вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы или целиакии низкая.

Анамнестические факторы риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии у детей с СД 1 типа

Виды анамнеза	Вопросы	Факторы риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы	Факторы риска целиакии
Анамнестические данные по основному заболеванию:	1. возраст манифестации СД 1 типа; 2. наличие и длительность ремиссии СД; 3. стаж заболевания; 4. суточная доза инсулина; 5. показатели компенсации углеводного обмена; 6. частота плановых и экстренных госпитализаций	1. пубертатный возраст на момент обследования; 2. женский пол; 3. неудовлетворительные показатели углеводного обмена (высокая вариабельность гликемии, эпизоды гипогликемии, кетоацидоза)	1. возраст манифестации младше 4 лет; 2. неудовлетворительные показатели углеводного обмена (высокая вариабельность гликемии, наличие эпизодов гипогликемии)
Семейный анамнез	Наличие у родственников 1-й и 2-й степени родства аутоиммунных заболеваний. 1. эндокринных (АИТ, болезнь Грейвса, хроническая надпочечниковая недостаточность (далее – ХНН), СД 1 типа и др.); 2. неэндокринных (целиакия, пернициозная анемия, витилиго, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и др.)	Отягощённость анамнеза по заболеваниям	наследственного аутоиммунным
Анамнез перенесённых заболеваний:	1. аутоиммунные эндокринные заболевания (АИТ, болезнь Грейвса, ХНН и др.); 2. аутоиммунные неэндокринные заболевания (целиакия, витилиго, алопеция, СКВ, РА и др.)	Наличие заболеваний	аутоиммунных

Факторы стратификации риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов с СД 1 типа

Показатели	Диапазон значений	Баллы
Семейный анамнез по тиреоидной патологии	Не отягощен	0
	1	1
	2 и более	2
Пол	мужской	0
	женский	1
Возраст	допубертатный	0
	пубертатный	1
Стаж СД 1 типа	менее 5 лет	0
	более 5 лет	1
Особенности компенсации углеводного обмена	целевые показатели гликемии натощак и после еды	0
	высокая вариабельность гликемии	1
	склонность к кетоацидозу	1
	суточная доза инсулина более 1 Ед/кг в допубертатном периоде и более 1,5 Ед/кг у подростков	1
	уровень гликированного гемоглобина > 9%	1
Антитела к ТПО, ТГ	отрицательные	0
	положительные	2
Антитела к GAD	отрицательные	0
	положительные	1
Антитела к ZnT8	отрицательные	0
	положительные	1
Уровень (25(OH)D), нг/мл	>20	0
	10-20	1
	<10	2
Наличие целиакии и других аутоиммунных заболеваний	нет	0
	одно	1
	более одного	2

Факторы стратификации риска целиакии у пациентов с СД 1 типа

Показатели	Диапазон значений	Баллы
Семейный анамнез по целиакии (родственники 1 и 2 линии родства)	не отягощен	0
	отягощен	2
Семейный анамнез аутоиммунным эндокринным и неэндокринным заболеваниями(родственники 1 и 2 линии родства)	не отягощен	0
	отягощен	1
Возраст манифестации сахарного диабета	старше 15 лет	0
	4-15 лет	1
	младше 4 лет	2
Особенности компенсации углеводного обмена	целевые показатели гликемии натощак и после еды	0
	сниженная потребность в инсулине	1
	высокая вариабельность гликемии, повторные эпизоды гипогликемии	1
Наличие аутоиммунного заболевания щитовидной железы	нет	0
	есть	1
Наличие аутоиммунных неэндокринных заболеваний	нет	0
	есть	1
Уровень (25(OH)D), нг/мл	>20	0
	10-20	1
	<10	2
Наличие ассоциированных целиакией антител, с	нет	0
	к глиадину	1
	к ДПГ	2
	к тТГ	2
	к эндомиозию	2

Приложение 4
 Алгоритм обследования пациентов с СД 1 типа при выявлении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии

