

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

№ 2 (34) / 2020

Вроджений гіперінсулінізм

Цукровий діабету у дітей.
Консенсус керівних настанов
з клінічної практики ISPAD 2018 р.
Частина 1

Вісфатин і резистин

НовоРapid® 20 років

історія, якою
пишаємось



НовоРapid® – болусний
інсулін, що призначається
найчастіше в світі.¹ Довіра
мільйонів людей по всьому
світу протягом двох
десятиліть.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НОВОРАПІД® ФЛЕКСПЕН® (NOVORAPID® FLEXPEN®)

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2016 №897 Реєстраційне посвідчення № UA/4863/01/01 **Склад:** діюча речовина: інсулін аспарт; 1 мл розчину містить 100 ОД (100 ОД відповідає 600 нмоль) інсуліну аспарт (рДНК), що еквівалентно 3,5 мг; **допоміжні речовини:** гліцерин, фенол, метакрезол, цинку хлорид, натрію хлорид, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій швидкої дії. Код АТХ A10A B05. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого інгредієнта препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дози. Дозування препарату НовоРapid® ФлексПен® індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. НовоРapid® ФлексПен® зазвичай використовують у комбінації з препаратами інсуліну середньої тривалості дії або тривалої дії, які вводять як мінімум 1 раз на добу. Для досягнення оптимального контролю глікемії рекомендується моніторинг глюкози крові та корекція дози інсуліну. Індивідуальна потреба в інсуліні у дорослих та дітей звичайно становить від 0,5 до 1,0 ОД/кг/добу. При базально-болусному режимі лікування

50-70 % потреби в інсуліні задовольняється препаратом НовоРapid® ФлексПен®, а решта – інсулінами середньої тривалості дії чи тривалої дії. Корекція дози може бути необхідна у пацієнтів при підвищеному фізичному навантаженні, зміні дієти або протягом супутніх захворювань. Через швидкий початок дії НовоРapid® ФлексПен® слід вводити безпосередньо перед прийомом їжі або одразу після прийому їжі при необхідності. У зв'язку з коротшою тривалістю дії застосування препарату НовоРapid® ФлексПен® має менший ризик спричинення нічних епізодів гіпоглікемії. **Побічні реакції.** За частотою реакції розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); іноді ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту неможливо визначити за наявними даними). **Порушення з боку імунної системи.** Кропив'янка, висипання, еритема – іноді. Анафілактичні реакції – дуже рідко. **Порушення з боку харчування та обміну речовин.** Гіпоглікемія – дуже часто. **Порушення з боку нервової системи.** Периферичні нейропатії (болючі нейропатії) – рідко. **Порушення з боку органів зору.** Порушення рефракції – іноді. **Діабетична ретинопатія** – іноді. **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.** Ліподистрофія – іноді. **Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій.** Реакції в місці ін'єкції – іноді. Набряк – іноді. **Термін придатності.** 2,5 року. Після першого відкриття препарат можна застосовувати (у разі зберігання при температурі не вище 30°C) протягом 4 тижнів. **Умови зберігання.** Препарат, яким **не користуються**, зберігати у

холодильнику при температурі від 2 до 8°C (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати. Препарат, яким **користуються**, не слід зберігати у холодильнику. Зберігати при температурі не вище 30°C до 4 тижнів. Для захисту від дії світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком, коли шприц-ручку не використовують. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Посилання: 1. IMS Health database. Internal calculations based on Quintiles IMS database. Quintiles IMS MMIDAS Feb 2017.

* Ново Нордиск®

** НовоРapid® (інсулін аспарт)

*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com,
www.diabet.org.ua



Акку-Чек -
ПРОСТО¹
ТА
ТОЧНО²

ПРОСТИЙ¹

- результат без натискання кнопок
- великий дисплей
- капілярний метод забору крові



ТОЧНИЙ²

- **100% відповідність** стандартам ISO 15197:2013 та EN ISO 15197:2015²



БЕЗПЕЧНИЙ¹

- без кодування
- стабільний термін придатності тест-смужок
- мальтозозалежна хімія



**БЕЗСТРОКОВА
ГАРАНТІЯ**



**ГАРЯЧА ЛІНІЯ⁴
0 800 300 540**



**БЕЗКОШТОВНИЙ
СЕРВІС³**



**НАВЧАЛЬНЕ ВІДЕО
accu-chek.com.ua**

¹ Мається на увазі Простий у використанні та Безпечний у застосуванні за умови дотримання правил зазначених у Керівництві Користувача.

² Система Акку-Чек® Перформа відповідає всім вимогам стандартів ISO 15197:2013 та EN ISO 15197:2015.

³ Крім випадків, зазначених в Керівництві Користувача.

⁴ Обслуговується ТОВ «Діалог Діагностікс»

Перед використання ознайомтесь з Керівництвом Користувача і проконсультуйтеся з лікуючим лікарем.
Реклама медичного виробу.



Roche Diabetes Care GmbH «Рош Діабетес Кеа ГмбХ»,
Sandhofer Strasse 116 Зандгофер Штрассе 116
68305 Mannheim, Germany 68305, Мангайм, Німеччина
www.accu-chek.com.ua www.accu-chek.com.ua



Уповноважений представник в Україні:

ТОВ «Рош Україна»,
Україна, 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, 33
E-mail: ukraine.accu-chek@roche.com

Офіційний імпортер:

ТОВ «Діалог Діагностікс»,
Україна, 04205, м. Київ, проспект Оболонський 32.
Телефон гарячої лінії 0 800 300 540.
E-mail: info@dialogd.com

АККУ-ЧЕК®

ISSN 2304-005X (Print)

ISSN 2523-4277 (Online)

DOI: <http://doi.org/10.30978/UJPE>

ДУ «ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАМН УКРАЇНИ»
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ПП «ІНПОЛ АТМ»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№2 (34) / 2020

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук,
кандидата наук та ступеня доктора філософії. Категорія «Б»
Додаток 4 до наказу Міністерства освіти і науки України № 886 від 02.07.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, ICMJE,
Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, PИHЦ

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова» Національної
бібліотеки України імені В. І. Вернадського,
а також є учасником проекту «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

ПП «ІНПОЛ АТМ» Київ // 2020

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор Н. Б. Зелінська

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Багацька Н. В. (Харків)
Базарбекова Р. Б.
(Алмати, Казахстан)
Большова О. В. (Київ)
Глоба Є. В. (Київ)
Диннік В. О. (Харків)
Дональдсон М.
(Глазго, Велика Британія)
Єрін Ю. С. (Львів)

Косовцова Г. В. (Харків)
Мазур А. (Ряшів, Польща)
Маменко М. Є. (Київ)
Мінков М. (Відень, Австрія)
Петеркова В. А.
(Москва, Російська Федерація)
Погадаєва Н. А. (Київ)
Солнцева А. В.
(Мінськ, Республіка Білорусь)

Спринчук Н. А. (Київ)
Турчина С. І. (Харків)
(заступник головного редактора)
Фурдела В. Б. (Тернопіль)
Хижняк О. О. (Харків)
Чайченко Т. В. (Харків)
Чумак С. О. (Харків)
Щербак Ю. О. (Київ)

Журнал виходить за наукової підтримки Державної установи
«Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

**Свідцтво про державну
реєстрацію**
Серія СК № 20437-10237 ПР
від 28.11.2013 р.

Співзасновники

- ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»
- ВГО «Асоціація дитячих ендокринологів України»
- ПП «ІНПОЛ АТМ»

Рекомендовано Вченою радою
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН України»
Протокол № 6 від 30.07.2020 р.

Видавець ПП «ІНПОЛ АТМ»
Свідцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 5460
від 15.08.2017 р.

Друк

ТОВ «Видавничий
будинок «Аванпост-Прим».
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 1480
від 26.08.2003 р.

Надруковано
на безкислотному папері 

Підписано до друку 31.07.2020 р.
Формат — 60 × 84/8
Папір офсет. Друк офсет.
Ум. друк. арк. — 6,27
Замовлення № 2/20ДЕ
Наклад — 500 прим.

Адреса редакції

03179, м. Київ, вул. Академіка
Єфремова, 19-А, оф. 3
Телефони редакції
(044) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 68182

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком  позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком  друкуються на правах реклами. За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.
Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© ПП «ІНПОЛ АТМ», 2020

© Український журнал дитячої ендокринології, 2020

www.vitapol.com.ua

www.ujpe.com.ua

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- 4 Врожденный гиперинсулинизм: от молекулярной генетики к клинической практике
А. В. Солнцева, Н. В. Волкава
-
- 14 Висфатин и резистин: роль в норме и при патологии
В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, А. В. Солнцева, Е. А. Аксенова, Т. А. Пискун
-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 24 Ефективність інсулінотерапії у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні за даними Реєстру хворих
Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська
-
- 33 Результати спостереження за дітьми із цукровим діабетом 1 типу на різних етапах надання медичної допомоги
С. І. Турчина, Л. Д. Нікітіна, С. О. Чумак, О. В. Шушляпіна, Н. В. Шульга
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 39 Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Визначення, епідеміологія та класифікація діабету у дітей та підлітків
Частина 1
Переклад Н. Б. Зелінська
-

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 53 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»
- 54 Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

CONTENTS

REVIEWS

- 4 Congenital hyperinsulinism: from molecular genetics to clinical practice
A. V. Solntsava, N. V. Volkava
-
- 14 Visfatin and resistin: role in health and disease
V. A. Prylutska, A. V. Sukalo, A. V. Solntsava, E. A. Aksyonova, T. A. Piskun
-

ORIGINAL RESEARCHES

- 24 The effectiveness of insulin therapy in children with type 1 diabetes in Ukraine according to the register of patients
E. V. Globa, N. B. Zelinska
-
- 33 Results of observation of children with diabetes mellitus type I at different stages of medical care
S. I. Turchina, L. D. Nikitina, S. A. Chumak, O. V. Shushlyapina, N. V. Shulga
-

STANDARDS AND CONSENSUSES

- 39 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents
Part 1
Prepared by N. B. Zelinska
-

INFORMATION FOR AUTHORS

- 53 Instruction for authors: submitting articles to the journal «Ukrainian journal of pediatric endocrinology»
- 54 License policy of use for scientific article of the journal «Ukrainian journal of pediatric endocrinology»

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 4—13.

Врожденный гиперинсулинизм: от молекулярной генетики к клинической практике

**А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкава²**¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Стойкая гипогликемия в неонатальный период — это серьезное метаболическое нарушение, которое может вызвать судорожный синдром, кому, необратимое повреждение головного мозга и смерть. Ведущими причинами гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных являются эндогенный транзиторный и врожденный гиперинсулинизм. Транзиторные формы связаны с материнскими факторами, генетическими синдромами и перинатальным стрессом (родовой асфиксией, токсемией матери, внутриутробной задержкой роста, недоношенностью). К наиболее тяжелым вариантам персистирующей гипогликемии у младенцев относится врожденный гиперинсулинизм (ВГИ). Последние достижения в области генетики связывают развитие ВГИ с мутациями в генах, которые играют ключевую роль в регуляции секреции инсулина. Наиболее распространенными мутациями являются дефекты генов АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP} -каналов). Последние представляют связующее звено между внутриклеточным метаболизмом глюкозы, мембранным потенциалом островковых клеток поджелудочной железы и секрецией инсулина. Они служат мишенью действия препаратов для лечения гиперинсулинизма. Другие моногенные формы ВГИ включают мутации генов, участвующих во внутриклеточном метаболизме глюкозы и регуляции синтеза АТФ, факторов транскрипции. Гистологически выделяют диффузную и очаговую формы ВГИ. Приведен алгоритм диагностического поиска и лечения при ВГИ. Средством первой линии терапии всех типов гиперинсулинемической гипогликемии является диазоксид. Препарат эффективен при всех формах ВГИ с сохраненной функцией K_{ATP} -каналов. Октреотид (синтетический аналог соматостатина) относится к препаратам второй линии терапии ВГИ. Представлены новые лекарственные средства для лечения ВГИ — сиролимус и антагонисты глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, гипогликемия, АТФ-зависимые калиевые каналы, диазоксид, очаговая форма, диффузная форма.

Гиперинсулинемическая гипогликемия (ГГ) — это клинически, генетически и морфологически гетерогенная группа заболеваний, в основе развития которых лежит дисрегуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [18].

Для того чтобы понимать причины и принципы лечения гиперинсулинизма, следует рассмотреть регуляцию секреции инсулина.

Регуляция секреции инсулина

В норме инсулин секретируется соответственно метаболическим потребностям. Пороговый уровень глюкозы в плазме крови, при котором усиливается его выброс, составляет около 5 ммоль/л. При значениях гликемии 4,4–4,7 ммоль/л выработка инсулина подавляется. Если концентрация глюкозы продолжает снижаться (3,6–3,9 ммоль/л), то секретируются контринсулярные

Стаття надійшла до редакції 20 травня 2020 р.

Волкава Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. + (37529) 148-17-58. E-mail: Volkova_nv@tut.by

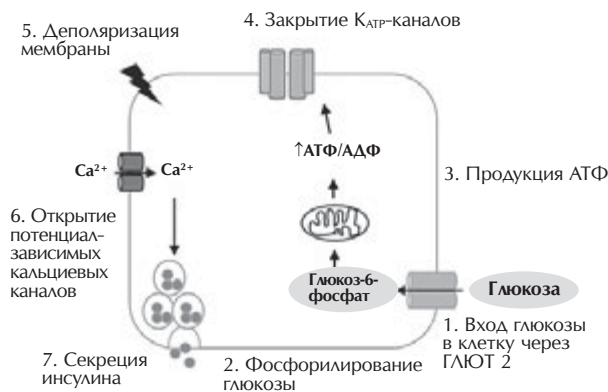


Рис. 1. Механизм секреции инсулина [7]

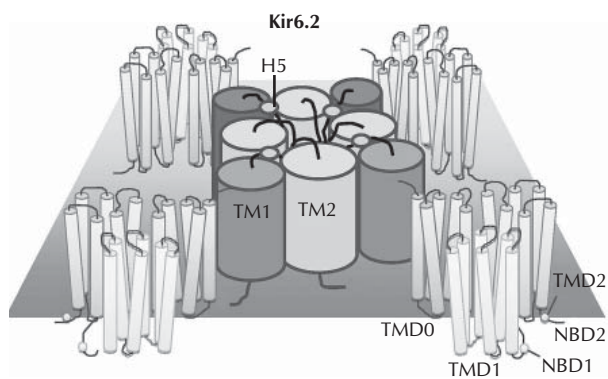


Рис. 2. Схема строения K_ATP-канала [21]

гормоны (глюкагон, гормон роста, кортизол, адреналин) [6].

Островковые клетки поджелудочной железы имеют особое кровоснабжение, что позволяет им адекватно реагировать на изменения гликемии. Они пронизаны большим количеством мелких кровеносных сосудов и получают в 10 раз больше крови, чем соседние экзокринные участки железы. Капилляры имеют множество пор (фенестр), которые способствуют быстрому доступу глюкозы и других нутриентов к β -клеткам и свободной диффузии инсулина в кровяное русло [11].

Выделяют несколько «сенсоров» уровня глюкозы β -клеток:

1) глюкозный транспортер-2 (GLUT-2) — переносчик глюкозы в β -клетки. GLUT-2 обладает низким сродством к субстрату, поэтому транспорт глюкозы в островковые клетки начинается только при повышении ее концентрации в крови [11];

2) глюкокиназа — фермент, катализирующий АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат — первую лимитирующую реакцию гликолиза в клетках. Особенности энзима являются отсутствие значимого ингибирования фермента конечным продуктом реакции (глюкозо-6-фосфатом) и относительно низкая аффинность к субстрату: константа Михаэлиса составляет 6 ммоль/л [23];

3) АТФ-зависимые калиевые каналы (K_ATP-каналы) — связующее звено между внутриклеточ-

ным метаболизмом глюкозы, мембранным потенциалом β -клеток и секрецией инсулина. В результате дальнейшего метаболизма глюкозы (гликолиза, окислительного декарбоксилирования пирувата, цикла Кребса, глицеролфосфатного челночного механизма, дыхательной цепи) в островковых клетках синтезируется АТФ. Повышение величины соотношения АТФ/АДФ приводит к закрытию K_ATP-каналов. Накопление ионов калия внутри клетки вызывает деполаризацию мембраны и открытие кальциевых каналов. Поступившие в клетку ионы кальция стимулируют секретацию инсулина [11] (рис. 1).

Поскольку K_ATP-каналы являются мишенью действия препаратов для лечения гиперинсулинизма, рассмотрим структуру и принципы их работы. Вид K_ATP-канала сверху напоминает крестообразный цветок с четырьмя субъединицами Kir6.2 в центре и четырьмя субъединицами SUR1 по периферии (рис. 2) [17].

Kir6.2. Субъединицы Kir6.2 состоят из двух трансмембранных доменов (TM): TM1 и TM2, связанных внеклеточно расположенным участком H5. Четыре домена TM2 образуют пору канала, а участки H5 выполняют роль калий-селективного фильтра. Каждая субъединица Kir6.2 имеет по одному сайту связывания с АТФ, поэтому канал может присоединять четыре такие молекулы. АТФ оказывает мощное ингибирующее действие на K_ATP-канал. Пока хотя бы одна из субъединиц Kir6.2 связана с молекулой АТФ, канал остается закрытым [21].

SUR1. Регуляторные субъединицы SUR1 являются членом семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette (ABC)). Каждая субъединица SUR1 имеет 17 трансмембранных участков, организованных в 3 трансмембранных доменах (TMD). Домены TMD1 (TM6-11) и TMD2 (TM12-17) являются общими для семейства ABC, а домен TMD0 (TM1-5) уникален для SUR и необходим для прикрепления субъединиц Kir6.2. TMD1 и TMD2 несут по одному нуклеотид-связывающему домену (NBD1 и NBD2). Каждый NBD содержит по половине каталитического участка для гидролиза АТФ [21].

Механизм открытия K_ATP-канала. При истощении запаса молекул АТФ в клетке они отделяются от Kir6.2 и прекращают ингибирующее действие на K_ATP-канал. Одновременно увеличивается содержание АДФ. При наличии ионов магния АДФ взаимодействует с NBD-доменами субъединицы SUR1 и вызывает их димеризацию. Это приводит к изменению конформации SUR1 и открытию K_ATP-канала. Без ионов магния АДФ может взаимодействовать с NBD1, но при этом не происходит димеризации доменов и нуклеотиды быстро диссоциируют. Препараты сульфонилмочевины связываются с SUR1 таким образом, что препятствуют взаимодействию с NBD [22].

Напротив, активационные агенты, известные как KCOs (K⁺ channel openers), стабилизируют димеризацию NBD и продлевают нахождение канала в открытом положении (рис. 3).

У новорожденных ГГ может быть обусловлена материнскими, перинатальными стрессовыми факторами, моногенными и синдромальными причинами [23].

Транзиторные формы гиперинсулинемической гипогликемии

Транзиторный гиперинсулинизм, вызванный материнскими факторами (чаще с сахарным диабетом), как правило, разрешается через 1–2 сут. Перинатальный стресс-индуцированный, или пролонгированный гиперинсулинизм, обычно связан с родовой асфиксией, токсемией матери, внутриутробной задержкой роста, недоношенностью. По данным литературы, длительность пролонгированного гиперинсулинизма составляет до 6 мес [23].

Синдромальные формы

Гиперинсулинемическая гипогликемия может быть составляющей многих наследственных синдромов. В большинстве случаев патогенез гиперинсулинизма остается неизвестным. К таким синдромам относятся синдром Беквита—Видемана, Сотоса, Симпсона—Голаби—Бехмеля, Перлмана, Шерешевского—Тернера, трисомия 13-й хромосомы, Кабуки, Костелло и др. [12].

Моногенные формы

Известен ряд генных мутаций, ассоциированных с нарушением секреции инсулина. Распространенность моногенных форм ВГИ составляет 1 случай на 50 тыс. населения в общей популяции и может достигать 1 случая на 2500 при близкородственных браках [15].

Самыми распространенными мутациями являются дефекты K_{АТР}-канала (50 % всех случаев ВГИ) [12]. Субъединицы Kir6.2 и SUR1 кодируются генами *KCNJ11* и *ABCC8* соответственно, расположенными на хромосоме 11p15.1. Описаны аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Рecessивные (инактивирующие) мутации приводят к нарушению синтеза, укладки, переноса субъединиц K_{АТР}-каналов с эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи к клеточной мембране и их взаимодействия с АДФ-Mg. При гомозиготном носительстве они являются причиной наиболее тяжелых форм ВГИ, как правило, резистентных к терапии диазоксидом. Доминантные мутации при гетерозиготном носительстве не изменяют синтез субъединиц K_{АТР}-каналов, но уменьшают их способность к открытию (рис. 4). Отличительной чертой большинства доминантных форм ВГИ является чувствительность к диазоксиду из-за сохранения остаточной активности K_{АТР}-каналов

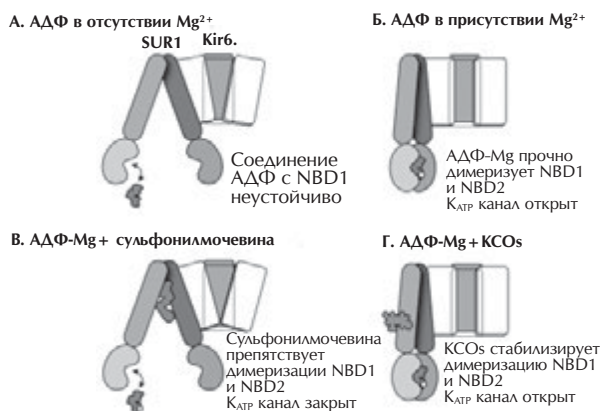


Рис. 3. Механизм открытия K_{АТР}-канала и действия на него препаратов сульфонилмочевины и KCOs [22]

[12]. Описаны также диазоксид-резистентные формы у носителей доминантных мутаций, при которых пропускная способность K_{АТР}-канала значительно нарушена [10].

Гистологически выделяют диффузную и очаговую формы ВГИ. При диффузной форме заболевания патологически активные β-клетки выявляют во всей поджелудочной железе [12]. На долю очаговой формы приходится 30–40 % случаев ВГИ. Она характеризуется узловой гиперплазией островковых клеток среди морфологически неизменной и нормально функционирующей ткани. Формирование очагов происходит при наследовании отцовской гетерозиготной мутации в генах *ABCC8* и *KCNJ11* и соматической потере материнской аллели в регионе 11p15.1. При этом изменяется экспрессия генов в регионе 11p15.5: снижается экспрессия генов *H19* и *P57KIP2* материнской аллели, являющихся супрессорами опухолевого роста, и увеличивается экспрессия гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста-2 (ИФР-2) с отцовской аллели. ИФР-2 является мощным фактором клеточной пролиферации [12]. Изменение соотношения экспрессии генов ведет к развитию локальной гиперплазии β-клеток. Очаговые формы в большинстве случаев характеризуются диазоксид-резистентным течением [2]. Проведение сканирования методом позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтор дигидроксифенилаланином (18F-DOPA-PET) позволяет с высокой диагностической точностью установить локализацию очага [19]. Рекомендуемый метод лечения этой формы ВГИ — хирургический (резекция очага) приводит к быстрой и постоянной нормализации уровня гликемии.

Выделяют атипичную форму ВГИ, когда морфологически отмечаемые изменения не соответствуют очаговой или диффузной формам [16].

Другие моногенные формы ВГИ включают мутации генов, участвующих во внутриклеточном метаболизме глюкозы и регуляции синтеза АДФ, факторов транскрипции (табл. 1). Из них наиболее часто встречаются дефекты гена *GLUD*,

Таблица 1
Моногенные причины врожденного гиперинсулинизма [12]

Ген	Белок	Функция	Чувствительность к диазоксиду	Очаговая/ диффузная форма	Тип наследования	Клинические особенности
I. Дефекты транспортных белков						
ABCC8 KCNJ11 (инактивирующая мутация)	SUR1 Kir6.2	Образуют K_{ATP} -канал	+/-	Диффузная	АД	Легкое течение гипогликемии
			Нет	Очаговая	Наследование АР мутации от отца + соматическая потеря материнской аллели на 11p15.1	Тяжелая гипогликемия
			Нет	Диффузная	АР и АД при гомозиготном носительстве	Тяжелая гипогликемия
SACNA1D (активирующая мутация)	Кальциевый канал	Поступающие в клетку ионы кальция стимулируют секрецию инсулина	Да	Диффузная	Спорадический (de novo)	Сочетается с выраженной мышечной гипотонией
SLC16A1 (активирующая мутация)	Монокарбоксилата транспортер-1	Переносит пируват и лактат внутрь клеток, где они включаются в цикл Кребса и участвуют в выработке АТФ	+/-	Диффузная	АД	Варибельная тяжесть течения гипогликемии после физической нагрузки
II. Аномалии обменных процессов						
GLUD1 (активирующая мутация)	Глутаматдегидрогеназа (GDH)	В β -клетках катализирует реакцию превращения глутамата в аммоний и α -кетоглутарат – субстрат цикла Кребса Лейцин обладает активирующим воздействием на GDH	Да	Диффузная	Спорадический – 80% АД	Гипераммониемия, постпрандиальная гипогликемия Гипогликемии развиваются преимущественно после еды, богатой белком
GCK (активирующая мутация)	Глюкокиназа	Катализирует АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы в β -клетках	+/-	Диффузная	АД	Высокая вариабельность тяжести течения и возраста дебюта заболевания

Продолжение Таблицы 1

HADH (инактивирующая мутация)	3-гидрокси-ацил-CoA дегидрогеназа жирных кислот	Катализирует реакцию β-окисления короткоцепочечных жирных кислот. Ингибирует GDN	Да	Диффузная	AP	Лейцин-чувствительная гипогликемия Изменения ацил-карнитинового профиля (высокое содержание 3-гидрокси-глютарата в моче и гидрокси-бутирилкарнитина в крови)
UCP2 (инактивирующая мутация)	Несвязанный протеин 2 типа	Разобщает окислительное фосфорилирование и синтез ATP в митохондриях, снижает синтез ATP	Да	Диффузная	AD	Легкое течение, возможность спонтанной ремиссии
HK1 (активирующая мутация)	Гексокиназа-1	Катализирует фосфорилирование глюкозы – первый этап гликолиза. Имеет высокую аффинность к глюкозе. При низком уровне гликемии является основным катализатором фосфорилирования глюкозы	Да	Диффузная	AD	Легкое течение, гипогликемии после длительного голодания
PCM1 (инактивирующая мутация)	Фосфоглюкомутаза-1	Катализирует реакцию взаимопревращения глюкозо-6-фосфата и глюкозо-1-фосфата. Участвует в синтезе гликогена и гликогенолизе	Да	Диффузная	AP	Гиперкетонемическая гипогликемия натошак и гипокетонемическая гипогликемия после еды
PFM2 (инактивирующая мутация)	Фосфоманномутаза-2	Катализирует реакцию превращения маннозо-6-фосфата в маннозо-1-фосфат – один из первых этапов N-гликозилирования протеинов	Да	Диффузная	AP	Сочетается с поликистозом почек и печени
III. Дефекты факторов транскрипции						
HNF4A (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-4	Вместе с другими ядерными факторами гепатоцитов регулирует разные этапы развития и функционирования печени и поджелудочной железы	Да	Диффузная	AD	Варибельная, в последующем часто развивается сахарный диабет MODY1
HNF1 (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-1		Да	Диффузная	AD	Варибельная, в последующем часто развивается сахарный диабет MODY3
FOXA2 (инактивирующая мутация)	Ядерный фактор гепатоцитов-3β	Важен для дифференцировки α-клеток поджелудочной железы. Регулирует экспрессию генов KCNJ11 и ABCC8, участвует в активации гена HADH	Да	Диффузная	AP	Сочетание с гипопитуитаризмом, стигмами дисэмбриогенеза

Примечание: AD – аутосомно-доминантный; AP – аутосомно-рецессивный; MODY (сахарный диабет взрослого типа у молодых (maturity-onset type diabetes of young people)).

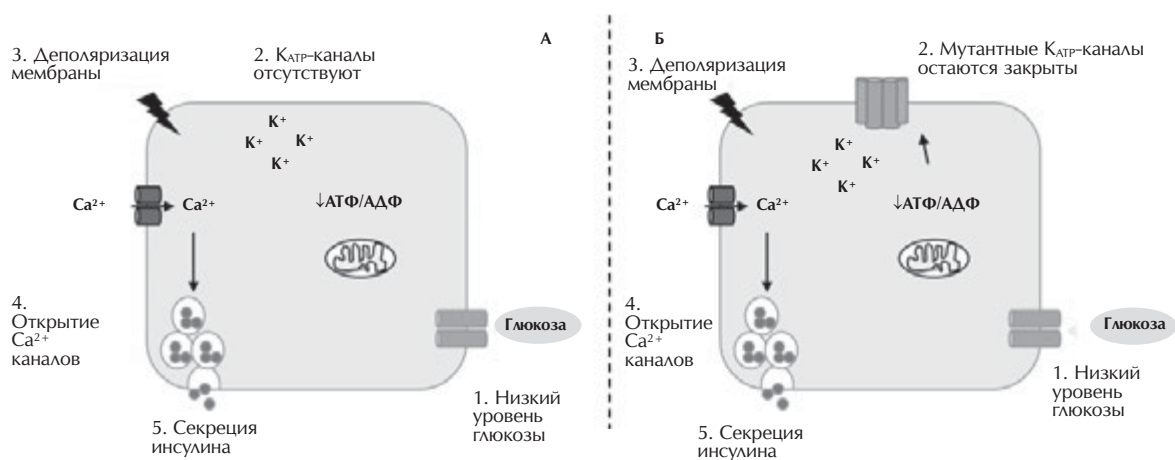


Рис. 4. Схема развития гиперинсулинемической гипогликемии: слева — при полном отсутствии K_{ATP} -каналов; справа — при сниженной способности K_{ATP} -каналов к открытию [7]

реже — мутации гена *GCK*. На остальные формы приходится 2–3 % случаев ВГИ [6].

Диагностический поиск

Типичными симптомами, позволяющими заподозрить гипогликемию у новорожденного ребенка, являются сонливость, вялость, плохой аппетит, нежелание сосать грудь, фасцикуляция (непроизвольное внезапное сокращение мышечных волокон), цианоз, апноэ, пониженная температура, гипотония, судороги, потеря сознания [9].

К дифференциально-диагностическим признакам стойкой гипогликемии относятся: низкий уровень глюкозы во время появления симптомов; исчезновение симптомов при нормализации гликемии; возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы (триада Уиппла). Диагностические критерии гиперинсулинизма представлены в табл. 2. Алгоритм диагностического поиска и лечения ВГИ приведен на рис. 5.

Лечение

Лечение острой гипогликемии. При острой гипогликемии стартовым шагом является внутривенное введение 10 % раствора глюкозы. Начальная доза составляет 2–3 мл/кг болюсно с последующим переходом на титрование со скоростью 2,5–4 мл/кг массы тела в час для доношенных новорожденных и 4–5 мл/кг массы тела в час — для недоношенных. При необходимости скорость подачи раствора глюкозы увеличивают на 0,6 мл/кг массы тела в час до достижения ее концентрации в плазме 3,9 ммоль/л. Если скорость подачи превышает 10 мл/кг массы тела в час, то следует наладить центральный венозный доступ и перейти на раствор глюкозы более высокой концентрации (20–25 %) [6].

После стабилизации гликемии рекомендуется энтеральное питание с сохранением внутривенной инфузии глюкозы для поддержания эугликемии [6].

Таблица 2

Лабораторные изменения при гиперинсулинемической гипогликемии [9]

Диагностические критерии	Гормоны/метаболиты крови	Показатель
Главные диагностические критерии	Глюкоза	< 2,8 ммоль/л
	Инсулин	Определяется/повышен
	С-пептид	Определяется/повышен
Дополнительные диагностические критерии	β -Гидроксibuтират	Супрессирован/низкий
	Свободные жирные кислоты	Супрессирован/низкий
	Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1	Супрессирован/низкий
	Кортизол, гормон роста	Нормальный
	Ответ на тест с глюкагоном	Положительный (повышение гликемии на 1,5 ммоль/л и более)
Обследования для выявления отдельных видов врожденного гиперинсулинизма	Гидрокси-бутирилкарнитин в крови	Повышен при мутации в гене <i>HADH</i>
	Аммоний в крови	Повышен после еды, богатой белком, при мутации в гене <i>GLUD1</i>

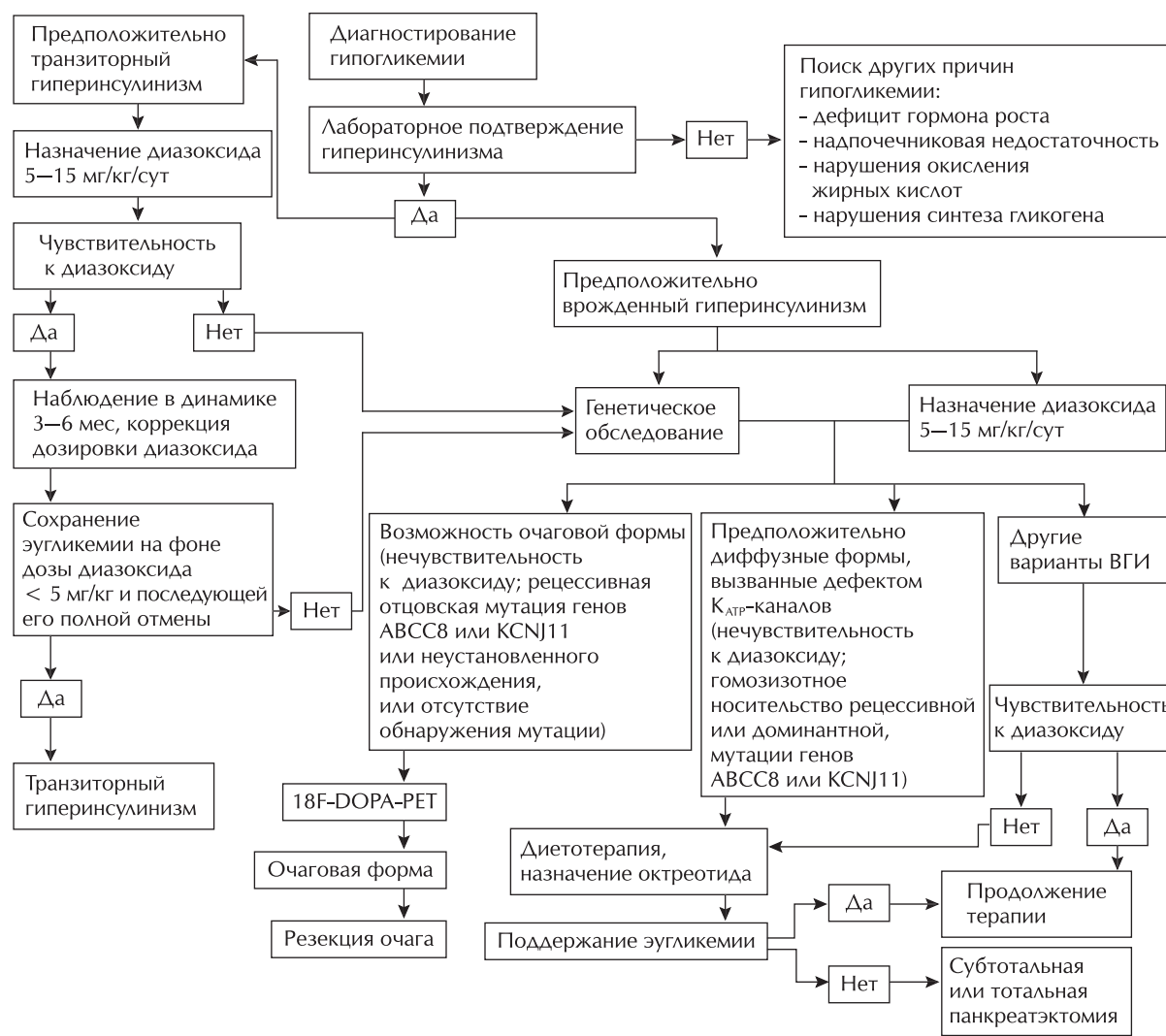


Рис. 5. Алгоритм диагностического поиска и лечения врожденного гиперинсулинизма [1]

Основные препараты

Диазоксид. Препарат является средством первой линии лечения этой группы заболеваний. Диазоксид подавляет выработку инсулина путем открытия K_{ATP} -каналов β -клеток. Препарат эффективен при всех врожденных формах гиперинсулинизма с сохраненной функцией K_{ATP} -каналов [9].

Начальная доза диазоксид составляет 5 мг/кг массы тела в сутки, ее разделяют на 2 или 3 приема. Стандартные суточные дозы препарата — 5–15 мг/кг массы тела у детей раннего возраста и 3–8 мг/кг массы тела у старших детей и взрослых; максимальная доза — 15–20 мг/кг массы тела в сутки. Критериями чувствительности к диазоксиду являются адекватная возрасту толерантность к голоданию, сохранение нормогликемии и возможность подбора режима питания [6].

К наиболее тяжелым побочным эффектам диазоксид относятся задержка жидкости, сердечная недостаточность, электролитный дисбаланс и легочная гипертензия. В период новорожденности

рекомендовано назначение тиазидного диуретика одновременно с диазоксидом. Возможно развитие нейтропении и тромбоцитопении. Длительное лечение диазоксидом в дозах, превышающих 5 мг/кг массы тела в сутки, часто ассоциировано с развитием гипертрихоза [6].

Октреотид. Октреотид представляет собой синтетический аналог соматостатина и относится к препаратам второй линии при лечении ВГИ. Препарат ингибирует секрецию инсулина путем связывания с рецепторами соматостатина-2 и 5 (SSTR2 и SSTR5). Активация SSTR5 приводит к открытию K_{ATP} -каналов и подавлению мобилизации кальция. Октреотид снижает активность промотора гена инсулина, ингибирует действие аденилатциклазы и уменьшает продукцию цАМФ. Все эти механизмы в итоге тормозят синтез и экзоцитоз инсулина [6].

Начальная суточная доза октреотида составляет 5 мкг/кг массы тела. Препарат вводят подкожно каждые 6–8 ч или подают непрерывно с помощью инсулиновой помпы. Первоначальным ответом

может быть гипергликемия, которая носит транзиторный характер. Эффективность действия октреотида следует оценить через 48 ч после начала терапии. Для октреотида характерна тахифилаксия (снижение эффективности) после нескольких инъекций препарата. Допустимо увеличение дозы до 40 мкг/кг массы тела в сутки [26].

Большинство побочных эффектов октреотида связано с ингибирующим действием на многие эндокринные и экзокринные железы. Часто отмечают гастроинтестинальные симптомы (диарею, тошноту, рвоту, дискомфорт в животе, гипокинезию желчного пузыря, холецистит), может наблюдаться задержка роста, гипотиреоз [14].

Пролонгированные формы соматостатина. Октреотид пролонгированного действия (октреотид-ЛАР) и ланреотид вводят каждые 28 дней [3]. Пролонгированные формы соматостатина рекомендованы для пациентов, у которых получен хороший эффект на фоне применения октреотида и не отмечено нежелательных эффектов [27].

Препараты, требующие дальнейшего изучения

Сиролимус. Сиролимус является ингибитором mTOR (мишени парамицина млекопитающих) и относится к иммуносупрессирующим препаратам. mTOR — это серин/треониновая киназа, которая инициирует каскады реакций, регулирующих рост, пролиферацию, метаболизм и выживание клеток. Известно более 300 точек взаимодействия mTOR-зависимых белков и 8 генов, задействованных в выработке инсулина (GLUD1, SLC16A1, HADH, KCNJ11, ABCC8, HNF1A, GCK, HNF4A) [3]. Ингибирование mTOR приводит к редукции массы β -клеток за счет апоптоза островковых клеток и подавления пролиферации их предшественников — протоочных клеток. Кроме того, сиролимус снижает выработку инсулина за счет уменьшения внутриклеточного пула кальция [13].

Основными негативными действиями сиролимуса являются иммуносупрессия, риск стоматитов, сепсиса, лимфомы [20].

Антагонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 секретируется клетками кишеч-

ника и стимулирует выработку инсулина после еды. Предполагают, что применение антагонистов ГПП-1 может быть успешным у пациентов с постпрандиальными гипогликемиями [6] и ВГИ, вызванным дефектами K_{ATP} -каналов [5].

Немедикаментозная терапия

Важную роль в терапии ВГИ играет диета, включающая дробное кормление с достаточным количеством сложных углеводов. У детей старше 12 мес дополнительно применяют кукурузный крахмал. Разовая доза составляет 1–2 г/кг массы тела однократно перед сном или при необходимости каждые 4–6 ч [6].

Результаты работы М. Скае и соавт. (2014) свидетельствуют о преимуществе добавления к традиционному лечению ВГИ ω -3-жирных кислот: уменьшение вариабельности гликемии, значимое снижение частоты гипогликемии ниже 3,9 ммоль/л и гипергликемии выше 10 ммоль/л. Предполагаемым механизмом такого эффекта ω -3-жирных кислот является стабилизация электрической активности мембран β -клеток, снижение поступления ионов кальция в клетки и секреции инсулина [24].

Выводы

Врожденный гиперинсулинизм является одним из наиболее тяжелых эндокринных ургентных заболеваний в детском возрасте. Особую сложность для лечения представляют диалоксид-резистентные формы. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании генетических и молекулярных основ врожденного гиперинсулинизма. Это способствовало появлению новых фармакологических средств. Повышение возможностей молекулярно-генетической диагностики, сканирования 18F-DOPA-PET, разработка и внедрение в практику других доступных визуализирующих методов диагностики, появление новых эффективных лекарственных препаратов позволит подобрать оптимальное лечение детей с врожденным гиперинсулинизмом и повысить качество их жизни.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Солнцева; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста — Н. В. Волкава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackermann A.M., Palladino A.A. Managing congenital hyperinsulinism: improving outcomes with a multidisciplinary approach // Res. Rep. Endocr. Disord. — 2015. — Vol. 5. — P. 103–117. doi: 10.2147/RRED.S56608.
2. Arya V.B., Guemes M., Nessa A. et al. Clinical and histological heterogeneity of congenital hyperinsulinism due to paternally inherited heterozygous ABCC8/KCNJ11 mutations // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 171. — P. 685–695. doi: 10.1530/EJE-14-0353.
3. Astruc B., Marbach P., Bouterfa H. et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 45. — P. 836–844. doi: 10.1177/0091270005277936.
4. Brown R.E., Senniappan S., Hussain K. et al. Morphoproteomics and biomedical analytics coincide with clinical outcomes in supporting a constant but variable role for the mTOR pathway in the biology of congenital hyperinsulinism of infancy // Orphanet. J.

- Rare Dis. — 2017. — Vol. 12. — P. 181-188. doi: 10.1186/s13023-017-0735-9.
5. Calabria A.C., Li C., Gallagher P.R et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61. — P. 2585–2591. doi: 10.2337/db12-0166.
6. De Cosio A. P., Thornton P. Current and emerging agents for the treatment of hypoglycemia in patients with congenital hyperinsulinism // *Paediatr. Drugs*. — 2019. — Vol. 3. — P. 123-136. doi: 10.1007/s40272-019-0033-w.
7. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes // *Hum. Mutat.* — 2020. — Vol. 41. — P. 884-905. doi: 10.1002/humu.23995.
8. Demirbilek H., Shah P., Arya V.B. et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99. — P. 3660–3667. doi: 10.1210/jc.2014-1866.
9. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 9 (Suppl 2). — P. 69-87. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S007.
10. Flanagan S.E., Kapoor R.R., Banerjee I et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia // *Clin. Genet.* — 2011. — Vol. 79. — P. 582–87. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x.
11. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes // *Curr. Diabetes. Rev.* — 2013. — Vol. 9. — P. 25-53. doi: 10.2174/157339913804143225.
12. Galcheva S., Demirbilek H., Al-Khawaga S. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2019. — Vol. 10. — P. 111-120. doi: 10.3389/fendo.2019.00111.
13. Güemes M., Dastamani A., Ashworth M. et al. Sirolimus: efficacy and complications in children with hyperinsulinemic hypoglycemia: a 5-year follow-up study // *J. Endocr. Soc.* — 2019. — Vol. 3. — P. 699-713. doi: 10.1210/je.2018-00417.
14. Herrera A., Vajravelu M.E., Givler S. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 103. — P. 4365-4372. doi: 10.1210/jc.2018-01613.
15. Hoe F.M., Thornton P.S., Wanner L.A. et al. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism // *J. Pediatr.* — 2006. — Vol. 148. — P. 207–212. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.002
16. Hussain K., Flanagan S.E., Smith V.V. et al. An ABCC8 gene mutation and mosaic uniparental isodisomy resulting in atypical diffuse congenital hyperinsulinism // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 259-263. doi: 10.2337/db07-0998.
17. Li N., Wu J.X., Ding D. Structure of a pancreatic ATP-sensitive potassium channel // *Cell*. — 2017. — Vol. 168. — P. 101-110. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.028.
18. Mohamed Z., Arya V.B., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 4. — P. 169-181. doi: 10.4274/jcrpe.821/.
19. Otonkoski T., Nääntö-Salonen K., Seppänen M. et al. Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with [18F]-DOPA positron emission tomography // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 13–18. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1128.
20. Pallet N., Legendre C. Adverse events associated with mTOR inhibitors // *Expert. Opin. Drug. Saf.* — 2013. — Vol. 12. — P. 177–186. doi: 10.1517/14740338.2013.752814.
21. Puljung M., Vedovato N., Usher S. et al. Activation mechanism of ATP-sensitive K⁺ channels explored with real-time nucleotide binding // *Elife*. — 2019. — Vol. 8. — P. 103-111. doi: 10.7554/elife.41103.
22. Quan Y., Barszczyk A., Feng Z.P. Current understanding of K ATP channels in neonatal diseases: focus on insulin secretion disorders // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2011. — Vol. 32. — P. 765-780. doi: 10.1038/aps.2011.57.
23. Raisingani M., Brar P.C. Characterization of the duration of treatment with diazoxide in infants with prolonged hyperinsulinism (PHI) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2019. — Vol. 32. — P. 1241-1245. doi: 10.1515/jpem-2019-0066.
24. Skae M., Avatapalle H.B., Banerjee I. et al. Reduced glycemic variability in diazoxide-responsive children with congenital hyperinsulinism using supplemental omega-3-polyunsaturated fatty acids; A Pilot Trial with MaxEPA(R.) // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2014. — Vol. 5. — P. 31-35. doi: 10.3389/fendo.2014.00031.
25. Suckale J., Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling—focus on the beta-cell // *Front. Biosci.* — 2008. — Vol. 13. — P. 7156-7171. doi: 10.2741/3218.
26. Sweet C.B., Grayson S., Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 18. — P. 199-208. doi: 10.5863/1551-6776-18.3.199.
27. Van Der Steen I., Van Albada M.E., Mohnike K. et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism // *Horm. Res. Paediatr.* — 2018. — Vol. 89. — P. 82–89. doi: 10.1159/000485184.

Вроджений гіперінсулінізм: від молекулярної генетики до клінічної практики

А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкава²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Стійка гіпоглікемія в неонатальний період — це серйозне метаболічне порушення, яке може спричинити судомний синдром, кому, незворотне пошкодження головного мозку і смерть. Провідними причинами гіперінсулінічної гіпоглікемії у новонароджених є ендогенний транзиторний та вроджений гіперінсулінізм. Транзиторні форми пов'язані з материнськими чинниками, генетичними синдромами і перинатальним стресом (пологовою асфіксією, токсемією матері, внутрішньоутробною затримкою росту, недоношеністю). До найтяжчих варіантів гіпоглікемії, яка персистує, у немовлят належить вроджений гіперінсулінізм (ВГІ). Останні досягнення в галузі генетики пов'язують розвиток ВГІ з мутаціями в генах, які відіграють ключову роль у регуляції секреції інсуліну. Найпоширенішими мутаціями є дефекти генів АТФ-залежних калієвих каналів (K_{ATP} -каналів). Останні являють собою сполучну ланку між внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози, мембранним потенціалом острівцевих клітин підшлункової залози та секрецією інсуліну. Вони слугують мішенню дії препаратів для лікування гіперінсулінізму. До інших моногенних форм ВГІ належать мутації генів, які беруть участь у внутрішньоклітинному метаболізмі глюкози і регуляції синтезу АТФ, факторів транскрипції. Гістологічно виділяють дифузну та вогнищеву форми ВГІ. Наведено алгоритм діагностичного пошуку і лікування при ВГІ. Засобом першої лінії терапії всіх типів гіперінсулінічної гіпоглікемії є діазоксид. Препарат ефективний при всіх формах ВГІ зі збереженою функцією K_{ATP} -каналів. Октреотид (синтетичний аналог соматостатину) належить до препаратів другої лінії терапії ВГІ. Представлено нові лікарські засоби для лікування ВГІ — сиролімум і антагоністи глюкагоноподібного пептиду-1.

Ключові слова: вроджений гіперінсулінізм, гіпоглікемія, АТФ-залежні калієві канали, діазоксид, вогнищева форма, дифузна форма.

Congenital hyperinsulinism: from molecular genetics to clinical practice

A.V. Solntsava¹, N.V. Volkava²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Persistent hypoglycemia in the neonatal period is a serious metabolic disorder that can cause seizures, coma, permanent brain damage and death. The main cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in newborns is endogenous transient and congenital hyperinsulinism. Transitory forms can be associated with maternal factors, genetic syndromes and perinatal stress (asphyxia, maternal toxemia, intrauterine growth retardation, prematurity). The most severe forms of persistent hypoglycemia in infants include congenital hyperinsulinism (CHI). Recent progress in genetics has led to understanding of relations between CHI and the mutations in genes that play key roles in insulin secretion regulating. The most common mutations are defects in ATP-dependent potassium channels (K_{ATP} channels) genes. K_{ATP} channels are the link between intracellular glucose metabolism, membrane potential of islet cells and insulin secretion. They are the target for the drugs for hyperinsulinism treatment. Other monogenic forms of CHI include mutations of genes involved in intracellular glucose metabolism, ATP synthesis regulation and transcription factors. There are two main histological forms of CHI: diffuse and focal. The article presents diagnostic and treatment algorithm for CHI. The firstline drug for the treatment of all types of CHI is diazoxide. It is effective in all forms of CHI with intact K_{ATP} channels. Octreotide (a synthetic analog of somatostatin) is a secondline drug for therapy of CHI. The article presents new drugs for the treatment of CHI: sirolimus and glucagonlike peptide1 antagonists.

Key words: congenital hyperinsulinism, hypoglycemia, ATPdependent potassium channels, diazoxide, focal form, diffuse form.

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 14—23.

Висфатин и резистин: роль в норме и при патологии



В. А. Прилуцкая¹, А. В. Сукало¹, А. В. Солнцева¹,
Е. А. Аксенова², Т. А. Пискун¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим многочисленные нейроэндокринные и периферические пептиды, известные как адипокины. Проведен анализ основных научных работ, опубликованных с 2002 г. Несмотря на то, что роль адипокинов остается спорной, убедительно доказано их участие в обмене веществ, воспалении и функционировании эндокринной системы. Висфатин является эндокринным, аутокринным и паракринным пептидом со многими функциями (усиление клеточной пролиферации, биосинтез никотинамида, гипогликемический эффект и др.). Резистин — пептидный гормон, первоначально обнаруженный у мышей как фактор, индуцирующий резистентность к инсулину. Приведены систематизированные данные о публикациях, посвященных изучению роли полиморфизма гена висфатина. Освещены молекулярные и эндокринные механизмы висфатина и резистина, их вклад в развитие сахарного диабета, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. На основании анализа данных литературы оценено значение упомянутых адипокинов в качестве факторов формирования перинатальных осложнений при нарушениях углеводного обмена у беременных. Установлено, что гипергликемия, ожирение и избыточная прибавка массы тела во время гестации приводят к нарушению синтеза и функции анализируемых цитокинов в жировой ткани и лежат в основе развития макросомии плода. Показано, что висфатин и резистин можно рассматривать как биологические маркеры патологических процессов, дальнейшее изучение которых позволит разработать новые профилактические стратегии и оптимизировать лечебный процесс.

Ключевые слова: висфатин, резистин, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, беременность, новорожденные.

Жировая ткань секретирует многочисленные биологически активные вещества (адипокины) с разнообразными функциями, такими как регуляция потребления пищи и чувствительность к инсулину, участие в репродукции, иммунологических и воспалительных реакциях и сосудистом гомеостазе [1, 47, 49]. В последние годы растет интерес к изучению потенциальной роли адипокинов как биомаркеров слабого воспаления и метаболических осложнений. Адипокины — фармакологически активные низкомолекулярные белки, которые проявляют плейотропность и функционируют через несколько метаболических путей [1, 47]. На сегодняшний день описано более

20 нейроэндокринных и периферических пептидов (как орексигенных, так и анорексигенных): адипонектин, висфатин, лептин, резистин, ретинолсвязывающий белок-4 (retinol-binding protein-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6), иризин, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1)), ядерный фактор-каппа В (nuclear factor-kappa B (NF-κB)) [44, 47]. Доказано, что лептин, адипонектин, резистин и грелин оказывают влияние на метаболизм глюкозы, процессы формирования ожирения (ОЖ), сахарного диабета

Статья надійшла до редакції 9 липня 2020 р.

Прилуцкая Вероніка Анатоліївна, к. мед. н, доцент, доцент 1-ої кафедри дитячих хвороб
220116, Республіка Білорусь, м. Мінськ, пр. Дзержинського, 83
E-mail: 2489861@rambler.ru. Тел. +375 17 369 57 61

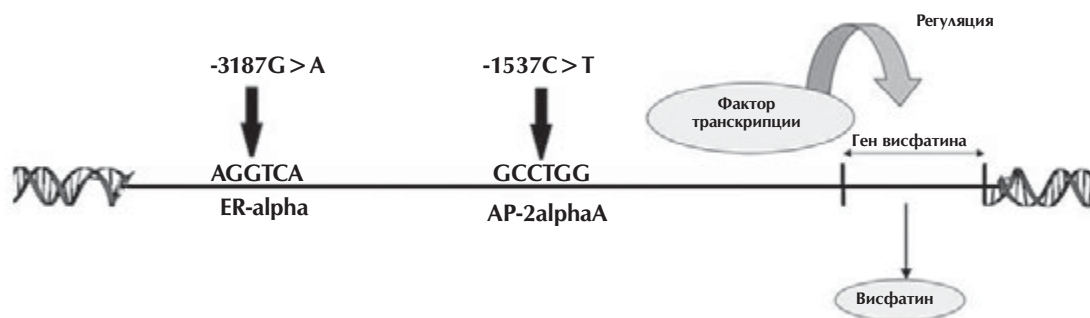


Рис. 1. Промоторная область гена висфатина [37]

(СД), воспаления и метаболического синдрома (МС) [1, 47, 49].

Резистин впервые был выделен в 2001 году у мышей с ожирением исследователями Пенсильванского университета во главе с С.М. Steppan [2]. Резистин относится к семейству секреторных белков, называемых «резистиноподобными молекулами» RELM (resistin-like molecules) или «обнаруженными в воспалительной зоне» FIZZ (found in inflammatory zone). Данные белки (RELM, α /FIZZ 1 и RELM β /FIZZ) имеют высококонсервативную, богатую цистеином область и высокоизменчивый N-терминальный домен [7]. У здоровых людей без ОЖ и инсулинорезистентности (ИР) уровень резистина в плазме составляет 7,3–21,3 нг/мл (около 3–10% по отношению к циркулирующему инсулину) [2]. Резистин продуцируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами. У мышей он экспрессируется в висцеральной жировой ткани (ВЖТ). У человека резистин экспрессируется в жировой ткани в меньшей степени. Этот адипокин обнаруживается также в плаценте, скелетных мышцах, тонкой кишке, селезенке, желудке, тимусе, щитовидной железе и матке [2, 56]. Показано, что уровень циркулирующего резистина повышен у лиц с избыточной массой тела. Резистин играет важную роль в патогенезе СД и его осложнений [2]. Продукция резистина стимулируется воспалительным процессом, ИЛ-6, гипергликемией, соматотропным и половыми гормонами [2, 56].

Висфатин — адипокин, связанный с метаболизмом глюкозы и липидов. В 2005 г. А. Fukuhara и соавт. впервые описали висфатин у мышей и выявили инсулиномиметические свойства [7]. Висфатин оказался идентичен ранее описанному цитокину PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), идентифицированному как фактор роста предшественников В-лимфоцитов [1, 7, 47, 49]. Предполагают, что висфатин в основном производится ВЖТ, в меньшей степени — подкожно-жировой клетчаткой, а также содержится в периваскулярной и эпикардальной жировой ткани, где он может оказывать паракринный сердечно-сосудистый эффект [5, 7, 16, 42, 47, 49]. Висфатин синтезируется и высвобождается не только адипо-

цитами, но и активированными макрофагами, особенно при ОЖ [16]. Этот адипокин также называют NAMPT (nicotinamide phosphoribosyl transferase) из-за значительной схожести и функциональной гомологии с никотинамид-фосфорибозилтрансферазой — ферментом, участвующим с помощью никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в биосинтезе никотинамида [5, 7, 16, 42]. У млекопитающих описаны две изоформы висфатина — внутриклеточный и внеклеточный, секретируемый разными типами клеток. Экспрессия висфатина увеличивается у лиц с абдоминальным ОЖ и СД 2 типа [42]. В последнее время экспрессия висфатина зарегистрирована в миоцитах, гепатоцитах и скелетных мышцах [42]. Описаны эндокринный, паракринный и аутокринный эффекты висфатина. Последние, вероятно, играют важную роль в регуляции чувствительности к инсулину в печени. Установлены три функции висфатина: инсулиномиметический гормон, цитокин и фермент биосинтеза НАД [7].

Ген висфатина находится на длинном плече хромосомы 7 между 7q22.1 и 7q31,336 участками хромосомы и состоит из 11 экзонов и 10 интронов, охватывающих 34,7 тыс. пар оснований [37]. Этот ген кодирует белок, состоящий из 491 аминокислоты. Висфатин синтезируется в костном мозге, печени, легких, скелетных мышцах, лимфоцитах, мозге, сердце, поджелудочной железе и клетках периферической крови [44]. Промоторная последовательность гена висфатина содержит несколько сайтов связывания для транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор-1 (nuclear factor-1 (NF-1)), белок-активатор (activator protein (AP-1 и AP-2)), специфичный белок-1 (specificity protein-1 (SP-1)) и глюкокортикоидный рецептор (glucocorticoid receptor (GR)) [37]. Исследования выявили несколько однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism (SNP)) гена висфатина, ассоциированных с воспалением, обменом глюкозы и липидов (рис. 1).

Показаны сайты связывания факторов транскрипции ER- α и AP-2 α A, в которых находятся 3187 и 1537 однонуклеотидные замены в промоторной области гена висфатина.

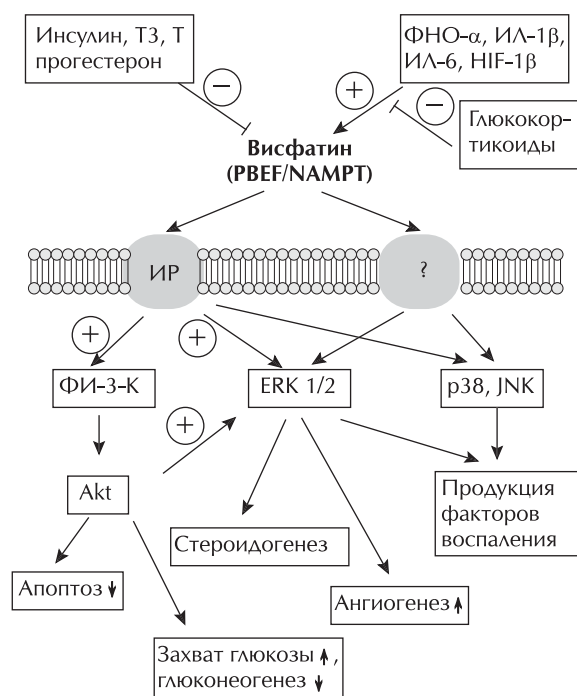


Рис. 2. Регулятори синтеза висфатина и его внутриклеточные сигнальные пути [5]:
ИЛ-1β и ИЛ-6 — интерлейкины-1β и 6; ИР — инсулиновый рецептор; Т — тестостерон; Т3 — трийодтиронин; ФИ-3-К — гетеродимерная р85/р110 фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; Akt — серин/треониновая протеинкиназа Akt, активируемая 3-фосфоинозидами; ERK1/2, р38 и JNK — митогенактивируемые протеинкиназы; HIF-1α — индуцируемый гипоксией фактор-1α; NAMPT — никотинамидфосфорибозил-трансфераза; PBEF — колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток

Потенциальная роль висфатина в формировании метаболических нарушений, в том числе ОЖ и связанных с ним заболеваний, активно обсуждается в последнее время [1, 26, 47, 49], однако многие аспекты его влияния на развитие ОЖ и МС остаются спорными [37].

Уровень висфатина выше у детей с избыточной массой тела, что указывает на его важное значение в механизмах ОЖ уже в этот возрастной период. В ряде исследований показано увеличение содержания циркулирующего висфатина у взрослых и детей с ОЖ и МС, что большинство авторов расценивают как компенсаторную реакцию, направленную на снижение повышенного уровня глюкозы в крови при осложненных формах ОЖ [26, 27, 37, 46, 54].

Уровень циркулирующего висфатина тесно связан с количеством ВЖТ. Так, у женщин с висцеральным ОЖ отмечена нормализация содержания висфатина после потери 20 % избыточной массы тела. Зарегистрировано снижение концентрации висфатина у пациентов с морбидным ОЖ после желудочного бандажа [32]. D. Friebe и соавт.

в экспериментальном исследовании выявили более высокую экспрессию висфатина в адипоцитах по сравнению с преадипоцитами, следовательно, висфатин является дифференцированной адипоцитспецифической молекулой, продукция которой влияет на уровень липидов в сыворотке крови [22]. В нескольких исследованиях не установлены различия в экспрессии мРНК висфатина в висцеральной и подкожной жировой ткани у человека [22, 32]. Результаты, полученные другими авторами, наоборот, свидетельствуют о более низком уровне висфатина в плазме крови у пациентов с ОЖ [7, 32].

При изучении механизмов регуляции экспрессии гена, кодирующего висфатин, установлена их взаимосвязь с активностью факторов, регулирующих энергетический обмен, воспаление, выживаемость клеток, что может свидетельствовать в пользу вовлечения висфатина в контроль метаболических и воспалительных процессов (рис. 2).

Многочисленные исследования посвящены изучению генетических полиморфизмов гена висфатина. Установлено, например, что у пациентов с препубертатным ОЖ концентрация висфатина выше, чем у детей с нормальной массой тела. У мальчиков отмечено преобладание экспрессии гена висфатина (PBEF1) в ВЖТ ($p = 0,002$), тогда как у девочек ген PBEF1 экспрессировался без значимых депо-специфичных отличий [3, 54]. C. Yin и соавт. обнаружили статистически значимую прямо пропорциональную связь уровня висфатина с такими показателями, как содержание ИЛ-6, ФНО-α, молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (vascular cellular adhesion molecule 1 (VCAM-1)), ангиотензина-2 и Е-селектина [54].

D.S.Q. Ooi и соавт. сообщили о двух SNP гена висфатина — с.-3187G > A (rs11977021) и с.-1537C > T (rs61330082), связанных с неблагоприятными кардиометаболическими параметрами (общим холестерином в плазме крови, триглицеридами, ОЖ, артериальной гипертензией (АГ)) в сингапурской когорте детей с морбидным ОЖ. Эти SNP могут быть ассоциированы с повышенным содержанием висфатина, которое, вероятно, опосредует более высокий уровень триглицеридов, высокое систолическое артериальное давление (АД) и АГ у детей с ОЖ [37].

L. Khorrami-Nezhad и соавт. изучали взаимодействие между генотипами GG, GT и TT rs2110385 гена висфатина и потреблением жира, а также влияние этих факторов на минеральную плотность кости у лиц с ОЖ. Результаты исследования показали, что у лиц с генотипом TT была значительно выше поясничная минеральная плотность кости ($p < 0,0001$). Установлена значимая корреляция между высоким потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и низким — энергии и белка [28].

Считается, что резистин влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной

Таблиця.

Публикации, посвященные изучению роли полиморфизма гена висфатина

Авторы	Основные результаты исследования
S.D. Bailey и соавт. [8]	Ассоциация между SNP (rs9770242 и rs1319501) и уровнем инсулина натощак ($p=0,02$). SNP (rs7789066) значимо связан с компонентом аполипопротеина В липопротеидов очень низкой плотности ($p=0,012$)
Y. Bottcher и соавт. [11]	Ассоциация между -948 G > T SNP и уровнем инсулина натощак у пациентов без СД ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК связана с тремя генетическими изученными полиморфизмами (rs9770242, -948G > T, rs4730153)
Y.Y. Zhang и соавт. [55]	Установлена связь между -948C > A и СД 2 типа ($p = 0,021$). В недиабетической популяции аллель -948C увеличивала риск СД 2 типа и была статистически значимо связана с уровнем фибриногена ($p = 0,0022$) и С-реактивного белка ($p = 0,0038$)
A. Korner и соавт. [30]	Аллель -948G SNP -948G > T ассоциирована со статистически значимо более высоким диастолическим АД у детей с ОЖ ($p < 0,05$)
A.I. Blakemore и соавт. [10]	Выявлена защитная роль SNP rs10487818 против тяжелого ОЖ
J.J. Yan и соавт. [52]	Установлена значимая связь между -1535C > T полиморфизмом и уровнем триглицеридов у пациентов с патологией коронарных артерий и ОЖ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$).
A. Tokunaga и соавт. [50]	У пациентов без СД генотип -1535T/T модулировал повышение уровня липидов, более низкое содержание триглицеридов и более высокую концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности

стороны, его концентрация повышается при дифференцировке адипоцитов, с другой — резистин угнетает адипогенез [2]. Гиперпродукция резистина ассоциирована с развитием ИР и дислипидемии, однако сведения о роли резистина в развитии ИР противоречивы [2, 56]. Так, в некоторых исследованиях показано, что сывороточный резистин прямо пропорционально коррелирует с изменениями индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, содержания триглицеридов и увеличивается при ОЖ. Концентрация циркулирующего резистина повышается с возрастом, вероятно, в связи с накоплением жира в организме [38, 45]. Секретция резистина стимулируется цитокинами (ФНО- α , ИЛ-6), уровень которых повышается при ОЖ. Напротив, J. H. Lee с соавт. продемонстрировали, что резистин вряд ли играет большую роль в ОЖ, ИР или энергетическом обмене [31].

Резистин, вероятно, является гормоном, который связывает ОЖ с СД 2 типа. Хотя ряд исследований не выявили различий в экспрессии резистина у лиц с нормальной массой тела, ИР и СД 2 типа, недавние публикации продемонстрировали связь резистина и ИР при таких хронических неинфекционных заболеваниях, как ОЖ, СД 2 типа и атеросклероз [7, 13, 45].

Роль висфатина в патогенезе СД является предметом споров. Установлено, что висфатин оказывает дозозависимое миметическое действие на инсулин, стимулируя транспорт глюкозы в мышцах и адипоцитах и подавляя выработку глюкозы гепатоцитами [46]. Вероятно, внеклеточный висфатин имеет важное значение для нормальной функции β -клеток и его содержание увеличивается по мере их прогрессивного разрушения [36]. T. Dogru и соавт. выявили прямо пропорциональную связь между висфатином и СД 2 типа, даже

после корректировки на ИМТ, возраст, пол, статус курения, АД и липидный профиль [17]. Пациенты с длительным стажем СД 1 и 2 типа имели более высокий уровень висфатина по сравнению с больными с недавно диагностированным СД и контрольной группой. У пациентов с СД 2 типа концентрация висфатина коррелировала с содержанием гликированного гемоглобина (HbA1C). Концентрация висфатина в сыворотке крови у пациентов с СД 1 типа уменьшилась на фоне терапии [36]. Однако K. Takebayashi и соавт. не выявили корреляции между СД и содержанием висфатина, а другие исследования продемонстрировали снижение концентрации висфатина у пациентов с СД 1 типа, особенно в группе с микроальбуминурией, и обратно пропорциональную связь между уровнями HbA1C и висфатина [18, 48].

Многочисленные публикации посвящены изучению полиморфизма гена висфатина и его влиянию на клинические проявления заболеваний (таблица).

Данные, приведенные в таблице, позволяют предположить, что генетические варианты в гене висфатина могут быть связаны с обменом глюкозы, липидов и другими метаболическими и сосудистыми признаками. Результаты изучения роли полиморфизма гена висфатина позволяют детализировать некоторые аспекты патогенеза ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Атерогенез — это хронический процесс, характеризующийся двумя основными признаками: накоплением липидов и воспалением. В последние годы висфатин был предложен как маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД), начального этапа прогрессирования атеросклеротического процесса [42]. Висфатин можно считать новым про-

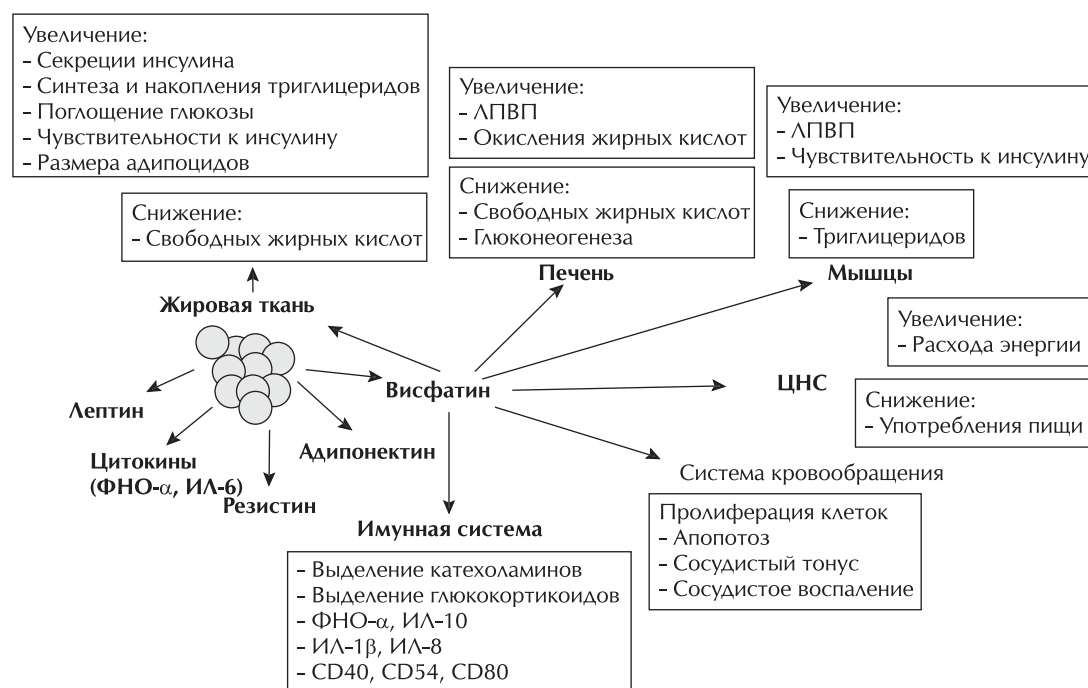


Рис. 3. Секреция и функции висфатина [32]:

ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ИЛ — интерлейкин

воспалительным адипоцитоклином [27, 46, 54]. Он стимулирует лейкоциты для синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО-α и др. Его провоспалительный эффект также связан с активацией Т-клеток путем активизации ко-стимулирующих молекул (CD40, CD54, CD80) на моноцитах. При таких клинических состояниях, как ОЖ, СД 2 типа и МС, пред-

ставляющих собой независимые факторы риска развития атеротромботической болезни, связанной с воспалением, уровень циркулирующего висфатина повышен [42].

Если воспаление играет ключевую роль в атерогенезе, то иммунные клетки рано доминируют при атеросклеротических поражениях. Их эффекторные молекулы могут ускорить прогрессирование поражений и активацию воспаления, что приведет к острому коронарному синдрому (ОКС) и ишемическому инсульту [44]. Так, висфатин сильно дозозависимо индуцировал выброс воспалительных цитокинов в моноцитах у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с клетками здоровых лиц. Однако в некоторых исследованиях уровень циркулирующего висфатина был в норме или даже ниже по сравнению с контрольной группой [16, 44].

У пациентов с ишемической болезнью сердца отмечено повышенное содержание висфатина в плазме крови во время проведения перкутанного коронарного вмешательства и повышенная экспрессия висфатина в макрофагах, присутствующих в бляшках из области разрыва. Это указывает на роль висфатина при атерогенезе и дестабилизации бляшки. Висфатин, вводимый в момент реперфузии, уменьшал размер инфарктной области [42].

Концентрация висфатина в плазме крови значимо связана с уровнем С-реактивного белка, в частности при ОКС, независимо от общеизвестных факторов риска, таких как уровень липидов, высокий ИМТ и курение. Однако влияние по-



Рис. 4. Факторы, влияющие на уровень циркулирующего висфатина у беременных женщин [40]:

Примечание. Стрелка вверх указывает на увеличение уровня висфатина в крови матери и стрелка, указывающая вниз, для снижения циркулирующего висфатина.

вышенной концентрации висфатина на развитие сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний требует дальнейшего изучения. Увеличивается количество доказательств роли висфатина как прямого фактора, запускающего сосудистые травмы [42]. На моделях животных показано, что висфатин может способствовать фиброзу сердца, стимулируя пролиферацию фибробластов в сердце крысы, усиливая экспрессию мРНК и уровень белка проколлагена I и II в этом типе клеток, что приводит к усиленному высвобождению коллагена I и III типов [42].

Роль резистина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний также является предметом дискуссии. В нескольких исследованиях показано возрастание уровня резистина при этой группе заболеваний [13]. Есть данные о повышении концентрации резистина у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с лицами со стабильной стенокардией [2]. Повышенный уровень резистина описан при ОКС. Авторами выдвинута гипотеза о высвобождении резистина при отрыве атеросклеротического тромба [13]. Содержание резистина в группе пациентов с инфарктом миокарда и ИР было увеличено в среднем в 1,4 раза, тогда как у лиц без ИР концентрация резистина не отличалась от показателей в контрольной группе [2].

Уровень висфатина увеличивается не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и при остром повреждении легких, псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите (РА), бронхиальной астме [42]. У пациентов с острым повреждением легких висфатин в настоящее время считается биомаркером этого заболевания [42]. Предполагают, что при РА висфатин может быть мощным медиатором воспаления. Обнаружена прямо пропорциональная связь между концентрацией сывороточного висфатина и общим количеством В-клеток при РА. Показано, что уровень висфатина и количество В-клеток снижены после лечения ритуксимабом [12]. У пациентов с псориазом повышенное содержание висфатина может привести к атеросклерозу и сосудистым осложнениям [42].

Хроническое воспаление влияет на метаболизм кости и обычно связано с наличием остеопороза. Потеря костной массы опосредуется различными иммунными посредниками и висфатином, который подавляет остеокластогенез и ингибирует дифференциацию предшественников остеокластов [42].

Предполагают вклад висфатина в патогенез хронической болезни почек. Висфатин стимулировал фиброз в мезангиальных клетках крыс, активируя синтез ключевых профибротических молекул, таких как трансформирующий фактор роста-1 (transforming growth factor-1 (TGF-1)) и коллаген I типа [44]. Продемонстрированы обратно пропорциональная связь висфатина с клиренсом креа-

тинина и прямо пропорциональная — с экскрецией альбумина с мочой при нарушении почечной функции [6]. Снижение почечных функций сопровождалось повышением содержания циркулирующего висфатина, так как он высвобождается из поврежденных эндотелиальных клеток. У пациентов с хронической болезнью почек уровень висфатина прямо пропорционально коррелировал с растворимыми маркерами ЭД такими, как молекула межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1)), VCAM-1 и молекула адгезии меланомы-1 (melanoma cells adhesion molecule-1 (MCAM-1)) [42]. Установлено, что улучшение эндотелиальной функции после трансплантации почки коррелирует со снижением уровня циркулирующего висфатина [24].

А. Н. Al-Hamshary и соавт. изучали влияние гемодиализа на концентрацию резистина в сыворотке крови детей с хронической почечной недостаточностью. Обнаружено, что у пациентов с данным состоянием уровень резистина был повышен. Показано, что у пациентов, находившихся на гемодиализе, содержание резистина было выше, чем у лиц, получавших консервативную терапию [6].

Слизистая оболочка толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника является вероятным источником повышенного уровня висфатина в плазме крови. При гистологическом исследовании установлено, что потенциальные источники висфатина в воспаленной ткани толстой кишки — дендритные клетки и макрофаги, а также эпителиальные клетки. Висфатин-позитивные макрофаги обнаружены в жировой ткани и подслизистой оболочке ободочной кишки [42].

Роль висфатина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также активно изучается [19]. У взрослых пациентов с циррозом печени концентрация висфатина в плазме крови значительно снижена, что исследователи связывают с нарушением синтетической функции печени [19]. Установлена обратно пропорциональная связь между концентрацией циркулирующего висфатина и стадией фиброза при НАЖБП и, следовательно, потенциальная роль этой молекулы в патогенезе НАЖБП. Сниженную концентрацию висфатина в плазме крови можно рассматривать как прогностический фактор риска фиброза печени. Уровень висфатина снижен у лиц со стеатогепатитом по сравнению с пациентами с изолированным стеатозом [19].

Описано возможное участие висфатина в расстройствах функций мозга и настроения [41]. Н. S. Farghaly и соавт. сообщили о повышенном содержании висфатина при гипотиреозе. Однако неясно, гормоны щитовидной железы стимулируют или подавляют продукцию висфатина [20].

J. Pabisek-Mierniki и соавт. обнаружили снижение уровня висфатина у пациентов с синдромом

короткой кишки по сравнению со здоровыми лицами и обратно пропорциональную связь с активностью аланинаминотрансферазы в сыворотке крови [39].

Согласно иммунологической гипотезе патофизиологии атопического дерматита аллергическое состояние вызвано увеличением синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, влияющих на экспрессию гена резистина RETN мононуклеарами. S.A. Banihani и соавт. выявили статистически значимое снижение уровня сывороточного резистина у пациентов с атопическим дерматитом, значимые ассоциации между rs3745367 гена *RETN* и атопическим дерматитом, возрастную и половую специфичность [9].

Во время беременности происходят изменения в обмене веществ и перераспределение материнской жировой ткани в ответ на растущие метаболические потребности плода и плаценты. Есть данные о повышении уровня висфатина в сыворотке крови во время беременности при СД 1 и 2 типа у женщин с ОЖ. У женщин с нормальной беременностью ИР является физиологической, и это напрямую связано с гестационным возрастом. ИР сопровождается увеличением выработки висфатина как компенсаторного механизма, способствующего дефициту инсулина. Уровень висфатина в сыворотке крови изменяется в течение беременности. Более высокая средняя концентрация висфатина наблюдается во втором (24–26 нед) и третьем (34–36 нед) триместре [32]. У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) зарегистрирована гипергликемия и гиперинсулинемия. Инсулиновый ответ может уменьшиться до 40 % на поздних сроках беременности [32]. Несколько исследований продемонстрировали, что высокая материнская концентрация висфатина в плазме связана с ИР, ГСД, рождением младенцев, маленьких для гестационного возраста (МГВ, small for gestational age (SGA)) с внутриутробной задержкой роста [23, 33, 51].

Несколько работ посвящено изучению уровня резистина при ГСД. Полученные результаты противоречивы. В одних исследованиях установлено увеличение содержания резистина при ГСД, в других — сниженный уровень резистина [7, 34].

Преэклампсия (ПЭ) — это мультисистемное расстройство беременности, характеризующееся АГ, ЭД и протеинурией, которая развивается после 20 нед беременности у женщин, не имевших ранее АГ. Роль висфатина при ПЭ активно изучается. Согласно некоторым исследованиям концентрация циркулирующего висфатина повышается при ПЭ. Другие авторы зафиксировали неизменное или даже уменьшенное содержание. N. Ferrara и соавт. предположили, что висфатин участвует в патогенезе ПЭ, способствуя нарушению васкуляризации плаценты, из-за увеличения в сыворотке уровня сосудистого эндотелиального факто-

ра роста (vascular endothelial growth factor (VEGF)) [40]. А.П. Милованов и соавт. [4], а также S.C. Kim и соавт. [29] отметили снижение уровня VEGF и висфатина при ПЭ. Авторы исследовали связь между ПЭ, рождением МГВ-детей и циркуляцией материнского висфатина. Уровень висфатина был выше у женщин, родивших МГВ-новорожденных, по сравнению с лицами с нормальной беременностью и ПЭ [32, 42, 51].

Висфатин активно продуцируется плодными оболочками, амнионом, миометрием, плацентой и жировой тканью. Однако механизмы высвобождения и регуляции висфатина у плода и новорожденного не ясны. После рождения экспрессия висфатина уменьшается в экзокринной ткани, но сохраняется в эндокринных клетках, преимущественно в β -клетках. У недоношенных детей часто отмечают нарушение гомеостаза глюкозы. После гипогликемической фазы из-за ограниченных запасов гликогена и жира гипергликемия возникает при условии ИР, относительного дефицита инсулина и повышенного соотношения переносчиков глюкозы (Glut)-1/Glut-2 в тканях плода. Показано, что содержание висфатина может увеличиваться параллельно с гипергликемией [32].

Висфатин, как и резистин, играет роль при таких состояниях, как сепсис и внутриутробная инфекция [14, 43]. F. Sekmez и соавт. предположили, что висфатин можно рассматривать как диагностический маркер неонатального сепсиса наряду с С-реактивным белком, прокальцитонином и ИЛ-6 [14]. Уровень резистина также можно использовать в качестве одного из показателей сепсиса у детей, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации [43].

В последнее время изучают связь между циркуляцией висфатина в организме матери и ростом плода. Большие для гестационного возраста (БГВ, large for gestational age (LGA)), МГВ и новорожденные с малой массой тела имеют повышенный риск развития МС в старшем возрасте. M. Fasshauer и соавт. сообщили, что в третьем триместре беременности женщины с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода имели более высокое содержание в плазме висфатина, чем в контрольной группе [21]. Поскольку ВЖТ является основным источником висфатина, то у МГВ-младенцев и у новорожденных со ЗВУР могут увеличиться запасы висцерального жира. Однако T.A. Harrington и соавт. не выявили различий в распределении жира между новорожденными со ЗВУР и контрольной группой [25]. S. Mazaki-Tovi и соавт. исследовали связь между висфатином, риском развития ГСД и размером плода [33]. У БГВ-новорожденных гиперинсулинемия в утробе матери приводит к макросомии плода. Однако независимо от того, является ли новорожденный МГВ или БГВ, висфатин может быть ранним показателем ИР. Постоянное увеличение выде-

лення висфатина виявлено в амніоне близнецов и тройняшек. Предполагают, что уровень висфатина в плазме крови матери также поддерживается из растянутых плодных оболочек женщин с БГВ-плодами [32].

Хотя адипокины могут регулировать чувство насыщения и энергетический обмен, не ясно, связаны ли они с ростом детей. В исследовании Е.Н. Yeung и соавт. продемонстрировано, что у синглов уровни резистина и лептина сыворотки крови в периоде новорожденности были ассоциированы со статистически более высокими z-скор массы тела и ИМТ детей в возрасте трех лет жизни. После поправки на массу тела при рождении уровень резистина и соотношение резистина к адипонектину по-прежнему ассоциировались с вероятностью избыточной массы тела в возрасте трех лет жизни [53].

Висфатин идентифицирован в эпителиальных клетках молочной железы млекопитающих, грудном молоке у людей, причем в значительно более высокой концентрации, чем в сыворотке крови матерей. Установлено наличие мРНК висфатина в молочной железе клонированной коровы в первые 6 мес лактации. Уровень висфатина в молоке непосредственно связан с материнским ИМТ. Так, более высокую концентрацию висфатина в грудном молоке выявили у женщин с ИМТ > 28 кг/м² [32]. Содержание висфатина в молозиве может быть использовано для прогнозирования массы тела ребенка [32]. N. Mol и соавт. измерили уровень висфатина в сыворотке крови 72 младенцев (в том числе 53 недоношенных) и в материнском молоке дважды (на 1-й неделе жизни и через 4 нед). Концентрация висфатина в сыворотке на

5-й неделе жизни обратно пропорционально коррелировала с z-показателем массы тела при рождении и окружностью головы [35].

Таким образом, висфатин может играть физиологическую роль в развитии как недоношенных, так и доношенных новорожденных в течение первого месяца после рождения [53]. Повышенная концентрация висфатина в материнском молоке защищает от потери массы тела в первые дни после рождения [15, 23]. Различия в концентрации висфатина в сыворотке и грудном молоке на ранних этапах жизни могут способствовать различной интенсивности догоняющего роста у недоношенных и маловесных младенцев, однако привести к более высокому риску МС у недоношенных детей в последующие годы [15, 23].

Выводы

Функции адипоцитокинов и цитокинов в норме и при патологии изучены не полностью. Для осуществления метаболических функций адипоцитов и иммунных клеток необходим определенный баланс. Вероятно, адипокины (в том числе резистин и висфатин) могут служить недостающим звеном в причинно-следственной связи между различными заболеваниями, а также быть биомаркерами для определения тяжести таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет. Разработка новых профилактических стратегий и терапевтических мероприятий для коррекции ожирения и связанных с ним заболеваний станут возможными благодаря пониманию роли резистина и висфатина, а также изучению функций других адипокинов и их вклада в развитие воспаления.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Сукало; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование — В. А. Прилуцкая, А. В. Солнцева; сбор материала, обработка текста — Е. А. Аксенова, Т. А. Пискун. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т. П., Плетень А. П., Михеев Р. К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопр. питания*. 2017. — 86 (2). — С. 5–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
2. Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Вербовая Н. И., Галкин Р. А. Резистин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2017. — 14 (4). — С. 5–9. DOI: 10.14341/OMET201745-9.
3. Косыгина А. В., Сосунов В. В., Петеркова В. А., Дедов И. И. Уровень висфатина сыворотки крови и экспрессия гена висфатина (PBEF1) в подкожной и висцеральной жировой ткани у детей. *Ожирение и метаболизм*. 2010. — 7 (4). — С. 20–23.
4. Милованов А. П., Сидорова И. С., Солоницын А. Н., Боровкова Е. И. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, в плацентарном русле при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. *Арх Патол*. 2008. — 70 (3). — С. 12–15.
5. Шпаков А. О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина*. 2019. — 6 (2). — С. 25–36. DOI: <http://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-2-25-36>.
6. Al-Hamshary A.H., El-Shaer O.S., Soliman D.R., et al. Evaluation of serum resistin in children with chronic renal failure undergoing hemodialysis // *Electronic Physician*. — 2016. — Vol. 8(7). — P. 2595–2601. doi: 10.19082/2595.
7. Al-Suhaimi E.A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity // *Eur. J. Med. Res.* — 2013. — Vol. 18. — P. 12. doi: [org/10.1186/2047-783X-18-12](http://doi.org/10.1186/2047-783X-18-12).
8. Bailey S.D., Loreda-Osti J.C., Lepage P., et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, N 10. — P. 2896–2902. doi:10.2337/db06-0189.
9. Banihani S.A., Abu-Alla K.F., Khabour O.F., Alzoubi K.H. Association between resistin gene polymorphisms and atopic dermatitis // *Biomolecules*. — 2018. — Vol. 8, N 2. — P. 17. doi:10.3390/biom8020017.

10. Blakemore A.I., Meyre D., Delplanque J., et al. A rare variant in the visfatin gene (NAMPT/PBEF1) is associated with protection from obesity // *Obesity* (Silver Spring). — 2009. — Vol. 17(8). — P. 1549–1553. doi:10.1038/oby.2009.75.
11. Böttcher Y., Teupser D., Enigk B., et al. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 7. — P. 2725–2731. doi: org/10.1210/jc.2006-0149.
12. Brentano F., Schorr O., Ospelt C., et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56 (9). — P. 2829–2839. doi:10.1002/art.22833.
13. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91 (1). — P. 64–68. doi: 10.1210/jc.2005-1653.
14. Cekmez F., Canpolat F. E., Cetinkaya M., et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis // *Eur. Cytokine Netw.* — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 113–117. doi: 10.1684/ecn.2011.0283.
15. Ciresi A., Pizzolanti G., Leotta M. et al. Resistin, visfatin, leptin and omentin are differently related to hormonal and metabolic parameters in growth hormone-deficient children // *J. Endocrinol. Invest.* — 2016. — Vol. 39 (9). — P. 1023–1030. doi: 10.1007/s40618-016-0475-z.
16. Dahl T.B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology // *Annu. Rev. Nutr.* — 2012. — Vol. 32. — P. 229–243. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150746.
17. Dogru T., Sonmez A., Tasci I., et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76, N 1. — P. 24–29. doi:10.1016/j.diabres.2006.07.031.
18. El Samahi M.H., Ismail N.A., Matter R.M., et al. Study of visfatin level in type 1 diabetic children and adolescents // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 5, N 3. — P. 299–304. doi:10.3889/oamjms.2017.065.
19. Elkabany Z.A., Hamza R.T., Ismail E.A.R., et al. Serum visfatin level as a noninvasive marker for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity: relation to transient elastography with controlled attenuation parameter [published online ahead of print, 2019 Dec 9] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — 10.1097/MEG.0000000000001608. doi:10.1097/MEG.0000000000001608.
20. Farhaly H.S., Metwalli K.A., Ahmed F.A. et al. Visfatin level in children and adolescents with autoimmune thyroiditis // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 8, N 8. — P. 119–125. doi:10.1177/2042018817731073.
21. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M. et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — Vol. 66 (3). — P. 434–439. doi:org/10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.
22. Friebe D., Löffler D., Schönberg M., et al. Impact of metabolic regulators on the expression of the obesity associated genes FTO and NAMPT in human preadipocytes and adipocytes // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, N 6. — e19526. doi:10.1371/journal.pone.0019526.
23. Giapros V., Vavva E., Siomou E. et al. Low-birth-weight, but not catch-up growth, correlates with insulin resistance and resistin level in SGA infants at 12 months // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2017. — Vol. 30(15). — P. 1771–1776. doi:10.1080/14767058.2016.1224838.
24. Giers K., Niemczyk S., Szamotulska K., et al. Visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in hemodialyzed patients // *Med. Sci. Monit.* — 2015. — Vol. 21. — P. 557–562. doi:10.12659/MSM.892078.
25. Harrington T. A., Thomas E. L., Frost G. et al. Distribution of adipose tissue in the newborn // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55(3). — P. 437–441. DOI: 10.1203/01.PDR.0000111202.29433.2D.
26. Himani K., Vani G., Mishra S., et al. Association of serum Interleukin-10, omentin-1 and visfatin concentration with metabolic risk factors in obese children // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2019. — Vol. 13, N 3. — P. 2069–2074. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.052.
27. Jamurtas A.Z., Stavropoulos-Kalinoglou A., Koutsias S., et al. Adiponectin, resistin, and visfatin in childhood obesity and exercise // *Pediatr Exerc Sci.* — 2015. — Vol. 27, N 4. — P. 454–462. doi: 10.1123/pes.2014-0072.
28. Khorami-Nezhad L., Mirzaei K., Maghbooli Z., Keshavarz S. Dietary fat intake associated with bone mineral density among Visfatin genotype in obese people // *British J. Nutrition.* — 2018. — Vol. 119. — P. 3–11. doi:10.1017/S000711451700304X.
29. Kim S.C., Park M.J., Joo B.S. et al. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2012. — Vol. 38(4). — P. 665–673 doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01773.x.
30. Körner A., Böttcher Y., Enigk B., et al. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–777. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.009.
31. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4848–4856. doi:10.1210/jc.2003-030519.
32. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., et al. The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation // *J. Pediatr. Biochem.* — 2015. — Vol. 05(01). — P. 002–007. doi: 10.1055/s-0035-1554783.
33. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J. P. et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37 (3). — P. 206–217. doi:10.1515/PM.2009.054.
34. Megia A., Vendrell J., Gutierrez C., et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 158, N. 2. — P. 173–178. doi: 10.1530/EJE-07-0671.
35. Mol N., Zasada M., Tomasik P. et al. Evaluation of irisin and visfatin levels in very low birth weight preterm newborns compared to full term newborns A prospective cohort study // *PLoS ONE.* — 2018. — Vol. 13(9). — e0204835. doi: org/10.1371/journal.pone.0204835.
36. Nurten E., Vogel M., Michael Kapellen T., et al. Omentin-1 and NAMPT serum concentrations are higher and CK-18 levels are lower in children and adolescents with type 1 diabetes when compared to healthy age, sex and BMI matched controls // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 31, N 9. — P. 959–969. doi:10.1515/jpem-2018-0353.
37. Ooi D.S.Q., Ong S.G., Heng C.K., et al. In-vitro function of upstream visfatin polymorphisms that are associated with adverse cardiometabolic parameters in obese children // *BMC Genomics.* — 2016. — Vol. 17. — P. 974. doi: org/10.1186/s12864-016-3315-9.
38. Ort T., Arjona A.A., MacDougall J.R., et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 146. — P. 2200–2209. doi:10.1210/en.2004-1421.
39. Pabisek-Miernik J., Kościelniak-Merak B., Sporadyk M., Tomasik P.J. Ghrelin, visfatin and irisin in children with short bowel syndrome // *Folia Med. Cracov.* — 2019. — Vol. 59, N 3. — P. 5–14. doi:10.24425/fmc.2019.131131.
40. Pavlova T., Novak J., Bienertova-Vasku J. The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications // *J. Reprod. Immunol.* — 2015. — Vol. 112. — P. 102–110. doi: 10.1016/j.jri.2015.09.004.
41. Prosperi M., Guiducci L., Peroni D.G., et al. Inflammatory biomarkers are correlated with some forms of regressive autism spectrum disorder // *Brain Sci.* — 2019. — Vol. 9, N. 12. — P. 366. doi:10.3390/brainsci9120366.
42. Romacho T., Sánchez-Ferrer C.F., Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — ID 946427. doi:10.1155/2013/946427.
43. Saboktakin L., Bilan N., Behbahani A.G., Poorebrahim S. Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: A Case Control Study // *Front. Pediatr.* — 2019. — Vol. 7. — P. 355. doi: 10.3389/fped.2019.00355.
44. Saddi-Rosa P., Oliveira C.S., Giuffrida F.M., Reis A.F. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2010. — Vol. 2. — P. 21. doi:10.1186/1758-5996-2-21.
45. Solinas G., Karin M. JNK1 and IKK beta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24, N 8. — P. 2596–2611. doi:10.1096/fj.09-151340.
46. Sonoli S. S., Shivprasad S., Prasad C. V., et al. Visfatin — a review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 9–14.
47. Stephens J.M., Vidal-Puig A.J. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity // *Current Opinion in Lipidology.* — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 128–131 doi: 10.1097/01.mol.00000217893.77746.4b.
48. Takebayashi K., Suetsugu M., Wakabayashi S., et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56, N 4. — P. 451–458. doi:10.1016/j.metabol.2006.12.001.
49. Tilg H., Moschen A.R. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2008. — Vol. 114. — P. 275–288. doi: 10.1042/CS20070196.
50. Tokunaga A., Miura A., Okauchi Y., et al. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects // *Endocr. J.* — 2008. — Vol. 55, N 1. — P. 205–212. doi:10.1507/endocrj.k07e-039.
51. Wnuk A., Stangret A., Wątroba M., et al. Can adipokine visfatin be a

- novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity? // *Obesity Reviews*. — 2020. — Vol. 21. — e13022. doi: org/10.1111/obr.13022.
52. Yan J.J., Tang N.P., Tang J.J. et al. Genetic variant in visfatin gene promoter is associated with decreased risk of coronary artery disease in a Chinese population // *Clin. Chim. Acta*. — 2010. — Vol. 411 (1–2). — P. 26–30. doi:10.1016/j.cca.2009.09.033.
 53. Yeung E.H., Sundaram R., Xie Y., Lawrence D.A. Newborn adipokines and early childhood growth // *Pediatr. Obes.* — 2018. — Vol. 13, N. 8. — P. 505–513. doi:10.1111/ijpo.12283.
 54. Yin C., Hu W., Wang M. et al. The role of the adipocytokines visfatin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children // *BMC Endocr. Disord.* — 2019. — Vol. 19. — P. 127. https://doi.org/10.1186/s12902-019-0452-6.
 55. Zhang Y.Y., Gottardo L., Thompson R., et al. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes // *Obesity (Silver Spring)*. — 2006. — Vol. 14 (12). — P. 2119–2126. doi:10.1038/oby.2006.247.
 56. Zurita-Cruz J.N., Medina-Bravo P., Manuel-Apolinar L., et al. Resistin levels are not associated with obesity in central precocious puberty // *Peptides*. — 2018. — Vol. 109. — P. 9–13. doi: org/10.1016/j.peptides.2018.09.009.

Вісфатин і резистин: роль у нормі та при патології

В. А. Прілуцька¹, А. В. Сукало¹, А. В. Солнцева¹, Е. А. Аксенова², Т. А. Піскун¹

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

² Інститут генетики і цитології НАН Білорусі, Мінськ, Республіка Білорусь

Жи́рова тканина є ендокринним органом, який секретує численні нейроендокринні та периферичні пептиди, відомі як адипокіни. Проведено аналіз основних наукових праць, опублікованих з 2002 р. Незважаючи на те, що роль адипокінів залишається спірною, переконливо доведено їх участь в обміні речовин, запаленні та функціонуванні ендокринної системи. Вісфатин є ендокринним, аутокринним і паракринним пептидом з багатьма функціями (посилення клітинної проліферації, біосинтез нікотинаміду, гіпоглікемічний ефект тощо). Резистин – пептидний гормон, спочатку виявлений у мишей як чинник, який індукує резистентність до інсуліну. Наведено систематизовані дані щодо публікацій, присвячених вивченню ролі поліморфізму гена вісфатину. Висвітлено молекулярні та ендокринні механізми вісфатину та резистину, їх внесок у розвиток цукрового діабету, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. На підставі аналізу літературних даних оцінено значення зазначених адипокінів як чинників формування перинатальних ускладнень при порушеннях вуглеводного обміну у вагітних. Установлено, що гіперглікемія, ожиріння, надмірна надбавка маси тіла під час гестації призводять до порушення синтезу та функції цитокінів, які аналізуються, в жировій тканині, лежать в основі розвитку макросомії плода. Показано, що вісфатин і резистин можна розглядати як біологічні маркери патологічних процесів, подальше вивчення яких дасть змогу розробити нові профілактичні стратегії та оптимізувати лікувальний процес.

Ключові слова: вісфатин; резистин; ожиріння; цукровий діабет; серцево-судинні захворювання; вагітність; новонароджені

Visfatin and resistin: role in health and disease

V. A. Prylutska¹, A. V. Sukalo¹, A. V. Solntsava¹, E. A. Aksyonova², T. A. Piskun¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Adipose tissue is an endocrine organ secreting numerous neuroendocrine and peripheral peptides known as adipokines. The analysis of the essential scientific papers published from 2002 to the present has been made. Despite the fact that the role of adipokines remains controversial, their participation in metabolism, inflammation and the functioning of the endocrine system has been convincingly proven. Visfatin is an endocrine, autocrine, and paracrine peptide with many functions, including enhancing cell proliferation, nicotinamide biosynthesis, and a hypoglycemic effect. Resistin is a peptide hormone originally found in mice as a factor that induces insulin resistance. The article provides systematic information about publications concerning the study of the role of visfatin gene polymorphism. The molecular and endocrine mechanisms of visfatin and resistin and their role in the development of diabetes mellitus, insulin resistance, endothelial dysfunction, cardiovascular disease and atherosclerosis are presented. The role of these adipokines in the formation of perinatal complications in cases of impaired carbohydrate metabolism in pregnant women was evaluated according the analysis of published data. The review also demonstrates that hyperglycemia, obesity, excessive weight gain during gestation lead to impaired synthesis and function of the analyzed cytokines in adipose tissue, and to the development of fetal macrosomia. It is shown that visfatin and resistin can be considered as biological markers of pathological processes, and the further study will create the prerequisites for developing new preventive strategies and optimizing the treatment process.

Key words: visfatin; resistin; obesity; diabetes; cardiovascular diseases; pregnancy; newborns.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 24—32.

Ефективність інсулінотерапії у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні за даними реєстру хворих

**Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Вступ. Останнім часом впровадження інсулінових аналогів у клінічну практику дало можливість оптимізувати терапевтичні схеми і режими інсулінотерапії у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 1 типу. Їх переваги полягають у більшій тривалості і безпечній дії пролонгованих аналогів інсуліну або швидшому настанні ефекту ультракоротких аналогів інсуліну за меншої варіативності їх дії.

Мета роботи — провести аналіз стану глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні, котрі застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію (ПІТ), а також частоти використання різних видів інсуліну в 2018 р.

Матеріали та методи. Проведено аналіз стану глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні різного віку і тривалості захворювання, які застосовували традиційну базисно-болюсну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію (ПІТ), також досліджено частоту використання різних видів інсуліну в 2018 році за даними реєстру дітей, хворих на ЦД. Стан глікемічного контролю оцінювали за допомогою глікованого гемоглобіну (HbA1c). За віковим критерієм дітей з ЦД 1 типу розподілено на чотири групи: до першої групи залучено дітей віком до 5 років, до другої — віком 6—10 років, до третьої — віком 11—14 років, до четвертої — віком 15—17 років. За тривалістю ЦД дітей також розподілили на чотири групи: 1-ша — ті, хто хворів менше 1 року, 2-га — 1—5 років, 3-тя — 6—9 років, 4-та — 10 років і більше.

Результати та обговорення. Згідно з даними реєстру, в 2018 р. в Україні середній рівень HbA1c у дітей з ЦД 1 типу був незадовільним і становив у середньому ($8,80 \pm 2,01$) %. Частка дітей, котрі мали ідеальний або оптимальний глікемічний контроль ($HbA1c < 7,5$ %), становила 28,15 %, субоптимальний глікемічний контроль ($7,6-9,0$ %) — 34,5 %, глікемічний контроль високого ризику ($> 9,1$ %) — 37,35 %. Аналіз залежності рівня HbA1c від віку пацієнта та тривалості ЦД 1 типу виявив, що найбільш незадовільні показники HbA1c реєстрували у дітей підліткового віку (особливо в групі 15—17 років), а також у разі тривалості ЦД до 1 року (що пов'язано з високим рівнем HbA1c під час маніфестації захворювання), а надалі — за вищою тривалістю захворювання (особливо в групі з тривалістю захворювання ≥ 10 років), ($p < 0,01$). У дітей, які перебували на ПІТ (264, або 2,84 % від загальної кількості дітей з ЦД 1 типу), рівень HbA1c був статистично значущо нижчим ($(7,97 \pm 1,48)$ %), ніж у дітей, котрі застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію ($(8,82 \pm 2,01)$ %, $p < 0,01$). Аналіз використання різних видів інсулінів показав, що в Україні найчастіше застосовують людський інсулін короткої дії та інсуліни середньої тривалості дії (> 50 %).

Висновки. Ширше застосування аналогів інсуліну короткої і тривалої дії, а також ПІТ може створити передумови для поліпшення глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, реєстр, інсулінотерапія, глікований гемоглобін.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усіх країнах, оскільки вражає як дорослих, так і дітей [1, 2]. За даними Міжнародної діабетичної

федерації, у 2019 р. у світі понад 1,1 млн дітей мали ЦД. Щорічно реєструють близько 128 900 нових випадків [1]. Цим дітям потрібна належна професійна допомога, щоб мати якісне життя без

Стаття надійшла до редакції 29 липня 2020 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
<http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>. E-mail, znb@ukr.net

діабетичних ускладнень та інвалідизації, що можливо завдяки застосуванню сучасної інсулінотерапії та інших методів лікування.

У більшості країн на частку ЦД 1 типу від усіх випадків ЦД у дітей та підлітків припадає понад 90 %, тоді як серед хворих на ЦД усіх вікових категорій — лише 5–10 % [3, 4]. Останніми десятиріччями спостерігається значне зростання захворюваності на ЦД 1 типу, особливо серед дітей та підлітків [3]. Щорічне зростання захворюваності становить у середньому 3 % з найвищими показниками (на 100 тис. дитячого населення) у Фінляндії, Швеції та Кувейті [1, 5].

В Україні на початку 2020 р. зареєстровано 9860 хворих віком до 18 років з ЦД (13,1 на 10 тис. дитячого населення). З огляду на темпи приросту захворюваності на ЦД серед дитячого населення України та тенденції до невпинного зменшення чисельності дитячого населення в країні прогнозована поширеність цієї хвороби у 2025 р. становитиме 15,8 на 10 тис. дитячого населення, а кількість таких дітей перевищить 11 тис.

Нині основною проблемою діабетології є своєчасна діагностика та профілактика хвороби, а також лікування ускладнень ЦД, від яких залежить якість життя хворих. Відомо, що ЦД супроводжується найвищими показниками передчасної смертності та інвалідизації хворих, що зумовлено початком хвороби в ранньому віці, нестабільним перебігом ЦД, постійною загрозою розвитку гострих і хронічних ускладнень, запобігти яким можна лише за умови досягнення стійкої компенсації захворювання [6, 7]. Основною проблемою лікування хворих на ЦД (зокрема в економічно розвинених країнах) є складність досягнення оптимального глікемічного контролю, особливо у дітей, інтегральним показником якого є рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) [6–10].

З моменту народження до підліткового віку ендокринна система дитини під впливом контринсулярних гормонів постійно зазнає значних змін, пов'язаних з циркадним ритмом, залежно від тривалості сну, а також упродовж періоду зростання і статевого дозрівання дитини [9]. Тому в педіатричній групі пацієнтів проблема компенсації ЦД є актуальною, що підтверджено дослідженням DCCT [6, 7, 11], згідно з яким рівень HbA1c у підлітків на 1 % перевищив відповідний показник дорослих пацієнтів (8,1 і 7,2 % відповідно). З іншого боку, на тлі інтенсивної інсулінотерапії зареєстровано значне збільшення частоти тяжкої гіпоглікемії та індексу маси тіла. Дослідження DCCT проведено до впровадження в широку клінічну практику фармакодинамічно оптимізованих аналогів інсуліну.

Дані подальшого дослідження DCCT свідчать про те, що поліпшення контролю глікемії протягом 5–7 років, зокрема у підлітковому та юнацькому віці, зменшує ризик виникнення мікросу-

динних і макросудинних ускладнень, а також смертності в наступні роки [12–14]. Ці спостереження ставлять під сумнів поширену практику щодо досягнення вищих цільових показників глюкози в крові задля того, щоб мінімізувати ризик гіпоглікемії у дітей з ЦД 1 типу. З іншого боку, гіпоглікемія також є значним ризиком для дітей та підлітків з ЦД, оскільки тяжка гіпоглікемія, особливо у дітей молодшого віку, пов'язана з несприятливими нейрокогнітивними наслідками [15]. Раніше вважали, що нижчі показники HbA1c пов'язані з частішими епізодами гострої тяжкої гіпоглікемії, але останніми роками завдяки ширшому застосуванню сучасних аналогів інсуліну, інсулінових pomp чи засобів постійного моніторингу глюкози це твердження не відповідає дійсності [8].

Кардинальним принципом інсулінотерапії хворих на ЦД 1 типу є досягнення максимально точної імітації нормальної фізіологічної секреції інсуліну. Головним недоліком препаратів людських генно-інженерних інсулінів різної тривалості дії є невідповідність їх фармакодинаміки фізіологічному профілю інсуліну в здоровому організмі. Тривалий час залишалася невирішеною проблема оптимального фармакодинамічного профілю введенного болюсного інсуліну, який відповідав би ендогенній секреції інсуліну після вживання їжі у здоровій людини [16]. Людські інсуліни короткої дії мають відмінності в пікових концентраціях (до 20–30 %), а також уповільнену швидкість всмоктування і виведення, що помітно відрізняється від постпрандіальної фізіологічної інсулінемії. Крім того, варіативність глікемії призводить до підвищення ризику гіпоглікемій (зокрема тяжких), більшого набору маси тіла, нестабільного апетиту, зниження мотивації пацієнта до лікування, підвищення ризику розвитку ускладнень тощо.

Впровадження інсулінових аналогів у клінічну практику передбачало можливість оптимізації терапевтичних схем і режимів інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 1 типу [9]. Переваги полягають у більшій тривалості та безпиковій дії пролонгованих аналогів інсуліну або швидшому настанні ефекту ультракоротких аналогів інсуліну за меншої варіативності їх дії [17]. Аналоги інсуліну розробляли з метою точнішого відтворення базального і прандіального профілю дії та забезпечення нижчого ризику розвитку епізодів гіпоглікемії порівняно з людськими інсулінами [17].

На сьогодні в Україні доступні три аналоги інсуліну короткої дії, а саме (Хумалог® (лізпро), НовоРапід® (аспарт) і Епайдра® (глюлізин), які мають швидший початок дії та меншу тривалість дії порівняно з регулярним інсуліном короткої дії (табл. 1), а їх профіль дії наближений до секреції інсуліну у відповідь на прийом їжі в здоровому організмі.

Аналоги інсуліну короткої дії можна вводити безпосередньо перед їдою. Вони не лише знижують

Таблиця 1

Види інсулінів, які використовують у дітей з цукровим діабетом, та профіль їх дії

Тип інсуліну	Початок дії	Пік дії, год	Тривалість дії, год	Вікові обмеження
Людський інсулін короткої дії	0,5–1,0 год	2–4	5–8	Немає
Інсулін середньої тривалості дії (НПХ)	1,5 год	4–12	12–24	Немає
Аналоги інсуліну швидкої дії				
Аспарт	15 хв	0,5–2,5	3–4	3 1 року
Глюлізін	10–20 хв	1–3	3–5	3 6 років
Лізпро	15 хв	0,5–1	2–5	3 2 років
Аналоги інсуліну тривалої дії				
Гларгін-100 ОД/мл	Немає даних	Не виражений	22–24	3 2 років
Детемір	Немає даних	3–14	20–24	3 1 року
Деглюдек	Немає даних	Відсутній	> 42	3 1 року
Комбінації інсулінів короткої дії з інсулінами середньої і тривалої дії				
Інсулін людський 30 % та ізофан-інсулін (НПХ) 70 %	1,5 год	2–8	До 24	Немає
Аспарт (30/70)	10–20 хв	1–4	До 24	3 10 років
Аспарт 30 % і деглюдек 70 %	14 хв	Не виражений	> 24	3 2 років
Лізпро 25 % та лізпро протамін 75 %	15 хв	1–6	До 22	3 12 років
Лізпро 50 % та лізпро протамін 50 %	15 хв	1–6	До 22	3 12 років

постпрандіальну гіперглікемію, а і введені перед вечерею зменшують ризик нічних гіпоглікемій [18, 19]. Перевагою є зручність їх застосування в дитячій практиці, а саме можливість за потреби вводити після їди дітям з непередбачуваним апетитом без погіршення глікемічного контролю [20]. Швидкість, з якою аналоги ультракороткої дії потрапляють до кровоносного русла, меншою мірою залежить від місця їх введення, пік і загальна тривалість дії цих інсулінів не залежить від їхньої дози, на відміну від людського інсуліну короткої дії [8]. Вони сприяють швидшому зниженню гіперглікемії (за наявності або без діабетичного кетоацидозу) порівняно з регулярним інсуліном, а також широко застосовуються в інсулінових помпах. Аналіз їх використання у дорослих пацієнтів виявив більше зниження рівня HbA1c (на 0,26 %), ніж при застосуванні регулярного людського інсуліну [21].

Між аналогами короткої дії не виявлено клінічно значущих відмінностей за часом або тривалістю дії в педіатричній популяції, хоча вони мають різну хімічну складову [22, 23]. З іншого боку, повідомляють про зменшення випадків гіпоглікемії як для інсуліну лізпро, так і аспарту [22].

Одним із перших аналогів інсуліну ультракороткої дії, який почали використовувати в лікуванні хворих на ЦД, був аспарт [9]. Це аналог інсуліну, в якому в 28-му положенні β-ланцюга амінокислота пролін замінена негативно зарядженою аспарагіною амінокислотою. Наявність амінокислоти з такими властивостями запобігає утворенню стабільних гексамерів інсуліну та сприяє швидкому всмоктуванню молекул інсуліну з місця ін'єкції у вигляді мономерів, що зумов-

лює швидший початок дії та настання піку дії, а також зниження постпрандіальної гіперглікемії за меншої тривалості дії інсуліну, і відповідно, зменшення ризику гіпоглікемій. Інсулін аспарт дозволений для використання у дітей віком від 1 року.

Переваги використання аналогів інсуліну доведено в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях. Кінцевими точками, які вивчали при порівнянні інсулінових аналогів з іншими людськими інсулінами, були рівень глікемічного контролю (дослідження рівня HbA1c), а також варіативність глікемічного профілю, частота епізодів гіпоглікемій, зміна індексу маси тіла, побічні дії, якість життя тощо.

Численні клінічні дослідження показали переваги застосування аспарту, зокрема можливість за потреби вводити його після їди [20, 24], що сприяє поліпшенню постпрандіальної глікемії, а також зниження ризику гіпоглікемій [25–29]. Ця особливість інсуліну є актуальною для лікування дітей з ЦД, особливо тих, хто має непередбачувану харчову поведінку. Ефективність застосування інсуліну аспарт підтверджено у дослідженнях використання помпової інсулінотерапії (ПІТ). Водному з цих досліджень показано, що у разі застосування в інсуліновій pompі інсуліну аспарт більша частка дітей досягала рекомендованого рівня HbA1c порівняно із застосуванням інсуліну лізпро [30]. Однією з причин цього є така властивість аспарту як фізіологічна стабільність з мінімальною агрегацією і преципітацією кристалів, а отже, менша частота випадків передчасного забивання підшкірного катетера і блокування помпи [31].

Таблиця 2

Державне забезпечення видами інсулінів дітей з цукровим діабетом 1 типу залежно від економічного стану країни, %

Тип інсуліну	Країни з високим рівнем доходів *	Країни із середнім рівнем доходів *	Країни з низьким рівнем доходів *
Людський інсулін короткої дії	75	50	0
Інсулін середньої тривалості дії (НПХ)	75	51	0
Аналоги інсуліну швидкої дії	69	30	0
Аналоги інсуліну тривалої дії	72	28	0

*За даними Світового Банку (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>)

У 2020 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA, США) схвалила використання швидко діючого інсуліну аспарт (Fast-acting insulin aspart, faster aspart, Fiasp®) для педіатричних пацієнтів з ЦД. Faster aspart — це нова формула інсуліну аспарт, яка містить допоміжні речовини ніацинамід і L-аргінін. Отримані дані використання його у дітей та підлітків свідчать, що після ін'єкції початок дії препарату наставав майже вдвічі швидше (на 5–7 хв раніше), а ранній ефект зниження рівня глюкози був на 78–147 % більшим для faster aspart порівняно з інсуліном аспарт [32]. Дослідження onset 7 у дітей (Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes) продемонструвало значне поліпшення показників HbA1c як при застосуванні faster aspart під час їди порівняно з інсуліном аспарт, так і при введенні цих аналогів після їди. Крім того, постпрандіальна гіперглікемія була значно нижчою при введенні faster aspart під час їди порівняно з інсуліном аспарт, а ризик гіпоглікемії та профіль безпеки були подібні для обох видів інсуліну [33].

Слід пам'ятати, що переваги інсулінових аналогів короткої дії в інтенсивній інсулінотерапії можуть бути реалізовані повною мірою лише за умови оптимізації базальної інсулінотерапії. Аналоги інсуліну тривалої дії імітують досить рівномірну базальну фізіологічну секрецію інсуліну. До цієї групи інсулінів належать Лантус® (гларгін), Гларгін U300, Левемір® (детемір) і Тресіба® (деглюдек). Вони мають рівніший профіль порівняно з препаратами людських інсулінів середньої тривалості дії (НПХ) і велику тривалість дії — до 24 годин, а у деглюдеку перевищує 42 години. Ці базальні аналоги інсуліну мають більш передбачуваний ефект з меншим піком дії і варіативністю абсорбції, ніж інсуліни НПХ.

Деглюдек — це новий єдиний аналог ультратривалої дії, який утворює розчинні мультігексамери після підшкірного введення, які потім повільнодисоціюють, що сприяє повільному та стабільному вивільненню мономерів деглюдеку в циркуляцію, продовжуючи його дію понад 42 год [34]. Результати

клінічних досліджень у дітей свідчать про те, що властивості тривалої дії деглюдеку зберігаються і в цій віковій групі [35]. Профіль такої надтривалої дії деглюдеку забезпечує менш жорсткі часові межі його прийому, що може бути особливо корисним у разі нестабільного способу життя, який часто притаманний підліткам. Іншою особливістю деглюдеку є те, що він може змішуватися з короткодійними інсулінами без ризику утворення гібридних гексамерів та нерівномірної фармакокінетики/фармакодинаміки. У педіатричному рандомізованому контрольованому дослідженні BEGIN YOUNG 1, яке тривало 26 тиж та 26 тиж додаткового спостереження, порівнювали інсулін деглюдек, який застосовували раз на добу, з інсуліном детемір, котрий використовували один раз або двічі на добу, разом з прандіальним інсуліном. Наприкінці дослідження у групі деглюдеку досягнуто як еквівалентного тривалого контролю глікемії за показником HbA1c, так і значного зниження вмісту глюкози в плазмі натще при 30 % нижчій його дозі порівняно з групою детеміру. Хоча частота гіпоглікемії в обох групах суттєво не відрізнялася, розвиток гіперглікемії з кетозом спостерігали статистично значущо рідше при застосуванні деглюдеку, що дає підставу розглядати його як препарат вибору у пацієнтів з діабетичним кетоацидозом [36]. Препарат схвалено до використання у дітей віком від 1 року.

Хоча застосування аналогів інсуліну показало їх беззаперечні переваги за даними багатьох досліджень, частота використання цих препаратів відрізняється в різних країнах залежно від економічного стану [37]: зазвичай у країнах з меншим рівнем доходів державне забезпечення аналогами інсулінів є меншим (табл. 2).

Мета роботи — провести аналіз стану глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні, котрі застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію та помпову інсулінотерапію, а також частоти використання різних видів інсуліну в 2018 р.

Матеріали та методи

В Україні з 2004 р. функціонує реєстр дітей, хворих на ЦД (наказ МОЗ України від 16.02.2004 р.

№ 85 «Про створення реєстру дітей, хворих на цукровий діабет»), який містить інформацію щодо віку і статі дитини, дати встановлення діагнозу ЦД, виду та дози інсулінів, які вона отримує, наявності гострих і хронічних ускладнень, рівня HbA1c, випадків госпіталізації, забезпеченості дитини засобами самоконтролю, застосування ПІТ тощо [9].

Нами проведено аналіз глікемічного контролю у 9283 дітей з ЦД 1 типу залежно від віку дітей і тривалості захворювання. За віковим критерієм дітей з ЦД 1 типу розподілено на чотири групи: до першої групи залучено дітей віком до 5 років, до другої — віком 6–10 років, до третьої — віком 11–14 років, до четвертої — віком 15–17 років.

За тривалістю ЦД дітей також розподілили на чотири групи: 1-ша — ті, хто хворів менше 1 року, 2-га — 1–5 років, 3-тя — 6–9 років, 4-та — 10 років і більше.

Стан глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні, які застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію та ПІТ, вивчали за рівнем HbA1c. Також досліджували частоту використання різних видів інсуліну у дітей з ЦД 1 типу.

Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) і середньоквадратичного відхилення (SD). Статистичну значущість показників у вибірках оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для параметричного розподілу) для попарних порівнянь, а також за допомогою One-Way ANOVA test — для множинних порівнянь. Як критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у порівнянні груп (p) приймали 0,05.

Результати та обговорення

Згідно з даними реєстру, в 2018 р. в Україні середній рівень HbA1c у дітей з ЦД 1 типу був незадовільним і становив у середньому $(8,80 \pm 2,01) \%$. Частка дітей, котрі мали ідеальний або оптимальний глікемічний контроль (HbA1c < 7,5 %), становила 28,15 %, субоптимальний глікемічний контроль 7,6 % — 9,0 % (ДСТУ 3308:2015, п. 7.10.12) — 34,5 %, глікемічний контроль високого ризику (> 9,1 %) — 37,35 %, що свідчить про надзвичайно малу кількість дітей з цільовими показниками HbA1c (рис. 1).

При аналізі залежності рівня HbA1c від віку пацієнта і тривалості ЦД 1 типу (табл. 3 і 4) з'ясувалося, що найнижчі показники HbA1c спо-

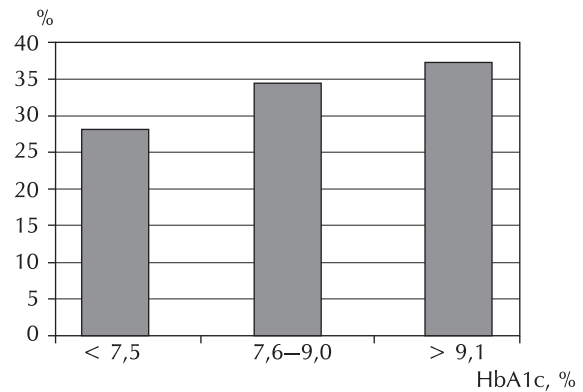


Рис. 1. Стан глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу у 2018 р. за даними реєстру

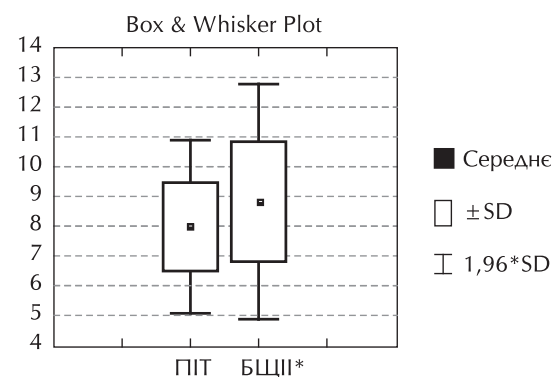


Рис. 2. Стан глікемічного контролю у дітей з цукровим діабетом 1 типу, котрі використовували різні схеми інсулінотерапії: помпову інсулінотерапію (ПІТ) і багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЦІІ)
* p < 0,01

стерігалися у разі тривалості захворювання від 1 до 5 років, а найвищі — за тривалості ЦД до 1 року (p < 0,01) та 10 років і більше (p < 0,01), тобто у пацієнтів з тривалістю хвороби до 1 року порівняно з іншою її тривалістю, а також у пацієнтів з тривалістю ЦД від 1 до 5 років порівняно з його тривалістю понад 6 років (табл. 3).

Найнижчі показники HbA1c зафіксовано у дітей віком до 10 років, а найвищі — у дітей віком 11–17 років, особливо віком 15–17 років (p < 0,01).

У дітей, які перебували на ПІТ (264, або 2,84 % від загальної кількості дітей з ЦД 1 типу), рівень HbA1c був статистично значущо нижчим $((7,97 \pm 1,48) \%)$, ніж у дітей, котрі застосовували традиційну базис-болюсну інсулінотерапію

Таблиця 3

Рівень HbA1c (%) у дітей з цукровим діабетом 1 типу із різною тривалістю хвороби за даними реєстру (M ± SD)

Тривалість ЦД, років	До 1	1–5	6–9	≥ 10
n	997	4577	1868	1840
HbA1c	9,43 ± 2,55	8,64 ± 1,90 ^a	8,88 ± 1,83 ^{ab}	8,90 ± 1,95 ^{ab}

Примітка. Статистична значущість (p < 0,01) відмінності показника: a — від групи тривалості хвороби до 1 року; b — від групи тривалості хвороби 1–5 років.

Таблиця 4

Рівень HbA1c (%) у дітей з цукровим діабетом 1 типу різного віку за даними реєстру (M ± SD)

Вік хворих, років	0—5	6—10	11—14	15—17
n	876	2704	3037	2665
HbA1c	8,45 ± 1,93 ^a	8,49 ± 1,94 ^a	8,86 ± 1,96 ^b	9,12 ± 2,07

Примітка. Статистична значущість (p < 0,01) відмінності показника: а — від вікових груп 11—14 і 15—17 років; b — від вікової групи 15—17 років.

Таблиця 5

Використання різних видів інсуліну в лікуванні дітей, хворих з цукровим діабетом 1 типу в Україні в 2013 і 2018 рр. за даними реєстру, %

Рік	Людські інсуліни короткої дії	Аналоги інсулінів швидкої дії	Інсуліни середньої тривалості дії (НПХ)	Аналоги інсулінів тривалої дії	Комбіновані інсуліни
2013	62,8	35,9	65,8	25,9	2,03
2018	53,2	40,7	52,7	33,2	4,6

((8,82 ± 2,01) %, p < 0,01), (рис. 2). Із ПІТ найчастіше використовували НовоРapid® (54,5 % дітей), рідше — Актрапід® (20,5 %), Хумалог® (9,5 %), Хумулін Регуляр® (11,3 %) та Еспайдру® (4,2 %).

Аналіз застосування різних схем інсулінотерапії у дітей (рис. 3) показав, що людський інсулін короткої дії (Актрапід®, Хумулін Регуляр®) використовували 4939 (53,2 %) дитини, аналоги інсуліну короткої дії (аспарт, глюлізин, лізпро) — 3776 (40,7 %), НПХ-інсуліни (Протафан®, Хумулін НПХ®) — 4892 (52,7 %), аналоги інсуліну тривалої дії (Лантус®, Левемір®, Тресіба®) — 3083 (33,2 %), комбіновані інсуліни — 430 (4,6 %), що свідчить про менше застосування аналогових інсулінів короткої та тривалої дії порівняно з регулярними інсулінами короткої дії або НПХ-інсулінами.

Отже, стан глікемічного контролю в Україні є незадовільним, але подібний до такого у багатьох країнах [10, 38]. Найбільш незадовільні показники HbA1c реєстрували у дітей підліткового віку (особливо у групі 15—17 років), а також у разі тривалості ЦД до 1 року (що пов'язано з високим рівнем HbA1c під час маніфестації захворюван-

ня), а також — за вищої тривалості захворювання (особливо у групі з тривалістю хвороби ≥ 10 років), (p < 0,01).

Порівняння стану глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні у 2018 та 2013 рр. виявило, що рівень HbA1c майже зовсім не змінився у дітей, які застосовували базис-болюсну інсулінотерапію (відповідно (8,82 ± 2,01) % і (8,8 ± 1,9) %), і мав тенденцію до зниження у дітей, котрі використовували ПІТ ((7,97 ± 1,48) % та (8,1 ± 1,5) %).

Частка дітей з ЦД 1 типу, які використовували ПІТ (2,84 %), в Україні є однією з найнижчих порівняно з країнами Європи та США [38], що пов'язано з відсутністю державного фінансування на покриття витрат на таке лікування дітей. Однак аналіз перебігу ЦД у дітей, які перебувають на ПІТ, показав у них кращий глікемічний контроль, що може бути гарним економічним обґрунтуванням для забезпечення ПІТ дітей з ЦД 1 типу за рахунок державного і місцевого фінансування.

Аналіз застосування різних видів інсулінів показав, що в Україні найчастіше використовують людський інсулін короткої дії та НПХ-інсуліни (> 50 %), на відміну від більшості економічно розвинених країн, хоча порівняння частоти застосування різних видів інсуліну в Україні в 2013 р. [9] і 2018 р. виявило тенденцію до повільного зменшення частки використання регулярного інсуліну короткої дії та НПХ-інсулінів і збільшення — аналогів інсулінів короткої і тривалої дії, а також комбінованих інсулінів (табл. 5).

Отже, ширше застосування аналогів інсуліну короткої і тривалої дії, а також ПІТ може створити передумови для поліпшення глікемічного контролю у дітей з ЦД 1 типу в Україні.

Висновки

Аналоги інсулінів короткої та тривалої дії визнані світовим медичним співтовариством як кращі препарати інсуліну, зокрема для викорис-

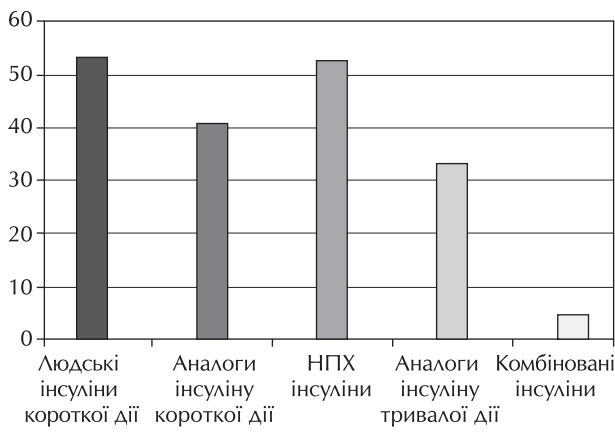


Рис. 3. Види інсулінів, які використовували в лікуванні дітей з цукровим діабетом 1 типу у 2018 р., за даними реєстру

тання в педіатричній практиці, що регламентовано в консенсусах щодо клінічної практики Міжнародного співтовариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD, 2018).

Оскільки на стан глікемічного контролю ЦД впливає багато чинників (вік і тривалість захворювання, забезпечення інсулінами та засобами самоконтролю (зокрема застосування безперерв-

ного моніторингу вмісту глюкози в крові), вид інсуліну, схема інсулінотерапії (базис-болюсна інсулінотерапія та ПІТ), наявність супутньої патології, доступність шкіл самоконтролю ЦД, психологічний стан дитини тощо), слід прагнути до ширшого впровадження більш сучасних видів інсуліну та інших методів інсулінотерапії (зокрема ПІТ) і самоконтролю у дітей з ЦД 1 типу.

Джерела фінансування. Дослідження проведене в рамках теми НДР закладу (0120U000217).

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.

Участь авторів: *ідея, дизайн, написання статті, обстеження хворих, збір та обробка даних, їх аналіз, інтерпретація* — Є. В. Глоба; *ідея, дизайн, редагування статті* — Н. Б. Зелінська

ЛІТЕРАТУРА

1. IDF diabetes atlas, Ninth edition 2019. [http. — P. //www. diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
2. Dabelea D., Mayer-Davis E. J., Saydah S., et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009 // JAMA. — 2014. — Vol. 311. — P. 1778–1786.
3. Mayer-Davis E. J., Lawrence J. M., Dabelea D., et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012 // N. Engl. J. Med. — 2017. — Vol. 376(15). — P. 1419–1429.
4. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // *Pediatr Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 7–19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
5. Cardwell C. R., Stene L. C., Joner G. et al. Birth order and childhood type 1 diabetes risk: a pooled analysis of 31 observational studies // *Int. J. Epidemiol.* — 2011. — Vol. 40 (2). — P. 363–374. DOI:10.1093/ije/dyq207.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 177–188.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — N 329. — P. 977–986.
8. DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. — P. Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>.
9. Глоба Є. В., Зелінська Н. Б. Сучасні аналоги інсуліну в практиці дитячого ендокринолога (огляд літератури і власні дані) // *Український журнал дитячої ендокринології*. — 2015. — № 3–4. — С. 42–47.
10. Wood J. R., Miller K. M., Maahs D. M. et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2035–2037.
11. White N., Sun W., Cleary P. et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents // *Diabetes*. — 2010. — N 59. — P. 1244–1253.
12. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290(16). — P. 2159–2167.
13. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug R. A., Sun W., et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort // *JAMA Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 134 (2). — P. 137–145.
14. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard T. J., Nathan D. M., et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA*. — 2015. — Vol. 313 (1). — P. 45–53.
15. Ryan C. M. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis // *Pediatr. Diabetes*. — 2006. — Vol. 7(5). — P. 289–297.
16. DeWitt D. E., Hirsh I. B. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus // *JAMA*. — 2003. — N 289(17). — P. 2254–2264.
17. Hirsch I. B. Insulin analogues // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Jan 13. — 352 (2). — P. 174–183.
18. Deeb L. C., Holcombe J. H., Brunelle R. et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes // *Pediatrics*. — 2001. — Vol. 108. — P. 1175–1179.
19. Tubiana-Rufi N., Coutant R., Bloch J. et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study // *Horm Res*. — 2004. — Vol. 62. — P. 265–271.
20. Danne T., Aman J., Schober E., et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2359–2364.
21. Danne T., Phillip M., Buckingham B. A., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Vol. 19 (Suppl. 27). — P. 115–135.
22. Home P. D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences // *Diabetes Obes Metab.* — 2012. — Vol. 14 (9). — P. 780–788.
23. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczy L. et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.* — 2011. — Vol. 13. — P. 327–334.
24. Danne T., Rastam J., Odendahl R. et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — N 8. — P. 278–285.
25. Hermansen K., Fontaine P., Kukolja K. K., et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47. — P. 622–629.
26. Home P. D., Lindholm A., Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabet Med.* — 2000. — Vol. 17. — P. 762–771.
27. Raskin P., Guthrie R. A., Leiter L., Riis A., Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog as the mealtime insulin in the management of patients with Type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 583–588.
28. Lindholm A., McEwen J., Riis A. P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 801–805.
29. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 475–492.
30. Bode B. et al. Efficacy, safety and pump compatibility of Insulin aspart used in continuous Subcutaneous Insulin Infusion therapy in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 69–72.
31. Howard A., Faradji W., Bonner-Weir S., Lipes M. A. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P. 1253.

32. Fath M., Danne T., Biester T. et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr Diabetes*. — 2017. — Vol. 18. — P. 903–910.
33. Bode B., Iotova V., Kovarenko M. et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: The onset 7 Trial // *Diabetes Care*. — 2019. — Vol. 42(7). — P. 1255–1262. <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>.
34. Mathieu C., Hollander P., Miranda-Palma B., et al.; NN1250–3770 (BEGIN: flex T1) trial investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2013. — Vol. 98(3). — P. 1154–1162.
35. Biester T., Blaesig S., Remus K. et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. — 2014. — Vol. 15. — P. 27–33.
36. Thalange N., Deeb L., Iotova V. et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2015. — Vol. 16. — P. 164–176.
37. Cavan D., Diogo da Rocha Fernandes J., Huang Y., Makaroff L. Access to medicines and supplies for people with diabetes. A global survey on patients' and health professionals' perspective. www.idf.org/accesstomedicine.
38. McKnight J. A., Wild S. H., Lamb M.J.E., Cooper M. N., Jones T. W. et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison // *Diabet. Med.* — 2015. — Vol. 32. — P. 1036–1050.

Ефективність інсулінотерапії у дітей з сахарним діабетом 1 типу в Україні согласно даним реєстра больних

Е. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

Український научно-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Вступлення. В последнее время внедрение инсулиновых аналогов в клиническую практику позволило оптимизировать терапевтические схемы и режимы инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Их преимущества заключаются в большей продолжительности и беспиковости действия пролонгированных аналогов инсулина и в более быстром наступлении эффекта ультракоротких аналогов инсулина при меньшей вариативности их действия.

Цель работы — провести анализ гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа в Украине, которые применяли традиционную базис-болюсную инсулинотерапию и помповую инсулинотерапию (ПИТ), а также частоты использования разных видов инсулина в 2018 г.

Материалы и методы. Проведен анализ гликемического контроля у 9283 детей с СД 1 типа в Украине разного возраста и продолжительности заболевания, которые применяли традиционную базисно-болюсную инсулинотерапию и помповую инсулинотерапию (ПИТ), также изучена частота использования различных видов инсулина в 2018 году по данным реестра детей, больных СД. Состояние гликемического контроля оценивали с помощью гликированного гемоглобина (HbA1c). По возрастному критерию детей с СД 1 типа разделили на четыре группы: в первую группу включили детей в возрасте до 5 лет, во вторую — в возрасте 6–10 лет, в третью — в возрасте 11–14 лет, в четвертую — в возрасте 15–17 лет. По продолжительности СД детей также разделили на четыре группы: 1-я — те, кто болел менее 1 года, 2-я — 1–5 лет, 3-я — 6–9 лет, 4-я — 10 лет и более.

Результаты и обсуждение. Согласно данным реестра, в 2018 г. в Украине средний уровень HbA1c у детей с СД 1 типа был неудовлетворительным и составил в среднем $(8,80 \pm 2,01) \%$. Доля детей, которые имели идеальный или оптимальный гликемический контроль ($HbA1c < 7,5 \%$), составила 28,15 %, субоптимальный гликемический контроль (7,6–9,0 %) — 34,5 %, гликемический контроль высокого риска ($> 9,1 \%$) — 37,35 %. Анализ зависимости уровня HbA1c от возраста пациента и продолжительности СД 1 типа выявил, что наиболее неудовлетворительные показатели HbA1c регистрировали у детей подросткового возраста (особенно в группе 15–17 лет), а также в случае продолжительности СД до 1 года (что связано с высоким уровнем HbA1c во время манифестации заболевания), а в дальнейшем — при более высокой продолжительности заболевания (особенно в группе с длительностью заболевания ≥ 10 лет), ($p < 0,01$). У детей, находящихся на ПИТ (264, или 2,84 % от общего количества детей с СД 1 типа), уровень HbA1c был статистически значимо ниже ($(7,97 \pm 1,48) \%$), чем у детей, которые применяли традиционную базис-болюсную инсулинотерапию ($(8,82 \pm 2,01) \%$, $p < 0,01$). Анализ использования разных видов инсулинов показал, что в Украине чаще всего применяют человеческий инсулин короткого действия и инсулины средней продолжительности действия ($> 50 \%$).

Выводы. Широкое применение аналогов инсулина короткого и длительного действия, а также ПИТ может создать предпосылки для улучшения гликемического контроля у детей с СД 1 типа в Украине.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, реестр, инсулинотерапия, гликированный гемоглобин.

The effectiveness of insulin therapy in children with type 1 diabetes in Ukraine according to the register of patients

E. V. Globa, N. B. Zelinska

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Introduction. Recently, the implementation of insulin analogues into clinical practice has made it possible to optimize therapeutic regimens and regimens of insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). Their advantages are manifested in a longer duration and peak-free action of prolonged-acting insulin analogues or in a more rapid onset of the effect of ultrashort insulin analogues, with less variability in their action.

Aim — to analyze glycemic control in children with type 1 DM in Ukraine, who used the traditional basic-bolus insulin therapy and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), as well as the frequency use of different types of insulin in 2018.

Materials and methods. The analysis of glycemic control in 9283 children with type 1 DM in Ukraine in different age groups and duration of the disease, who used traditional basic-bolus insulin therapy and CSII was done. We also studied the frequency of use of various types of insulin in 2018 according to the registry of children with DM. The glycemic control was assessed using glycated hemoglobin (HbA1c).

Results and discussion. According to the registry data in 2018, in Ukraine the average HbA1c level in children with type 1 DM was unsatisfactory (8.8 ± 2.01) %. When analyzing the dependence of the HbA1c level on the patient's age and the duration of type 1 DM, it was proved that the most unsatisfactory HbA1c level was recorded in adolescent children (especially in the group of 15–17 years old), as well as in the case of DM duration up to 1 year (which is associated with high HbA1c during the onset of the disease), and later — with a longer duration of the disease (especially in the group with a duration of ≥ 10 years), ($p < 0.01$). Among children who used CSII ($n = 264$ or 2.84 % of the total number of children type 1 DM), the level of HbA1c was significantly lower (7.97 ± 1.48) % vs children who used the traditional basic-bolus insulin therapy (8.82 ± 2.01) % ($p < 0.01$). Analysis of the use of various types of insulins showed that regular short-acting insulin and NPH insulins are most often used in Ukraine (> 50 %).

Conclusions. The introduction of wider use of short- and long-acting insulin analogues, as well as CSII, may create preconditions for improving glycemic control in children with type 1 DM in Ukraine.

Key words: diabetes mellitus type 1, register, insulin therapy, HbA1c.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 33—38.

Результати спостереження за дітьми із цукровим діабетом 1 типу на різних етапах надання медичної допомоги



С. І. Турчина^{1,2,3}, Л. Д. Нікітіна^{1,2}, С. О. Чумак¹,
О. В. Шушляпіна^{1,2}, Н. В. Шульга⁴

¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

³ Харківська медична академія післядипломної освіти

⁴ Обласна дитяча клінічна лікарня, Харків

Мета роботи — оцінити ефективність спостереження та лікування дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, на різних етапах надання медичної допомоги.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 73 хлопчики та 49 дівчаток віком від 10 до 17 років, хворі на ЦД 1 типу, із тривалістю захворювання понад 1 рік. Проведено аналіз результатів об'єктивного обстеження та даних медичної документації. Пацієнтів розподілили на дві групи: 1-ша (n = 42) — хворі, яких спостерігали на первинному (амбулаторному) етапі надання медичної допомоги, 2-га (n = 80) — хворі, котрі 1–2 рази на рік проходили комплексне обстеження та лікування в умовах ендокринологічного відділення. Порівнювали рівень компенсації вуглеводного обміну, наявність ускладнень діабету та характер інсулінотерапії. Статистичну обробку результатів обстеження проведено за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результати та обговорення. У хворих 1-ї групи статистично значущо частіше визначали стан компенсації вуглеводного обміну з високим ризиком для життя порівняно з пацієнтами 2-ї групи (у 72,7 і 50,5 %, $p < 0,05$). Підтверджено наявність зв'язку між рівнем компенсації та характером інсулінотерапії. У 86,4 % хворих 1-ї групи добова доза інсуліну не відповідала потребам хворої дитини, вони рідше отримували аналоги інсулінів короткої та тривалої дії. Виявлено значну різницю у частоті виявлення пізніх ускладнень ЦД на амбулаторному та стаціонарному етапі. Серед хворих, які отримували медичну допомогу лише на амбулаторному етапі, статистично значущо частіше, ніж серед пацієнтів, котрі проходили комплексне обстеження та лікування в умовах ендокринологічного відділення, реєстрували дисгармонічний фізичний розвиток (у 75,0 і 66,0 %, $p < 0,05$) та порушення статевого дозрівання (у 43,3 та 5,0 %, $p < 0,05$).

Висновки. Обґрунтовано доцільність безперервного нагляду за дітьми та підлітками із ЦД 1 типу, який передбачає наступність від первинної до вторинної ланки надання медичної допомоги, що дасть змогу підвищити ефективність лікування діабету та зменшити ризик формування його ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, спостереження, етапи медичної допомоги.

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу у дітей є одним з найтяжчих ендокринних захворювань. Частота його невинно зростає, перебіг характеризується лабільністю та некерованістю, що зумовлює високий рівень інвалідизації хворих [1]. Незважаючи на вдосконалення методів лікування хвороби, використання високоякісних інсулінів і сучасних

методів діагностики діабету та його ускладнень, досягнення оптимального рівня глікемічного контролю у хворих дитячого та підліткового віку є складним завданням [2–5]. Це свідчить про необхідність вивчення сучасної ситуації з реабілітацією дітей, хворих на ЦД 1 типу, з метою її вдосконалення на різних етапах медичного супроводу пацієнтів.

Стаття надійшла до редакції 6 липня 2020 р.

Турчина Світлана Ігорівна, д. мед. н., с. н. с., зав. відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна; доцент кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти; експерт Департаменту охорони здоров'я ХОДА за напрямком «Дитяча ендокринологія» м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>. Scopus ID 56561217900

ентів дитячого віку. За даними літератури, у більшості країн медичне обслуговування цієї верстви населення здійснює команда медичних і соціальних працівників (сімейний лікар, медична сестра, ендокринолог та інші вузькі фахівці). У країнах Європи компетенції та відповідальність членів такої мультидисциплінарної команди щодо медичного обслуговування хворих на ЦД чітко окреслені. Сімейний лікар та його медична сестра обов'язково навчаються особливостям нагляду за хворими на ЦД. Їх компетенціями є координація лікування та реабілітації. У стосунках лікар-пацієнт певну увагу приділяють відповідальності пацієнта за своє здоров'я [6].

В Україні в умовах реформування системи охорони здоров'я відсутні рекомендації щодо етапної реабілітації дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Потреба в розробці системи реабілітаційних програм для різних етапів надання медичної допомоги дітям з ЦД 1 типу спричинена значним зростанням кількості хворих дитячого віку останніми роками, тяжким перебігом захворювання, недостатньою ефективністю лікування та відсутністю системи позагоспітальної реабілітації хворих дитячого віку.

Мета роботи — оцінити ефективність спостереження та лікування дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, на різних етапах надання медичної допомоги.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 122 дитини (73 хлопчики і 49 дівчаток віком від 10 до 17 років) з ЦД 1 типу (тяжка форма), які отримували медичну допомогу на різних етапах спостереження. Проведено аналіз результатів об'єктивного обстеження в умовах ендокринологічного стаціонару та даних медичної документації. Критерієм залучення в дослідження був стаж захворювання понад 1 рік та вік пацієнта понад 10 років.

Пацієнтів розподілили на дві групи:

1-ша — 23 хлопчики та 19 дівчаток, яких спостерігали на первинному (амбулаторному) етапі надання медичної допомоги (в умовах поліклінік ЦРЛ, спеціалізованому навчальному закладі та міському ендокринологічному диспансері). Цей етап передбачав визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, мікральбуміну в сечі, корекцію інсулінового режиму, забезпечення препаратами інсуліну та його аналогами. Аналіз проводили за даними медичної документації. Більшість пацієнтів (69,1 %) не проходили регулярне обстеження та лікування в умовах спеціалізованого медичного закладу (ендокринологічних відділень), не навчалися в школі самоконтролю, зверталися до ендокринолога лише з приводу отримання інсулінів чи до педіатра при захворюванні гострими респіраторними захворюваннями.

2-га — 50 хлопчиків та 30 дівчаток, котрі проходили комплексне обстеження в умовах ендокринологічного відділення Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН») та ендокринологічного відділення з педіатричними ліжками для пацієнтів з рідкісними захворюваннями обласної дитячої клінічної лікарні 1–2 рази на рік. Під час лікування в спеціалізованому стаціонарі проводили комплексне обстеження із вивченням стану компенсації вуглеводного обміну, діагностикою та лікуванням ускладнень діабету, оцінкою соматостатевого розвитку, а також корекцію інсулінотерапії та навчання в школі самоконтролю з визначенням рівня знань щодо спостереження за захворюванням.

Характер фізичного розвитку оцінювали відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» (2006) [7]. Вивчали ступінь розвиненості вторинних статевих ознак та послідовність їх появи. У хлопчиків розраховували індекс маскулізації, у дівчаток оцінювали вторинні статеві ознаки. Отримані значення порівнювали з нормативними показниками, розробленими співробітниками ДУ «ІОЗДП НАМН» для Східного регіону України [8, 9].

Стан вуглеводного обміну аналізували за рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). За станом компенсації вуглеводного обміну з урахуванням її інтегрального показника HbA1 на момент первинного обстеження хворих розподілили на три групи згідно з рекомендаціями International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2007): HbA1 < 7,5 % — задовільна або оптимальна компенсація, HbA1 — 7,5–9,0 % — незадовільна або субоптимальна компенсація, HbA1 > 9,0 % — погана компенсація із високим ризиком формування ускладнень.

Діагностику ускладнень ЦД проводили відповідно до протоколів [7].

Комплекс досліджень проведено з урахуванням основних положень і етичних морально-правових вимог Української асоціації з біоетики та норм

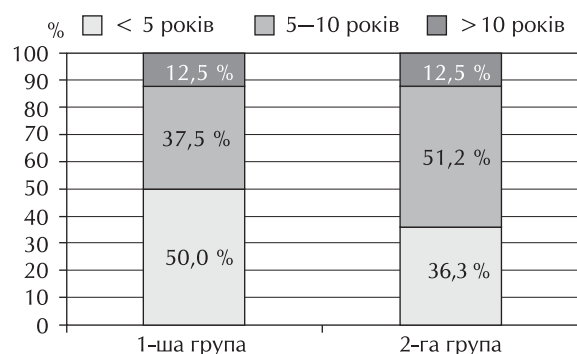


Рис. 1. Розподіл хворих на цукровий діабет 1 типу за тривалістю захворювання

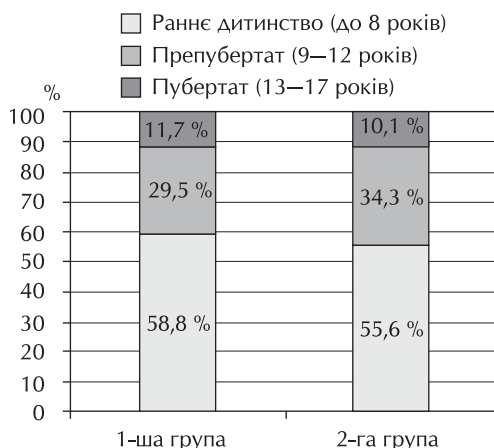


Рис. 2. Вік маніфестації цукрового діабету у хворих на різних етапах надання медичної допомоги

Міжнародного комітету з біоетики, принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини. ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «ІОЗДП НАМН».

Створення бази даних та статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0. Як критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали 0,05.

Результати та обговорення

Аналіз розподілу пацієнтів у групах за тривалістю захворювання дав змогу встановити, що серед пацієнтів 1-ї групи переважали хворі із тривалістю захворювання від 1 до 5 років (50,0 % проти 36,3 % у 2-й групі), а серед хворих 2-ї групи була дещо більшою частка пацієнтів із тривалістю захворювання 5–10 років (51,2 %), ніж серед пацієнтів 1-ї групи (37,5 %). Частка хворих з тривалістю захворювання

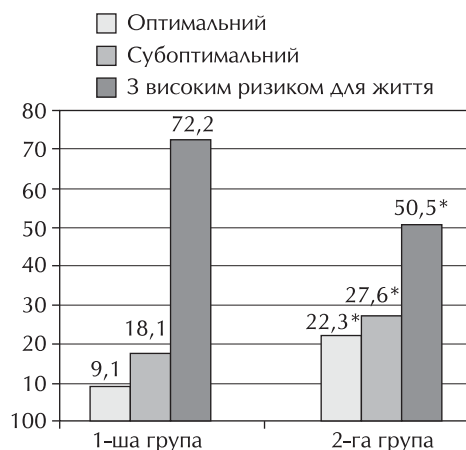


Рис. 3. Стан компенсації вуглеводного обміну за рівнем HbA1c у підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

* — достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$

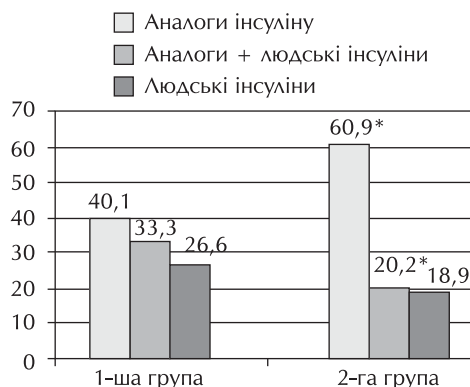


Рис. 4. Види інсулінів, які застосовували у хворих на цукровий діабет 1 типу

* — достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$.

рювання понад 10 років була однаковою в обох групах — 12,5 % (рис. 1).

Таким чином, частота хворих із різною тривалістю захворювання на різних етапах спостереження статистично значущо не відрізнялась і не впливала на стан компенсації вуглеводного обміну та перебіг ЦД.

Згідно із даними анамнезу, маніфестація захворювання у хворих обох груп відбувалась найчастіше у ранньому дитинстві (у 58,8 та 55,6 % відповідно), у третини хворих ЦД 1 типу діагностовано у препубертаті, рідко маніфестація захворювання відбувалась у пубертаті (рис. 2).

За даними обстеження та аналізу медичної документації порівняли стан компенсації вуглеводного обміну, особливості інсулінотерапії, наявність ускладнень ЦД і характер соматостатевого розвитку у хворих на ЦД 1 типу на різних етапах надання медичної допомоги.

Основним показником компенсації вуглеводного обміну є HbA1c. Установлено, що більш ніж у половини дітей в обох групах був стан компенсації вуглеводного обміну з високим ризиком для життя, статистично значущо ($p < 0,05$) більшим цей показник був у 1-й групі — 72,7 і 50,5 % (рис. 3). Менш ніж у третини хворих виявлено субоптимальний глікемічний контроль ($p < 0,05$). Оптимальний глікемічний контроль відзначено у 22,3 % хворих 2-ї групи, що статистично значущо ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник 1-ї групи (9,1 %).

Отже, у дітей та підлітків із ЦД 1 типу, які регулярно (1–2 рази на рік) проходили комплексне обстеження та лікування в умовах спеціалізованого ендокринологічного відділення, показники глікемічного контролю були значно кращими, ніж у пацієнтів, спостереження за якими обмежувалось амбулаторним етапом надання медичної допомоги.

Доведено, що стан компенсації вуглеводного обміну значною мірою залежить від режиму інсулінотерапії, виду інсуліну та адекватності його дози. Всі хворі з ЦД 1 типу отримували інсулінотерапію

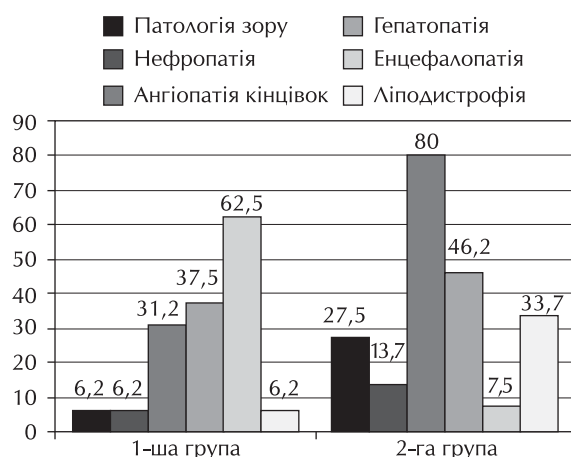


Рис. 5. Наявність ускладнень у хворих на цукровий діабет 1 типу, зафіксованих на різних етапах медичного спостереження

* — достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$

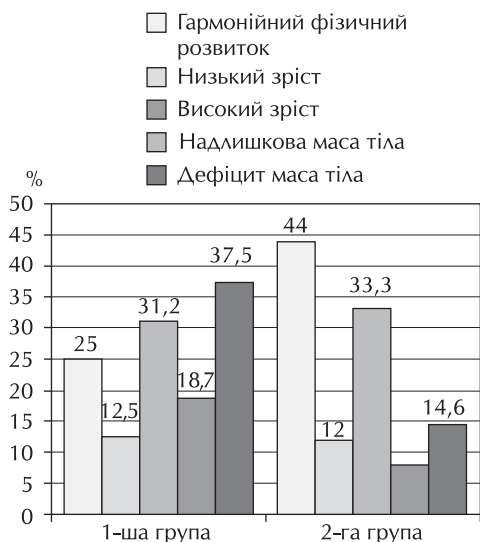


Рис. 6. Характер фізичного розвитку підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

* — достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$



Рис. 7. Характер статевого розвитку підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

* — достовірність відмінностей між групами $p < 0,05$

в режимі базис-болус, але види інсулінів відрізнялися в групах. Так, частка хворих, які використовували аналоги інсуліну, була статистично значущо ($p < 0,05$) більшою в 2-й групі (рис. 4). Пацієнти 1-ї групи частіше отримували лікування людськими інсулінами ($p < 0,05$) та комбінацією аналогів та людських інсулінів ($p < 0,05$).

Установлено, що в період активного зростання та статевого розвитку (особливо в період раннього пубертату) збільшується потреба в екзогенному інсуліні, що призводить до збільшення добової дози інсуліну на 1 кг маси тіла. Дозу інсуліну 0,5–1,0 ОД/кг маси тіла отримували лише 9,5 % пацієнтів у 1-й групі, що статистично значущо менше, ніж у 2-й групі (56,1 %), > 1 ОД/кг маси тіла — відповідно 4,1 та 7,4 %. У більшості хворих 1-ї групи (86,4 %) добова доза інсуліну не відповідала потребам хворої дитини, що негативно впливало на стан компенсації вуглеводного обміну та спричинило формування ускладнень ЦД.

Таким чином, серед хворих на ЦД 1 типу на етапі реабілітації в умовах первинної ланки надання медичної допомоги статистично значущо зменшується частка пацієнтів із оптимальним та субоптимальним рівнем вуглеводного контролю через збільшення кількості хворих, які мають глікемічний контроль з високим ризиком для життя. Зменшується частка пацієнтів, котрі отримують аналоги інсуліну та адекватну добову дозу інсуліну. Це негативно впливає на перебіг захворювання та збільшує ризик формування ускладнень діабету. Порівняння характеру та частоти ускладнень діабету за даними медичної документації у хворих 1-ї групи з аналогічними показниками у пацієнтів 2-ї групи виявило різницю в частоті їх діагностики. Обстеження хворих в умовах ендокринологічного відділення багатопрофільної клініки відбувається із залученням висококваліфікованих фахівців мультидисциплінарної команди, що значно підвищує ефективність виявлення ускладнень та їх лікування. Так, згідно із даними медичної документації, ангіопатію кінцівок, ліподистрофію, патологію зору, нефропатію статистично значущо ($p < 0,05$) частіше виявляли у 2-й групі (рис. 5), енцефалопатію — в 1-й групі (з однаковою частотою у хлопчиків та дівчаток).

Таким чином, виявлено значну розбіжність у частоті ускладнень ЦД, які діагностують на різних етапах надання медичної допомоги. Більшість ускладнень діабету визначають під час ретельного обстеження в умовах спеціалізованого стаціонару з урахуванням сучасних вимог щодо діагностики порушень органів і систем, які виникли внаслідок ЦД. Коли дитина перебуває під спостереженням педіатра чи сімейного лікаря, якість виявлення ускладнень ЦД знижується, що призводить до їх прогресування та погіршення якості життя хворого.

Доведено, що соматостатевий розвиток дитини є інтегральним показником стану здоров'я. На

показники фізичного і статевого розвитку дітей та підлітків із ЦД 1 типу впливає рівень компенсації вуглеводного обміну, наявність ускладнень та характер інсулінотерапії [10].

Індивідуальний аналіз показників фізичного розвитку хворих (рис. 6) виявив гармонійний фізичний розвиток лише у 25,0 % хворих у 1-й групі, що майже вдвічі менше, ніж у 2-й групі (44,0 %, $p < 0,05$). У 1-й групі частіше реєстрували дефіцит маси тіла ($p < 0,05$) і надлишкову масу тіла ($p < 0,05$).

При аналізі характеру статевого розвитку підлітків із ЦД установлено, що нормальний перебіг пубертату мали понад половина хворих у 1-й групі та більшість пацієнтів — у 2-й. У 1-й групі статистично значущо ($p < 0,05$) частіше діагностували затримку статевого розвитку та порушення менструального циклу (рис. 7).

Таким чином, при аналізі перебігу ЦД і стану компенсації вуглеводного обміну на різних етапах медичного супроводу встановлено, що на всіх етапах спостереження рівень компенсації у більшості хворих був незадовільним (особливо на етапі амбулаторного спостереження). Цей показник залежав від виду інсуліну та його добової дози. Значна кількість хворих на амбулаторному етапі отримували людські інсуліни чи комбінацію різних видів інсулінів, у більшості випадків добова доза інсуліну не відповідала потребам хворого, особливо в період пубертату. Відзначено випадки необґрунтованого зменшення дози інсуліну батьками хворої дитини без узгодження з ендокринологом. Установлено значну розбіжність у частоті виявлення пізніх ускладнень ЦД на амбулаторному та стаціонарному етапах, що зумовлено відсутністю адекватної програми та можливостей для їх діагностики на первинній ланці надання медичної

допомоги. Все зазначене негативно впливає на характер фізичного та статевого розвитку. Серед хворих, які отримували медичну допомогу лише на амбулаторному етапі, найчастіше реєстрували дисгармонійний фізичний розвиток, затримку статевого розвитку у підлітків обох статей та порушення менструальної функції.

Отже, необхідно вдосконалити безперервний нагляд, що передбачає наступність від первинної до вторинної ланки надання медичної допомоги і дасть змогу підвищити якість надання допомоги дітям із ЦД 1 типу, зменшити ризик формування його ускладнень та їх тяжких наслідків.

Висновки

1. Установлено, що відсутність етапної реабілітації та динамічного спостереження за дітьми, хворими на ЦД 1 типу, призводить до збільшення частки пацієнтів із глікемічним контролем з високим ризиком для життя (72,7 %) та призначення невідповідної потребам дитини інсулінотерапії.

2. Виявлено розбіжності у частоті пізніх ускладнень ЦД 1 типу (патологія зору, нефропатія, ангіопатія, енцефалопатія, ліподистрофії) за даними медичної документації та результатами комплексного обстеження на різних етапах надання медичної допомоги, що зумовлено недостатнім рівнем їх виявлення або гіпердіагностикою в амбулаторних умовах надання медичної допомоги.

3. Серед підлітків із ЦД 1 типу, які мають незадовільний рівень глікемічного контролю, великою є частка пацієнтів із дисгармонійним фізичним розвитком, затримкою статевого розвитку та порушенням менструальної функції, особливо серед підлітків 1-ї групи.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — С. І. Турчина; збір матеріалу — О. В. Шушляпіна, С. О. Чумак, Н. В. Шульга; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — Л. Д. Нікітіна, О. В. Шушляпіна; написання тексту — С. І. Турчина, Л. Д. Нікітіна.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах : метод. рекомендації / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець та ін. — К., 2011. — 20 с.
2. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рекомендації / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: О.І. Плехова та ін. — Харків, 2010. — 25 с.
3. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html.
4. Mayer-Davis E. J., Kahkoska A. R., Jefferies C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 105–114. doi: 10.1111/pedi.12773.
5. DiMeglio L. A., Acerini C. L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 105–114. doi: 10.1111/pedi.12737.
6. Danne T., Phillip M., Buckingham B. A. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 115–135. doi: 10.1111/pedi.12718.
7. Donaghue K. C., Marcovecchio M. L., Wadwa R. P. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 262–274. doi: 10.1111/pedi.12742.
8. Mahmud F. H., Elbarbary N. S., Fröhlich-Reiterer E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 275–285. doi: 10.1111/pedi.12740.
9. Phelan H., Lange K., Cengiz E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*. — 2018. — Suppl. 27. — P. 75–83. doi: 10.1111/pedi.12762.
10. Turchina S., Nikitina L., Levchuk L. et al. Physical development as an integral indicator of rehabilitation of patients with type 1 diabetes mellitus // *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. — 2019. — N 2. — P. 11–14. doi: <http://doi.org/10.30978/UJPE2019-2-11>.

Результаты наблюдения за детьми с сахарным диабетом 1 типа на разных этапах оказания медицинской помощи

С. И. Турчина^{1,2,3}, Л. Д. Никитина^{1,2}, С. А. Чумак¹, Е. В. Шушляпина^{1,2}, Н. В. Шульга⁴

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования

⁴ Областная детская клиническая больница, Харьков

Цель работы — оценить эффективность наблюдения и лечения детей и подростков, больные сахарным диабетом (СД) 1 типа, на разных этапах оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 73 мальчика и 49 девочек в возрасте от 10 до 17 лет, больных СД 1 типа, с длительностью заболевания более 1 года. Проведен анализ результатов объективного обследования и данных медицинской документации. Пациентов разделили на две группы: 1-я (n = 42) — больные, которых наблюдали на первичном (амбулаторном) этапе оказания медицинской помощи, 2-я (n = 80) — больные, которые 1–2 раза в год проходили комплексное обследование и лечение в условиях эндокринологического отделения. Сравнивали уровень компенсации углеводного обмена, наличие осложнений диабета и характер инсулинотерапии. Статистическая обработка результатов обследования проведена с помощью пакетов программ SPSS Statistics 17.0, Excel.

Результаты и обсуждения. У больных 1-й группы статистически значимо чаще определяли гликемический контроль с высоким риском для жизни по сравнению с пациентами 2-й группы (у 72,7 и 50,5 %, $p < 0,05$). Подтверждено наличие связи между уровнем компенсации и характером инсулинотерапии. У 86,4 % больных 1-й группы суточная доза инсулина не отвечала потребностям больного ребенка, они реже получали аналоги инсулинов короткого и продолжительного действия. Обнаружено значительное различие в частоте выявления поздних осложнений СД на амбулаторном и стационарном этапе. Среди больных, получавших медицинскую помощь только на амбулаторном этапе, статистически значимо чаще, чем среди пациентов, проходивших комплексное обследование и лечение в условиях эндокринологического отделения, регистрировали дисгармоничное физическое развитие (у 75,0 и 66,0 %, $p < 0,05$) и нарушения полового созревания (у 43,3 и 5,0 %, $p < 0,05$).

Выводы. Обоснована целесообразность непрерывного наблюдения за детьми и подростками с СД 1 типа, которое предусматривает преемственность между первичным и вторичным звеном оказания медицинской помощи, что позволит повысить эффективность лечения диабета и снизит риск формирования его осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, наблюдение, этапы медицинской помощи.

Results of observation of children with diabetes mellitus type I at different stages of medical care

S. I. Turchina^{1,2,3}, L. D. Nikitina^{1,2}, S. A. Chumak¹, O. V. Shushlyapina^{1,2}, N. V. Shulga⁴

¹ SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»

² V. N. Karazin Kharkiv National University

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

⁴ Kharkiv Regional Clinical Children Hospital, Department of Endocrinology

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus at different stages of medical care.

Materials and methods. The observation included 73 boys and 49 girls aged 10–17 years with type 1 diabetes mellitus (DM1), with a disease duration of more than 1 year. The results of an objective examination and medical documentation data were analyzed. Patients with type 1 diabetes were divided into two groups: group 1 — patients who were observed at the primary (outpatient) stage of medical care (n = 42); group 2 — patients who were admitted for examination and treatment to the endocrinology department 1–2 times a year (n = 80). In patients of both groups, the level of compensation for carbohydrate metabolism, the presence of diabetes complications, and the nature of insulin therapy were compared. Statistical processing of the results of a survey was carried out using the software packages SPSS Statistics 17.0, Excel.

Results and discussion. It was established that among patients of the group 1, poor glycemic control with a high risk for life was significantly more often determined (72,7 % versus 50,5 % in patients of the group 2, $p < 0,05$). The association between the level of compensation and the nature of insulin therapy has been confirmed. In 86,4 % of patients in group 1, the daily dose of insulin did not meet the needs of the sick child, they were less likely to receive shortacting and longacting insulin analogues. A significant difference in the frequency of detection of late complications of diabetes in the outpatient and inpatient stages was found. It was established that among patients receiving medical care only at the outpatient stage, disharmonious physical development (75,0 % versus 66,0 %, $p < 0,05$) and puberty disorder (43,3% versus 5,0 %, $p < 0,05$) were significantly more often recorded.

Conclusions. The feasibility of continuous monitoring of children and adolescents with type 1 diabetes, which provides for the continuity between the primary and secondary care providers, is substantiated, which will increase the effectiveness of diabetes treatment and reduce the risk of its complications.

Key words: type 1 diabetes mellitus, children, observation, stages of medical care.

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 39—52.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Визначення, епідеміологія та класифікація діабету у дітей та підлітків Частина 1

Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X., Aschner P., Craig M.E.

Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 (Suppl. 27):7-19. DOI: <http://doi.org/10.1111/pedi.12773>

1. ЩО НОВОГО?

- Виявлені дані свідчать про те, що тенденції захворюваності на діабет 1 типу значно відрізняються залежно від країни.
- Нещодавні дослідження асоціації геномів і секвенування еному/екзому розширили клінічне розуміння моногенних форм діабету, які відрізняються від основних класів діабету 1 типу і діабету 2 типу.
- Грунтуючись на варіантах ключових генів, пов'язаних з діабетом 1 типу, також досліджено комбіновані показники генетичного ризику діабету 1 типу як нові інструменти для диференціації діабету 1 типу від моногенного діабету та діабету 2 типу.

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Діагностичні критерії всіх типів діабету у дітей та підлітків ґрунтуються на лабораторному вимірюванні рівня глюкози в плазмі крові (ГПК) та наявності або відсутності симптомів (Е). Визначення ГПК за допомогою глюкометра не слід застосовувати для діагностики діабету (Е). Помітне підвищення рівня ГПК підтверджує діагноз діабету, зокрема гіркемію при випадковому вимірюванні $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) або ГПК натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) у разі явних симптомів.
- Якщо в крові або сечі підвищений вміст кетонів, то лікування є терміновим, і дитину слід того ж

дня направити до фахівця з діабету, щоб уникнути розвитку кетоацидозу (А).

- Діагноз діабету не має ґрунтуватися лише на рівні ГПК за відсутності явних симптомів. Якщо діагноз сумнівний, то можна продовжити спомоніторинг ГПК натще, та/або через 2 год після їди та/або перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) (Е). Однак ПГТТ не потрібен і його не слід проводити, якщо діабет можна діагностувати, використовуючи вимірювання ГПК натще випадкове або постпрандіальне, оскільки це може призвести до надмірної гіперглікемії (Е).
- Гіперглікемія, виявлена в умовах стресу, таких як гостра інфекція, травма, хірургічне втручання, дихальний дистрес, циркуляторний або інший стрес, може бути тимчасовою і потребує лікування, але не може сама по собі вважатися діагностичним критерієм діабету (Е).
- Наявність інших типів діабету слід урахувати у дитини, яка має негативні діабетичні автоантитіла та (В):
 - автосомно-домінантний сімейний анамнез діабету (діабет дорослого типу в молодих (MODY));
 - вік менше 12 міс, особливо в перші 6 міс життя (неонатальний цукровий діабет);
 - помірну гіперглікемію натще (5,5–8,5 ммоль/л (100–150 мг/дл)), особливо у молодому віці, без ожиріння і без симптомів діабету;

Стаття надійшла до редакції 13 травня 2020 р.

Переклад — Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
<http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>. E-mail: znb@ukr.net

- тривалий період «медового місяця» понад 1 рік або незвично низька потреба в інсуліні $< 0,5$ ОД/ кг маси тіла на добу через 1 рік діабету;
- супутні стани, такі як глухота, атрофія зорового нерва або синдромні ознаки (мітохондріальна хвороба);
- історію впливу лікарських препаратів, які, як відомо, токсичні для β -клітин або спричиняють інсулінорезистентність (наприклад, імуносупресивні препарати, такі як такролімус або циклоспорин, глюкокортикоїди або деякі антидепресанти) [1].
- Диференціювання 1 і 2 типу, моногенного та інших форм діабету має важливе значення як для лікування, так і для навчання (Е). До діагностичних методів, які можуть допомогти підтвердити тип діабету, якщо діагноз неясний, належать:
 - діабет-асоційовані автоантитіла: антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти 65 (GAD), автоантитіл до тирозин-фосфатази острівкового антигену 2 (AI2), автоантитіл до інсуліну (IAA), автоантитіл до β -клітинного специфічного цинкового транспортеру 8 (ZnT8). Наявність одного з таких антитіл підтверджує діагноз діабету 1 типу (А).
- Молекулярно-генетичне тестування може допомогти визначити діагноз та лікування дітей з підозрою на моногенний діабет. Його слід проводити лише тим, у кого він, імовірно, наявний за клінічними ознаками (Е).

3. ВИЗНАЧЕННЯ ТА ОПИС

Термін «цукровий діабет» описує комплекс метаболічних порушень, який характеризується хронічною гіперглікемією, котра виникає внаслідок дефектів секреції інсуліну та/або дії інсуліну. Недостатня секреція інсуліну та/або зменшена відповідь тканин на інсулін у різних комбінаціях призводять до дефіциту впливу інсуліну на тканини-мішені, що спри-

чиняє порушення вуглеводного, жирового та білкового обміну. Порушення секреції та/або дії інсуліну може співіснувати у одного пацієнта [2, 3].

Хоча етіологія діабету неоднорідна, більшість випадків цукрового діабету можна розділити на дві великі етіопатогенетичні категорії (обговорені далі детальніше): діабет 1 типу, який характеризується насамперед дефіцитом секреції інсуліну, або діабет 2 типу, котрий є результатом поєднання резистентності до дії інсуліну та неадекватної компенсаторної секреції інсуліну у відповідь на ступінь резистентності до нього. Хоча діабет 1 типу залишається найпоширенішою формою діабету у молодих осіб у багатьох групах населення, особливо тих, які мають європейське походження, діабет 2 типу стає важливішою проблемою системи охорони здоров'я у світі у дітей окремих етнічних груп з високим ризиком його розвитку, а також у хворих з ожирінням тяжкого ступеня [4, 5] (див. рекомендації ISPAD щодо діабету 2 типу) [6].

4. ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАБЕТУ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Діагностичні критерії діабету ґрунтуються на вимірюванні рівня глюкози в крові та наявності чи відсутності симптомів [2, 7]. Для діагностики діабету можна застосовувати різні методи (табл. 1), а за відсутності однозначної гіперглікемії діагноз має бути підтверджений повторним тестуванням.

- Діабет у молодих осіб зазвичай виявляється характерними симптомами, такими як поліурія, полідипсія, ніктурія, енурез, втрата маси тіла, які можуть супроводжуватися поліфагією, порушенням поведінки, зокрема зниженням успішності навчання в школі та погіршенням зору. Хронічна гіперглікемія також може супроводжуватися відставанням у рості та схильністю до певних інфекцій.
- У найтяжчому випадку може розвинути кетоз або (рідше) гіперосмолярний синдром

Таблиця 1
Критерії діагностики цукрового діабету

1. Класичні симптоми діабету або гіперглікемічного кризу з концентрацією глюкози в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) або
2. Глюкоза в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл). Стан натще визначають як відсутність споживання їди впродовж принаймні 8 год ^a або
3. За 2 год після глюкозного навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) під час ПГТТа Дослідження слід проводити з використанням глюкозного навантаження, еквівалентного 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді, або 1,75 г/кг маси тіла, але не більше ніж 75 г або
4. HbA1c $\geq 6,5$ % ^b
Дослідження слід проводити в лабораторії з використанням методу, сертифікованого NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) і стандартизованого для дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

^a За відсутності однозначної гіперглікемії діагноз діабету на основі цих критеріїв має бути підтверджений повторним тестуванням.

^b Значення $< 6,5$ % не виключає діабет, діагностований за допомогою тестів на глюкозу. Роль HbA1c у діагностиці діабету 1 типу в дітей незрозуміла.

без кетозу, який призведе до ступору, коми та, за відсутності ефективного лікування, смерті.

- За наявності симптомів, вимірювання рівня глюкози та кетонів за допомогою домашнього глюкометра або тестування сечі на наявність глікозурії та кетонурії є простим і чутливим інструментом скринінгу. Якщо рівень ГПК підвищений, то необхідне оперативне звернення до центру чи установи, яка має досвід роботи з дітьми, хворими на діабет. Спеціально очікувати ще один день, щоб підтвердити гіперглікемію, не потрібно. Якщо в крові чи сечі є кетони, то необхідне термінове лікування, оскільки кетоацидоз може швидко розвиватися.
- Для підтвердження діагнозу потрібно звичайне вимірювання ГПК. Це має ґрунтуватись на лабораторній оцінці глюкозооксидази, а не на моніторингу вмісту глюкози в капілярній крові (див. табл. 1 щодо діагностичних критеріїв глюкози в крові натще та після їди).
- Випадки, коли діагноз діабету може бути неясним:
 - відсутність симптомів, наприклад, гіперглікемія, виявлена випадково або у дітей, які беруть участь у скринінгових дослідженнях;
 - наявність легких/атипових симптомів діабету;
 - гіперглікемія, виявлена в умовах гострого інфекційного, травматичного, циркуляторного чи іншого стресу, який може бути тимчасовим, не має розглядатися як підтвердження діабету.

У цих ситуаціях діагноз діабету не має ґрунтуватися на одноразовому визначенні концентрації ГПК. Для підтвердження діагнозу може знадобитися тривале спостереження за допомогою визначення глікемії натще та постпрандіальної глікемії та/або ПГТТ:

- ПГТТ не слід проводити, якщо діабет можна діагностувати, використовуючи вимірювання ГПК натще, випадкові або постпрандіальні критерії, оскільки внаслідок тесту може розвинути надмірна гіперглікемія. Його рідко застосовують при встановленні діагнозу діабету 1 типу в дитячому та підлітковому віці, але він може бути корисним для діагностики інших форм, таких як діабет 2 типу, моногенний діабет або діабет, пов'язаний з муковісцидозом (ДПМВ). Якщо сумніви залишаються, до встановлення діагнозу слід проводити періодично повторний ПГТТ.

Глікований гемоглобін (HbA1c) можна використовувати як діагностичний тест на діабет за умови, що проводяться тести щодо забезпечення якості та аналізи, стандартизовані щодо критеріїв, які відповідають міжнародним референтним значенням, і за відсутності умов, які б перешкоджали його точному вимірюванню [3, 8]. Більше того, валідність HbA1c як міри середнього рівня глюкози є складною в умовах гемоглобінопатій, деяких форм анемії або будь-якого іншого стану, який

впливає на нормальну циркуляцію еритроцитів. Ці умови можуть бути наслідком етнічного та географічного поширення. Врахування дефіциту заліза та анемії є критичним у такому регіоні, як Китай, де оцінка поширеності діабету за допомогою HbA1c може спричинити заниження серед жінок з дефіцитом заліза та завищення серед чоловіків з анемією [9]. Для станів із порушенням тривалості життя еритроцитів, таких як анемії внаслідок гемолізу та дефіциту заліза, а також муковісцидоз, для діагностики діабету слід використовувати лише критерії щодо рівня глюкози [3, 10]. Однак в когортних дослідженнях групи ризику підвищення рівня HbA1c в межах норми часто спостерігається серед осіб, які згодом прогресують до діабету 1 типу [11].

5. ПОРУШЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ПОРУШЕННЯ ГЛІКЕМІЇ НАТЩЕ

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і порушення глікемії натще (ПГН) [3] є проміжними стадіями порушеного обміну вуглеводів між нормальним гомеостазом глюкози та діабетом. ПГН і ПТГ не є взаємозамінними і представляють різні порушення регуляції обміну глюкози або різні стадії прогресування дисглікемії. ПГН свідчить про порушення вуглеводного обміну в базальному стані, тоді як ПТГ — це динамічний показник порушення обміну вуглеводів після стандартизованого навантаження глюкозою. ПГН і ПТГ самі по собі не є клінічними діагнозами. Пацієнтів з ПГН та/або ПТГ називають хворими з «предіабетом», що вказує на відносно високий ризик розвитку у них діабету та серцево-судинних захворювань, особливо за наявності ожиріння [12]. Діагностичні критерії предіабету та діабету в дітей, зокрема рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН), ПГТТ і HbA1c 5,7–6,4 % (39–47 ммоль/моль), вивчено менше, ніж у дорослих [13].

ПГН та ПТГ можуть бути пов'язані з метаболічним синдромом, ознаками якого є ожиріння (зокрема абдомінальне або вісцеральне), дисліпідемія (високий рівень тригліцеридів та/або низький вміст ліпопротеїдів високої густини) та гіпертензія. ПГН і ПТГ можуть спостерігатись як проміжні стадії при будь-якому із захворювань, наведених у табл. 2, але вважаються основними порушеннями, зазвичай пов'язаними з патогенезом діабету 2 типу.

Особи, які відповідають критеріям ПТГ або ПГН, можуть бути еуглікемічними у повсякденному житті, про що свідчить нормальний або майже нормальний рівень HbA1c, а в осіб з ПТГ гіперглікемія може виявлятися лише при проведенні ПГТТ.

Категорії ГПН:

- < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) — нормальний рівень глюкози натще;
- 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) — ПГН;

Таблиця 2

Етіологічна класифікація діабету

I. 1 тип	
Руйнування β-клітин зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну імуніопосередковані (характеризуються наявністю одного або декількох аутоімунних маркерів (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) Ідіопатичний	
II. 2 тип	
Резистентність до інсуліну з відносною недостатністю інсуліну та наступною гіперглікемією	
III. Інші специфічні типи	
A. Поширені форми моногенного діабету^a	Е. Індукований лікарськими препаратами або хімічними речовинами
MODY	Інсулінорезистентність та дефіцит інсуліну
HNF4-A MODY	Глюкокортикоїди
GCK-MODY	Нікотинова кислота
HNF1A-MODY	Атипові антипсихотичні засоби
HNF1B-MODY	Інгібітори протеази (перше покоління)
Неонатальний діабет	Статини
KCNJ11	Дефіцит інсуліну
INS	β-Блокатори
ABCC8	Інгібітори кальциневрину
6q24 (PLAGL1, HOMA1)	Діазоксид
GATA6	Фенітоїн
EIF2AK3	L-Аспарагіназа
FOXP3	Пентамідин
B. Генетичні дефекти дії інсуліну	Тіазидові діуретики
INSR	Інсулінорезистентність
Вроджена генералізована ліподистрофія	Агоністи β-адренорецепторів
Сімейна часткова ліподистрофія	Гормон росту
PIK3R1 (синдром SHORT)	
C. Екзогенні захворювання підшлункової залози	F. Інфекції
Панкреатит	Вроджена краснуха
Травма/панкреатектомія	Ентеровірус
Неоплазія	Цитомегаловірус
Діабет унаслідок муковісцидозу	
Гемохроматоз	G. Рідкісні форми імуніопосередкованого діабету
Посттрансфузійний надлишок заліза	
D. Ендокринопатії	Антитіла до антиінсулінових рецепторів
Акромегалія	Аутоімунна поліендокринна недостатність (АПС I та АПС II)
Синдром Кушинга	
Гіпертиреоз	
Феохромоцитома	
Глюкагонома	H. Інші генетичні синдроми, іноді асоційовані з діабетом
Соматостатинома	Синдром Дауна
Синдром Прадера-Віллі	Синдром Клайнфельтера
	Синдром Тернера
	Атаксія Фридрейха
	Міотонічна дистрофія
	Порфірія
IV. Гестаційний цукровий діабет	

Примітка. HN — печінковий ядерний фактор; GCK — глюкокіназа

^a Див. також розділ про моногенний діабет.

- $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) — попередній діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано в табл. 1).
Відповідні категорії для ПТГ, якщо використовують ПГТТ:
- через 2 год після навантаження рівень ГПК $< 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) — нормальна толерантність до глюкози;
- через 2 год після навантаження ГПК від 7,8 до $< 11,1$ ммоль/л (140–200 мг/дл) — ПТГ;

- через 2 год після навантаження ГПК $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) — попередній діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано вище).

Ключові точки ГПН для діагностики ПГН були суперечливими. У 2003 р. у керівництві Американської діабетичної асоціації (ADA) було знижено контрольний рівень ГПН із 6,11–6,94 ммоль/л (110–125 мг/дл) до 5,55–6,94 ммоль/л (100–125 мг/дл) для збільшення чутливості тесту для

виявлення осіб з ризиком розвитку діабету 2 типу [14]. Нижчий контрольний рівень не було затверджено на міжнародному рівні [2, 15]. Нижчий контрольний рівень збільшує кількість осіб, які мають ПГН, і не має чіткої асоціації з розвитком клінічних ускладнень [10, 17]. Метааналіз, який оцінював ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) залежно від різних критеріїв ПГН, виявив, що ризик ІХС був порівняно вищим. Установлено, що ризик ІХС може бути зумовлений невиявленим ПТГ або іншими чинниками серцево-судинного ризику [18]. Глюкозне навантаження (тобто ПГТТ) рекомендується в умовах підвищеного рівня ГПН, щоб точно оцінити ризик виникнення діабету 2 типу [19].

6. КЛАСИФІКАЦІЯ ДІАБЕТУ ТА ІНШИХ КАТЕГОРІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ГЛЮКОЗИ

Визначення типу діабету в молодій людини при діагностиці зазвичай ґрунтується на його характеристиці при маніфестації, але зростання можливості встановлення клінічного діагнозу ускладнюється такими чинниками, як збільшення поширеності надлишкової маси тіла у молодих осіб з діабетом 1 типу [20, 21] та наявність діабетичного кетоацидозу у деяких молодих осіб з діабетом 2 типу [22, 23]. Крім того, маніфестація спадкового діабету з легким перебігом у підлітковому віці має насторожити лікаря щодо можливості моногенного діабету, поширеність якого становить від 1 до 4 % у дітей [24–27].

Етіологічна класифікація діабету (див. табл. 2) ґрунтується на класифікації ADA [3]. Якщо використовувати етіологічний підхід до класифікації типів діабету в молодих осіб на основі ADA (1997), то більшість молодих осіб, котрі брали участь у SEARCH for Diabetes in Youth Research, належали до групи з наявністю автоімунного процесу з порушеною чутливістю до інсуліну (54,5 %) або до групи з наявністю неавтоімунного процесу з інсулінорезистентністю (15,9 %), котрі відповідають традиційним описам діабету 1 або 2 типу [28]. Решта груп представляли ожиріння на тлі діабету 1 типу (автоімунний процес з інсулінорезистентністю, 19,5 %) або атипові форми діабету (неавтоімунний процес з порушенням чутливості до інсуліну, 10,1 %), які потребують уточнення, зокрема генетичного тестування на наявність специфічних моногенних дефектів [28]. Оскільки поширеність ожиріння серед дітей продовжує зростати як у загальній популяції, так і у молоді з діабетом, слід обережно проводити диференціацію типу діабету за наявності ожиріння [29], особливо у молоді з діабетом 1 типу та діабетом з негативним результатом тесту на антитіла, в яких наявні клінічні ознаки діабету 2 типу, такі як ожиріння та резистентність до інсуліну [30].

Деякі форми діабету, зокрема специфічні, спричинені впливом лікарських препаратів, гормонів або токсичних речовин, рідко спостерігаються у молодих осіб. В Африці та Південній Азії атипові форми діабету можуть траплятися у дітей старшого віку, підлітків та молодих осіб, зокрема атиповий діабет, схильний до кетозу, діабет, пов'язаний з недоїданням, і фіброзно-калькульозна хвороба підшлункової залози [31, 32].

Правильна диференційна діагностика між діабетом 1 і 2 типу, моногенним та іншими формами діабету має важливе значення як для терапевтичних рішень, так і для підходів до навчання. Діабет-асоційовані автоантитіла є важливим діагностичним інструментом. Наявність GAD, IA2, IAA та/або ZnT8 підтверджує діагноз діабету 1 типу, оскільки один тип автоантитіл (зазвичай більше) наявний у більше ніж 90 % осіб, у яких раніше виявляли гіперглікемію натще [33].

Можливість інших типів діабету слід урахувати у дитини, в якій відсутні автоантитіла і наявні:

- автосомно-домінантний сімейний анамнез цукрового діабету в трьох поколіннях, який маніфестував до 35 років;
- діабет, діагностований у перші 12 міс життя, особливо в перші 6 міс (неонатальний цукровий діабет);
- легка гіперглікемія натще (5,5–8,5 ммоль (100–150 мг/дл)), тобто ПГН, особливо у молодому віці, без ожиріння, асимптоматична;
- асоційовані стани, такі як глухота, атрофія зорового нерва або синдромальні ознаки (мітохондріальна хвороба);
- застосування лікарських препаратів, які, як відомо, токсичні для β -клітин або спричиняють інсулінорезистентність (наприклад, імуносупресивні препарати, такі як такролімус або циклоспорин, глюкокортикоїди або деякі антидепресанти) [35–37].

Особливості дитячого діабету 1 типу порівняно з діабетом 2 типу та моногенним діабетом наведено в табл. 3. Цукровий діабет 2 типу і моногенний діабет детальніше обговорюються в окремих розділах консенсусу ISPAD [6, 3S].

Незалежно від типу діабету дитина з високою гіперглікемією, кетонемією та порушенням обміну речовин спочатку потребуватиме терапії інсуліном, щоб відновити метаболічні розлади.

Пацієнти з іншими формами діабету можуть потребувати або не потребувати лікування інсуліном на різних стадіях захворювання, тому застосування інсуліну саме по собі не визначає тип діабету.

7. ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Цукровий діабет 1 типу характеризується хронічним імуніопосередкованим руйнуванням β -клітин підшлункової залози, що призводить до часткового або в більшості випадків — абсолютно-

Таблиця 3

Клінічні характеристики діабету 1 і 2 типу та моногенного діабету в дітей та підлітків

Характеристика	1 тип	2 тип	Моногенний
Генетика	Полігенний	Полігенний	Моногенний
Вік настання	> 6–12 міс	Зазвичай пубертатний (або пізніше)	Часто після пубертатного віку (за винятком GCK-MODY2) та неонатального діабету (початок — у віці менше 6–12 міс)
Клінічний початок	Найчастіше — гострий, швидкий	Варіативний; від повільного, легкого (часто безсимптомного) до важкого	Варіативний (часто безсимптомний при GCK-MODY2)
Наявні			
Автоімунні порушення	Так	Ні	Ні
Кетоацидоз	Часто	Зрідка	Часто при діабеті новонароджених, рідко — при інших формах
Ожиріння	Як у загальній популяції	Частіше, ніж у загальній популяції	Як у загальній популяції
Acanthosis nigricans	Немає	Є	Немає
Частота (% від усіх випадків діабету в молодих осіб)	Зазвичай 90 % +	У більшості країн < 10, в Японії — 60–80)	1–6
Діабет у батьків	У 2–4 %	У 80 %	У 90 % + TF ^a

Примітка. ^aМожуть бути мутації *de novo*.

го дефіциту інсуліну. Більшість випадків (тип 1A) є результатом автоімунноопосередкованої деструкції β-клітин підшлункової залози, яка відбувається з різною швидкістю. Клінічні симптоми розвиваються, коли зруйновано близько 90 % β-клітин підшлункової залози. Нові уявлення про ризик розвитку діабету 1 типу у молодих осіб припускають, що рання хвороба є безперервним процесом, який проходить ідентифіковані стадії до появи клінічних симптомів [39]. Розвиток хвороби у молодих осіб проходить 3 стадії, які розвиваються з різною швидкістю: стадія 1 характеризується появою автоімунності до β-клітин з нормоглікемією і без клінічних симптомів та може тривати від декількох місяців до багатьох років; стадія 2 прогресує до дисглікемії, але залишається безсимптомною; стадія 3 характеризується виникненням симптомів хвороби [39]. Стадії діабету обговорюються в главі 3 [40].

Етіологія діабету 1 типу багатофакторна, але роль генетичної схильності, чинників довкілля, імунної системи та β-клітин у патогенних процесах, які лежать в основі діабету 1 типу, не з'ясовано. До діабет-асоційованих автоантитіл, котрі є серологічними маркерами автоімунної агресії до β-клітин, належать GAD, IA2, IAA та ZnT8 [33]. Експресія цих антитіл залежить від віку, причому IAA та ZnT8 частіше виявляють у дітей віком < 10 років, тоді як GAD та IA-2 асоційовані зі старшим віком, а GAD — також із жіночою статтю [41]. Автоантитіла можуть виникати в молодшому віці, їх поява пов'язана з генотипом HLA-DR- DQ [42].

Схильність до цукрового діабету 1 типу визначається декількома генами. Генотип HLA зумовлює від 30 до 50 % ризику [39, 43, 44]. Серед біло-

шкірого населення генетичну схильність визначають специфічні комбінації алелів HLA DR і DQ [45]. Гаплотипами з найвищим ризиком є DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 і DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (також відомі як DR3/DR4 або DQ2/DQ8 з використанням минулого серологічного визначення). Для осіб, які є гетерозиготними за двома гаплотипами HLA найвищого ризику (DR3/4), коефіцієнт ризику становить 30 для розвитку автоімунного процесу в острівцях та діабету 1 типу [46], хоча < 10 % осіб з підтвердженою HLA схильністю до діабету прогресують до клінічного захворювання [47].

Гаплотипами, протективними щодо діабету 1 типу, є DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14:01-DQA1*01:01-DQB1*05:03, і DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 [46].

Зростання захворюваності на діабет 1 типу [5, 48] відбувається одночасно зі зменшенням відносного внеску генотипу HLA з найвищим ризиком [39, 49]. Зокрема генотип HLA з високим ризиком рідше трапляється у молоді з діабетом 1 типу у Великій Британії [50], Фінляндії [51] і серед білошкірих нелатиноамериканців та корінних латиноамериканців у США [52].

Інші генетичні ризики діабету 1 типу можна віднести до ідентифікованих генів або локусів, які не пов'язані з генотипом HLA, не впливають значною мірою на ризик розвитку захворювання [53]. Дослідження геномної асоціації (GWAS) виявило понад 60 локусів ризику [54]. Серед них найвищий внесок, не зумовлений HLA, мають гени NS, RPTN22, CTLA4 і L2RA. Усі вони беруть участь або сприяють імунній регуляції в β-клітинах підшлункової залози [53].

Загалом осіб з підвищеним ризиком розвитку діабету 1 типу можна ідентифікувати за допомогою комбінації діабет-асоційованих автоантитіл, генетичних маркерів, внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту на толерантність до глюкози та/або ПГТТ [55, 59]. У проведених останнім часом дослідженнях використано оцінку генетичного ризику діабету 1 типу для розрізнення пацієнтів з діабетом 1 типу від осіб з іншими формами моногенного діабету [60]. Показник ризику, який ґрунтується на близько 30 поширених генетичних варіантах, асоційованих із діабетом 1 типу, дає змогу ефективно диференціювати моногенний діабет від діабету 1 типу [60]. Показники ризику використовували для виявлення підлітків, які потребуватимуть терапії інсуліном. Вони є новим інструментом для розрізнення осіб з діабетом 1 типу від пацієнтів з діабетом 2 типу, коли клінічні особливості та автоімунні маркери сумнівні [29].

Екологічні тригери (інфекційні, харчові та/або хімічні), які ініціюють руйнування β -клітин підшлункової залози, є невідомими, але процес зазвичай триває місяці або роки до вияву клінічних симптомів [57, 61, 62]. Ентеровірусна інфекція під час вагітності, грудного, дитячого та дорослого віку була пов'язана з розвитком як автоімунної реакції щодо острівців, так і діабету 1 типу в багатьох групах населення [63, 64], особливо, коли зараження відбувалося в ранньому віці [65]. Виявлено ентеровіруси на острівцях підшлункової залози осіб, хворих на діабет [66–68]. Синдром уродженої краснухи пов'язаний з подальшим розвитком діабету 1 типу [69]. Існують нечисленні дані щодо ролі інших вірусів, таких як цитомегаловірус, епідемічний паротит, грип, ротавірус і H1N1, у розвитку діабету 1 типу.

8. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

За оцінками, в світі у майже 96 тис. дітей віком до 15 років щорічно розвивається цукровий діабет 1 типу [70]. Раніше в епідеміологічних дослідженнях захворюваності «виникнення діабету 1 типу» визначали за датою першої ін'єкції інсуліну через різну тривалість періоду між розвитком симптомів і встановленням діагнозу [71], тоді як сучасні рекомендації визначають діабет на основі аномальних результатів аналізів (як показано в табл. 1).

У більшості західних країн на частку діабету 1 типу припадає понад 90 % випадків дитячого і підліткового діабету, тоді як серед осіб з діабетом усіх вікових категорій — від 5 до 10 %. Однак захворюваність на діабет 1 та 2 типу може бути різною серед окремих груп населення з різним розподілом за віком та расовою/етнічною належністю [5, 72]. Наприклад, найбільшу поширеність цукрового діабету 1 типу в США виявлено серед білошкірої молоді, а найменшу — серед молодих американців індіанського походження з рівнем поширеності

2,55 на 1000 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,48–2,62) і 0,35 на 1000 (95 % ДІ — 0,26–0,47) відповідно [72]. Навпаки, найбільшу поширеність діабету 2 типу зареєстровано серед небілошкірої молоді США: рівень поширеності 1,20 на 1000 — серед осіб індіанського походження (95 % ДІ — 0,96–1,51), 1,06 на 1000 — серед чорношкірої молоді (95 % ДІ — 0,93–1,22), 0,79 на 1000 — серед латиноамериканської молоді (95 % ДІ — 0,70–0,88) і 0,17 на 1000 — серед білої молоді (95 % ДІ — 0,15–0,20) [72]. Останні дані щодо захворюваності на діабет серед дітей у США свідчать, що захворюваність на обидва типи діабету зростає, причому на діабет 1 типу — швидше серед латиноамериканської молоді порівняно з нелатиноамериканською білою молоддю (4,2 і 1,2 % відповідно), тоді як діабет 2 типу найбільше поширюється серед молодих чорношкірих нелатиноамериканців, азіатів, мешканців тихоокеанських островів та корінних американців порівняно з молодими білошкірими нелатиноамериканцями (6,3, 8,5, 8,9 і 0,6 % відповідно).

Захворюваність на діабет 1 типу відрізняється у різних країнах, у межах країни та в етнічних групах населення. Найвищі показники захворюваності зареєстровано у Фінляндії [73], північній Європі [74–76] і Канаді [77]. Існує приблизно 20-разова різниця в захворюваності серед білошкірих європейців [47], а частота захворюваності корелює з частотою HLA генів схильності у загальній популяції [78, 79]. Серед близько 500 тис. дітей з діабетом 1 типу майже 26 % — з Європи, 22 % — з Північної Америки та Карибського регіону [70]. В Азії захворюваність на діабет 1 типу дуже низька: в Японії — близько 2 на 100 000 людино-років [80], у Китаї (Шанхаї) — 3,1 [81], на Тайвані — 5 [82]. Діабет 1 типу в цих країнах має іншу унікальну асоціацію HLA порівняно з білошкірим населенням [83–86]. Крім того, в Японії існує специфічна повільно прогресуюча форма цукрового діабету 1 типу, на яку припадає близько третини випадків діабету 1 типу [87, 88].

Сезонна різниця у виявленні нових випадків добре описана, пік припадає на зимові місяці, тоді як в інших звітах зазначено вищі показники захворюваності у теплі сезони [81] або їх коливання в різні роки [89–91]. Крім того, розвиток острівцевої автоімунності підшлункової залози також демонструє сезонну варіативність і асоціацію між місяцем народження та ризиком розвитку діабету 1 типу [92, 93].

На відміну від більшості автоімунних порушень, які непропорційно уражають жінок, гендерні відмінності в захворюваності на діабет 1 типу виявлено не в усіх популяціях. У різних країнах зазвичай спостерігається більша захворюваність на діабет серед старших підлітків і молодих дорослих чоловічої статі [91, 94–96].

Протягом останніх десятиріч спостерігається зростання захворюваності на діабет 1 типу у світі

[5, 48, 73, 75, 81, 82, 89–91, 97–107]. Наприклад, повідомлялося, що нескоригована очікувана захворюваність на діабет 1 типу в США зросла на 1,4 % щорічно (з 19,5 випадку на 100 тис. молодих осіб на рік у 2002–2003 рр. до 21,7 випадку на 100 тис. у 2011–2012 рр.) [5]. Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дітей молодше 15 років зросла на 4,36 % з 1995 до 2010 р. зі значним прискоренням після 2006 р. [108]. За останні десятиріччя більше зростає захворюваність у країнах, які розвиваються, або країнах, котрі переживають перехідний економічний період [48, 101]. У деяких звітах спостерігається непропорційно більше збільшення захворюваності серед осіб віком до 5 років [48, 109], в інших — ні [5].

Є дані про плато захворюваності останніми роками в деяких країнах [73, 75, 102, 110, 112], а також циклічні тенденції [113]. Така значна варіативність тенденцій захворюваності узгоджується з етіологічним розумінням діабету 1 типу як захворювання, яке передбачає вплив чинників довкілля одночасно з генетичною схильністю на ініціацію автоімунної деструкції β -клітин підшлункової залози. Цікаво, що зростаюча захворюваність на діабет 1 типу пов'язана зі збільшенням частки осіб із середнім або низьким ризиком генотипів HLA у деяких популяціях [50, 51, 114], що вказує на зростаючу роль екологічних чинників в етіології захворювання [39].

Спадковість виявлено приблизно у 10 % випадків діабету 1 типу [115], але вона збільшується до 20 % при розгляді розширеного сімейного анамнезу [116], але не встановлено модель успадкування. Довічний ризик діабету для одноїцевого близнюка пацієнта з діабетом 1 типу становить < 40 % [47, 117], ризик для сиблінгів у віці 20 років — близько 4 % [118, 119], у віці 60 років — 9,6 % [50] порівняно з 0,5 % у загальній популяції. Кумулятивний ризик діабету у віці 15 років є більшим для HLA-ідентичних сиблінгів DR3-DQ2/DR4-DQ8 (17 % проти 6 % у тих, хто має один гаплотип або жодного) [120]. Ризик також вищий у сиблінгів пробандів, у яких було діагностовано діабет у молодшому віці, у разі діабету у батьків у молодому віці, в осіб чоловічої статі та при батьківстві у старшому віці [118, 120, 121].

Цукровий діабет 1 типу вдвічі-втричі частіше трапляється у нащадків чоловіків з діабетом (3,6–8,5 %), ніж жінок з діабетом (1,3–3,6 %) [121–126]. Кумулятивний ризик цукрового діабету 1 типу становить близько 4 % для нащадків хворих, які захворіли в дорослому віці (15–39 років) [127] з однаковим ризиком захворювання у нащадків матерів і батьків.

9. ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Цукровий діабет 2 типу характеризується гіперглікемією, зумовленою резистентністю до інсулі-

ну, та відносним порушенням секреції інсуліну внаслідок порушення функцій β -клітин як вродженого генетичного дефекту або набутого внаслідок глюकोзотоксичності, ліпотоксичності або інших механізмів. Етіологія охоплює внесок генетичних та фізіологічних компонентів, факторів способу життя, таких як надлишок споживання калорій, недостатнє фізичне навантаження та сидячий спосіб життя [4]. Патогенез цукрового діабету 2 типу відрізняється у різних хворих і ускладнюється неоднорідністю за ступенем резистентності до інсуліну та його дефіциту, генетичними та екологічними впливами та супутніми захворюваннями (гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння) [128]. Периферична резистентність до інсуліну є ключовою ознакою, яка виникає на початку захворювання і спочатку компенсується підвищеною секрецією інсуліну, що виявляється гіперінсулінемією [128]. Тривала гіперглікемія з часом призводить до виснаження β -клітин і зниження секреції інсуліну (глюкозотоксичність).

Цукровий діабет 2 типу в молодих осіб зазвичай клінічно характеризується інсулінорезистентністю, а також іншими складовими метаболічного синдрому, які зазвичай наявні, зокрема, гіпертензією, гіперліпідемією, acanthosis nigricans, жировою хворобою печінки та синдромом полікістозу яєчників [3].

10. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Цукровий діабет 2 типу набуває більшого поширення і переважає серед форм діабету в молодих осіб, певних групах ризику [6], проте епідеміологічні дані популяційних досліджень більш обмежені порівняно з діабетом 1 типу. Варіативність характеристик популяцій та методологічні відмінності між дослідженнями також можуть пояснювати різницю у виявлених тенденціях захворюваності [129]. Молодь з ожирінням певних етнічних і генетичних груп, яка має сімейний анамнез діабету 2 типу, належить до групи підвищеного ризику розвитку діабету 2 типу.

Захворюваність і поширеність цукрового діабету 2 типу серед дітей та підлітків значно відрізняються у різних країнах, вікових категоріях та етнічних групах [129]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що частота діабету 2 типу серед дітей та підлітків становить від 1 до 51 випадку на 1000 [4]. Найвищий показник зареєстровано у групах північноамериканських індіанців віком від 15 до 19 років, зокрема 50,9 випадку на 1000 — для індіанців племені піма (4,5 — для всіх індіанців США, 2,3 — для канадського племені крі та племені оджибвей у провінції Манітоба) [130]. Повідомлено про зростання захворюваності на діабет 2 типу серед пацієнтів дитячого віку у США, Канаді, Японії, Австрії, Великій Британії та Німеччині [131]. було у мене так: Як і дорослі, молодь з цукро-

вим діабетом типу 2 частіше походить із нижчого соціально-економічного середовища, де соціodemографічні відмінності захворювання співпадають з поширеністю ожиріння серед молоді [132].

Поширення цукрового діабету 2 типу серед дітей і підлітків різко зросла у світі останніми роками [133, 134], особливо серед молоді деяких расових та етнічних груп [5, 130]. Захворюваність на ПГН та ПТГ також зросла і пов'язана з віком та ступенем ожиріння серед дітей [12] (див. Рекомендації ISPAD щодо діабету 2 типу).

11. МОНОГЕННИЙ ДІАБЕТ

Сімейну форму легкого некетотичного діабету, яка виявляється в підлітковому або ранньому віці [135, 136], спочатку називали цукровим діабетом дорослого типу в молодих осіб (MODY), але нині визнають групою порушень, які є наслідком домінуючих гетерозиготних мутацій у генах, важливих для розвитку або функціонування β -клітин [136, 137]. Незважаючи на класичний опис MODY як порушення з маніфестацією до 25 років, автосомно-домінантне успадкування та некетотичний цукровий діабет [133, 137], зрозуміло, що за симптомами діабету 1 і 2 типу та моногенного діабету спостерігається значна схожість, тому моногенний діабет може бути помилково діагностований і неправильно лікуватися. З підвищенням рівня обізнаності щодо діабету 2 типу в молодих осіб багато таких пацієнтів будуть відповідати всім «класичним» критеріям моногенного діабету, але спочатку захворювання може бути помилково класифіковане як діабет 2 типу [139]. Певні клінічні характеристики мають насторожити лікаря щодо можливості існування у пацієнта моногенного діабету, як зазначено в табл. 3.

Нині вважають доцільнішим визначити моногенний діабет за його генетичними підгрупами (див. табл. 2). Найпоширеніша форма пов'язана з мутаціями фактора транскрипції ядерного фактора гепатоцитів (HNF)-1 α (також відомий як HNF1-MODY). Мутації гена глюкокінази (GCK) і HNF4A є причиною більшості інших випадків захворювання, тоді як рідкісні форми є наслідком мутацій інших факторів транскрипції, зокрема HNF-1B, панкреатично-дуоденального гомеобокс (PDX-1) та NeuroD1 [137, 140]. Детальнішу інформацію див. у настановах ISPAD щодо моногенного діабету [33].

Різні за етіологією групи моногенного діабету відрізняються за ступенем гіперглікемії, потребою в інсуліні та ризиком розвитку ускладнень. Важливо, що HNF4A-MODY і HNF1A-MODY можна успішно лікувати пероральними препаратами сульфонілсечовини, принаймні спочатку, тоді як GCK-MODY не потребує активного лікування за винятком періоду вагітності, коли у хворої жінки виявляють плід з ознаками макросомії [141].

Таким чином, проведення специфічної молекулярної діагностики дає змогу передбачити клініч-

ний перебіг захворювання, призначити відповідне лікування, має важливі наслідки для членів сім'ї пацієнта, а також дає змогу провести генетичну консультацію щодо майбутнього потомства та розширене генетичне тестування для інших членів сім'ї хворих на діабет, в яких діабет може бути перекласифікований [142].

12. НЕОНАТАЛЬНИЙ ДІАБЕТ

Діабет 1 типу рідко виникає на першому році життя, особливо у віці до 6 міс [143, 144] і у дуже маленьких немовлят. Імовірно, він зумовлений мутаціями фактора транскрипції FOXP3 як частини синдрому Х-зчепленої імунної дизрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії (IPEX) [145]. Моногенна форма цукрового діабету в перші 6 міс життя відома як неонатальний моногенний діабет, хоча захворювання може спостерігатися у віці 9–12 міс [146–148]. Детальніші відомості про генетичну основу неонатального моногенного діабету наведено в Консенсусі ISPAD щодо моногенного діабету [38].

13. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ДІАБЕТ

Мітохондріальний діабет зазвичай асоціюється із сенсоневральною глухотою і характеризується прогресуючою неавтоімунною недостатністю β -клітин [149, 150]. Передача материнської мутантної мітохондріальної ДНК (мтДНК) може призвести до успадкованого від матері діабету. Найчастіше мутація відбувається в положенні 3243 у гені лейцину тРНК, що призводить до транслокації А на G [151, 152]. Мітохондріальний діабет може виявлятися різними фенотипами — від гострого початку з кетоацидозом або без нього до більш поступового розвитку, який нагадує діабет 2 типу. Захворювання зазвичай виявляється у молодих осіб [149], але може виникати у дітей та підлітків, у яких спостерігається менше зниження слуху порівняно з дорослими [153].

14. ДІАБЕТ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ

Діабет, пов'язаний з муковісцидозом, є найпоширенішою коморбідністю, пов'язаною з муковісцидозом. Патолофізіологія ДПМВ зумовлена насамперед дефіцитом інсуліну, а також дефіцитом глюкагону та варіативною інсулінорезистентністю (особливо під час гострої хвороби, пов'язаної з інфекцією або застосуванням препаратів, таких як бронхолітики та глюкокортикоїди). До інших чинників, котрі спричиняють захворювання, належать необхідність споживання висококалорійної їжі, затримка спорожнення шлунка, зміна моторики кишечника та хвороба печінки [154]. Муковісцидоз асоціюється з прогресуючим погіршенням толеран-

рантності до глюкози в міру дорослішання дитини, зокрема з порушеннями глікемії з подальшим ПТГ та зрештою діабетом. Спочатку ДПМВ характеризується нормальним рівнем глюкози натще, але пізніше розвивається гіперглікемія натще.

ДПМВ зазвичай виявляється у підлітків та у ранньому дорослому віці [155], але може виявлятися в будь-якому віці, навіть у немовлят. Маніфестація може бути безсимптомною, непомітною, асоційованою із поганим набором маси тіла [156] або зумовленою інсулінорезистентністю на тлі інфекції/використання глюкокортикоїдів. Своєчасність виявлення ДПМВ залежить від проведення скринінгу [157]. Початок ДПМВ визначають як дату, коли людина, хвора на муковісцидоз, вперше відповідає діагностичним критеріям діабету, навіть якщо згодом гіперглікемія знижується.

Розвиток ДПМВ є поганою прогностичною ознакою і був пов'язаний з підвищенням захворюваності та смертності до введення планового скринінгу на ДПМВ та раннього застосування інсулінотерапії [158]. Погано контрольований ДПМВ знижує імунну реакцію на інфекцію та спричиняє катаболізм білків [157, 159].

Щорічний скринінг на ДПМВ слід починати у віці 10 років у всіх хворих на муковісцидоз, які не мають ДПМВ. Обстеження слід проводити з використанням 2-годинного ПГТТ із 75 г глюкози (1,75 г/кг маси тіла). Більш вичерпну інформацію щодо ДПМВ можна знайти у розділі X [10].

15. ГЕМОХРОМАТОЗ І ДІАБЕТ

Гемохроматоз — це спадкове або вторинне порушення, спричинене надмірним відкладенням заліза, що призводить до поліорганного ураження [160]. Первинний гемохроматоз — це автосомно-рецесивна хвороба, котра виявляється як цироз печінки, порушення функції серця, гіпотиреоз, діабет та гіпогонадізм, тоді як вторинний гемохроматоз може розвиватися у пацієнтів, які отримали багаторазові переливання еритроцитів [161]. Діабет, пов'язаний із гемохроматозом, зумовлений насамперед втратою секреції інсуліну пошкодженими β -клітинами, тоді як інсулінорезистентність відіграє вторинну роль [162]. Поширеність діабету в цій популяції недостатньо визначено і, ймовірно, недооцінено [162].

16. ДІАБЕТ, ІНДУКОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ АБО ХІМІЧНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Деякі фармакологічні препарати порушують секрецію інсуліну (наприклад, пропранолол) та/або дію (наприклад, глюкокортикоїди, антипсихотичні засоби), тоді як інші (наприклад, пентамідин) можуть спричинити постійне ураження β -клітин [140–164].

У нейрохірургії часто застосовують великі дози дексаметазону для запобігання набряку мозку. Додатковий стрес від хірургічного втручання може посилити медикаментозну інсулінорезистентність і спричинити відносну недостатність інсуліну, достатню для виникнення транзиторного діабету. Гіперглікемія може посилюватися, якщо вводити внутрішньовенно великі об'єми декстрози під час лікування нецукрового діабету. Внутрішньовенна інфузія інсуліну є оптимальною для контролю гіперглікемії, яка зазвичай є тимчасовою.

В онкології протоколи, в яких використовують L-аспарагіназу, високі дози глюкокортикоїдів, циклоспорин або такролімус (FK506), можуть призводити до вторинного або транзиторного діабету. L-аспарагіназа зазвичай спричиняє обернену форму діабету [165], такролімус і циклоспорин — постійну форму діабету, можливо, внаслідок руйнування клітин острівців [34]. Часто діабет має циклічний характер і пов'язаний з циклами хіміотерапії, особливо у разі великих доз глюкокортикоїдів.

Після трансплантації органів діабет найчастіше виникає при застосуванні високих доз глюкокортикоїдів і такролімусу. Ризик вищий у пацієнтів з ожирінням [166–168].

Діабет також може бути індукований використанням атипичних антипсихотичних засобів, зокрема оланзапіну, рисперидолу, кветіапіну та зипрасидону, застосування яких може призвести до збільшення маси тіла. У дітей та підлітків використання антипсихотиків асоціювалося з більш ніж утричі підвищеним ризиком неавтоімунного діабету. Ризик зростає зі збільшенням кумулятивної дози [169]. Серед канадської молоді з медикаментозно-індукованим діабетом чинники ризику розвитку діабету 2 типу (сімейний анамнез цукрового діабету 2 типу, ожиріння, належність до небілошкірої раси, acanthosis nigricans) спостерігали рідше, ніж серед молодих осіб з діабетом 2 типу [170].

17. СТРЕСОВА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ

Повідомлено, що у 5 % дітей, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги у зв'язку з гострим захворюванням/сепсисом; травматичними ушкодженнями, гарячковими судомами, опіками та підвищеною температурою ($> 39^{\circ}\text{C}$), спостерігали стресову гіперглікемію [171–174]. Однак частота значної гіперглікемії ($> 16,7$ ммоль/л або 300 мг/дл) становила < 1 %. Майже дві третини пацієнтів перед оцінкою зазнавали втручань, які впливали на рівень глюкози в крові, що дає підставу припустити, що етіологія цієї гіперглікемії хоча б частково може бути ятрогенною [175].

Є дані про коливання частоти прогресування до явного діабету від 0 до 32 % [174, 176–181]. Діти з випадковою гіперглікемією без серйозної супутньої хвороби мають більше шансів захворіти на діабет, ніж ті, хто має серйозні захворювання [179].

Як і очікувалося, тестування на діабет-асоційовані автоантитіла мало високе позитивне та негативне прогностичне значення щодо розвитку діабету 1 типу в дітей зі стресовою гіперглікемією [179]. У дітей, які отримали сильні опіки, інсулінорезистентність може зберігатися до 3 років [173].

18. ВИСНОВКИ

Світові тенденції захворюваності на діабет 1 типу відрізняються між особами різної статі, різних рас, вікових груп, а також у різні періоди, що відповідає етіології хвороби (екологічні тригери, накладені на генетичну схильність). Останні дані свідчать про те, що досимптомний діабет 1 типу прогресує поступово через три чітко виражені ста-

дії до появи симптомів [39]. Більше того, недавні дослідження GWAS і повне геномне/екзомне секвенування розширили клінічне розуміння моногенних форм діабету, які відрізняються від основних типів діабету. Також досліджено композитні показники генетичного ризику діабету 1 типу як нові інструменти для диференціації діабету 1 типу від моногенного діабету та діабету 2 типу.

Захворюваність на цукровий діабет 2 типу зростає в світі та становить загрозу здоров'ю дітей і молодих осіб. Патогенез цукрового діабету 2 типу є комплексним і додатково ускладнюється гетерогенністю генетичних та екологічних чинників і наявністю коморбідного метаболічного захворювання. Інші форми діабету детально висвітлено в інших розділах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(6):392-397.
2. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S13-S27.
4. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes In children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):508.
5. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-1429.
6. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2014;5(suppl 20):26-46.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1):S14-S80.
8. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2011; 2011.
9. Attard S, Herring A, Wang H, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes*. 2015;5(6):el66.
10. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):64-74.
11. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015;64(5):1719-1727.
12. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Hoi I R. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):40.
13. American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Alexandria, Virginia: American Diabetes Association; 2018.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S5-S20.
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133-173.
16. Huang Y, Cai X, Chen P, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46(8):684-692.
17. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310-1317.
18. Xu T, Liu W, Cai X, et al. Risk of coronary heart disease in different criterion of impaired fasting glucose: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):el740.
19. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):394-399.
20. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med*. 2014;31:686-690.
21. Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3-4):209-214.
22. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e258-e266.
23. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945.
24. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635.
25. Irgens HU, Moines J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013;56(7):1512-1519.
26. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062.
27. Galler A, Stange T, Muller G, et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the childhood diabetes registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4):285-291.
28. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1628-1633.
29. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016;39(3):337-344.
30. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):92.
31. Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):8-16.
32. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad MedJ*. 2003;79(937):606-615.
33. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014;164:110-121.
34. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999;68(3):396-402.
35. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999;96(5):513-523.
36. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3854-3857.

37. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(1):157-168.
38. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):47-63.
39. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974.
40. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):20-27.
41. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ, et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes.* 2011;60(10):2635-2644.
42. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980-987.
43. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996;59(5):1134-1148.
44. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4037-4043.
45. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes H LA-DR and H LA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62(6):2135-2140.
46. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084-1092.
47. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(suppl 1):57-64.
48. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, EURO-DIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-2033.
49. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes.* 2011;60(3):1045-1049.
50. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet.* 2004;364(9446):1699-1700.
51. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia.* 2003;46(3):420-425.
52. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1392-1396.
53. Sepe V, Loviselli A, Bottazzo GF. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(2):211.
54. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009;41(6):703-707.
55. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(38):14074-14079.
56. Steck AK, Wong R, Wagner B, et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DR, DQ genotypes. *Diabetes.* 2012;61(3):753-758.
57. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;309(23):2473-2479.
58. Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):403-411.
59. DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1685-1691.
60. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(7):2094-2099.
61. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996;45(7):926-933.
62. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial—type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-1076.
63. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ.* 2011;342:d35.
64. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(2):446-455.
65. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(2):293-299.
66. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vpl immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(6):1143-1151.
67. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(12):5115-5120.
68. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia.* 2013;56(1):185-193.
69. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2008;51(9):1559-1566.
70. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
71. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-866.
72. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778-1786.
73. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013;310(4):427-428.
74. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes.* 2011;60(2):577-581.
75. Skriverhaug T, Stene LC, Driwoll AK, Strom H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia.* 2014;57(1):57-62.
76. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia.* 2014;57:1375-1381.
77. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes.* 2012;5:628.
78. Ilonen J, Reijonen H, Green A, et al. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet.* 2000;27(4):225-230.
79. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A, et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care.* 2004;27(3):676-681.
80. Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(suppl 1):44-50.
81. Zhao Z, Sun C, Wang C, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):947-953.
82. Lin WH, Wang MC, Wang WM, et al. Incidence of and mortality from type 1 diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2014;9(1):e86172.
83. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1079:31-40.
84. Park YS, Wang CY, Ko KW, et al. Combinations of HLA DR and DQ molecules determine the susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus in Koreans. *Hum Immunol.* 1998;59(12):794-801.
85. Ikegami HIRO, Fujisawa TOMO, Kawabata YUM I, Noso SHIN, Oghihara TOSH. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1079(1):51-59.
86. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(suppl 1):62-71.
87. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(3):473-476.
88. Urakami T, Yoshida A, Suzuki J, et al. Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):89-93.
89. Imkamp AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in

- the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med.* 2011;28(7):811-814.
90. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia.* 2011;54(3): 508-515.
 91. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens).* 2012;11(1):86-93.
 92. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(6): 381-384.
 93. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2010-2015.
 94. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia.* 2004;47(4): 614-621.
 95. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in Incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(4):342-349.
 96. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2015;15(1):255.
 97. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet.* 2008;371 (9626): 1777-1782.
 98. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr.* 2009; 155(2):190-3.el.
 99. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985-2010). *Diabetes Care.* 2012;35:2300-2302.
 100. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One.* 2012;7(2):e32640.
 101. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H, et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0-14 years in the period from 1982 to 2005. *J Endocrinol Investig.* 2013;36(5):307-312.
 102. Bruno G, Maule M, Biggerl A, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes.* 2013;62(10):3542-3546.
 103. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia pediatric diabetes registry. *Diabetes Care.* 2013;36:1597-1603.
 104. Tran F, Stone M, Huang CY, et al. Population-based incidence of diabetes in Australian youth aged 10-18 yr: Increase in type 1 diabetes but not type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2014;15:585-590.
 105. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic white youth in the United States, 2002-2009. *Diabetes.* 2014;63:3938-3945.
 106. Patterson C, Gyurus E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012;55(8): 2142-2147.
 107. Dahlquist G, Mustonen L, Group SCDS. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr.* 2000;89(10): 1231-1237.
 108. Gong C, Meng X, Saenger P, et al. Trends in the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Beijing based on hospitalization data from 1995 to 2010. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(5):328-334.
 109. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary-the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes.* 2012;13(1): 21-25.
 110. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes.* 2012;13: 559-563.
 111. Kraan JA, Claessen FMAP, Elliott KD, et al. Population based incidence of type 1 diabetes in New South Wales Australia 1990-2010 - have we reached a plateau? (Oral abstract). *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(suppl 15):14-39.
 112. Fernández-Ramos C, Arana-Arri E, Jiménez-Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):71-76.
 113. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000-2011). *Diabetologia.* 2015;58(11):2513-2516.
 114. Furlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1546-1549.
 115. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia.* 2009;52(9):1820-1828.
 116. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care.* 2013;36(2):348-354.
 117. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia.* 1988;31(10):747-750.
 118. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes.* 2005;54(2):563-569.
 119. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care.* 2005;28(2):296-300.
 120. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes.* 2014;63(3): 1041-1047.
 121. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes.* 2002;51(1): 210-214.
 122. Green A, Schober E, Christov V, et al. Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia.* 1998;41(10): 1151-1156.
 123. Dorman JS, Steenkiste AR, O'Leary LA, McCarthy BJ, Lorenzen T, Foley TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes.* 2000;1(1): 17-22.
 124. El Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes.* 1995;44(3):295-299.
 125. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren L, et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia.* 1998;41(6):666-673.
 126. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med.* 1984;311(3):149-152.
 127. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes.* 2010;59(1):210-214.
 128. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-1083.
 129. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, Knibbe C, De Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7): 1471-1488.
 130. Fagot-Campagna A, Pettitt D, Engelgau M, et al. Type 2 diabetes among north American children and adH descents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr.* 2000;136:664-672.
 131. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes.* 2013;4(6):270-281.
 132. Deiva J, O'Malley PM, Johnston LD. Racial/ethnic and socioeconomic status differences in overweight and health-related behaviors among American students: national trends 1986-2003. *J Adolesc Health.* 2006;39(4):536-545.
 133. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(4):228-236.
 134. Cizza G, Brown R, Rothe K. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *J Endocrinol Investig.* 2012;35(5): 541-546.
 135. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med.* 1998;15(1):11-14.
 136. Fajans SS, Bell GL. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care.* 2011;34(8):1878-1884.
 137. Fajans SS, Bell GL, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-on set diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345(13):971-980.
 138. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53.
 139. Awa WL, Schober E, Wiegand S, et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:463-467.
 140. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(suppl 1):S81-S90. MAYER-DAVIS et al.
 141. Chakera AJ, Steele AM, Gloyne AL, et al. Recognition and management

- of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383-1392.
142. Murphy R, El lard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213.
143. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006;55(6):1895-1898.
144. lafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
145. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):111-116.
146. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, El lard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):322-325.
147. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibodynegative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10):1070-1074.
148. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(3):203-207.
149. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (maternally inherited diabetes and deafness or MIDD). *Diabetes Metab*. 2004;30(2):181-186.
150. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):3025-3030.
151. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832):1376-1379.
152. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992;1(5):368-371.
153. Mazzaccara C, lafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes In children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4):e34956.
154. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(7):371-378.
155. Rana M, Munns C, Selvadurai H, et al., eds. Population-Based incidence of CFRD in NSW and ACT, Australia. Orlando, FL: American Diabetes Association Meeting; 2010.
156. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities In cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2):221-226.
157. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(24):iii-iv):1-179.
158. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends In prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
159. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6):1336-1343.
160. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2):191-201.
161. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications In patients with Thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5(2):642-648.
162. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):488.
163. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on Insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14(suppl 4):39-47.
164. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(4):765-772.
165. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*. 1981;99(1):46-50.
166. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001;72(6):1020-1024.
167. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-1661.
168. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
169. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1067-1075.
170. Amed S, Dean H, Sellers EA, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2011;159(2):291-296.
171. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-551.
172. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr*. 2001;90(6):618-622.
173. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1656-1664.
174. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, Darcan S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(2):99-105.
175. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626-632.
176. Herskowitz RD, Wolfsdorf J I, Ricker AT, et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988;9(4):161-167.
177. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):676-680.
178. Vardi P, Shehadeh N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 1):75-77.
179. Herskowitz- Dumont R, Wolfsdorf J I, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993;123(3):347-354.
180. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150(9):936-941.
181. Shehadeh N, On A, Kessel I, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10(3):283-286.

Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікацій в «Українському журналі дитячої ендокринології». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

СТАТТІ публікуються українською, англійською або російською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронний та паперовий формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідні цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);

- ілюстративний матеріал;

- список цитованої літератури;

- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см;

- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та ФОРМУЛИ мають бути включені в текст.

Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумеруються за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в

яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме не менше як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень стандартом CONSORT (<http://www.consortstatement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equatornetwork.org>.

Якщо стаття містить результати експериментальних досліджень, зазначте, чи відповідає методика їх проведення Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Повідомте, чи узгоджуються методи знеболювання та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англомовного сайту як однієї з вимог міжнародних наукометричних баз, внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви згідно зі стандартом УКПІТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

УСІ СТАТТІ, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Лекції», «Огляди» та «Клінічний випадок», підлягають рецензуванню. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19-А, оф. 3
Email: vitapol3@gmail.com

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Зелінська Н. Б., Руденко Н. Г. Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка // Український журнал дитячої ендокринології. — 2017. — № 2 (22). — С. 5–17.

Zelinskaya NB, Rudenko NG. Children's Endocrinology in Ukraine: Statistical Indicators on the Results of 2016 and Their Dynamics (Ukr). Ukrayins'kyi zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi [Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology] (Ukr). 2017;2(22):5-17.

Al-Hazmi A. S., Al-Mehmadi M. M., Al-Bogami S. M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men // Electron. Physician. — 2017. — Vol. 9 (10). — P. 5427–5433. doi: 10.19082/5427.

Al-Hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Al-Bogami SM et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. Electron Physician. 2017;9(10):5427-5433. doi: 10.19082/5427.

Книжка

Файнзильберг Л. С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. — К.: Освіта України, 2013. — 191 с.

Fainzilberg LS. Kompyuternaya diagnostika po fazovomu portretu elektrokardiogrammy [Computer diagnostics on the phase portrait of the electrocardiogram] (Rus). 2013;Kyiv:Osvita Ukrainy:191.

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дитячої ендокринології» ПП «ІНПОЛ ЛТМ»,
безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову
статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали)
шляхом оброблення і систематизації, оприлюднення;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно
до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар _____

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)

Шановні читачі!

«Український журнал дитячої ендокринології» можна передплатити в усіх відділеннях Укрпошти.