УДК 616.379-008.64:616-08-06
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-7

Глікемічний контроль у дітей і молодих дорослих з різними типами цукрового діабету в Україні

Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

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

Глікований гемоглобін (HbA1c) є формою гемоглобіну, яка має хімічний зв'язок з цукром. Більшість моносахаридів, зокрема фруктоза, галактоза, глюкоза, у разі їх наявності в крові людини неферментативно з'єднуються з гемоглобіном. Значно менша активність цього зв'язку у глюкози. Саме тому рівень у крові HbA1c має прямо пропорційний зв'язок з вмістом у крові глюкози і завдяки цьому його використовують як золотий стандарт для оцінки стану глікемічного контролю і прогнозу хронічних ускладнень цукрового діабету (ЦД) [1—4].

Нормальна концентрація HbA1c у крові становить від 4,4 до 6,1 %, у хворих на ЦД показник залежить від рівня глікемії і зазвичай перевищує нормальні показники [4], що підтверджено великою кількістю досліджень [1, 2, 5]. Аналіз результатів дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) підтвердив той факт, що рівень HbA1c має безпосередній зв'язок з показником глікемії і тому може вважатися найінформативнішим критерієм ефективності лікування хворих на ЦД [1].

На початку 1990-х років не існувало єдиної міжнародної узгодженої стандартизації вимірювання HbA1c, що знижувало клінічну ефективність використання цього тесту [4]. З метою стандартизації оцінювання показника HbA1c Міжнародною федерацією клінічної хімії (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)) було створено цільову робочу групу, яка у 1996 р. розробила Національну програму зі стандартизації досліджень HbA1c (National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)). Це обґрунтовувало необхідність для виробників аналізаторів і реагентів для дослідження HbA1c проводити контроль порівнянності результатів із даними, отриманими референтними методами його визначення. У разі відповідності результатів дослідження референтним даним виробник отримує сертифікат відповідності NGSP. У настановах Американської діабетичної асоціації (ADA) рекомендовано всім лабораторіям для аналізу крові на HbA1c використовувати прилади і реагенти, які мають сертифікат NGSP [6].

Основними вимогами NGSP є [4, 6]:

• коефіцієнт варіативності (CV) < 3 %;

• довірчий інтервал (ДІ 95 %) щодо референс-лабораторії нижчий за ± 0,75;

• щорічне підтвердження сертифіката NGSP для виробників аналізаторів і наборів реагентів.

Під час проведення досліджень DCCT і UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study)

© Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., ст. н. співр., провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globa@i.ua. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7885-8195; © Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., професор, ст. н. співр., завідувачка відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9000-8940.

використовували єдиний референтний метод визначення HbA1c, а саме метод високоефективної рідинної хроматографії, що дало змогу за результатами цих великих досліджень визнати показник HbA1c як прогностичний критерій оцінки середнього рівня глікемії, зокрема в динаміці, для визначення ризику розвитку хронічних судинних ускладнень (мікро- і макроангіопатій) у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу [1, 2].

Розроблений робочою групою IFCC новий метод дослідження HbA1c [7] нині вважають еталонним і його мають використовувати в клінічних лабораторіях. Це зумовило розробку таких узгоджених настанов для визначення та інтерпретації показників HbA1c:

1. Усі клінічні лабораторії мають визначати результати HbA1c в одиницях CI (Sist'eme Internationale) (ммоль/моль) і похідних одиницях NGSP (%), використовуючи IFCC-NGSP рівняння (DCCT одиниці). Для переводу показників HbA1c в одиниці IFCC чи DCCT/NGSP використовувати такі формули [4, 8—11]:

HbA1c в одиницях IFCC (ммоль/моль) = 1,93 · HbA1c в одиницях DCCT/NGSP (%) – 23,50;

HbA1c в одиницях DCCT/NGSP (%) = 0,09148 · HbA1c в одиницях IFCC (ммоль/моль) + 2,152;

NGSP (%) = 0,915 · IFCC (ммоль/моль) + 2,15.

2. Таблиці переводу HbA1c в одиниці CI (IFCC) та одиниці NGSP мають бути доступні для всіх діабетологів і ендокринологів (доступні за посиланням: http://www.ngsp.org/A1ceAG.asp).

3. У публікаціях рекомендовано використовувати результати дослідження HbA1c в одиницях CI (IFCC) та одиницях NGSP/DCCT [4].

Відома низка чинників, які можуть впливати на показник HbA1c. Так, хибне підвищення показника може бути наслідком порушення еритропоезу (його зниження, дефіциту вітаміну B_{12}, заліза), розладів глікування (алкоголізм, хронічна ниркова недостатність, зниження pH в еритроциті), збільшення тривалості життя еритроцитів після спленектомії, також аналітична інтерференція при гіпербілірубінемії, вживанні великих доз ацетилсаліцилової кислоти, хронічному вживанні опіатів тощо. Неадекватно занижений рівень HbA1c може спостерігатися у разі прийому еритропоетину, заліза, вітаміну B_{12}, при ретикулоцитозі, хронічних хворобах печінки, порушеннях глікування внаслідок прийому ацетилсаліцилової кислоти, вітамінів C та E, при підвищенні pH в еритроциті, патологічних станах, які призводять до скорочення періоду життя еритроцитів (гемоглобінопатії, спленомегалія, дифузні хвороби сполучної тканини, прийом антиретровірусних препаратів, рибавірину), тощо [4].

Таблиця 1

Цілі терапії в осіб з цукровим діабетом за показником HbA1c (ADA) [12]

Показник	Цілі терапії
HbA1c у дорослих осіб	< 7,0 % (53 ммоль/моль)
HbA1c у вагітних	< 6,0 % (42 ммоль/моль)
HbA1c у дітей	< 7,5 % (58 ммоль/моль)

З огляду на те, що наявність патологічних форм гемоглобіну (зокрема з HBS, HbC, HbF, CarbHb тощо) суттєво впливає на результати тестування HbA1c, NGSP рекомендує віддавати перевагу методам, які дають змогу мінімізувати ефект інтерференції з такими патологічними фракціями гемоглобіну [4].

Хоча HbA1c вважають основним показником для оцінки ефективності лікування пацієнтів із ЦД, а також для прогнозування ризику розвитку хронічних ускладнень хвороби, але він відображує усереднені показники глюкози в крові (ГК) за останні 3 міс, тому його не можна розглядати єдиним об'єктивним індикатором стану глікемічного контролю, для комплексної оцінки якого HbA1c можна використовувати лише як один з методів разом з коливаннями глікемії протягом доби (варіативністю глікемії за даними безперервного моніторування ГК), наявністю гіпоглікемій тощо.

Цільові показники HbA1c мають статус рекомендованих і встановлюються з очікуванням того, що буде приділено особливу увагу необхідності уникати розвитку тяжких гіпоглікемій (табл. 1 та 2). Оскільки тяжкі гіпоглікемії трапляються частіше у хворих з відсутністю чутливості до початкових виявів гіпоглікемії, цільові показники HbA1c можуть бути вищими, коли з'являється така нечутливість.

Таблиця 2

Цільові показники глікемічного контролю для дітей та підлітків (ISPAD, 2018) [13]

Показник	HbA1c	Глікемія до їди	Глікемія після їди	Глікемія перед сном
Ціль	< 7,0 % (53 ммоль/моль)	4,0—7,0 ммоль/л	5,0—10,0 ммоль/л	4,4—7,8 ммоль/л

З іншого боку, вищі або нижчі глікемічні цілі можуть бути доречними для окремих пацієнтів залежно від тривалості ЦД, віку, очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, наявних серцево-судинних захворювань або мікросудинних ускладнень, неінформованості про гіпоглікемію та індивідуальних міркувань пацієнта [12].

У педіатричній групі пацієнтів проблема досягнення цільових рівнів HbA1c є надзвичайно актуальною, оскільки згідно з результатами дослідження DCCT [1, 14, 15], рівень HbA1c у підлітків виявився на 1 % вищим, ніж у дорослих пацієнтів (8,1 і 7,2 % відповідно).

Цільовий показник HbA1c у дітей має бути індивідуалізований з метою досягнення значення, максимально наближеного до норми, уникаючи гіпоглікемії та надмірного стресу для дитини та членів її сім'ї. До чинників, які мають бути розглянуті при встановленні індивідуальних цілей HbA1c у дітей належать: доступ до сучасних технологій (помпи та постійний моніторинг глюкози), здатність повідомити про симптоми гіпо- та гіперглікемії, наявність тяжкої гіпоглікемії в анамнезі або відсутність специфічних симптомів гіпоглікемії, комплаєнс, наявність продукції ендогенного інсуліну (наприклад, при вперше діагностованому ЦД або в період «медового місяця») [4, 16, 17].

Досягнення цільових рівнів глікемічного контролю актуально не лише для хворих на ЦД 1 типу, а й для пацієнтів з іншими його типами. Раніше практично всі випадки ЦД у дітей відносили до ЦД 1 типу з призначенням інсулінотерапії [18]. Натомість такий діагноз не завжди встановлюють коректно, що призводить до неадекватного діагнозу лікування і, як наслідок, — до незадовільного глікемічного контролю. З розвитком молекулярної генетики з'явилася можливість вивчити генетичні мутації, які є причиною розвитку різних видів ЦД, котрі потребують відповідного патогенетичного лікування, причому не завжди і не лише інсуліном. Йдеться про моногенний ЦД, а саме неонатальний ЦД (НЦД) і MODY (діабет дорослого типу у молодих) [18, 19]. За даними різних авторів, частка моногенного ЦД становить 2,5—10,0 % від усіх випадків діабету у дітей [18, 20—24], тому можна прогнозувати, що кількість дітей з моногенним ЦД в Україні може становити 200—800 осіб, деякі з них необґрунтовано отримують інсулінотерапію і мають хибно встановлений діагноз ЦД 1 або 2 типу [18]. В Україні складнощі з досягненням оптимального глікемічного контролю у хворих на ЦД 1 типу зберігаються, незважаючи на ширше впровадження аналогів інсуліну, помпової інсулінотерапії (ПІТ) та самоконтролю ГК, зокрема із застосуванням постійного моніторингу глюкози [17], тоді як патогенетичне лікування деяких видів моногенного діабету препаратами сульфонілсечовини (СС) значно поліпшує глікемічний контроль [25—29].

Мета роботи — проаналізувати глікемічний контроль у дітей з різними формами моногенного цукрового діабету, зокрема неонатального і MODY, на етапі зміни виду лікування після отримання результатів генетичного тестування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз реєстру дітей, хворих на ЦД, який функціонує з 2004 р. (згідно з наказом МОЗ України від 16.02.2004 р. № 85 «Про створення реєстру дітей, хворих на цукровий діабет») і містить інформацію щодо віку та статі дитини, дати встановлення діагнозу ЦД, отриманого лікування, наявності гострих і хронічних ускладнень, показників HbA1c, випадків госпіталізації, забезпеченості дитини засобами самоконтролю, застосування ПІТ тощо [4, 17].

До впровадження генетичної діагностики практично всі випадки маніфестації ЦД у дітей зі специфічними симптомами за наявності гіперглікемії та зниженого рівня С-пептиду відносили до ЦД 1 типу з призначенням інсулінотерапії [18]. Після впровадження в клінічну практику таргетного секвенування наступного покоління (tNGS) створено реєстр дітей з рідкісними типами ЦД, зокрема з НЦД та MODY.

Проведено аналіз глікемічного контролю залежно від типу ЦД: ЦД 1 типу (n = 9282), ЦД 2 типу (n = 23), НЦД (n = 16) з мутаціями в генах *KCNJ11* та *ABCC8* і MODY (n = 16) з мутаціями в генах *HNF1A/HNF4A* та *ABCC8*.

Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) і середньоквадратичного відхилення (σ), а також у вигляді Me (25;75), де Me — медіана, 25;75 — міжквартильні значення (25-й та 75-й перцентиль), за параметричного та непараметричного розподілу ознак відповідно. Достовірність показників у вибірках оцінювали для непараметричного ряду при порівнянні декількох залежних вибірок — за допомогою критерію Фрідмана. За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп (p) приймали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними реєстру за 2018 р., в Україні середній вік дітей з ЦД 1 типу становив (11,5 ± 1,4)

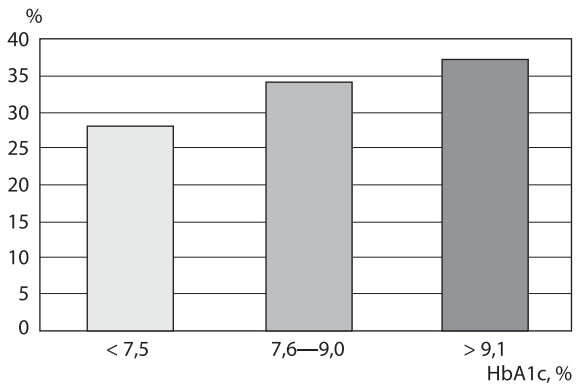

Рис. 1. *Розподіл дітей з цукровим діабетом 1 типу з різним станом глікемічного контролю у 2018 р. за даними реєстру [17]*

року, а рівень HbA1c є незадовільним і дорівнював у середньому (8,80 ± 2,01) % [17]. При цьому ідеальний або оптимальний глікемічний контроль (HbA1c < 7,5 %) зафіксований у 28,15 % пацієнтів, субоптимальний (HbA1c 7,6—9,0 %) — у 34,5 %, глікемічний контроль високого ризику (HbA1c > 9,1 %) — у 37,35 %, що свідчить про надзвичайно малу частку дітей, у яких досягнуто цільових показників HbA1c (рис. 1), незважаючи на широке застосування аналогів інсулінів та більше використання в практиці систем постійного моніторингу глюкози [17].

В Україні серед дітей, хворих на ЦД віком до 18 років, зареєстровано 47 пацієнтів із ЦД 2 типу, у 23 з них були доступні дані, достатні для проведення аналізу.

Середній вік пацієнтів становив 16,2 (15,5; 18) року, показник HbA1c відповідав оптимальному глікемічному контролю — 6,7 (5,7; 7,9) %. Така кількість дітей з ЦД 2 типу принаймні в декілька разів нижча, ніж реальна кількість таких пацієнтів в Україні, що свідчить про недостатню діагностику цього типу ЦД у всіх регіонах як серед дітей груп ризику за ЦД 2 типу, так і серед дітей, яким вже діагностовано ЦД 1 типу.

До складу реєстру з НЦД увійшло 16 пацієнтів (з них 14 дітей та двоє дорослих віком 28 і 35 років), які захворіли на ЦД у віці до 9 міс та мали мутації в генах *KCNJ11* і *ABCC8*. З них 14 пацієнтів попередньо отримували інсулінотерапію (87,5 %). Усім пацієнтам до проведення генетичної діагностики встановлено діагноз ЦД 1 типу. При переведенні з інсуліну застосовували препарат СС (глібенкламід), середня доза якого становила 0,25 (0,08; 0,70) мг/добу. Успішне переведення з інсуліну відбулося в усіх пацієнтів, зокрема у двох дорослих пацієнток віком 28 та 35 років, які застосовували інсулін з моменту маніфестації захворювання в неонатальному віці.

До складу реєстру MODY увійшло 16 пацієнтів, з них 13 дітей і 3 дорослих віком від 10 до 25 років, які мали мутації в генах *HNF1A/HNF4A* (n = 14) і *ABCC8* (n = 2), чутливі до лікування препаратами СС. Усім пацієнтам до проведення генетичної діагностики встановлено діагноз ЦД 1 або 2 типу. Серед пацієнтів 12 (75 %) мали незадовільний глікемічний контроль (HbA1c > 7,5 %) та потребували корекції лікування, з них 6 (37,5 %) перебували на інсулінотерапії (табл. 3), решта отримувала непатогенетичне лікування метформіном і/або дієтою.

При зміні лікування пацієнтів з MODY з незадовільним глікемічним контролем або тих, хто застосовував інсулінотерапію, використовували різні препарати СС, а саме глімепірид, гліклазид та глібенкламід.

На тлі лікування глібенкламідом у пацієнтів з НЦД (n = 14) вже через 3 міс спостерігали значне поліпшення глікемічного контролю зі статистично значущим зниженням рівня HbA1c з 7,5 (6,9; 10,3) до 6,0 [5,5; 6,5] %, через 12 міс лікування — до 5,9 (5,4; 6,1) % (p = 0,01) (рис. 2, а).

Протягом лікування різними препаратами СС пацієнтів з MODY (n = 12) вже через 3 міс зареєстрували значне поліпшення глікемічного контролю зі

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів з неонатальним цукровим діабетом і MODY з мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A*

Тип діабету	ДДІ до переводу, ОД/кг	HbA1c, % (норма 4,8—5,9 %)	С-пептид, нг/мл (норма 0,5—3,2 нг/мл)
НЦД, n = 16	0,9 (0,40; 1,02)	7,6 (6,9; 10,3)	0,17 (0,06; 0,50)
MODY, n = 16	0,3 (0,25; 0,45)	7,9 (7,1; 8,4)	0,9 (0,7; 1,6)

Примітка: ДДІ – добова доза інсуліну.

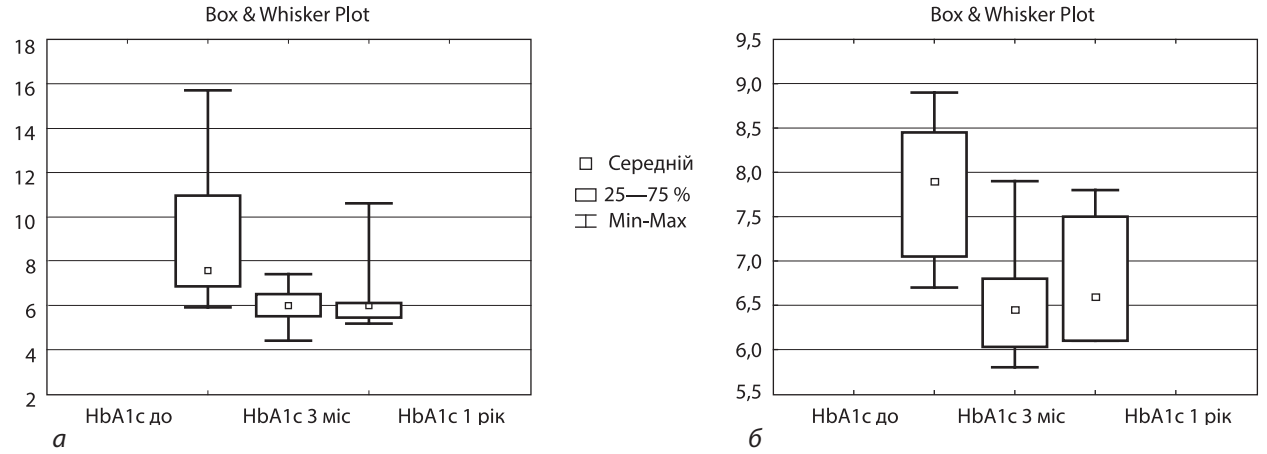

Рис. 2. *Динаміка рівня HbA1c (%) до та після зміни лікування: а — у пацієнтів з неонатальним цукровим діабетом з мутаціями в генах KCNJ11 і ABCC8; б — у пацієнтів з MODY з мутаціями в генах HNF1A/HNF4A і ABCC*

статистично значущим зниженням рівня HbA1c з 7,9 (7,1; 8,4) до 6,4 (6,1; 6,8) %, через 12 міс лікування — до 6,6 [6,3; 7,1] % (p = 0,04) з повною відміною інсулінотерапії у 6 пацієнтів (рис. 2, б).

Отже, проведення генетичної діагностики та встановлення генетичного діагнозу НЦД/MODY з мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A* дало змогу відмінити інсулінотерапію всім пацієнтам незалежно від віку і тривалості захворювання зі значним поліпшенням глікемічного контролю через 3 та 12 міс на тлі прийому препаратів СС. Цей факт наголошує на надзвичайній важливості проведення генетичного тестування пацієнтів будь-якого віку для виявлення в них НЦД/MODY та призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

ВИСНОВКИ

1. Стан глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 1 типу в Україні в середньому є незадовільним на відміну від пацієнтів з НЦД і MODY з відповідними мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A*, які отримують патогенетично обґрунтоване лікування.

2. Кожному пацієнту з маніфестацією ЦД у віці до 9 міс або від 9 міс до 35 років за відсутності діабет-асоційованих антитіл слід проводити молекулярно-генетичну діагностику для виявлення НЦД та MODY відповідно.

3. Усім пацієнтам з НЦД і MODY з відповідними мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A* припинено інсулінотерапію і призначено препарати СС, що супроводжувалося значним поліпшенням стану глікемічного контролю та в майбутньому запобігатиме розвитку гострих і хронічних ускладнень ЦД.

4. Оскільки кількість хворих на ЦД 2 типу та з моногенним діабетом в Україні не відповідає характерній для країн Європи поширеності, слід поліпшити їх діагностику серед дітей груп ризику для призначення своєчасного лікування і профілактики хронічних ускладнень.

Конфлікт інтересів. *Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при написанні статті.*
Участь авторів: *обстеження дітей, статистична обробка даних, їх аналіз, написання статті — Є. В. Глоба; концепція дослідження, аналіз реєстру, редагування статті — Н. Б. Зелінська.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329 (14):977-87.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
3. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-34.
4. Глоба ЄВ, Зелінська НБ. Глікований гемоглобін у практиці ендокринолога (огляд літератури і власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014; 61(5):62-6.

5. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group: Translating the hemoglobin A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;31:1473-8.
6. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. Diabetologia. 2007;50:2042-3.
7. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO. et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. Clin Chem. 2004;50:166-74.
8. Goodall I, Shephard M, Tate J. Recommended Changes in HbA1c Reporting Units for Australian Laboratories. Position Statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists. 2010. 6 p.
9. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenging in measuring hemoglobin HbA1c. J Diabetes Sci Technol. 2009;3:436-45.
10. Hanas R, John WG. On behalf of the International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. Diabet Care. 2010;33(8):1903-4.
11. Hanas R, John WG. 2013 Update on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. Pediatric diabetes. 2013:1-2. doi: 10.1111/pedi.12047
12. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. Clinical Diabetes. 2020 Jan;38(1):10-38. https://doi.org/10.2337/cd20-as01.
13. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E. 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;19(Suppl. 27):105-14. https://doi.org/10.1111/pedi.12737.
14. 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;125:177-88.
15. 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;59:1244-53.
16. Глоба ЄВ, Зелінська НБ. Сучасні аналоги інсуліну в практиці дитячого ендокринолога (огляд літератури і власні дані). Український журнал дитячої ендокринології. 2015;3-4:42-7.
17. Globa EV, Zelinska NB. The effectiveness of insulin therapy in children with type 1 diabetes in Ukraine according to the register of patients. Ukrainiane journal of pediatric endocrinology. 2020;2(34):24-32. https://doi.org/10.30978/UJPE2020-2-24.
18. Глоба ЄВ, Зелінська НБ, Шевченко ІЮ. Моногенний діабет в Україні: гени, фенотип, лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017:3 (59):41-9. http://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110893.
19. Глоба ЄВ. Неонатальний цукровий діабет в Україні: сучасні діагностичні та терапевтичні можливості. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015;2 (50):71-7.
20. Lebl J, Pruhova S, Dusatkova P. et al. Does continuous targeted medical education increase the rate of referrals for genetic testing for MODY? The Czech experience. Pediatric Diabetes 2012;13 (S.17):32.
21. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Zazwiecka A. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. Diabetologia 2012;55:2631-5.
22. Frayling TM, Evans JC, Bulman MP. et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. Diabetes 2001;50 (Suppl 1):S94–S100.
23. Lenderman H. Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? Lancet 1995;345:648.
24. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia 2010;53:2504-8.
25. Globa E, Zelinska N, Mackay DJG. et al. Neonatal diabetes in Ukraine: incidence, genetics, clinical phenotype and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(11-12):1279-86.
26. Globa E, Zelinska N, Elblova L. et al. MODY in Ukraine: genes, clinical phenotypes and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(10):1095-103. doi: 10.1515/jpem-2017-0075.
27. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Søvik O, Polak M, Hattersley AT. Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006;355:467-77.

28. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM. et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. Diabetes Care. 2008;31:204-9.
29. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:1047-56, https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793.

РЕЗЮМЕ

Глікемічний контроль у дітей і молодих дорослих з різними типами цукрового діабету в Україні

Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

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

Показники глікованого гемоглобіну (HbA1c) до останнього часу не були вивчені у дітей з різними типами цукрового діабету (ЦД). З розвитком молекулярної генетики вдалося діагностувати нові типи ЦД, зокрема неонатальний (НЦД) та діабет дорослого типу в молодих (MODY), які зазвичай потребують специфічної патогенетичної терапії, зокрема препаратами сульфонілсечовини (СС), які поліпшують глікемічний контроль у пацієнтів з певними мутаціями.

Мета роботи — проаналізувати глікемічний контроль у дітей з різними формами моногенного ЦД, зокрема з НЦД і MODY, на етапі зміни виду лікування після отримання результатів генетичного тестування.

Матеріали та методи. Вперше в Україні проведено аналіз глікемічного контролю залежно від типу ЦД: ЦД 1 типу (n = 9282), ЦД 2 типу (n = 23), НЦД (n = 16) з мутаціями в генах *KCNJ11* і *ABCC8* та MODY (n = 16) з мутаціями в генах *HNF1A/HNF4A* і *ABCC8*. Для підтвердження природи моногенного діабету виконано таргетне секвенування наступного покоління (tNGS) усіх відомих генів неонатального та моногенного діабету.

Результати та обговорення. Згідно з даними реєстру за 2018 р., в Україні середній вік дітей з ЦД 1 типу становив (11,5 ± 1,4) року. Рівень HbA1c є незадовільним і дорівнював у середньому (8,80 ± 2,01) %. Частка дітей з ідеальним або оптимальним глікемічним контролем (HbA1c < 7,5 %) була найменшою і становила 28,15 %. В Україні серед дітей, хворих на ЦД, віком до 18 років зареєстровано 47 пацієнтів із ЦД 2 типу, у 23 з них були доступні дані, достатні для проведення аналізу. Їх середній вік становив 16,2 (15,5; 18,0) року, а показник HbA1c був оптимальним — 6,7 (5,7; 7,9) %. Усім пацієнтам з НЦД і MODY з підтвердженими мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A* і незадовільним глікемічним контролем припинено інсулінотерапію та призначено препарати СС, що супроводжувалось статистично значущим поліпшенням стану глікемічного контролю.

Висновки. Стан глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД 1 типу в Україні в середньому є незадовільним на відміну від пацієнтів з НЦД і MODY з відповідними мутаціями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *HNF1A/HNF4A*, які отримують патогенетично обґрунтоване лікування препаратами СС.

Ключові слова: різні типи цукрового діабету, моногенний діабет, неонатальний діабет, препарати сульфонілсечовини, глікований гемоглобін.

РЕЗЮМЕ

Гликемический контроль у детей и молодых взрослых с разными типами сахарного диабета в Украине

Е. В. Глоба, Н. Б. Зелинская

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

Показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) до последнего времени не были изучены у детей с разными типами сахарного диабета (СД). С развитием молекулярной генетики удалось диагностировать новые типы СД, в частности неонатальный (НСД) и диабет взрослого типа у молодых (MODY), которые обычно требуют специфической патогенетической терапии, в частности препаратами сульфонилмочевины (СМ), которые улучшают гликемический контроль у пациентов с определенными мутациями.

Цель работы — проанализировать гликемический контроль у детей с разными формами моногенного СД, в частности с НСД и MODY, на этапе изменения вида лечения после получения результатов генетического тестирования.

Материалы и методы. Впервые в Украине проведен анализ гликемического контроля в зависимости от типа СД: СД 1 типа (n = 9282), СД 2 типа (n = 23), НСД (n = 16) с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8* и MODY (n = 16) с мутациями в генах *HNF1A/HNF4A* и *ABCC8*. Для подтверждения природы моно-

генного диабета выполнено таргетное секвенирование следующего поколения (tNGS) всех известных генов неонатального и моногенного диабета.

Результаты и обсуждение. Согласно данным реестра за 2018 г., в Украине средний возраст детей с СД 1 типа составил (11,5 ± 1,4) года. Уровень HbA1c является неудовлетворительным и составляет в среднем (8,80 ± 2,01) %. Доля детей с идеальным или оптимальным гликемическим контролем (HbA1c < 7,5 %) была наименьшей и составляла 28,15 %. В Украине среди детей, больных СД, в возрасте до 18 лет зарегистрированы 47 пациентов с СД 2 типа, у 23 из них были доступны данные, достаточные для проведения анализа. Их средний возраст составлял 16,2 (15,5; 18,0) года, а показатель HbA1c был оптимальным — 6,7 (5,7; 7,9) %. Всем пациентам с НСД и MODY с подтвержденными мутациями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *HNF1A/HNF4A* и неудовлетворительным гликемическим контролем прекращена инсулинотерапия и назначены препараты СМ, что сопровождалось статистически значимым улучшением состояния гликемического контроля.

Выводы. Состояние гликемического контроля у пациентов с СД 1 типа в Украине в среднем неудовлетворительное в отличие от пациентов с НСД и MODY с соответствующими мутациями в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *HNF1A/HNF4A*, которые получают патогенетически обоснованное лечение препаратами СМ.

Ключевые слова: разные типы сахарного диабета, моногенный диабет, неонатальный диабет, препараты сульфонилмочевины, гликированный гемоглобин.

SUMMARY

Glycemic control in children and young adults with different types of diabetes mellitus in Ukraine

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. Until recently, glycated hemoglobin (HbA1c) has not been studied in children with different types of diabetes mellitus (DM). With the development of molecular genetics, new types of diabetes have been diagnosed, including neonatal (ND) and maturity onset diabetes of the young (MODY), which usually require specific pathogenetic therapy, including sulfonylureas (SU), which improve glycemic control in patients with certain mutations.

The aim of this study, which was conducted for the first time in Ukraine, was to analyze glycemic control in patients with different types of DM, including ND and MODY and changing their treatment after genetic testing.

Materials and methods. We studied conducted the analysis of glycemic control in patients depending on the type of diabetes, namely: type 1 diabetes (n = 9282), type 2 diabetes (n = 23), ND (n = 16) with mutations *KCNJ11*, *ABCC8* and MODY (n = 16) with mutations in *HNF1A/HNF4A* and *ABCC8* genes. To confirm the nature of monogenic diabetes, targeting next-generation sequencing (tNGS) of all known neonatal and monogenic diabetes genes was performed.

Results. According to the Register in 2018, in Ukraine the average age of children with type 1 DM was 11.5 ± 1.4 years, and the level of HbA1c was unsatisfactory (8.8 ± 2.01 %). The proportion of children who had ideal or optimal glycemic control (HbA1c <7.5 %) was the smallest (28.15 %).

In Ukraine, among children with DM, 47 patients with type 2 DM were registered, 23 of them had sufficient data for analysis; their average age was 16.2 [15.5; 18] years, and the HbA1c level was optimal — 6.7 [5.7; 7.9] %.

All patients with ND and MODY with confirmed mutations in *KCNJ11*, *ABCC8* and *HNF1A/HNF4A* genes and unsatisfactory glycemic control discontinued insulin therapy and were transferred to SU, which resulted in a significant improvement of glycemic control.

Conclusions. The glycemic control in patients with type 1 DM in Ukraine was unsatisfactory in contrast to patients with ND and MODY with mutations in *KCNJ11*, *ABCC8* and *HNF1A/HNF4A* genes, who received pathogenetically justified treatment with SU drugs.

Keywords: different types of diabetes mellitus, monogenic diabetes, neonatal diabetes, sulfonylurea, HbA1c.

Дата надходження до редакції 22.12.2020 р.
Дата рецензування 28.01.2021 р.
Дата підпису статті до друку 22.02.2021 р.