

МІЖНАРОДНЕ ТОВАРИСТВО ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ДІАБЕТУ (ISPAD) УЗГОДЖЕНЕ КЕРІВНИЦТВО З ОСНОВНИХ ПРИНЦИПІВ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ 2009 р.

(продовження, початок див. у № 1(30), 3(32) 2010)

Науковий переклад — Н.Б. Зелінська

Переклад українською — О.Я. Гирявенко

ФАЗИ ДІАБЕТУ

Перебіг ЦД-1 має такі фази:

- передклінічний діабет;
- маніфестація діабету;
- часткова ремісія, або «медовий місяць»;
- хронічна фаза довічної потреби в інсуліні.

Передклінічний діабет

Фаза передклінічного діабету може тривати місяці або роки перед маніфестацією захворювання, коли можуть виявлятися антитіла, що є маркерами аутоімунного процесу:

- аутоантитіла до β -клітин острівців Лангерганса;
- аутоантитіла до глутаматдекарбоксилази (ізоформа 65K);
- аутоантитіла до острівцевих клітин — IA-2 (також відомі як ICA512, або тирозинфосфатаза);
- аутоантитіла до інсуліну.

На додаток до визначення цих імунологічних, а також генетичних маркерів [генотип людського лейкоцитарного антигену (HLA — Human Leukocyte Antigen) і генотип INS], ризик розвитку ЦД-1 може бути підтверджений визначенням концентрації інсуліну у крові після внутрішньовенного введення глюкози [тест на толерантність до внутрішньовенно введеної глюкози (ТТВВГ)].

Ризик прогресування діабету

До генетичних маркерів, які свідчать на користь збільшення або зменшення ступеня ризику прогресування діабету, належать такі:

- а) HLA DR3-DQA1*0501-DQB1* 0201 (сприйнятливий генотип),
- б) HLA DR4-DQA1*0301-DQB1* 0302 (сприйнятливий генотип),
- в) HLA DR2-DQA1*0102-DQB1* 0602 (захисний генотип).

Аутоімунність щодо клітин острівців Лангерганса може бути транзиторною, тому виявлення лише антитіл до цих клітин має незначну прогностичну

цінність [1–3]. Якщо хворому менше від 45 років, і у нього не виявлено генетичного маркера HLA DR2-DQA1*0102-DQB1* 0602, то:

- порушення першої фази секреції інсуліну за результатами ТТВВГ (тобто зміна концентрації інсуліну менше від 10-ї перцентилі для нормальних значень для даного віку та статі) відповідає 60% ризику на наступні 5 років [4];
- підвищення рівня двох або більше видів анти-тіл до острівців без порушень першої фази секреції інсуліну за результатами ТТВВГ відповідає 25–50% ризику на наступні 5 років [5, 6].

Скринінг будь-якої популяції або втручання у перебіг передклінічної фази діабету мають проводитись у межах певного клінічного дослідження [7].

Особи, в яких у ході скринінгу було виявлено генетичні або імунологічні маркери ЦД-1, повинні мати можливість отримати консультації фахівців, а також бути госпіталізованими до центрів, які проводять дослідження можливостей впливу на передклінічну фазу діабету та інші дослідження цього захворювання. Дослідження можливостей впливу на передклінічну фазу мають бути зареєстрованими як частина міжнародної мережі досліджень цієї проблеми, а отримувана у ході їх виконання інформація — доступною [7, 8].

Одним із доведених чинників, що провокують розвиток ЦД-1, є вроджена краснуха [9, 10]. Іншими потенційними чинниками довкілля є ентеровіруси [11], казеїн [12] і злаки (з клейковиною або без неї) [13, 14]. Низький рівень інтеркурентних інфекцій і надмірне обмеження контактів дитини з довкіллям, що заважає формуванню природного імунітету, можуть бути пов'язаними з підвищенням ризику розвитку ЦД-1 [15]. Гіпотеза прискореної деструкції β -клітин внаслідок вираженого впливу на них комплексу чинників ризику (наприклад, прискорений ріст і приріст маси тіла у ранньому віці) дає можливість пояснити підвищення частоти захворюваності на діабет у дитячому віці та більш ранній вік його

виникнення [16]. Міжнародна мережа спостереження з моменту народження за дітьми з підвищеним генетичним ризиком досліджує пускові механізми захворювання та захисні чинники [8].

Клінічні прояви діабету

Тривалі спостереження осіб, які входять до групи високого ризику, показали, що у більшості випадків діагноз ЦД-1 може бути встановлений хворим перед появою явних симптомів [4]. У дослідженні профілактики цукрового діабету 1-го типу, проведеному серед осіб із групи високого ризику, було показано, що у 73% випадків діагноз встановлювався за відсутності симптомів захворювання [4].

Встановлення діагнозу дитині, в якій впродовж 2–6 тижнів відзначаються прогресуючі поліурія, полідипсія та втрата маси тіла, не викликає труднощів. Причинами пізньої діагностики є відсутність підстав для припущення можливості діабету або атипові прояви захворювання.

У деяких дітей симптоми розвиваються дуже швидко, і впродовж декількох днів у них виникає діабетичний кетоацидоз (ДКА); в інших, навпаки, захворювання розвивається досить повільно — впродовж декількох місяців.

Діагностичні смужки для визначення глюкозурії та кетонурії є зручним і чутливим засобом для виключення наявності діабету у менш типових випадках. Концентрація глюкози у плазмі крові понад 11,1 ммоль/л підтверджує діагноз. Визначення глюкози у крові слід проводити у лабораторії, а не в домашніх умовах.

Клініка діабету варіює від неургентних проявів (наприклад, полідипсія, поліурія, втрата маси тіла, нетримання сечі) до тяжкої дегідратації, шоку та ДКА (Е) [17, 18].

Неургентні прояви

Неургентні прояви діабету включають такі ознаки:

- виникнення нетримання сечі у дитини, раніше навченої користуватися туалетом, що помилково може розглядатись як прояв інфекції сечовивідних шляхів або як результат надмірного вживання дитиною рідини;
- вагінальний кандидоз, надто у дівчинок у препубертатний період;
- блювота, яка помилково може розцінюватись як прояв гастроентериту;
- хронічна втрата маси тіла або відсутність її приросту у дитини, яка росте;
- рецидивуючі шкірні інфекції.

Ургентні прояви

Зазвичай у гострих випадках у дітей або підлітків, крім діабетичного кетоацидозу, відзначають такі ознаки:

- тяжка дегідратація;
- часта блювота;
- поліурія, що триває попри наявність дегідратації;
- втрата маси тіла внаслідок втрати рідини, м'язової маси та жиру;
- червоногарячі щокі як наслідок кетоацидозу;
- запах ацетону у видихуваному повітрі;
- гіпервентиляція, спричинена ДКА (дихання Куссмауля), що характеризується рівномірними рідкими дихальними циклами, глибоким шумним вдихом і посиленням видихом;
- розлади свідомості (дезорієнтація, напівкома-тозний або — рідко — коматозний стан);
- шок (частий пульс, погана периферична циркуляція з периферичним ціанозом);
- гіпотонія (пізня ознака, рідкісна у дітей з ДКА).

Діагностичні труднощі, що обумовлюють пізню діагностику

До пізньої діагностики ДКА можуть призвести такі ситуації:

- у дуже маленьких дітей може бути тяжкий ДКА, що виник внаслідок стрімкого розвитку вираженої інсулінової недостатності [19] та невчасного встановлення діагнозу;
- гіпервентиляція, що виникла внаслідок ДКА, може бути прийнятою за прояв пневмонії або астми (від ДКА ці захворювання відрізняються наявністю кашлю та задишки);
- біль у черевній порожнині, пов'язаний із ДКА, може симулювати стан гострого живота зі зверненням до хірурга;
- поліурія та нетримання сечі можуть розглядатись як ознаки інфекції сечовивідних шляхів;
- полідипсія може розцінюватись як психогенна;
- блювота може бути прийнятою за прояв гастроентериту або сепсису.

Якщо діагноз діабету було встановлено на підставі наявних у дитини ознак, для запобігання швидкому розвитку ДКА хворого слід негайно направити до спеціалізованого центру. За відсутності лікування тяжкий ДКА призводить до летального кінця. Необхідно терміново почати лікування та госпіталізувати дитину до лікувальної установи (Е).

Диференційна діагностика ЦД-1 і ЦД-2

Нижче наведено найхарактерніші для ЦД-2 ознаки [20, 21]:

- ожиріння;
- вік понад 10 років;
- часті випадки цукрового діабету 2-го типу у родинному анамнезі;
- acantosis nigricans;
- расова або етнічна група високого ризику;
- відсутність панкреатичних аутоантитіл;
- нормальний або високий рівень С-пептиду.

Часткова ремісія, або фаза «медового місяця» за ЦД-1

Після початку лікування інсуліном приблизно у 80% дітей і підлітків тимчасово зменшується потреба в інсуліні [22].

Чіткого визначення фази тимчасової ремісії наразі немає, натомість за останніми даними ремісією вважають стан, коли потреба хворого в інсуліні складає менше від 0,5 МО/кг маси тіла на добу, а вміст HbA1c у крові — <7% [22].

Часткова ремісія настає через декілька діб або тижнів після початку інсулінотерапії та може тривати від декількох тижнів до декількох місяців. Впродовж цієї фази попри зміни у дієті та фізичних навантаженнях концентрація глюкози у крові часто залишається стабільною у межах норми. Дуже важливо попередити членів сім'ї хворого про тимчасовий характер ремісії, аби у них не склалося хибного враження про одужання дитини.

У низці досліджень було показано, що інтенсивна інсулінотерапія сприяє підтриманню рівня С-пептиду та контролю глікемії (за даними вмісту HbA1c), часто доза інсуліну знижується [18, 23]. Наразі у межах міжнародної мережі досліджень проводяться роботи з розробки активних заходів, спрямованих на збереження функції β-клітин або у передклінічну фазу захворювання, або одразу після його діагностування [8].

У невеликої кількості дітей і підлітків потреба в екзогенному інсуліні настільки знижується, що можна припинити його введення зі збереженням нормоглікемії. Введення малих доз інсуліну у передклінічну фазу не пролонгує залишкову функцію β-клітин, продовження введення інсуліну не додає жодних переваг дитині, крім звичайної підтримки оптимальної концентрації глюкози у крові.

Наявність кетоацидозу на момент встановлення діагнозу [17] і ранній вік хворого [14] зменшують імовірність настання фази «медового місяця».

Батьків і дітей із цукровим діабетом 1-го типу слід попередити, що фаза ремісії є тимчасовою та не свідчить про одужання від діабету (Е) [18].

Хронічна фаза довічної потреби в інсуліні

Перехід від фази тимчасової ремісії до хронічної фази довічної потреби в інсуліні зазвичай відображає поступове ослаблення залишкової функції β-клітин, клінічно може прискорюватися супутніми захворюваннями.

Наразі замісна інсулінотерапія дітей і підлітків із ЦД-1 є єдиною формою лікування, хоча поряд із цим ведуться експериментальні розробки й інших методів.

Трансплантація

Трансплантація острівцевих клітин стала успішнішою після появи імуносупресорів із менш токсичним впливом на β-клітини та методів очищення для отримання достатньої кількості життєздатних β-клітин [24]. Подальші спостереження показали, що кількість хворих, які не потребують ін'єкцій інсуліну, зменшується, а для трансплантата з адекватною кількістю β-клітин необхідні не одна, а кілька донорських підшлункових залоз [25]. У низці центрів успішно застосовується метод Едмонтона, де імуносупресія здійснюється без використання глюкокортикоїдів, а функція трансплантата зберігається цілком або частково, що сприяє профілактиці виникнення гіпоглікемії та підтриманню стабільнішого рівня глюкози у крові [26]. Наразі проводяться широкі дослідження щодо розробки методів забезпечення імунної толерантності без проведення тривалої імуносупресивної терапії, використання гемопоетичних стоволових клітин для індукції толерантності, а також регенерації острівцевих клітин *in vivo* та їх розмноження *in vitro*.

Трансплантат підшлункової залози залишається життєздатним впродовж одного року, але високий хірургічний ризик і необхідність тривалої імуносупресії стоять на перешкоді використання цього методу для лікування дітей і підлітків [26, 27].

Відомості про профілактику діабету

На розробку активних методів відстрочення терміну маніфестації або запобігання розвитку ЦД-1 спрямовано такі дослідження:

- Європейське дослідження використання нікотинамиду за діабету — багаторічне, квазірандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження, яке продемонструвало, що нікотинамід ані затримує, ані відвертає виникнення ЦД-1 у родичів першого ступеня спорідненості, які входять до групи високого ризику (А) [27, 28].
- У рандомізованому контрольованому дослідженні щодо профілактики діабету 1-го типу, прове-

деному Національним інститутом здоров'я США, показано, що підшкірне введення інсуліну ані затримує, ані відвертає виникнення клінічного діабету у родичів першого ступеня спорідненості, які входять до групи високого ризику (A) [4].

Проблема профілактики — рекомендації та принципи

Медичні працівники, які надають спеціалізовану допомогу, мають знати про те, що у жодному з проведених досліджень не було знайдено можливості уповільнити розвиток або запобігти виникненню ЦД-1.

Ані скринінг будь-якої популяції, ані активне втручання на передклінічній фазі діабету не мають проводитися поза межами певних клінічних досліджень (E) [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. COLMAN PG, STEELE C, COUPER JJ *et al.* Islet autoimmunity in infants with a Type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 2000; 43: 203–209.
2. KIMPIMAKI T, KULMALA P, SAVOLA K *et al.* Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4572–4579.
3. KNIP M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2002; 57: 6–11.
4. DIABETES PREVENTION TRIAL-TYPE 1 DIABETES STUDY GROUP. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685–1691.
5. BINGLEY PJ, CHRISTIE MR, BONIFACIO E *et al.* Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304–1310.
6. VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E *et al.* Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Prevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 140.
8. <http://www.diabetestrialnet.org>. 2006
9. GINSBERG-FELLNER F, WITT ME, FEDUN B *et al.* Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985;7(Suppl. 1): S170–S176.
10. MCINTOSH ED, MENSER MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992; 340: 414–415.
11. HYOTY H, HILTUNEN M, KNIP M *et al.* A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 652–657.
12. AKERBLUM HK, VIRTANEN SM, ILONEN J *et al.* Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia* 2005; 48: 829–837.
13. NORRIS JM, BARRIGA K, KLINGENSMITH G *et al.* Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720.
14. ZIEGLER AG, SCHMID S, HUBER D, HUMMEL M, BONIFACIO E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721–1728.
15. FILIPPI C, VON HERRATH M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol* 2005; 233: 125–132.
16. DAHLQUIST G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006; 49: 20–24.
17. BOBER E, DUNDAR B, BUYUKGEBIZ A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 435–441.
18. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128: 517–523.
19. KESKINEN PK. First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for type I diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 1639–1648.
20. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671–680.
21. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 21–24.
22. LOMBARDO F, VALENZISE M, WASNIEWSKA M *et al.* Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 2002; 15: 246–251.
23. DE BEAUFORT CE, HOUTZAGERS CM, BRUINING GJ *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; 6: 766–771.
24. SHAPIRO AM, LAKEY JR, RYAN EA *et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230–238.
25. RYAN EA, LAKEY JR, PATY BW *et al.* Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides longterm glycaemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148–2157.
26. SHAPIRO AM, RICORDI C, HERING BJ *et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 255: 1318–1330.
27. ODORICO JS, SOLLINGER HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg* 2002; 26: 194–211.
28. GALE EA, BINGLEY PJ, EMMETT CL, COLLIER T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925–931.

Далі буде

Дата надходження до редакції 12.09.2009 р.