РОЗДІЛ 1. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: КЛІНІКА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, УСКЛАДНЕННЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

1. ПОРУШЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ

Термін «*порушення толерантності до глюкози*» використовують для визначення стану, за якого в пацієнта рівень глюкози в плазмі крові перевищує 7,8 ммоль/л (140 мг%), але менший за 11,1 ммоль/л (200 мг%) через 2 год після перорального прийому глюкози. При цьому відсутні симптоми цукрового діабету (ЦД), гіперглікемія натще, глюкозурія.

Гіперглікемію натще (рівень глюкози в крові зранку перед сніданком, після попереднього голодування >8 годин) та порушену толерантність до глюкози розглядають як стадії в розвитку порушення вуглеводного обміну, що можуть призвести до маніфестації ЦД у 30% осіб.

Клінічно порушення толерантності до глюкози зазвичай не проявляється. Однак у деяких випадках в осіб із порушенням толерантності до глюкози можуть спостерігатися такі симптоми, як фурункульоз, кровоточивість ясен, розхитування та випадіння зубів, пародонтоз, зміни шкіри й слизових (сухість, свербіж, тривале незагоювання ушкоджень), порушення статевої функції, прояви невро- та ангіопатії.

Головним методом діагностики є проведення тесту толерантності до глюкози (пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ), або пероральний тест толерантності до вуглеводів). Проведення ПГТТ насамперед показано особам, які мають чинники розвитку ЦД 2-го типу (ЦД2). Глікемію визначають до та через 2 год після перорального навантаження глюкозою (для дорослих — 75 г глюкози, розчиненої в 300 мл води; для дітей — 1,75 г глюкози на 1 кг маси тіла, але не більше як 75 г; випити впродовж 3-5 хв). При проведенні проби особам з ожирінням глюкозу додають із розрахунку 1 г на 1 кг МТ, але не більше як 100 г.

www.medknyha.com.ua

Критерії діагностики порушень вуглеводного обміну (на підставі лабораторних визначень рівня глікемії в плазмі/сироватки венозної крові), ADA, 2019

Порушення глікемії/час визначення	Норма	Порушена глікемія натще	Порушена толерантність до вуглеводів	Цукровий діабет	Гестаційний цукровий діабет
Натще, ммоль/л	<5,6	>5,6 <6,9	>5,6 <6,9	>7,0	>5,1
Через 2 години, ммоль/л (за умови проведення ПГТТ)	<7,8	<7,8	>7,8 <11,0	>11,1	>8,5
A1c, %	<5,6	5,7-6,4	5,7-6,4	>6,5	N/A

Показники <7,8 ммоль/л через 2 години після навантаження глюкозою є нормою при проведенні ПГТТ. Значення від 7,8 до 11 ммоль/л свідчать про наявність у пацієнта порушення толерантності до глюкози. Показники >11 ммоль/л вказують на ЦД.

У разі, якщо концентрація глюкози у випадково взятій пробі крові >11,1 ммоль/л поєднується з характерною клінічною симптоматикою (полідипсія, поліурія, втрата МТ), ПГТТ не проводять.

Деякі захворювання можуть асоціюватися з «нетиповими» глікемічними кривими (гіпо- та гіпертиреоз, хвороба Аддісона, гіпо- та гіперфункція гіпофіза, хвороба Іценка — Кушинга, захворювання шлунково-кишкового тракту тощо). У разі сумнівних випадків такі пацієнти потребують додаткового обстеження (наприклад, визначення глікованого гемоглобіну (A1c)).

Останнім часом як діагностичний тест рекомендують використовувати показники глікованого гемоглобіну. За міжнародними рекомендаціями, рівень A1c ≥6,5% підтверджує діагноз цукрового діабету.

Додатковий діагностичний критерій для верифікації діагнозу ЦД — дослідження глюкози в сечі, зібраній після проведення ПГТТ.

При проведенні ПГТТ слід враховувати, що на його показники можуть впливати численні фактори. Це деякі лікарські препарати, наявність інфекційного або вірусного захворювання, стресовий стан у дитини тощо.

До лікарських препаратів, на тлі хронічного вживання яких толерантність до глюкози може знижуватись, відносять:

- діуретики, які виводять калій;
- дилантин;

www.medknyha.com.ua

- алкоголь (великі дози);
- кортикостероїди (КС);
- пероральні контрацептиви;
- психотропні препарати (амітриптилін, галоперидол та ін.);
- адренокортикотропний гормон (АКТГ);
- гіпотензивні препарати (клофелін);
- адреналін;
- анаприлін;
- анальгетики, антипіретики.

Лікування. У хворих із порушенням толерантності до глюкози, особливо при індексі маси тіла (ІМТ) ≥35 кг/м², осіб віком <60 років та жінок із гестаційним ЦД може бути розглянута терапія метформіном із метою профілактики ЦД2.

2. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ — група метаболічних захворювань, які характеризуються хронічною гіперглікемією, зумовленою дефектом секреції інсуліну або його дії чи їх поєднанням, що супроводжується пошкодженням усіх видів обміну речовин, ураженням серцево-судинної, нервової систем, а також різних органів, особливо нирок та очей.

У зв'язку зі швидким поширенням у більшості країн світу, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає ЦД як епідемію неінфекційного захворювання. Згідно з даними ВООЗ, захворюваність на ЦД у середньому становить 1,5-4%, значно зростаючи в розвинутих країнах світу до 5-6%. У структурі ендокринних захворювань ЦД становить 60-70%. На дитячий контингент припадає 8-10% хворих із цією патологією. Глобальна поширеність ЦД1 становить 5,9 на 10 000 осіб, тоді як захворюваність стрімко зросла за останні 50 років і наразі оцінюється в 15 на 100 000 осіб на рік [Mobasseri M., et al., 2020]. За даними International Diabetes Federation (IDF), кількість хворих на планеті, за сучасними прогнозами, у 2030 році може зрости до 552 мільйонів (головним чином за рахунок хворих на ЦД2, питома вага яких у загальній популяції хворих становить понад 90%). У світі ЦД є причиною понад 25 млн смертей на рік (ВООЗ).

Існують певні відмінності в поширеності захворювання в різних географічних зонах, так званий широтний градієнт, за яким найвищий рівень захворюваності на ЦД1 спостерігається в скандинавських країнах (наприклад, серед чоловіків Фінляндії віком 18-39 років — 29 на 100 000/

www.medknyha.com.ua

рік), тоді як у Китаї захворюваність дорослого населення становить 0,1 на 100 000/рік. Вочевидь, імовірнішим поясненням такої різниці рівня захворюваності в різних країнах є генетичні особливості тієї чи іншої популяції.

ЦД розподіляють на такі загальні категорії (ADA, Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Suppl. 1):S17-S38. https://doi.org/10.2337/dc22-S002):

1. Цукровий діабет 1-го типу (унаслідок автоімунної деструкції β-клітин, що зазвичай призводить до абсолютної недостатності інсуліну, включаючи латентний автоімунний діабет дорослих).
2. Цукровий діабет 2-го типу (унаслідок прогресуючої втрати адекватної секреції інсуліну β-клітинами, часто на основі інсулінорезистентності).
3. Специфічні типи цукрового діабету, викликані іншими чинниками, наприклад синдроми моногенного діабету (такі як неонатальний діабет та діабет дорослих у молодих), захворювання екзокринної частини підшлункової залози (зокрема, муковісцидоз, панкреатит) та діабет, індукований лікарськими або хімічними речовинами (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, при лікуванні ВІЛ/СНІДу або після трансплантації органів).
4. Гестаційний цукровий діабет (діабет, діагностований у II або III триместрах вагітності, який до вагітності не був явним діабетом).

Із перелічених найпоширенішими формами захворювання є діабет 1-го та 2-го типу, які мають полігенний тип наслідування. Як при діабеті 1-го, так і 2-го типу різні генетичні й екологічні фактори можуть призвести до прогресуючої втрати маси та/або функції β-клітин, що клінічно проявляється як гіперглікемія (*додаток 1*). Хронічна гіперглікемія є головною ознакою ЦД; її наслідком є пошкодження органів і систем організму з формуванням хронічних ускладнень, які є головною причиною ранньої інвалідизації та високої смертності хворих.

2.1. Цукровий діабет 1-го типу

За наявності типових симптомів (спрага, полідипсія, поліурія) діагноз захворювання не становить складнощів. Щоразу при встановленні діагнозу ЦД необхідно переконатися, що це діабет есенціальний, і виключити його вторинний характер. Гіперглікемія при маніфестному есенціальному діабеті характеризується постійністю, відносно високим

www.medknyha.com.ua

рівнем, зберігається натщесерце і, на відміну від аліментарної гіперглікемії, супроводжується, як правило, глюкозурією.

Діагноз ЦД встановлюють на підставі таких критеріїв: рівень глюкози в плазмі, або рівень глюкози в плазмі натщесерце, або рівень глюкози в плазмі крові протягом 2 год під час 75-грамового перорального тесту на толерантність до глюкози, або рівень A1c (Expert Committee, 2009) — див. *додаток 2*.

У своєму розвитку цукровий діабет проходить кілька стадій (*додаток 3*).

Виділяють три підтипи ЦД 1-го типу — автоімунний, автоімунний, що повільно прогресує (LADA), та ідіопатичний.

Автоімунний підтип — процес деструкції β-клітин, який призводить до того, що секреція власного інсуліну різко знижується або припиняється і введення екзогенного інсуліну абсолютно необхідне для виживання та запобігання розвитку кетоацидозу й коми. Імунна форма ЦД1 є найбільш поширеною в дитячому та підлітковому віці, однак може розвинутися в будь-якому віці. Захворювання має множинну генетичну природу (сильні асоціації із системою HLA зі зв'язком із генами *DQA* і *DQB*), а також пов'язане з факторами навколишнього середовища, що потребує подальшого вивчення.

Автоімунними маркерами ЦД1 є: автоантитіла до острівкових клітин, автоантитіла до глутаматдекарбоксилази (GAD65), інсуліну, тирозинфосфатази IA-2, IA-2β та транспортера цинку (ZnT8).

До найтиповіших клінічних проявів належать полідипсія, поліурія (добовий діурез ≥2 л, ніктурія, у дітей може розвиватися енурез), сухість у роті, прогресуюче схуднення, незважаючи на поліфагію; свербіж шкіри та зовнішніх статевих органів, втрата МТ, слабкість, сонливість після їди, фурункульоз, у дітей — біль у животі, у нижніх кінцівках.

Клінічна маніфестація спостерігається при руйнуванні 80-85% загальної кількості β-клітин. Швидкість руйнування β-клітин доволі варіабельна, у дітей та підлітків діабетичний кетоацидоз часто є першим швидким проявом захворювання, у дорослих — спостерігається помірна гіперглікемія натщесерце, яка може раптово перейти у важку гіперглікемію та/або діабетичний кетоацидоз (ДКА) після впливу провокуючого фактора [Humphreys A., et al., 2019; Mishra S., et al., 2018].

У початковому періоді ЦД1 у дитячому і молодому віці при своєчасно розпочатій інсулінотерапії може спостерігатися ремісія ЦД або так званий «медовий місяць», що характеризується тимчасовим (!) поліпшенням перебігу захворювання, зменшенням дози інсуліну аж до

www.medknyha.com.ua

повної його відміни на деякий час. Діагноз ремісії ЦД1 встановлюють на підставі стабільного глікемічного контролю при вкрай низькій потребі в інсуліні (зазвичай <0,3 ОД/кг МТ).

Усі клінічні прояви ЦД1 зумовлені ступенем вираженості метаболічних порушень, тривалістю захворювання та характером його перебігу, наявністю ускладнень.

Відрізняють такі рівні глікемічного контролю: ідеальний; оптимальний; субоптимальний; із високим ризиком для життя.

Оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021). Цілі глікемічного контролю для більшості невагітних дорослих із ЦД

Параметр	Мета терапії
Рівень глюкози в плазмі крові натще	4,4-7,2 ммоль/л
Рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після їди	<10 ммоль/л
A1c	≤7%
Час у цільовому діапазоні (TIR)*	>70%
Час, нижчий за цільовий діапазон (TBR)*	<4%

*Примітка. *При застосуванні постійного моніторингу глюкози: American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. Diabetes Care. 2021;44 (Suppl. 1):S73-S84.*

ЦД1 часто асоціюється з іншими автоімунними захворюваннями — автоімунним тиреоїдитом, хворобою Грейвса, автоімунним гепатитом, целіакією тощо.

Оскільки інсулін є головним гормоном, який забезпечує анаболічні процеси в організмі, його дефіцит призводить не лише до порушення утилізації глюкози інсулінзалежними тканинами, але й до зниження ліпогенезу, посилення ліполізу, зменшення синтезу білка й посилення протеолізу, зменшення надходження амінокислот та електролітів, зокрема іонів калію, у клітини. Це сприймається організмом як енергетичний дефіцит, унаслідок чого підвищується секреція глюкагону, глюкокортикостероїдів, АКТГ, гормону росту (ГР) та інших гормонів, які чинять контрінсулінову дію і посилюють процес глюконеогенезу, унаслідок чого рівень глікемії ще більше зростає. Водночас гіперглікемія виступає як пошкоджувальний фактор насамперед на судинному рівні з розвитком специфічних хронічних ускладнень у вигляді мікро- чи макроангіопатій.

Автоімунний підтип, що повільно прогресує (LADA, latent autoimmune diabetes in adults). Виникає у віці після 35-40 років та характеризується повільним початком, спостерігається зайва МТ,

www.medknyha.com.ua

інсулінорезистентність (ІР). Спочатку стан вуглеводного обміну компенсується дієтою, потім — пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП), і, зрештою, настає період інсулінозалежності внаслідок продовження автоімунної агресії. На початку захворювання визначаються один або кілька типів антитіл. Зниження ефективності ПЦЗП супроводжується зниженням функції β-клітин, рівня С-пептиду в крові. Зниження функції β-клітин відбувається значно швидше, ніж при ЦД2, тому такі пацієнти потребують більш раннього початку терапії інсуліном.

Ідіопатичний підтип. У деяких випадках причину виникнення ЦД, при якому відсутні ознаки автоімунного процесу, не вдається встановити. До того ж можуть визначатися антитіла до острівцевих клітин підшлункової залози, однак вони зникають протягом року. Віруси краснухи, епідемічного паротиту, Коксакі В, цитомегаловірус, аденовірус можуть розглядатися як імовірні чинники цієї форми ЦД1. Трапляється однаково часто в чоловіків і жінок віком до 30 років, має чітку спадковість. Захворювання починається гостро з кетоацидозу або коми, спостерігається різке зниження рівня ендогенного інсуліну. Незалежно від початкових механізмів деструкції β-клітин, на наступних стадіях процесу відбувається зменшення їх кількості аж до майже повного зникнення й розвитку абсолютної інсулінової недостатності.

У деяких випадках спостерігаються епізодичні стани кетоацидозу та різний ступінь дефіциту інсуліну, у зв'язку з чим абсолютна потреба в терапії інсуліном у таких пацієнтів може бути переривчастою.

Цукровий діабет 1-го типу в дітей характеризується такими особливостями:

1) гострим початком і швидким розвитком клінічної симптоматики; діабет нерідко вперше діагностують у стані діабетичної коми;

2) лабільним і важким перебігом;

3) схільністю до кетоацидозу;

4) необхідністю обов'язкового проведення інсулінотерапії.

За 1-4 тиж. до появи основних скарг у багатьох дітей відзначаються різке схуднення, слабкість, біль у ногах, шкірні зміни, головний біль, спонтанні гіпоглікемічні стани, ослаблення пам'яті. Першими симптомами в дітей найчастіше є полідипсія, поліурія, зниження МТ. Полідипсія зумовлена вираженою дегідратацією організму та значною гіперглікемією. Дитина випиває до 2-6 л рідини на добу. Її непокоїть нестерпна спрага, сухість у роті. Поліурія також є наслідком гіперглікемії, надлишок глюкози, кетонові тіла, солі виводяться із сечею, тому вона має високу відносну густину. У дитини з'являється нічне (часом

www.medknyha.com.ua

і денне) нетримання сечі. Добовий діурез може досягати 2-5 л і більше. Схуднення пов'язане з посиленням розпаду білків і дегідратацією організму. Активація процесів катаболізму зумовлює поліфагію. У разі дуже важкого перебігу захворювання можлива анорексія. Маніфестація ЦД1 у дітей може супроводжуватися підвищенням температури тіла, різким болем у ділянці живота, картиною «гострого» живота, блювотою, що в деяких випадках призводить до помилкового діагнозу і діти потрапляють до інфекційного або хірургічного відділення.

Для новонароджених і немовлят характерним є гостріший початок з явищами кетозу та незначним продромальним періодом. У немовлят можуть спостерігатися два клінічних варіанти маніфестації ЦД:

1) раптовий розвиток захворювання за типом токсико-септичного стану; різке зневоднення, нудота, блювота, інтоксикація швидко призводять до розвитку діабетичної коми;

2) більш поступовий розвиток наростання важкості стану; поступово прогресує дистрофія на тлі задовільного апетиту; у дівчат виникають вульвіти, у хлопчиків — баланіти.

Патогномонічним є синдром «накрохмалених» пелюшок після висихання сечі, липкі плями на підлозі.

До специфічних клінічних проявів ЦД1 у дітей відносять синдром Моріака та синдром Нобекура. *Синдром Моріака* характеризується вираженою затримкою росту, надлишковим відкладанням жиру на грудях, животі, стегнах, круглим обличчям з яскравими щоками, затримкою статевого розвитку, збільшенням печінки (гепатомегалія). *Синдрому Нобекура* властиві жирова інфільтрація печінки, відставання в рості й статевому розвитку дітей зі зниженою МТ. Тривала стійка компенсація захворювання запобігає розвитку цих синдромів. У зв'язку з поліпшенням якості інсулінотерапії та методів самоконтролю останніми роками синдроми Моріака та Нобекура трапляються доволі рідко, однак за неякісним довготривалим метаболічним контролем спостерігається значна затримка в рості й статевому розвитку. Показники фізичного та статевого розвитку є одним із маркерів компенсації ЦД. Головними факторами затримки фізичного розвитку є хронічна інсулінова недостатність, енергетичний голод, перевага катаболічних процесів над анаболічними; порушення в системі ГР/інсуліноподібний чинник росту (ІПЧР-1) за типом часткової периферичної ГР-резистентності внаслідок енергетичного дефіциту в клітинах периферичних тканин і печінки. Відбувається зниження ІПЧР-1, який опосередковує ріст стимулювальну дію ГР.

www.medknyha.com.ua