

Дайджест за матеріалами 58-го конгресу Європейського товариства дитячих ендокринологів (ESPE 2019)

58-й щорічний конгрес ESPE відбувся 19–21.09.2019 р. у м. Відень (Австрія). На ньому було багато повідомлень, присвячених досягненням у сучасній медичній науці, заснованим на нових знаннях і концепціях у різних галузях клінічної діагностики та лікування, генетики та геноміки, імунології, молекулярної біології, системної біології, популяційної генетики, протеоміки та метаболоміки, еволюційної біології. Саме від таких міждисциплінарних взаємодій залежить розуміння природи та механізмів виникнення багатьох ендокринних хвороб, обґрунтування вибору їх лікування і моніторингу.

У доповідях розглядались питання доцільності тривалого лікування метвмазолем дітей із хворобою Грейвса; ролі інактивуючої мутації гена фосфат-регулюючого гомолога ендопептидази у клінічних проявах X-зчепленої гіпофосфатемії; використання препаратів естрогенів замість андрогенів при синдромі повної андрогенної нечутливості; використання летрозолу у хлопчиків з конституційною затримкою росту для поліпшення їх дефінітивного росту; психосоціальні переваги використання інсулінової помпи в дітей з цукровим діабетом; досвід лікування ліраглутидом підлітків з ЦД2 типу; можливості призначення орлістату при гіперліпопротеїнемії типу 1; роль генів SIRT1 і AMPK у формуванні ожиріння в період статевого дозрівання; дисглікемія у матерів з ожирінням на пізніх термінах вагітності; підвищений рівень смертності і серцево-судинних захворювань при ЦД 1 типу; роль особистості клініциста на результати лікування дітей з ЦД 1 типу; використання копептину для діагностики нецукрового діабету.

Ожиріння

Matharu N, Rattanasopha S, Tamura S. et al., 2019. doi: 10.1126/science.aau0629.

Широкий спектр захворювань людини виникає внаслідок гаплонедостатності, коли експресія генів знижується порівняно з нормальними умовами. CRISPR-опосередкована активація промотора або енхансера захищає від ожиріння, спричиненого гаплоіндуктивністю. Гаплонедостатність є типовим механізмом при аутосомно-домінантних розладах рідкісних мутацій у генах *Sim1* або *Mc4r*, що спричиняють тяжке раннє ожиріння з гіперфагією. Повідомляється про розроблену генну терапію аденовірусними векторами для усунення таких розладів шляхом заміни мутантного алеля нормальним. Однак ця стратегія обмежена розміром ДНК, які можуть бути упаковані в цей вірус, а також побічними наслідками ектопічної вставки трансгена на ефекти поза мішенню. Ще один спосіб обійти ці проблеми — підвищити рівень експресії нормального алеля. Автори зробили і це, використавши методику, похідну від інструмента редагування генома — CRISPR-Cas9 (CRISPR-опосередкована активація (CRISPRa) — це метод, який об'єднує дефіцитний фермент Cas9 (dCas9) з активатором білка). Коли цей білковий комплекс направляється до

певної регуляторної ділянки, наприклад, промотора, який контролює експресію генів, геном не редагується, а рівень експресії цільового гена зростає. Використовуючи цей новий підхід, дослідники збільшили рівні експресії генів *Sim1* і *Mc4r* спеціально в гіпоталамус, націлюючись на гіпоталамус-специфічні енхансери. Спочатку автори підтвердили, що CRISPRa був у змозі регулювати експресію *Sim1* у клітинах. Надалі адаптували метод у трансгенних мишей CRISPRa або за допомогою використання аденовірусу dCas9 спеціально для гіпоталамуса. При обох підходах вдалося запобігти фенотипу тяжкого ожиріння у випадках ожиріння *Sim1* з дуже невеликою кількістю нецільових ефектів. Аналогічні результати спостерігалися для *Mc4r*. Одна зі значних можливостей цієї стратегії — можливість запобігти такому складному фенотипу, як ожиріння, шляхом збільшення експресії нормального алеля. Тому немає потреби визначати конкретні підходи для кожного генетичного варіанта. Автори припускають, що активація ендогенних генів може бути потенційною стратегією лікування різних захворювань, спричинених генною патологією.

В одній із доповідей групою авторів було проаналізовано взаємозв'язок між материнським ожирінням і метаболітами грудного молока, дитячим організмом і збільшенням ваги дитини після народження. Материнське ожиріння є одним із найсильніших предикторів дитячого ожиріння. Хоча механізм, за допомогою якого цей ризик ожиріння передається потомству, не відомий. У цьому дослідженні використовувався метаболомний підхід для аналізу метаболітів, поживних речовин і малих молекул у грудному молоці, які різняться залежно від ваги матері і дитини. Дослідження показало, що материнське ожиріння пов'язане з незначними відмінностями в метаболітах грудного молока. Рівні метаболітів грудного молока були пов'язані з вагою дітей, також ідентифікували багато метаболітів, які корелювали з материнським ІМТ і ожирінням у дітей. Ці дані припускають, що ожиріння пов'язане з відмінностями в складі грудного молока, і це може сприяти ранньому дитячому ожирінню, хоча результати дослідження вимагають подальшої оцінки. Виявили зв'язок материнського ожиріння з метаболічними змінами в материнському молоці. На 1-му місяці після пологів ІМТ у матері слабо асоціювався з великою кількістю олігосахаридів у материнському молоці, які, як відомо, функціонують як пробіотики, підвищуючи ймовірність того, що пов'язані з ожирінням зміни в складі материнського молока можуть модулювати формування мікробіома в дітей. Через 6 міс після пологів ІМТ у матері був пов'язаний з ацилкарнітином, цукровим спиртом і метаболітами амінокислот у материнському молоці, структура яких нагаду метаболомну характеристику плазми при ожирінні і цукровому діабеті 2 типу. Зв'язок між аденином молока і вагою матері й дитини підвищує ймовірність того, що деякі складові молока можуть відігравати роль у

передачі ожиріння від матері до дитини. Так, материнське ожиріння призводить до змін у метаболізмі молока, і це може відігравати роль у передачі ожиріння від матері до дитини.

Висвітлювалась роль препарату Резметир (MGL-3196) – перорального активного селективного агоніста рецепторів тиреоїдних гормонів-β для лікування пацієнтів з жировим неалкогольним стеатогепатитом за рахунок підвищення метаболізму печінкового жиру та зменшення ліпотоксичності.

Повідомлялось щодо особливостей регуляції харчування соматостатиновими нейронами туберального ядра гіпоталамуса. Туберальне ядро (TN) є зоною гіпоталамуса, яка добре описана в людей. Нейрони TN, що експресують соматостатин (TNSST), у контролі впливали на споживання їжі у мишей. Цікаво, що результати показали специфічну роль нейронів TNSTT у прийманні їжі порівняно з нейронами SST, розташованими в дузі ядра. Крім того, автори показали, що гормон, що стимулює апетит, грелін, індукував сильну активацію нейронів TNSST як *in vivo*, так і в зрізах гіпоталамуса. Потім вони підтвердили, що спрямована активація цих нейронів хомогенетичними або оптогенетичними ефекторами дійсно сприяла драматичному споживанню їжі. Нейрони TNSST проєктуються в ділянці гіпоталамуса, яка, як відомо, бере участь у контролі харчування, зокрема паравентрикулярне ядро (PVN). Крім інгібуючої дії на секрецію гормону росту SST виконує безліч інших функцій. Зокрема впливає на поведінку, рухову активність і занепокоєння. Метою цієї роботи було підтвердити роль центрального SST у харчовій поведінці *in vivo* та описати фізіологічну функцію нейронів, розташованих у SST, а також нейронів, розташованих в інших ділянках гіпоталамуса, що також беруть участь у контролі харчування.

Вроджений гіперінсулінізм

Maria G, Antonia D, Michael A, Kate M, et al., 2019. doi: 10.1210/js.2018-00417.

Описано форми дифузного вродженого гіперінсулінізму, що можуть проявлятися тяжкою гіпоглікемією, яка зазвичай не відповідає на терапію діазоксидом і потребує майже повної панкреатектомії. Ці пацієнти є реальною клінічною проблемою при лікуванні гіпоглікемії. Терапевтичні можливості для таких пацієнтів з дифузними формами гіперінсулінізму обмежені. Запропоновано успішне застосування сиролімуса в пацієнтів з тяжкою дифузійною гіпоглікемією, несприйнятливою до максимальних доз діазоксиду й октреотиду. Проте, за даними різних досліджень, терапевтична відповідь на сиролімус була неоднозначною – від позитивного ефекту до його відсутності. Повідомлялося про

найбільше дослідження 22 пацієнтів з мутаціями генів *ABCC8/KCNJ11*, яких лікували сиролімусом. Отримано результати, які дали змогу повідомити, що обмежувальними факторами для продовження лікування стали побічні ефекти сиролімуса. Проте складно зрозуміти, чи всі описані побічні ефекти можуть бути віднесені виключно до лікування сиролімусом. Так, слід використовувати сиролімус у клінічній практиці в крайньому випадку у пацієнтів з дифузною хронічною гіпоглікемією, щоб отримати можливість уникнути панкреатектомії. У деяких пацієнтів поєднання сиролімуса, діазоксиду та/або октреотида можуть бути більш ефективними і сприяти уникненню панкреатектомії.

Неонатальний цукровий діабет

Bowman P, Sulen A, Barbetti F, et al., 2018. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2.

Водній з доповідей повідомлялося про добру ефективність і безпеку тривалого лікування препаратами сульфонілсечовини пацієнтів з неонатальним цукровим діабетом унаслідок мутацій гена KCNJ11 у межах 10-річного великого міжнародного багатоцентрового спостережного дослідження. Відомо, що мутації в гені KCNJ11 призводять до неонатального цукрового діабету, який дає змогу перейти з підшкірних ін'єкцій інсуліну до пероральних препаратів сульфонілсечовини. Дослідження показало, що недостатність сульфонілсечовини, яка зазвичай спостерігається при

діабеті 2 типу, не характерна для пацієнтів з неонатальним діабетом з мутаціями KCNJ11. Було визначено, що сульфонілсечовина безпечна в довгостроковій перспективі, навіть у високих дозах, і протягом 10 років спостереження в цій групі пацієнтів відзначався чудовий глікемічний контроль. Ключовим висновком цього дослідження було те, що всім дітям з діагнозом неонатального діабету у віці до 6 міс слід проводити генетичне тестування, щоб прискорити переведення дітей з мутаціями KCNJ11 на лікування препаратами сульфонілсечовини як лікування першої лінії.

Гіпопаратиреоз

Gafni RI, Collins MT, 2019. doi: 10.1056/NEJMcpr1800213.

Гіпопаратиреоз є рідкісним захворюванням, що призводить до гіпокальціємії, що може мати безсимптомний перебіг або призводити до симптомів від парестезії і м'язових спазмів до судом і небезпечного для життя ларингоспазму. У дорослих найбільш частою причиною гіпопаратиреозу є пошкодження або видалення паращитоподібної залози під час операції на передній частині шиї. У дітей генетичні та автоімунні причини трапляються частіше і можуть призводити до ізольованого або часткового синдрому, наприклад, до автоімунного поліендокринного синдрому типу 1. Метою лікування цього захворювання

має бути підтримка рівня кальцію в крові близько нижньої межі нормального діапазону з одночасним запобіганням симптомам гіпокальціємії. Зазвичай це досягається за допомогою перорального приймання препаратів кальцію та активного вітаміну D (кальцитріолу або альфакальцидолу). Однак лікування також може включати підшкірне введення паратгормону. Лікування зазвичай асоціюється з побічними ефектами гіперкальціємії, нефрокальцинозу, сечокам'яної хвороби та ниркової недостатності, з обов'язковим ретельним моніторингом і поліпшенням майбутніх методів лікування.

Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, et al., 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.

Групою авторів з дитячого відділення хвороб нирок, печінки та обміну речовин Ганноверської медичної школи представлено Настанови з клінічної практики щодо діагностики та ведення Х-зчепленої гіпофосфатемії (XLH). Автори визначають критерії діагностики цього захворювання, надають рекомендації з медикаментозного і хірургічного лікування. У цих Настановах автори рекомендують, щоб діагноз XLH ґрунтувався на ознаках рахіту та/або остеомалії у зв'язку з гіпофосфатемією і виснаженням ниркових фосфатів в умовах відсутності дефіциту вітаміну D або кальцію. Автори припускають, що по можливості діагноз повинен бути підтверджений

молекулярно-генетичним аналізом або вимірюванням рівня фактора росту фібробластів 23 (FGF23) до початку лікування.

Також автори оцінювали ефективність та безпеку традиційної терапії дітей з XLH, що складалася з перорального приймання фосфатів та активного вітаміну D, порівняно з прийманням лише бурсумабу (людського моноклонального антитіла до FGF23). Було відмічено значно більші клінічні поліпшення щодо ступеня тяжкості, показників росту та біохімічних показників серед дітей із XLH, яких лікували бурсумабом, порівняно з тими, які продовжували звичайну терапію.

Інша патологія

Maria G, Antonia D, Michael A, Kate M, et al., 2019. doi: 10.1210/js.2018-00417.

Повідомлення щодо можливостей лікування рідкісного спадкового захворювання — спадкової амілоїдної полінейропатії препаратом Патісіраном (комерційна назва Oprattro), що є синтетичним препаратом олігонуклеотидної природи, який пригнічує синтез білка транстиретину шляхом РНК-інтерференції. Патісіран став першим препаратом на основі інтерференційних олігонуклеотидів, що був дозволений FDA США для лікування таких пацієнтів.

Доповідалось про виявлений новий маркер диференційного діагностування нецукрового діабету від симптомів первинної поліурії/полідипсії. Копептин — попередник антидіуретичного гормону (АДГ, вазопресин). Його виявлення — значно швидший і точніший лабораторний метод, ніж традиційний тест на зневоднення (обмеження вживання рідини на 17 год).

*Підготувала к. мед. н. Н. В. Шульга
Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради
«Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків*

Естрогены в сравнении с андрогенами в заместительной гормонотерапии синдрома полной нечувствительности к андрогенам

Birnbaum W., Marshall L., Werner R. et al. 2018. doi: 10.1016/S2213-8587 (18) 30197-9.

Впервые проведено проспективное исследование для пациентов с расстройствами статеевого дифференцирования (DSD). В многоцентровом двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании сравнили терапию эстрогенами и андрогенами синдрома полной нечувствительности к андрогенам (CAIS). Первоначально в исследование были включены 26 женщин с CAIS, но впоследствии 10 из них прекратили участие в проекте.

Пациенты получали эстрадиол в дозе 1,5 мг/сут в течение 6 мес, а затем тестостерон в дозе 50 мг/сут в течение 6 мес или сначала тестостерон, а затем эстрадиол. Основные цели исследования — оценка состояния здоровья и качества жизни (по опроснику SF-36), психологического благополучия и сексуальной функции.

Эстрогены оказали положительное влияние на психическое здоровье и уменьшили психологический стресс. Тестостерон значительно улучшил

сексуальную функцию (половое влечение, возбуждение, оргазм). Однако общий балл оценки сексуальной функции оставался низким во время приема как эстрогенов, так и андрогенов.

Механизм такого действия тестостерона остается неясным, но авторы предполагают, что это может быть связано с местным превращением его в эстрадиол или 3 α -андростендиол в центральной нервной системе.

Пациенты и организации пациентов с CAIS в течение нескольких последних лет заявляют, что гонадэктомия вызывает определенный отрицательный эффект и приводит к ухудшению сексуальной функции.

Это исследование показало, что женщин с CAIS можно успешно лечить андрогенами. Возможно, более высокие дозы или комбинированное лечение тестостероном и эстрогенами могут привести к лучшим результатам в долгосрочной перспективе.

Важная роль BRCA2 в развитии и функционировании яичников

Weinberg-Shukron A., Rachmiel M., Renbaum P et al., 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1800024.

Приведено описание двух сестер с кариотипом 46,XX и гипергонадотропным гипогонадизмом, то есть дисгенезией яичников. У них было нормальное физическое и умственное раз-

витие. Под действием терапии эстрогенами у них отмечены нормальные половые характеристики и достигли целевого роста. Секвенирование генома показало, что они были

гетерозиготную мутацию в гене BRCA2, что привело к снижению количества белка BRCA2.

Исследования хромосомных нарушений в лимфоцитах, подвергшихся воздействию митомицина С, выявили в 50 раз больше разрывов периферических лимфоцитов у сестер по сравнению с контролем. Упомянутая мутация также привела к нарушению репарации ДНК. В истории болезни этой семьи одна из сестер долгое время лечилась по поводу острого миелоидного лейкоза с 5 лет, один брат умер от лейкоза в 13 лет; у матери был диагностирован рак яичников III стадии при ультразвуковом исследовании, проведенном после генетического обследования членов семьи.

Дефект гена BRCA2 как причина дисгенеза яичников был подтвержден с помощью исследования на модели дрозофилы, в которой нулевая мутация в гене *Dmbrca2*, ортологе BRCA2 мух, вызвала бесплодие и дисгенезию гонад у обоих полов.

Выводы, сделанные в этом исследовании, являются важным вкладом в понимание развития яичников и причины их дисгенеза. Аутосомно-доминантные мутации гена BRCA2 являются хорошо известной причиной восприимчивости к раку молочной железы и яичников из-за нарушения способности восстанавливать двухцепочечные разрывы ДНК.

Ранняя полная недостаточность яичников и отсутствие половой зрелости у женщины с мутированным рецептором эстрогена b (ESR2)

Lang-Muritano M., Sproll P., Wyss S. et al., 2018. doi: 10.1210/jc.2018-00769.

Приведено описание 16-летней девочки с кариотипом 46,XX, без пубертатного развития и половых гонад. Девочка имела рост 150 см, закрытые эпифизы и остеопороз. Генетическое исследование (секвенирование всего экзона) показало мутацию потери функции в гене рецептора эстрогена b (ESR2). Этот вариант ESR2 представлял собой гетерозиготную мутацию с потерей функции в высоко консервативном остатке гена. При такой патологии нарушается эстрадиол-зависимая передача сигналов. Исследования функциональной трансактивации были выполнены с использованием разных типов клеток, имеющих рецепторы эстрогена. При стимуляции эстрадиолом мутантный ESR2 в клетках молочной железы или остеобластах имел значительно более низкий базальный потенциал трансактивации, чем рецептор дикого типа. В клетках яичника мутантный ген ESR2 экспрессировался, что оказывало доминантное негативное воздействие на аллель дикого типа. Эффект не устранялся при увеличении концентрации эстрадиола, что предполагает полную потерю функции.

Фенотип кости в этом клиническом случае трудно понять. Остеопороз наблюдается при дефиците эстрогенов, однако эпифизарное закрытие зон роста у пациентки было неожиданным. Имеются противоречивые сообщения о локализации и функционировании ESR1 и ESR2 в хондроцитах ростовой пластинки, и неизвестно, необходим ли ESR1 или ESR2, или оба рецептора. Через 2 года лечения эстрогенами, кальцием и витамином D отмечено некоторое улучшение параметров плотности кости, но эффект был гораздо менее ощутимым по сравнению с изменениями в размере груди и матки девочки. Это свидетельствует о более сложном или более медленном влиянии эстрогенов на костную плотность.

Приведенные данные показывают, что ESR2 необходим для формирования и/или поддержания функции яичников и что ESR1 недостаточно для поддержания функции яичников у людей, и дополняют представление о функции эстрогена в процессах половой дифференциации и развития.

Половые различия в репродуктивных гормонах в период мини-пубертата у младенцев с нормальным и нарушенным развитием пола

Johannsen T.H., Main K.M., Ljubicic M.L. et al., 2018. doi: 10.1210/jc.2018-00482.

Мини-пубертат — плохо изученное состояние, проявляющееся в возрасте 1–6 мес, во время которого гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось временно активирована.

В исследовании оценивали концентрацию половых гормонов в сыворотке крови у 1840 здоровых мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 5 мес. Полученные данные позволили установить диапа-

зон референсних значень для концентрації вказаних гормонів і предельні значення для кожного пола. Це може мати також діагностичне значення для оцінки гормонального фону у дітей з DSD. Антимюллеров гормон, співвідношення лютеїнізуючий гормон (ЛГ)/фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ) і концентрація тестостерона були кращими індикаторами різниці між полами у здорових дітей в період міні-пубертатного періоду. Величина співвідношення ЛГ/ФСГ в цей період була вище у хлопчиків, ніж у дівчаток.

Дослідження дає хороші рекомендації по оцінці всіх традиційно досліджуваних гормонів в період міні-пубертатного періоду у нормальних дітей. Продемонстрована користь нормативних значень вмісту статевих гормонів для оцінки

гормонального статусу дітей з DSD. Дослідження 27 дітей з DSD показало, що співвідношення ЛГ/ФСГ добре корелює з полом у хлопчиків з синдромом Клайнфельтера, з хромосомним мозаїцизмом (45,X/46,XY) і дівчаток з синдромом Тернера, але це не для всіх причин DSD вірно. Наприклад, для CAIS, які мають кариотип 46,XY, але високе співвідношення ЛГ/ФСГ.

Концентрацію гормонів вимірювали високочувствительними аналітичними методами, які зазвичай недоступні в клінічній практиці, тому наведені значення можуть бути специфічними для цих аналітичних методів. Для рекомендацій цих вимірювань як діагностичного інструмента і використання наведених значень потрібно проведення додаткових досліджень.

Гендерная дисфория и ХХ-врожденная гиперплазия коры надпочечников (САН): как часто это происходит? Воспитание в мужском поле — хорошая идея?

De Jesus L.E., Costa E.C., Dekermacher S., 2019. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.062.

В обзоре проанализирована распространенность гендерной дисфории у пациентов с кариотипом 46,XX и САН и выявление подгруппы с более высокой вероятностью возникновения половой дисфории.

Всего 1770 работ было опубликовано в период с 1988 до 2018 гг., но в обзор были включены данные только из 28 работ.

Уровень заболеваемости гендерной дисфорией среди мужчин составлял от 4 до 21 %. В целом гендерная дисфория была зарегистрирована у 73 индивидуумов с кариотипом 46,XX, которых воспитывали как мужчин, и 36 лиц с таким же кариотипом, которых воспитывали как женщин.

В среднем 9 % женщин (от 6,3 до 27,2 %) в возрасте 46 лет, страдающих САН, заявили о гендерной дисфории. Трое детей и 13 из 27 взрослых (всего 48 %) с гендерной дисфорией жили как мальчик (мужчина). В среднем 10 % мужчин в возрасте 46 лет с САН страдали половой дисфорией. У 76 % пациентов этой группы диагноз установлен поздно (более легкие формы САН). Нет

данных о группах с более высокой вероятностью развития гендерной дисфории из-за недостаточного количества исследований. Важные критерии, определяющие вероятность формирования гендерной дисфории, — это тяжесть САН, возраст на момент установления диагноза, гормональное лечение, операция, психологическое состояние.

Авторы подчеркивают, что нельзя сравнивать трансгендерных лиц и пациентов с DSD. Возрастной диапазон, в котором может проявиться половая дисфория, достаточно широк. Кроме того, многие лица с кариотипом 46,XX и САН ощущают себя частично как мужчиной, так и женщиной, и не стремятся к юридическому или формальному переходу в другой пол.

Несмотря на ограниченные доказательства этого обзора, в нем приведены как новейшие данные, так и данные о том, какая информация отсутствует. Затронутая проблема имеет важное значение при обсуждении сроков проведения операции на половых органах и вопроса о половом воспитании детей с САН и кариотипом 46,XX в случаях вирусизации гениталий сильной степени.

Ведение педиатрических больных с DSD и неоднозначными гениталиями: уравнивание моральных претензий ребенка на самоопределение с родительскими ценностями и предпочтениями

Diamond D., Schwartz J., Tischelman A. et al., 2018. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.04.029. PubMed ID: 29903608

Обсуждается ведение в американском центре трех случаев DSD со сложным нарушением строения

гениталий. Рассматриваются факторы, связанные с принятием родительских решений о том, что, по их

мнению, лучше всего для ребенка, и проблема примирения ребенка с родительскими решениями.

Авторы предлагают использовать мультидисциплинарный менеджмент с оценкой рисков и возможностей, связанных с выбором пола, и обсуждением с родителями разных вариантов лечения. В основе такого подхода лежит предоставление полной информации, психологической поддержки и достаточного времени для родителей, чтобы рассмотреть все варианты.

В течение многих лет активно обсуждали раннюю генитальную хирургию. Однако до сих пор нет убедительных доказательств того, что это эффективно. Родители принимали решение об

использовании хирургии для реконструкции анатомического вида гениталий в соответствии с выбранным полом.

Продемонстрировано, что прозрачность и поддержка при изучении вариантов при выборе пола ребенку с DSD без временных ограничений высоко оценены родителями и являются предпочтительнее простых и быстрых решений. Современная медицинская помощь должна разрабатываться, организовываться и финансироваться органами здравоохранения. Это обеспечит расширение прав и возможностей детей с аномальным строением наружных гениталий.

Управление эндокринными заболеваниями: подход к менеджменту детей и подростков с гендерной дисфорией

Martinierie L., Condat A., Bargiacchi A. et al., 2018. doi: 10.1530/EJE-18-0227.

Быстрый рост количества подростков с гендерной дисфорией представляет проблему для психиатрической оценки и эндокринного лечения тех, кто считает нужным изменить пол. Диагностика этих состояний является сложной. Клиническое ведение таких пациентов недостаточно разработано.

Подчеркивается важность правильной, а не быстрой диагностики, особенно у детей в препубертатном возрасте. В настоящее время аналоговую терапию гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) часто начинают на стадии Таннера 2 (B2 или G2), гендерно-подтверждающее лечение — с 16 лет и старше. Авторы предупреждают, что почти 4 % тех, кто начинает терапию ГнРГ на этом этапе или позже, в дальнейшем воздерживаются от лечения. Поэтому остается этическая дилемма определения возраста, в котором ребенок или

подросток достаточно зрелый, чтобы принимать решения о собственном лечении.

Описаны результаты вариантов лечения, в частности эффективность, побочное действие (например, риск возникновения рака), и проблемы фертильности. Авторы рекомендуют проведение регулярного (каждые 3–6 мес) наблюдения за пациентами с измерением роста, массы тела, артериального давления и пубертатного развития.

Убедительные доказательства для многих рекомендаций фармакологического лечения отсутствуют. Необходимо провести исследования с участием мультидисциплинарной команды специалистов, которые занимаются гендерной дисфорией, для улучшения диагностики, установления времени для гормонального лечения или хирургии, а также оценить ближайшие и отдаленные последствия лечения.

Психосексуальные аспекты и влияние пренатального воздействия андрогенов на психосексуальное развитие

Loch Batista R., Inacio M, Prado Arnhold IJ. et al., 2019. doi: 10.1210/jc.2018-01866. PubMed PMID: 30388241.

Вретроспективном одноцентровом исследовании, проведенном в Бразилии, оценили возможные последствия пренатального воздействия андрогенов на степень вирилизации наружных половых органов, психосексуальную ориентацию (включая гендерную идентичность, гендерную роль и сексуальную ориентацию) у 144 пациентов старше 18 лет с DSD и кариотипом 46,XY.

Установлена сильная корреляция между пренатальным воздействием андрогенов и тремя психосексуальными критериями у взрослых.

Средний возраст участников исследования — 35 лет (17–56 лет). Большинство из DSD-пациентов с кариотипом 46,XY были воспитаны как женщины. Так, 30 из 32 субъектов с дефицитом 5 α -редуктазы (5 α RD2) были зарегистрированы и воспитывались как женщины. За последнее десятилетие благодаря развитию науки изменился подход и критерии выбора гражданского пола детям с DSD. Пациенты с дефицитом 5 α RD2 и кариотипом 46,XY теперь воспитываются как мужчины. Некоторые наблюдения данного иссле-

довання могут быть специфическими для конкретной группы.

Авторы исследования поддерживают следующие гипотезы:

а) мозг чувствителен к воздействию половых гормонов в период формирования плода;

б) пренатальное воздействие андрогенов усиливает психосексуальное развитие по мужскому типу в будущем;

в) неполная вирилизация наружных половых органов не обязательно соответствует психо-

сексуальному развитию по женскому типу в будущем;

г) воздействия эстрогенов при дефиците андрогенов в период внутриутробного развития мозга недостаточно для развития мужского фенотипа в дальнейшем;

е) гендерные проблемы чаще встречаются при кариотипе 46,XY при всех типах DSD.

Необходимо провести исследования более крупных когорт DSD, результаты которых будут способствовать улучшению менеджмента пациентов с DSD.

Недостаточность HS6ST1 вызывает изолированную задержку полового развития, в отличие от других генов, приводящих к дефициту гонадотропин-рилизинг гормона

Howard S.R., Oleari R., Poliandri A. et al., 2018. doi: 10.1210/jc.2018-00646.

Исследование проведено с участием 67 пробандов и их 93 родственников из большой когорты с семейной историей отсроченного полового созревания. Выявлена и описана новая гетерозиготная мутация HS6ST1 как причина замедленного полового созревания. Основная патофизиология раннего и отсроченного полового созревания остается необъяснимой у большинства пациентов.

Показано, что семейная задержка полового созревания представляет собой неоценимый ресурс для открытия новых регуляторов наступления половой зрелости.

Исследование последовательности всех экзонов в 67 семьях с задержкой полового созревания выявило 20 редких вариантов мутаций в 12 генах. После фильтрации на сегрегацию по признаку HS6ST1 остался в качестве гена-кандидата. У одного пробанда и его родственников был выявлен редкий и, вероятно, повреждающий вариант HS6ST1. Эта мутация снижала активность сульфотрансферазы в пробирке. Авторы показали, что мРНК HS6ST1 была экспрессирована в перипубертатном гипоталамусе и обонятельных луковицах мыши дикого типа. Количество нейронов GnRH было одинаковым у мышей Hs6st1C/2

и Hs6st1C/C, но открытие влагилице задерживалось у мышей Hs6st1C/2, несмотря на нормальный постнатальный рост.

Несколько доказательств подтверждают роль модификации гепарансульфата в контроле полового созревания. Мутации HS6ST1 были ранее выявлены у пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом. Но это первое исследование, которое идентифицировало повреждающую мутацию как вероятный фактор, вызывающий изолированную задержку полового развития. Это открытие является доказательством того, что нарушения в одном аллеле гена, регулирующего гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, достаточно, чтобы вызвать изолированную задержку полового созревания, тогда как более патологические изменения в том же гене или в сочетании с дополнительными генами обуславливают появление более тяжелого фенотипа гипогонадотропного гипогонадизма.

Это исследование помогает лучше понять генетическую основу изолированной задержки полового созревания и приближает к возможности в течение одного дня установить окончательный диагноз у пациентов подросткового возраста с поздним началом половой зрелости.

Воздействие перфторалкильных веществ в течение жизни и полового созревания плода на развитие у мальчиков и девочек из датской национальной когорты рождения

Ernst A., Brix N., Lauridsen L.L.B. et al., 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Z30628845>.

Это популяционное когортное исследование предполагает тесную взаимосвязь между пренатальным воздействием перфторалкильных веществ и последующим нарушением полового развития.

Учитывая повсеместное распространение в окружающей среде, химические вещества, разрушающие эндокринную систему (EDC), пагубно воздействуют на население, в частности повышают риск

розвиття пороков геніталій, гіпофертильності, бесплодія і рака яичка у чоловіків і гризунів, рака молочної залози, змінений статевий розвиток і функції яєчників у жінок.

Перфторалкільні речовини (ПФАВ) представляють собою групу синтетических хіміеских речовин, використовуваних як поверхностно-активні речовини або компоненти поверхностних покриттів. Вони виявлені в різних побутових товарах, зокрема в килимах, текстилі, добавках для покриттів поверхностей, харчовій папері, упаковці, мебелі, водонепроникній одязі і косметіці. Ці речовини дуже стійкі і проникають в розвиваючийся плід. Нескільки досліджень *in vitro* і на тваринах показали, що вони діють як агоністи естрогена або антагоністи андрогенів.

Автори виміряли вміст кількох ПФАВ в материнській плазмі крові на раних етапах вагітності в двох когортах, включаючих 1100 пар мати–дитя. Данні про статевий розвиток дітей збирали два рази в рік, починаючи з 11 років до повного завершення статевих дозрівання, з використанням веб-анкет. Пренатальне вплив деяких ПФАВ було пов'язано з більш раннім віком початку статевих дозрівання у дівчаток. У хлопчиків виявлені різні типи порушень статевих дозрівання, які залежали від часу впливу ПФАВ і характеру хіміеского речовини.

Це дослідження є одним з перших, що вивчають вплив пренатального впливу ПФАВ на час настання статевих дозрівання.

Распространенность внутричерепных поражений по данным МРТ у девочек с преждевременным половым созреванием: систематический обзор и метаанализ

Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F., 2018. doi: 10.1515/jpem-2018-0052.

В метаанализе оценена распространенность внутричерепных поражений у девочек с преждевременным половым созреванием и польза от проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) у девочек с началом полового созревания в возрасте 6–8 лет.

Центральное преждевременное половое созревание (СРР) определяют как развитие вторичных половых признаков до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков, что связано с преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Причиной этого состояния могут быть идиопатические, генетические или ассоциированные нарушения центральной нервной системы (ЦНС). Девочки с СРР имеют более низкую частоту аномалий ЦНС, чем мальчики, но эта частота отличается в разных исследованиях. Частота аномалий ЦНС, вероятно, увеличивается с началом полового созревания, хотя имеющиеся данные противоречивы. В свете продолжающихся дискуссий о снижении возраста наступления полового созревания полезность МРТ головного мозга у девочек с СРР является спорной.

Впервые проведен систематический обзор данных о распространенности поражения ЦНС

у девочек с СРР, с акцентом на СРР в возрасте 6–8 лет. Авторы проанализировали 15 исследований из шести электронных баз данных за период с 1990 по декабрь 2015 г., в которых в общей сложности обследованы 1853 девочки с СРР в возрасте 8 лет. Во всех исследованиях общая частота изменений на магнитно-резонансных томограммах составила 7 % (исключая случаи сомнительного диагноза СРР).

Из пяти исследований, которые стратифицировали данные по возрасту, объединенная распространенность изменений на томограммах составила 25 % у девочек младше 6 лет и 3 % у девочек в возрасте 6–8 лет. Похожая тенденция наблюдалась у девочек с СРР младше 7 лет по сравнению с девочками 7–8 лет. Наиболее частым поражением ЦНС была гипоталамическая гамартома, которая в большинстве случаев не требует хирургического вмешательства. Среди всех девочек с СРР частота опухолей ЦНС составляла 1,6 %.

Таким образом, МРТ следует проводить у девочек с СРР младше 6 лет. Однако недоказан эффект плановой МРТ у девочек с СРР старше 6 лет без каких-либо неврологических проблем.

В направлении к целенаправленному и экономически эффективному лечению аналогами гонадотропин-рилизинг гормона девочек с центральным преждевременным половым созреванием

Kaplowitz P.B., Backeljauw P.F. Allen D.B., 2018. doi: 10.1159/000491103.

Обсуждается, почему аналоговую терапию ГнРГ не следует применять у всех девочек с СРР, а только в тех случаях, когда прогнозируемые выгоды перевешивают риски и высокую стоимость лечения.

Эпидемиологические исследования в Европе и США показывают снижение среднего возраста наступления половой зрелости. В связи с этим, возможно, следует пересмотреть общепринятое определение СРР. Лечение аналогами ГнРГ используют для подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у девочек с СРР. Цель лечения: а) замедлить скорость созревания скелета и таким образом увеличить прогнозируемый рост; б) уменьшить дистресс от ранних физических изменений и менархе.

Авторы утверждают, что это лечение очень длительное (2–4 года) и дорогостоящее (20–30 тыс. долларов США в год). Проанализированы данные о преимуществах лечения СРР:

1) насколько аналоги ГнРГ увеличивают средний рост у детей с СРР?

2) насколько у девочек с СРР больше психологических проблем, чем у препубертатных девочек того же возраста?

Исследования показывают, что наибольшая прибавка роста при лечении аналогом ГнРГ наблюдается у девочек с наступлением половой зрелости до 6 лет. Решение о начале терапии у девочек с 6–8 лет должно быть индивидуальным, особенно у тех, у кого СРР медленно прогрессирует и согласно прогнозу роста они могут достигнуть целевого диапазона роста взрослого без лечения, что встречается у большинства этих девочек.

Остается неясным, следует ли считать психосоциальный стресс прогнозируемым следствием раннего полового созревания и устраняет ли лечение ГнРГ такой стресс?

Таким образом, лечение девочек с СРР или его аналогами должно быть направлено на то, чтобы сбалансировать выгоды, риски и затраты для каждого ребенка индивидуально, и начато только после обсуждения с родителями.

*Підготувала Н. Л. Погадаєва
Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ» МОЗ України, Київ*