

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 3—4.— С. 4—13.

Прогностичні ознаки перебігу пубертату в підлітків із цукровим діабетом 1 типу



С.І. Турчина, Г.В. Косовцова, Т.П. Костенко,
С.О. Чумак, А.Д. Нікітіна

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

Мета роботи — визначити значущі клініко-анамнестичні та гормональні чинники для прогнозування порушень перебігу пубертату в сучасних підлітків із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 233 пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 9 до 18 років, які перебували на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. На підставі результатів оцінювання фізичного і статевого розвитку хворих на ЦД 1 типу виділено групи із фізіологічним та патологічним перебігом пубертату. Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних та гормонально-метаболических ознак щодо перебігу пубертату в підлітків із ЦД 1 типу використано системно-інформаційний аналіз, методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда з інформаційною мірою Кульбака. Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Результати та обговорення. Визначено найінформативніші чинники щодо прогнозу перебігу фізичного і статевого розвитку у підлітків із ЦД 1 типу, розраховано інформативність та прогностичні вихідні клініко-анамнестичних даних та гормональних показників. Найінформативніші ознаки об'єднано в таблиці фізичного та статевого розвитку дівчаток і хлопчиків із ЦД 1 типу. Незважаючи на статеві особливості прогнозування перебігу фізичного та статевого розвитку доведено, що найбільш значущими чинниками для прогнозування перебігу пубертату у хворих на ЦД 1 типу є період пубертату, в якому відбулася маніфестація ЦД, стан компенсації вуглеводного обміну, рівень самоконтролю та наявність коморбідної патології щитоподібної залози. Спільними несприятливими чинниками є: маніфестація ЦД 1 типу в дитинстві та на ранніх етапах пубертату, застосування людських інсулінів короткої та тривалої дії, недостатня або надмірна доза екзогенного інсуліну в період пубертату, незадовільний рівень компенсації вуглеводного обміну із високою варіабельністю глікемії протягом доби та низькими показниками тривалості перебування в стані цільового діапазону, низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу, відсутність пристроїв для моніторингу глікемії, наявність тиреопатії з ознаками тиреοїдної недостатності.

Висновки. Можливість прогнозування перебігу пубертату у хворого є підґрунтям для розробки індивідуальної профілактично-лікувальної програми, спрямованої на збереження репродуктивного потенціалу та соціальну адаптацію підлітків із ЦД 1 типу.

Ключові слова: підлітки, цукровий діабет 1 типу, прогноз перебігу фізичного та статевого розвитку.

Контрольований діабет — це не лише оптимальні показники вуглеводного обміну. Це дає змогу бути гармонійно розвиненою людиною, яка живе повноцінним життям в усіх його виявах. Тому важливе значення має забезпечення фізіологічного перебігу фізичного та статевого розвитку під час гормональної пубертатної перебудови. У період пубертату під впливом несприятливих ендогенних і екзогенних чинників значно зростає ризик порушення гармонійного фізичного (ФР) і статевого розвитку (СР) дитини. Найважливішими чинниками, які впливають на сомато-статевий розвиток дитини, є генетичні та медико-соціальні, наявність хронічної психічної і соматичної патології, ендокринні захворювання, серед яких особливе місце посідає цукровий діабет (ЦД) 1 типу [16, 23]. Негативний вплив останнього на ФР, становлення і функціонування репродуктивної системи констатовано в багатьох дослідженнях. Більшість авторів відносять ЦД 1 типу до чинників ризику порушень статевого дозрівання і розглядають як загрозу фертильності [18, 19, 22, 24].

Незважаючи на значну кількість досліджень, остаточно не встановлено механізми, які призводять до порушення перебігу пубертату в дітей, хворих на ЦД 1 типу, в сучасних умовах лікування. Відсутні розробки щодо прогнозування порушень сомато-статевого розвитку в сучасних підлітків із ЦД 1 типу та персоналізованих технологій їхньої профілактики, спрямованих на збереження репродуктивного потенціалу хворих на ЦД 1 типу, запобігання формуванню дисгармонійного ФР.

Можливість прогнозувати формування порушень СР вже в дитячому віці при ЦД 1 типу дає змогу запобігти серйозним проблемам із репродуктивним здоров'ям у майбутньому.

Мета роботи — визначити значущі клініко-анамнестичні та гормональні чинники для прогнозування порушень перебігу пубертату в сучасних підлітків із цукровим діабетом 1 типу.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 233 пацієнти із ЦД 1 типу віком від 9 до 18 років, які перебували на обстеженні та лікуванні в ендокринологічному відділенні Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Хлопчиків було 117, дівчаток — 116. Тривалість ЦД 1 типу — від 1 до 10 років. Критерієм залучення в дослідження була тривалість захворювання не менше ніж 1 рік.

Комплекс досліджень проведено з дотриманням етичних і морально-правових вимог статуту Української асоціації з біоетики та норм GCP (Good Clinical Practice, 1992), GLP (Good Laboratory Practice, 2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Дослідження схвалене комітетом із медичної етики при Ін-

ституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей», затверджених наказом МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р. [6, 7] і протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» (наказ МОЗ України № 54 від 27.04.2006 р. зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р. та № 864 від 07.10.2013 р. [6]).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії протягом доби та показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Оптимальним глікемічний контроль вважали, якщо вміст HbA1c < 7,0 %, субоптимальним, якщо вміст HbA1c 7,0–9,0 %, з високим ризиком, якщо HbA1c > 9,0 % [17].

Розраховували коефіцієнт варіабельності (CV) глікемії за формулою

$$CV = SD \cdot 100 : \text{середній рівень глікемії.}$$

Ступінь варіабельності глікемії (ВГ) оцінювали за загальноприйнятою методикою [21]. Підвищений рівень ВГ — при CV > 36, середній — при CV 15–36, низький — при CV < 15.

Тривалість перебування в стані цільового діапазону (time-in-range (TIR)) за даними моніторингу визначено в 65 хворих. Задовільні показники TIR для дітей > 50 % [15].

Клінічне обстеження підлітків передбачало визначення особливостей ФР відповідно до протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [6]. Для оцінки ФР підлітків використовували критерії, визначені наказом МОЗ України від 13.09.2013 № 802 «Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» [9].

Оцінку характеру СР здійснювали з урахуванням нормативів для відповідного віку [5, 8]. Про прискорення або сповільнення темпів статевого дозрівання свідчив рівень СР, що був на один-два роки нижче або перевищував середньовікові нормативи. Затримку СР діагностували в разі сповільнення темпу СР більш ніж на два роки.

У всіх підлітків із фізіологічним та патологічним перебігом пубертату в умовах ендокринологічного відділення Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України вивчено гормональний статус з використанням імуноферментного аналізу і фотометра Rayto RT-2100C (рівень лютеїнізувального (ЛГ) і фолікулостимулювального (ФСГ) гормонів, соматотропного гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), загальних статевих гормонів (естрадіолу (E₂) і тестостерону), інсуліноподібного ростового фактора 1 типу (ІРФ-1) та комерційних наборів фірми «Гранум» (Харків).

Під час обстеження визначали також концентрацію тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT₄ і fT₃) методом імунофер-

ментного аналізу з використанням фотометра Huma-reader (Німеччина) і комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (РФ). Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за величиною співвідношення ТТГ/ fT_4 . Значення ТТГ/ $fT_4 < 0,19$ у. о. характерні для підлітків з еутиреоїдним станом щитоподібної залози, $0,19–0,29$ у. о. — вказують на функціональну напруженість у тиреоїдній системі та є ознакою мінімальної тиреоїдної недостатності, $> 0,29$ у. о. — свідчить про формування субклінічного гіпотиреозу. Значення ТТГ $< 2,5$ мМО/мл розцінювали як оптимальні, $2,5–4,0$ мМО/мл — як «нормально високі», $> 4,0$ мМО/мл — як «підвищені» [14].

Нормативні показники гормонів отримані в лабораторіях Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України при обстеженні здорових школярів м. Харкова [1, 12, 13].

Антитілотворну активність оцінювали за показниками антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну (ТГ), які визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів «ХЕМА». Позитивним тест на наявність антитіл вважали при рівні АТ ТПО > 30 МО/л і АТ ТГ > 100 МО/л.

Для оцінки навчання самоконтролю ЦД 1 типу та його використання в повсякденному житті хворих проводили анкетування хворих та стандартні модулі (тести) з оцінки рівня знань щодо ЦД 1 типу, а також опитування щодо виконання техніки ін'єкцій. З урахуванням практичних навичок рівень самоконтролю мав 4 градації — відсутній (< 32 балів), початковий (33–60 балів), достатній (61–84 бали), високий (85–100 балів).

Відповідно до дизайну дослідження проведено комплексне обстеження з індивідуальною оцінкою ФР і СР хворих на ЦД 1 типу. Виділено групи із фізіологічним та патологічним перебігом пубертату. Проведено аналіз клініко-анамнестичних даних і гормональних показників з урахуванням перебігу пубертату, визначено провідні механізми та прогностичні ознаки порушень сомато-статевого розвитку у хворих на ЦД 1 типу.

Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних та гормонально-метаболічних ознак несприятливого перебігу ФР і СР у підлітків із ЦД 1 типу використано системно-інформаційний аналіз, методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда з інформаційною мірою Кульбака [20]. Якщо величина загальної інформативності ознаки (I_j) $< 0,3$, то результат вважали статистично незначущим. Створення бази даних та статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel і SPSS 17.0.

Результати та обговорення

Дисгармонійний ФР найчастіше діагностували у хворих із маніфестацією ЦД 1 типу в дитинстві

(39,2 %) або препубертаті (39,7 %), які мали незадовільний глікемічний контроль при отриманні людських інсулінів у неадекватній дозі [10]. Хворі із дисгармонійним ФР мали статистично значущо менший показник TIR (більший — у стані гіпоглікемії) та більші показники CV глікемії [11].

Індивідуальний аналіз характеру статевого дозрівання хворих на ЦД 1 типу виявив особливості перебігу пубертату залежно від віку та статі. У групі дітей віком 9–13 років у дівчаток частіше реєстрували прискорення темпу СР (10,5 проти 4,0 % у хлопців), у хлопчиків — сповільнення (16 проти 10,5 % у дівчат). Найчастішою формою порушення пубертату у підлітків (14–18 років) із ЦД 1 типу була затримка СР, яку діагностували в 11 % хлопчиків та 12 % дівчаток, що статистично значущо частіше, ніж у популяції. Також у цій групі у 8 % хлопчиків та 2 % дівчаток зареєстрували сповільнення темпу СР. Вартий уваги факт, що у 8 % хлопчиків зафіксували прискорення темпу СР на 1–2 роки. Установлено залежність між ФР і характером статевого дозрівання у пацієнтів віком 14–18 років, хворих на ЦД 1 типу. У дівчаток і хлопчиків із фізіологічним перебігом пубертату найчастіше виявляли гармонійний ФР (69,5 і 66,7 %). У групі хворих із прискоренням СР частка підлітків із високим зростом була найбільшою (40 % у хлопчиків та 28,68 % у дівчаток). Незалежно від статі сповільнення СР та затримка СР супроводжувалися затримкою темпу росту, надмірною масою тіла в дівчаток (28,5 %) і дефіцитом маси тіла у хлопчиків (16,7 %) [2].

Вивчення гормонального статусу пацієнтів віком 14–18 років із різним перебігом пубертату дало змогу встановити, що затримка СР у хлопчиків із ЦД 1 типу відбувається на тлі помірного збільшення рівня ПРЛ, статистично значущого зменшення продукції ЛГ та загального тестостерону, формування абсолютної та відносної гіперестрогенії. У дівчаток із ЦД 1 типу та затримкою СР зафіксували статистично значуще зменшення величини співвідношення ЛГ/ФСГ завдяки зниженню рівня ЛГ ($p_n < 0,05$), менші показники ПРЛ і естрадіолу. Незалежно від статі формування затримки СР у хворих на ЦД 1 типу супроводжувалося тиреоїдною недостатністю за рахунок збільшення вмісту ТТГ і зменшення рівня вільних фракцій тиреоїдних гормонів [3].

Зареєстровано високу частоту тиреоїдної патології у дітей та підлітків із ЦД 1 типу, яка залежала від характеру ФР і СР. У хворих із дисгармонійним ФР частіше діагностували автоімунний тиреоїдит (19,3 %), у пацієнтів із гармонійним ФР — дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) (25,0 %). Серед підлітків із затримкою СР половина дівчаток (46,7 %) і третина хлопчиків (33,3 %) мали ознаки патології щитоподібної залози. У дівчаток із затримкою СР у 42,9 % випадків діагностували автоімунний тиреоїдит, у 14,2 % — ДНЗ. У кожного третього хлопчика із затримкою СР діагностували ДНЗ [4].

Таблиця 1

Прогностично значущі щодо перебігу фізичного розвитку дівчаток із ЦД 1 типу клініко-анамнестичні та гормональні ознаки

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
Період маніфестації	Дитинство	-1,5	0,14	0,32
	Препубертат	+1,5	0,07	
	Ранній пубертат	+1,2	0,02	
	Власне пубертат	+4,9	0,11	
Тривалість, роки	< 5	+1,6	0,09	0,33
	5–10	+0,4	0,01	
	> 10	-2,9	0,23	
HbA1c, %	< 7,0	+4,0	0,85	1,23
	7,0–9,0	+1,7	0,13	
	> 9,0	-2,3	0,25	
Самоконтроль	Відсутній	-3,5	0,27	0,86
	Початковий	+0,3	0,00	
	Середній	+1,0	0,03	
	Високий	+18,0	0,56	
Статевий розвиток	Нормальний	+0,8	0,01	1,21
	Прискорений	+0,3	0,01	
	Затримка	-20,6	1,19	
	Уповільнений	-0,5	0,00	
ТТГ/вільний T ₄ , у. о.	< 0,19	+1,5	0,14	0,36
	0,19–0,29	-1,1	0,04	
	> 0,29	-3,3	0,18	
Вільний T ₄	Норма	+0,4	0,01	0,27
	Знижений	-1,2	0,06	
	Підвищений	+7,0	0,20	
Вільний T ₃	Норма	+4,1	0,22	0,25
	Знижений	-0,5	0,03	
	Підвищений	0,0	0,00	

Визначено особливості функціонального стану системи СТГ/ІФР-1 на етапах статевого дозрівання підлітків із ЦД 1 типу та взаємозв'язок між функціональним станом гіпофізарно-тиреїдної системи та рівнем СТГ і ІФР-1. У разі тиреоїдної дисфункції із формуванням гіпотиреозу реєстрували зменшення продукції СТГ та ІФР-1 і дисгармонійний ФР (надмірна маса тіла ваги та низький зріст) [25, 26].

Отже, на ФР підлітків, хворих на ЦД 1 типу, впливає період пубертату, в якому відбувається маніфестація ЦД, стан вуглеводного обміну та коморбідна патологія щитоподібної залози.

Для визначення найінформативніших чинників для прогнозування перебігу ФР і СР у підлітків із ЦД 1 типу розраховано інформативність та прогностичні коефіцієнти (ПК) вихідних клініко-анамнестичних даних і гормональних показників. Розроблено прогностичні таблиці щодо ФР і СР дівчаток та хлопчиків із ЦД 1 типу (табл. 1–6).

Згідно з отриманими результатами (див. табл. 1) до клініко-анамнестичних і гормональних ознак

несприятливого перебігу ФР у дівчаток із ЦД 1 типу віднесено: маніфестацію ЦД 1 типу у дитинстві (ПК = -1,5), тривалість ЦД 1 типу понад 10 років (ПК = -2,9), глікемічний контроль з високим ризиком для життя (ПК = -2,3), низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = -3,5), затримку СР (ПК = -20,6), тиреоїдну недостатність: мінімальна тиреоїдна недостатність (МТН) (ПК = -1,1) та субклінічний гіпотиреоз (СТ) (ПК = -3,3).

Сприятливими ознаками визначено: маніфестацію ЦД 1 типу в період власно пубертату (ПК = +4,9), тривалість ЦД 1 типу < 5 років (ПК = +1,6), оптимальний глікемічний контроль (ПК = +4,0), нормальний СР (ПК = +0,8), еутиреоїдний стан щитоподібної залози (ПК = +1,5).

Щодо прогнозу перебігу ФР хлопчиків із ЦД 1 типу (див. табл. 2) до несприятливих клініко-анамнестичних і гормональних ознак віднесено: маніфестацію ЦД 1 типу в препубертаті (ПК = -2,8), тривалість ЦД 1 типу до 10 років (ПК = -1,6), застосування людських інсулінів короткої дії (ПК = -2,5), добову дозу екзогенного інсуліну

Таблиця 2

Прогностично значущі щодо перебігу фізичного розвитку хлопчиків із ЦД 1 типу клініко-анамнестичні та гормональні ознаки

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
Період маніфестації	Дитинство	+0,2	0,00	0,53
	Препубертат	-2,8	0,21	
	Ранній пубертат	+2,4	0,12	
	Власне пубертат	+14,5	0,20	
Тривалість, роки	< 5	-1,6	0,08	0,85
	5–10	-1,2	0,08	
	> 10	+5,6	0,68	
Добова доза, Од./кг маси тіла	< 0,5	+4,6	0,11	0,39
	0,5–0,7	+4,0	0,22	
	0,7–1,0	-0,8	0,04	
	> 1,0	-1,0	0,02	
TIR, %	< 40,0	-7,5	0,78	0,83
	40,0–70,0	-0,3	0,01	
	> 70,0	+1,5	0,04	
Самоконтроль	Відсутній	-20,0	0,99	1,93
	Початковий	-2,2	0,11	
	Середній	+3,3	0,19	
	Високий	+18,5	0,65	
Статевий розвиток	Нормальний	+0,3	0,01	1,30
	Прискорений	-3,9	0,08	
	Затримка	-11,5	1,20	
	Уповільнений	-1,3	0,02	
ТТГ/вільний Т ₄ , у.о.	< 0,19	+0,4	0,01	0,46
	0,19–0,29	-0,4	0,00	
	> 0,29	-7,2	0,45	

Таблиця 3

Прогностично значущі щодо перебігу статевого дозрівання дівчаток із ЦД 1 типу клініко-анамнестичні ознаки

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
Період маніфестації	Дитинство	-1,1	0,07	1,03
	Препубертат	-0,1	0,00	
	Ранній пубертат	+1,0	0,02	
	Власне пубертат	+19,8	0,94	
Тривалість, роки	< 5	-2,4	0,21	2,07
	5–10	+5,6	1,25	
	> 10	-4,5	0,61	
ІМТ	Норма	+0,2	0,00	0,40
	Надлишкова маса тіла	+3,6	0,19	
	Недостатня маса тіла	-6,4	0,20	
Зріст	Норма	+0,3	0,01	0,32
	Затримка росту	-4,7	0,26	
	Високий зріст	+2,0	0,05	
Самоконтроль	Відсутній	-2,7	0,25	4,40
	Початковий	-0,8	0,04	
	Середній	+24,6	3,50	
	Високий	+18,5	0,65	

Закінчення табл. 3

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
HbA1c, %	< 7,0	+ 3,4	0,28	0,34
	7,0–9,0	– 0,7	0,03	
	> 9,0	– 1,0	0,03	
CV	< 30	+ 13,9	1,64	1,78
	> 30	– 1,2	0,14	

Таблиця 4

Прогностично значущі щодо перебігу статевого дозрівання дівчаток із ЦД 1 типу гормональні показники

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
ЛГ	Знижений	– 4,5	0,48	1,57
	Норма	+ 2,3	0,21	
	Підвищений	– 4,5	0,88	
ФСГ	Знижений	– 4,5	0,96	2,90
	Норма	+ 2,7	0,39	
	Підвищений	+ 21,6	1,53	
Тестостерон	Знижений	– 0,1	0,00	2,22
	Норма	+ 1,4	0,12	
	Підвищений	– 22,7	2,10	
Естрадіол	Знижений	– 3,1	0,53	1,97
	Норма	+ 20,6	1,19	
	Підвищений	+ 2,2	0,25	
ТТ, ммоль/мл	< 2,5	+ 2,9	0,38	2,74
	2,5–4,0	+ 1,0	0,04	
	4,0–10,0	– 2,5	0,08	
	> 10,0	– 16,1	2,24	
Вільний T ₄	Норма	+ 2,4	0,26	0,71
	Знижений	– 1,9	0,24	
	Підвищений	+ 10,1	0,20	
Вільний T ₃	Норма	+ 2,7	0,59	2,55
	Знижений	– 11,0	0,05	
	Підвищений	– 8,9	1,90	
АТ ТПО, МО/л	< 30	+ 2,2	0,35	1,35
	30–100	– 1,6	0,04	
	> 100	– 7,2	0,96	

> 1 Од/кг маси тіла (ПК = – 1,0), показники TIR < 40 % (ПК = – 7,5), низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = – 20,0), затримку СР (ПК = – 11,5), ознаки субклінічного гіпотиреозу (ПК = – 7,2).

Сприятливими ознаками є: маніфестація ЦД 1 типу в період власне пубертату (ПК = +14,5), тривалість ЦД 1 типу > 10 років (ПК = +5,6), застосування інсулінових помп (ПК = +11,5) із добовою дозою екзогенного інсуліну < 0,7 Од./кг маси тіла (ПК = +4,8), високий рівень самоконтролю (ПК = +18,5).

Згідно з інформативністю клініко-анамнестичних та гормональних ознак (див. табл. 3 і 4) про несприятливий прогноз СР у дівчаток із ЦД

1 типу свідчать: маніфестація ЦД 1 типу в дитинстві (ПК = – 1,1), тривалість ЦД 1 > 10 років (ПК = – 4,5), дисгармонійний ФР через недостатню масу тіла (ПК = – 6,4) або низький зріст (ПК = – 4,7), низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = – 2,7), глікемічний контроль з високим ризиком для життя (ПК = – 1,0) із високою варіабельністю глікемії протягом доби (ПК = – 1,2), зниження (ПК = – 4,5) або підвищення (ПК = – 4,5) рівня ЛГ, зменшення вмісту ФСГ (ПК = – 4,5) та естрадіолу (ПК = – 3,1), підвищення рівня тестостерону (ПК = – 22,7), ознаки СГ (ПК = – 2,5) або маніфестний гіпотиреоз (МГ) (ПК = – 16,1), зменшення концентрації вільного T₄ (ПК = – 1,9)

Таблиця 5

Прогностично значущі щодо перебігу статевого дозрівання хлопчиків із ЦД 1 типу клініко-анамнестичні ознаки

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
Період маніфестації	Дитинство	-1,0	0,06	0,66
	Препубертат	-0,9	0,02	
	Ранній пубертат	+5,2	0,42	
	Власне пубертат	+13,6	0,15	
Тривалість, роки	< 5	-0,7	0,02	0,27
	5–10	+1,8	0,15	
	> 10	-1,9	0,11	
ІМТ	Норма	+0,6	0,04	0,27
	Надлишкова маса тіла	-4,9	0,12	
	Недостатня маса тіла	-3,1	0,11	
Зріст	Норма	+0,4	0,01	0,66
	Затримка росту	-18,5	0,65	
	Високий зріст	-0,1	0,00	
Вид інсуліну	Людський	+17,0	0,42	2,04
	Аналог + людський	-7,6	1,34	
	Аналоги	+1,9	0,28	
Самоконтроль	Відсутній	+1,6	0,03	1,04
	Початковий	-1,5	0,17	
	Середній	+3,3	0,19	
	Високий	+18,5	0,65	

Таблиця 6

Прогностично значущі щодо перебігу статевого дозрівання хлопчиків із ЦД 1 типу гормональні показники

Ознака	Градація	ПК	Інформативність	Загальна інформативність
ЛГ	Знижений	-1,9	0,16	0,40
	Норма	+0,5	0,01	
	Підвищений	+3,5	0,22	
Тестостерон	Знижений	-9,0	0,79	9,83
	Норма	+9,8	4,16	
	Підвищений	-14,5	4,88	
ТТГ/вільний T ₄ , у. о.	< 0,19	+0,4	0,01	1,26
	0,19–0,29	-2,9	0,24	
	> 0,29	-20,1	1,01	
Вільний T ₄	Норма	0,0	0,00	0,86
	Знижений	-1,2	0,06	
	Підвищений	+19,3	0,81	
Вільний T ₃	Норма	+1,2	0,50	1,81
	Знижений	-1,8	0,11	
	Підвищений	+3,4	1,20	
АТ ТПО, МО/л	< 30	+0,8	0,07	2,03
	30–100	-21,5	0,75	
	> 100	-23,4	1,22	

та вільного T₃ (ПК = -11,0), підвищення рівня АТ ТПО (ПК = -7,2).

До ознак сприятливого прогнозу щодо перебігу СР у дівчаток віднесено: маніфестацію ЦД 1 типу в період власно пубертату (ПК = +19,8), тривалість

ЦД 1 типу 5–10 років (ПК = +5,6), високий зріст (ПК = +2,5), надлишкову масу тіла (ПК = +3,6), високий рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = +18,5), оптимальний глікемічний контроль (ПК = +3,4) із низькою варіабельністю глікемії

протягом доби (ПК = +13,9), нормальні показники гонадотропінів (ПК = +2,5), тестостерону (ПК = +1,4) та естрадіолу (ПК = +20,6), еутиреоїдний стан щитоподібної залози (ПК = +2,9), невелику кількість АТ ТПО (ПК = +2,2).

У хлопчиків із ЦД 1 типу найінформативнішими ознаками несприятливого перебігу статевого дозрівання (див. табл. 5 і 6) є: маніфестація ЦД 1 типу в дитинстві (ПК = -1,0), тривалість ЦД 1 типу > 10 років (ПК = -1,9), дисгармонійний ФР через низький зріст (ПК = -18,5), надмірну (ПК = -4,9) або недостатню (ПК = -3,1) масу тіла, застосування людських інсулінів короткої дії (ПК = -7,6), низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = -1,5), зниження рівня ЛГ (ПК = -1,9), збільшення (ПК = -14,5) або зниження (ПК = -9,0) концентрації тестостерону порівняно з віковою нормою, ознаки МТН (ПК = -2,9) або СГ (ПК = -20,1), зменшення рівня вільного Т₄ (ПК = -1,2) та вільного Т₃ (ПК = -1,8), збільшення вмісту АТ ТПО (ПК = -23,4).

Про сприятливий прогноз перебігу СР у хлопчиків свідчать: маніфестація ЦД 1 типу в період власно пубертату (ПК = +13,6), тривалість ЦД 1 типу 5–10 років (ПК = +1,8), застосування аналогових форм інсулінів (ПК = +1,9), добова доза екзогенного інсуліну < 0,5 Од./кг маси тіла (ПК = +13,8), високий рівень самоконтролю ЦД 1 типу (ПК = +18,5), еутиреоїдний стан щитоподібної залози (ПК = +0,4), невелика кількість АТ ТПО (ПК = +0,8).

Незважаючи на статеві відмінності щодо прогнозу ФР і СР, визначено спільні значущі ознаки, які дають змогу прогнозувати фізіологічний та патологічний перебіг пубертату в підлітків із ЦД 1 типу.

До сприятливих чинників віднесено:

- маніфестацію ЦД 1 типу в період власно пубертату;
- застосування інсулінових pomp або аналогових форм інсулінів короткої та тривалої дії;
- адекватну дозу екзогенного інсуліну в період пубертату;
- задовільний рівень компенсації вуглеводного обміну із низькою варіабельністю глікемії протягом доби та високими показниками ТІР;
- високий рівень самоконтролю ЦД 1 типу із застосуванням пристроїв для безперервного моніторингу глюкози (Continuous Glucose Monitoring);
- відсутність тиреопатії та еутиреоїдний стан щитоподібної залози.

Спільними несприятливими чинниками є:

- маніфестація ЦД 1 типу в дитинстві та на ранніх етапах пубертату;
- застосування людських інсулінів короткої та тривалої дії;

- недостатня або надмірна доза екзогенного інсуліну в період пубертату;
- незадовільний рівень компенсації вуглеводного обміну із високою варіабельністю глікемії протягом доби та низькими показниками ТІР;
- низький рівень самоконтролю ЦД 1 типу та відсутність пристроїв для моніторингу глікемії;
- наявність тиреопатії з ознаками тиреоїдної недостатності.

Розрахунок індивідуального прогнозу перебігу пубертату в підлітків із ЦД 1 типу проводять, підсумовуючи окремо позитивні і негативні ПК. Рішення про умовно «негативний прогноз» приймали, якщо сума ПК досягала -13, для «позитивного прогнозу» — +13. Якщо під час підсумку ПК не досягнуто жодного із двох порогів, то роблять висновок про «невизначену відповідь». У такому випадку слід продовжити обстеження підлітка для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3–4 міс, що дасть змогу визначити прогностичну відповідь.

Таким чином, профілактика порушень ФР і СР у підлітків із ЦД 1 типу передбачає проведення комплексу досліджень, які дають змогу розрахувати індивідуальний прогноз щодо перебігу пубертату в дітей і підлітків із ЦД 1 типу: аналіз клініко-анамнестичних даних, визначення рівня самоконтролю, оцінювання стану глікемічного контролю та характеру ФР і СР, визначення гормональних та метаболічних показників.

Профілактика й лікування порушень сомато-статевого розвитку ґрунтуються на визначених механізмах та значущих прогностичних чинниках: досягненні оптимального глікемічного контролю завдяки самоконтролю та корекції інсулінотерапії, корекції тиреоїдної дисфункції, проведенні загальноностимулювальної терапії із використанням вітамінів та есенціальних мікроелементів.

Висновки

Найбільш значущими чинниками для прогнозування перебігу сомато-статевого розвитку у хворих на ЦД 1 типу є період пубертату, в якому відбулася маніфестація ЦД, стан компенсації вуглеводного обміну, рівень самоконтролю та наявність коморбідної патології щитоподібної залози.

Визначення провідних механізмів порушень фізичного та статевого розвитку, можливість прогнозування перебігу пубертату у хворого є підґрунтям для розробки індивідуальної профілактично-лікувальної програми, спрямованої на збереження репродуктивного потенціалу та соціальну адаптацію підлітків із ЦД 1 типу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, статистичне опрацювання даних, редагування та написання тексту — С.І. Турчина; статистичне опрацювання даних, написання тексту — Г.В. Косовцова, статистичне опрацювання даних — Т.П. Костенко; збір матеріалу, створення бази даних — Л.Д. Нікітіна, С.О. Чумак.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давыдов ВВ, Кашкалда ДА, Голобородько АВ. Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков. Харків: Федорко; 2008. 126 с.
2. Косовцова ГВ та ін. Вплив цукрового діабету 1 типу на перебіг статевого дозрівання. Український журнал дитячої ендокринології. 2021;(4):15-20. doi: 10.30978/UJPE2021-4-15.
3. Косовцова ГВ. Частотна характеристика гонадотропних та статевих гормонів у хлопців із різним перебігом статевого розвитку при цукровому діабеті 1 типу. Актуальні проблеми фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків: матеріали української наук.-практ. конф. (Харків, 16-17 листопада 2022). Харків; 2022. 54 с.
4. Костенко ТП. Частота і характер тиреоїдної патології у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, і її вплив на сомато-статевий розвиток. Український журнал дитячої ендокринології. 2022;(3-4):21-6. doi: 10.30978/UJPE2022-3-4-21.
5. Левенець СО та ін. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах: Методичні рекомендації. ІОЗДП АМНУ. Київ; 2011. 20 с.
6. МОЗ України. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. зі змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р. і № 864 від 07.10.2013 р.
7. МОЗ України. Стандарт медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р.
8. Плехова ОІ та ін. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): Методичні рекомендації. ІОЗДП АМНУ. Харків; 2010. 25 с.
9. Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку: наказ № 802 від 13.09.2013.
10. Турчина СІ, Нікітіна ЛД, Левчук ЛП, Юдченко ОІ. Фізичний розвиток як інтегральний показник реабілітації підлітків із цукровим діабетом 1 типу. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;(2):11-4. doi: 10.30978/UJPE2019-2-11.
11. Турчина СІ, Чумак СО, Нікітіна ЛД. Спосіб застосування показників варіабельності глікемії як чинників ризику формування дисгармонійного фізичного розвитку у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу НАМН України». 2022;(5.3):97.
12. Турчина СІ. Імуно-гормональні механізми та чинники ризику несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зоба у пубертатному періоді: дис. ...д-ра мед. наук. Харків; 2016. 410 с.
13. Турчина СІ. Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопців-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2020;(4):42-7. doi: 10.30978/UJPE2020-4-14.
14. Турчина СІ. Оцінка функціонального стану шитоподібної залози у підлітків. Інформ. бюл.: дод. до «Журналу АМН України». 2016;(41):143.
15. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1615-25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
16. Chowdhury S. Puberty and type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Apr;19 (Suppl 1):S51-S54. doi: 10.4103/2230-8210.155402.
17. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(Suppl 27):105-14. doi: 10.1111/pedi.12737.
18. Gaete X, Vivanco M, Lopez P, et al. Earlier puberty in boys with type 1 diabetes mellitus compared to a simultaneously recruited group of control adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(2):197-201. doi: 10.1111/pedi.12811.
19. García-García E, Galera R, Vázquez MÁ, Bonillo A. Age of onset of puberty and menarche in type 1 diabetic girls. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(5):224-8. doi: 10.1016/j.endonu.2011.02.010. Epub 2011 May 6.
20. Gubler EV. *Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii*. L.: Medicina;1990. 176 s.
21. Monnier L, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-8. doi: 10.2337/dc16-1769.
22. Pereira KC, Pugliese BS, Guimarães MM, Gama MP. Pubertal development in children diagnosed with diabetes mellitus type 1 before puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Feb;28(1):66-71. doi: 10.1016/j.jpaga.2014.08.009.
23. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, et al. Interaction of pubertal development and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8615769. doi: 10.1155/2017/8615769.
24. Shpitzer H, Lazar L, Shalitin S, Phillip M, de Vries L. Course of puberty and growth spurt in boys with type 1 diabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(Suppl 1):881. doi: 10.1210/jend-so/bvaa046.
25. Turchina S, Nikitina L, Kostenko T, Varodova O, Korsun S. Thyroid dysfunction and the state of the GH/IGF-1 system in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*. 2023;8(1):47-53. doi: 10.15391/prht.2023-8(1).06.
26. Turchina S, Nikitina L, Varodova O, Kalmykov S, Kalmykova Y. Functional status of GH/IGF-1 system in adolescents with type 1 diabetes mellitus *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*. 2022;(7):171-8. doi: 10.15391/prht.2022-7.171.

Prognostic signs of the course of puberty in adolescents with type 1 diabetes

S.I. Turchina, G.V. Kosovtsova, T.P. Kostenko, S.O. Chumak, L.D. Nikitina

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

Objective – to determine significant clinical, anamnestic and hormonal factors on the prognosis of puberty disorders in modern adolescents with type 1 diabetes.

Materials and methods. A comprehensive examination involved 233 patients with type 1 diabetes aged 9 to 18 years, who were examined and treated in the Endocrinological Department of the SI «ICAHC NAMS». Based on the results of assessment of the physical and sexual development, the groups of patients with a physiological and pathological course of puberty have been distinguished. To determine significant prognostic clinical, anamnestic, hormonal and metabolic signs regarding the course of puberty in adolescents with type 1 diabetes, the system and information analysis, heterogeneous sequential statistical technique «the Wald test» with the application of the Kullback–Leibler information measure was used. Creating a database and statistical processing of the results were carried out using application packages Microsoft Excel and SPSS 17.0 programs.

Results and discussion. The most informative factors have been determined for prognosis of the course of physical and sexual development in adolescents with type 1 diabetes, and the informativeness and predictive coefficients (PC) of initial clinical, anamnestic and hormonal data indicators have been calculated. The most informative signs were combined with the table of physical and sexual development of girls and boys with type 1 diabetes. Despite some gender features of predicting the course of physical and sexual development in boys and girls, it has been proven that the most significant

factors in predicting the course of puberty in patients with type 1 diabetes are the period of puberty in which the manifestation of diabetes occurred, the state of compensation carbohydrate metabolism, the level of self-control and the presence of comorbid thyroid gland pathology. Common adverse factors included manifestation of type 1 diabetes in childhood and in the early stages of puberty; the use of short-acting and long-acting human insulins; insufficient or excessive dose of exogenous insulin during puberty; unsatisfactory level of compensation of carbohydrate metabolism with high variability glycaemia during the day and low indicators of the duration of stay in the target range state; low level of diabetes self-control and lack of devices for monitoring of blood glucose; presence of thyroopathy with signs thyroid insufficiency.

Conclusions. The possibility to predict the course of puberty in an individual patient is the basis for the development of an individual preventive and therapeutic program, aimed at preserving the reproductive potential and social adaptation of adolescents with type 1 diabetes.

Keywords: adolescents, type 1 diabetes, prognosis of the course of physical and sexual development.