

# Перебіг пубертату в підлітків із цукровим діабетом 1 типу, прогноз та профілактика його порушень

## Методичні рекомендації

**П**роблема цукрового діабету 1 типу (ЦД1) та формування ускладнень його перебігу є однією з актуальних у сучасній дитячій ендокринології. Її успішне вирішення сприятиме оптимізації здоров'я, зокрема репродуктивного, цих хворих у майбутньому, їхній успішній соціалізації.

Незважаючи на значну кількість досліджень, на сьогодні остаточно не з'ясовано, яким чином у сучасних умовах ЦД1 впливає на фізичний та статевий розвиток, не визначені механізми, які призводять до порушення перебігу пубертату в дітей, хворих на ЦД1, особливо в складних умовах сьогодення. Немає досліджень, які вивчали б можливість своєчасно спрогнозувати перебіг ЦД1 та формування його ускладнень і застосувати профілактично-лікувальні заходи, спрямовані на їхню профілактику.

Ураховуючи нестримне зростання поширеності ЦД1 у дитячому віці, більш ранній його початок, застосування нових методів лікування, перебування дітей під впливом негативних факторів середовища, що зумовлено пандемією COVID-19 та агресією росії, представлену науково-дослідну роботу слід вважати актуальним дослідженням, спрямованим на профілактику формування та прогресування ускладнень ЦД1, збереження здоров'я хворих, зокрема репродуктивного, у майбутньому.

Методичні рекомендації створено за результатами інноваційних НДР «Вивчити особливості сомато-статевого розвитку та провідні механізми його порушень у підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, в умовах застосування сучасних технологій лікування» (номер державної реєстрації 0120U104920 (2021–2023)), присвячених вивченню особливостей сомато-статевого розвитку підлітків із ЦД1, визначенню провідних механізмів та значущих факторів, які призводять до порушення перебігу пубертату та дають змогу прогнозувати його перебіг у складних умовах сьогодення.

Уперше представлено дані щодо особливостей фізичного та статевого розвитку підлітків із ЦД1, визначено фактори, які впливають на його перебіг та з'ясовано провідні механізми порушень перебігу пубертату. Визначено найбільш інформативні ознаки, які дають можливість прогнозувати перебіг пубертату у хворих на ЦД1 та визначити ризик формування порушень фізичного й статевого розвитку.

Уперше в практиці видаються методичні рекомендації, в яких найбільш інформативні ознаки об'єднано в таблиці для розрахунку індивідуального прогнозу щодо перебігу пубертату хворих на ЦД1. Розроблена технологія дасть змогу визначити прогноз її перебігу на ранніх етапах формування, що дасть можливість провести своєчасні профілактичні, лікувальні та реабілітаційні заходи.

Методичні рекомендації розраховані на ендокринологів, педіатрів та сімейних лікарів, які залучаються до медичної допомоги дітям. Їхнє впровадження дасть можливість поліпшити своєчасне виявлення дітей із ризиком формування порушень фізичного та статевого розвитку, що буде дієвою ланкою профілактики та ефективного лікування.

Затверджено на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» № 14 від 19.12.2023 р.

Укладачі: С.І. Турчина, д. мед. н.; Л.Д. Нікітіна, к. мед. н.; Г.В. Косовцова, к. мед. н.; Т.П. Костенко, к. мед. н.; С.О. Чумак, к. мед. н.; О.В. Вародова, к. мед. н.; Л.А. Страшок, д. мед. н.; Д.А. Мітельов, к. мед. н.; Ю.В. Волкова, к. біол. н.; А.І. Глотка, к. біол. н.

Установа-розробник: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України».

### Перелік умовних скорочень

АІТ	— автоімунний тиреоїдит
АЛТ	— аланінова амінотрансфераза
АСТ	— аспарагінова амінотрансфераза
ГК	— глікемічний контроль
ДЕП	— діабетична енцефалопатія
ДНЗ	— дифузний нетоксичний зоб
ЗСР	— затримка статевого розвитку
ІМТ	— індекс маси тіла
ІФР-1	— інсуліноподібний фактор росту-1
КА	— коефіцієнт атерогенності
КЙ	— калію йодид
ЛГ	— лютеїнізувальний гормон
ЛД	— ліподистрофія
МГ	— маніфестний гіпотиреоз
МТ	— мелатонін
МТН	— мінімальна тиреоїдна недостатність
ПВН	— периферична вегетативна нейропатія
ПК	— прогностичний коефіцієнт
ППНП	— периферична полінейропатія
ПРЛ	— пролактин
СГ	— субклінічний гіпотиреоз
СР	— статевий розвиток
СТГ	— соматотропний гормон
ТГ	— тригліцериди
ТІР	— цільовий діапазон глюкози
ТПО	— тироксинпероксидаза
ТТГ	— тиреотропний гормон
ФР	— фізичний розвиток
ФСГ	— фолікулостимулювальний гормон
ХСЛПДНЩ	— холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХСЛПНЩ	— холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД1	— цукровий діабет 1 типу
CV	— коефіцієнт варіабельності глікемії
fT <sub>3</sub>	— трийодтиронін вільний
fT <sub>4</sub>	— тироксин вільний
HbA <sub>1c</sub>	— глікозильований гемоглобін

### 1. Особливості сомато-статевого розвитку підлітків із ЦД 1 типу та фактори, що впливають на його перебіг

Результати комплексного обстеження підлітків із ЦД1 дали змогу встановити, що серед них переважали пацієнти із гармонійним фізичним розвитком (ФР) (62,6 % хлопців та 62,4 % дівчат). У решті підлітків визначено дисгармонійний ФР, характер якого залежав від статі підлітків. У хлопців частіше, ніж у дівчат, визначали високий зріст (14,5 проти 6,0 %;  $p < 0,05$ ), затримку росту (12,9 проти 9,9 %;  $p < 0,05$ ) та дефіцит маси тіла (10,7 проти 7,1 %;  $p < 0,05$ ), а у дівчат — надмірну масу тіла (18,8 проти 4,0 % у хлопців;  $p < 0,05$ ). Найчастіше дисгармонійний ФР діагностували у хворих із маніфестацією ЦД1 у дитинстві (39,2 %) або препубертаті (39,7 %), які мали незадовільний глікемічний контроль за умов отримання людських інсулінів у неадекватній

дозі. Застосування аналогів короткої та тривалої дії в помірних добових дозах (від 0,5 до 1,0 од/кг маси тіла) сприяло гармонійному ФР у 57,3 % обстежених, а використання великих добових доз (більше ніж 1,0 од/кг маси тіла) — прискоренню темпів росту. Також серед підлітків обох статей, які хворіють на ЦД1 більше ніж 10 років, був більший відсоток хворих із низьким зростом та порушеннями маси тіла: у дівчат — завдяки її надлишку, а у хлопців — завдяки дефіциту.

Доведено взаємозв'язок між показниками глікемічного контролю, характером інсулінотерапії, рівнем самоконтролю та ФР хворих на ЦД1. Найкращі показники вуглеводного обміну мали підлітки з гармонійним ФР. У хворих із дисгармонійним ФР частіше визначали високу варіабельність глікемії протягом доби ( $CV > 30\%$ ) та низькі показники відсотка часу перебування в цільовому діапазоні ( $TIR < 50\%$ ) за умов низького рівня самоконтролю. Найчастіше пацієнти із ознаками декомпенсації вуглеводного обміну мали низький зріст, дефіцит або надлишок маси тіла. Пацієнтам із затримкою зросту була притаманна висока варіабельність глікемії на тлі глікемічного контролю з високим ризиком ( $CV 44,1\%$ ,  $TIR\%$  —  $33\%$ ,  $HbA_{1c}$  —  $10,2\%$ ), хворим із дефіцитом маси тіла — схильність до частих гіпоглікемічних станів, високої варіабельності та низьких показників часу перебування в цільовому діапазоні ( $CV 40,01\%$ ,  $TIR\%$  —  $33,3\%$ ,  $HbA_{1c}$  —  $8,8\%$ ). Для підлітків із надлишковою масою характерний стан хронічної гіперглікемії ( $TIR\%$  —  $39,5\%$ ,  $HbA_{1c}$  —  $9,69\%$ ) з достатньо низькими показниками варіабельності ( $CV$  —  $33,5\%$ ).

Індивідуальний аналіз характеру статевого розвитку (СР) хворих на ЦД1 визначив особливості перебігу пубертату, які залежали від віку та статі. Загалом по групі у хлопців із ЦД1 відзначався більш пізній вступ у пубертат та пролонгація розвитку зовнішніх статевих органів. У дівчат реєстрували затримку віку менархе та порушення менструального циклу (у 38,1 %), переважно завдяки олігоменореї, вторинної та первинної аменореї. У групі підлітків віком 9–13 років у дівчат частіше визначали прискорення темпів СР, а у хлопців — уповільнення (16,0 %). Найчастішою формою порушення пубертату у підлітків віком 14–18 років із ЦД1 була затримка СР (ЗСР) (у 10,7 % хлопців та 12,0 % дівчат). У 8 % хлопців та 2 % дівчат віком 14–18 років зареєстрували уповільнення, а у 8 % хлопців — прискорення темпів СР на 1–2 роки (рис. 1 та 2).

Установлено залежність між ФР та характером СР у підлітків віком 14–18 років, хворих на ЦД1. У дівчат та хлопців із фізіологічним перебігом пубертату найчастіше визначали гармонійний ФР (69,5 та 66,7 % відповідно). У групі хворих із прискоренням СР частка підлітків із високим зростом була найбільшою (40,0 % у хлопців та 28,7 % у

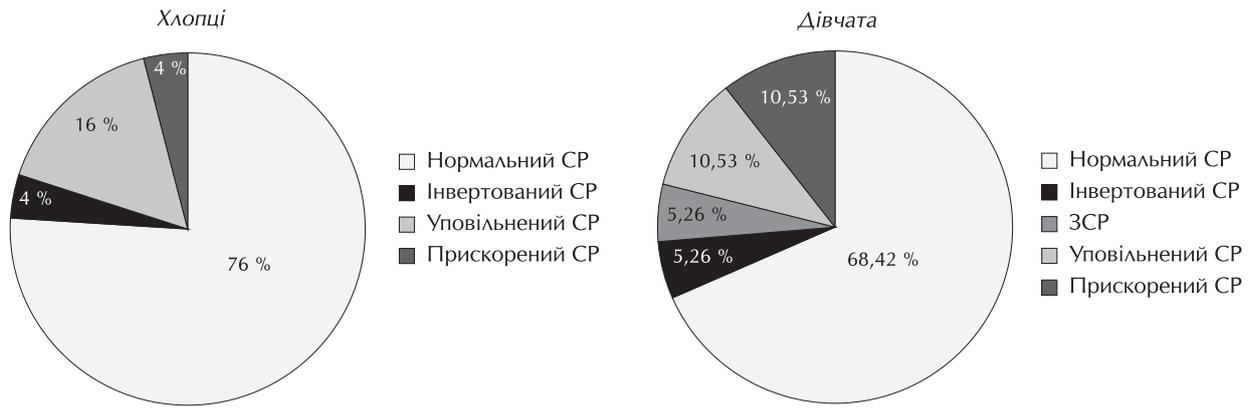


Рис. 1. Характер статевого розвитку хлопців та дівчат віком 9–13 років, хворих на ЦД 1 типу



Рис. 2. Характер статевого розвитку хлопців та дівчат віком 14–18 років, хворих на ЦД 1 типу

дівчат). Незалежно від статі уповільнення СР та ЗСР супроводжувалося затримкою темпів росту, надмірною масою тіла у дівчат (28,5 %) та дефіцитом маси тіла у хлопців (16,7 %).

Визначено взаємозв'язок між рівнями самоконтролю та перебігом пубертату. Пацієнти із гармонійним ФР (38,5 %), окрім задовільного рівня знань про ЦД1, мали навички управління інсулінотерапією з моделюванням життєвих ситуацій, регулярно вимірювали рівень глюкози та вели щоденник. Хворі із порушенням перебігу пубертату (затримкою темпів росту та статевого дозрівання, дефіцитом і надмірною вагою) у 45 % випадків не мали щоденників самоконтролю, у 25 % були епізодичні записи, ще у 27,5 % в щоденники робили записи батьки і лише 2,5 % регулярно та самостійно вели щоденник самоконтролю. Лише 20 % хворих на ЦД1 було залучено до використання постійного моніторингу глікемії та мобільних додатків з оцінки статистичних даних. Лише третина (27,5 %) хворих із порушенням пубертату виконували всі практичні навички щодо самоконтролю хвороби, що відрізнялось від хворих із гармонійним ФР (48,0 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, переважна більшість сучасних підлітків, хворих на ЦД1, за умов адекватної корекції порушень вуглеводного обміну та висо-

кого рівня самоконтролю мають гармонійний ФР та фізіологічний перебіг СР. Установлено, що застосування аналогових інсулінів у достатній дозі може призводити до прискорення темпів росту та статевого дозрівання, особливо на ранніх етапах статевого дозрівання. У разі маніфестації ЦД1 у дитинстві або препубертаті за умов стійкої декомпенсації вуглеводного обміну та відсутності навичок самоконтролю збільшується ризик порушення пубертату.

## 2. Формування хронічних ускладнень ЦД 1 типу та коморбідних до нього станів в умовах пубертатної гормональної перебудови

Результати комплексного обстеження підлітків із ЦД1 із залученням мультидисциплінарної команди фахівців дали змогу встановити, що незалежно від перебігу пубертату в структурі ускладнень ЦД1 переважали ліподистрофії (ЛД) (88,3–90,0 % обстежених) та гепатопатії (86,6–80,0 %), ангіопатія відзначалась (41,6–43,6 %) за рахунок нефропатії (26,6 %) та полінейропатії (35,0–43,3 %). Частота ЛД була найбільшою у пацієнтів із глікемічним контролем (ГК) із високим ризиком (84,0 %), що вірогідно частіше, ніж при оптимальному

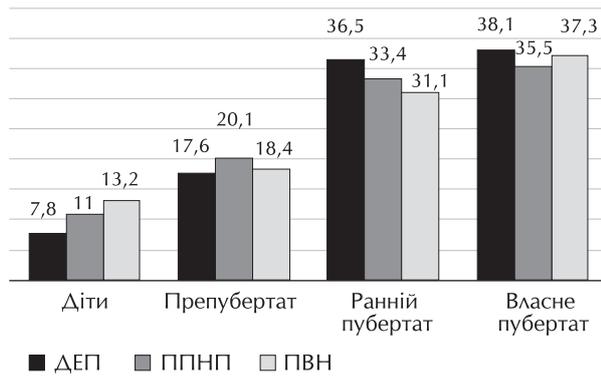


Рис. 3. Частота ДЕП, ППНП, ПВН у хворих на ЦД1 з різним рівнем статевого розвитку та характером фізичного розвитку

(50,0 %;  $p < 0,05$ ) та субоптимальному ГК (65,0 %;  $p < 0,05$ ). Визначено відмінності в частоті ускладнень ЦД1 та характері дисгармонійного ФР. При затримці темпів росту частіше відзначали ЛД — у 83,3 %, полінейропатії — у 66,7 % хворих, ангіопатії — у 54,8 %. При високому зрості найчастіше діагностували ЛД (90,3 %), гепатопатії (61,2 %), нефропатії та полінейропатії — з однаковою частотою (25,8 %). У структурі ускладнень дітей із надлишковою масою тіла також переважали ЛД — у 92,3 % та гепатопатії — у 76,9 %, а ангіопатія спостерігалась у 38,4 % обстежених хворих. При дефіциті маси тіла найчастішим ускладненням ЦД1 також була наявність ЛД (у 61,5 % хворих), але вона була достовірно рідшою, ніж у дітей з іншими порушеннями фізичного розвитку. З такою самою частотою траплялася гепатопатія. Ангіопатія спостерігалась у 46,1 % хворих.

Відповідно до отриманих результатів, ЦД1 у дітей та підлітків супроводжується залученням у патологічний процес центральної та периферичної нервової системи. Найчастіше це виявляється формуванням периферичної дистальної сенсомоторної полінейропатії нижніх кінцівок (62,0 %), діабетичної енцефалопатії (43,1 %), периферичної вегетативної недостатності (31,4 %). Установлено, що у дітей та підлітків з ЦД1 на етапах статевого дозрівання зі збільшенням стажу діабету відбувається поступове зростання частоти периферичної полінейропатії (ППНП), діабетичної енцефалопатії (ДЕП), периферичної вегетативної нейропатії (ПВН) завдяки прогресуванню патологічних процесів у нервовій системі. Зафіксовано тенденцію до більш частого ураження центральної та периферичної нервової системи в дітей та підлітків із патологічним перебігом пубертату (рис. 3).

Прогностично несприятливими факторами розвитку цих станів є: стаж захворювання на ЦД1 більше 5 років, ранній початок захворювання (до 7 років), незадовільний стан компенсації вуглеводного обміну, тяжкі гіпоглікемічні стани, що повторюються, відсутність або нерегулярність

Таблиця 1  
Ознаки та їхні прогностичні коефіцієнти щодо формування гепатопатії у хлопців із ЦД 1 типу

Ознаки та їхня градація	ПК
Тривалість до 5 років	-4,30
Тривалість 5–10 років	0,21
Тривалість > 10 років	7,24
↑ЗХС, ммоль/л	3,42
Немає ↑ЗХС	-6,99
HbA1c до 7,0 %	-4,44
HbA1c 7,0–9 %	0,41
HbA1c > 9 %	5,80
↑ХСАПДНЩ, ммоль/л	2,79
Немає ↑ХСАПДНЩ	-3,98
↑ХСАПНЩ, ммоль/л	-0,51
Немає ↑ХСАПНЩ	20,41
↑КА	3,29
Немає ↑КА	-2,89
↑ТГ, ммоль/л	-2,20
Немає ↑ТГ	3,82
↑АЛТ, Од/л	3,32

специфічних профілактичних заходів, спрямованих на корекцію метаболічних та судинних змін.

Також доведено залежність між характером ФР та наявністю гепатопатій. Незалежно від статі майже 90 % хворих із дисгармонійним ФР (за умов низького зросту, дефіциту або надлишку маси тіла) мали ознаки гепатопатії, що значно частіше, ніж у підлітків із гармонійним ФР (83 % у хлопців та 60,0 % дівчат;  $\chi^2 < 0,05$ ). У дівчат зі збільшеною печінкою частіше, ніж у хлопців ( $\chi^2 < 0,05$ ), визначали біліарний сладж у просвіті жовчного міхура та ущільнення його стінок, особливо у хворих з ознаками незадовільного ГК.

На підставі проведеного дослідження визначено найбільш інформативні ознаки щодо формування гепатопатії у підлітків з ЦД1 та розраховано їхні прогностичні коефіцієнти (ПК) (табл. 1 та 2).

Відповідно до результатів медико-статистичної процедури прогнозування щодо формування гепатопатії у хлопців із ЦД1 найбільш значущими інформативними прогностичними чинниками є тривалість захворювання, підвищення рівня HbA1c, атерогенних фракцій ліпопротеїнів та активності АЛТ.

Найбільш вагомим прогностичним чинником щодо формування гепатопатії у дівчат із ЦД1 виявилось підвищення активності АЛТ, менш вагомими — такі ознаки, як тривалість захворювання та ступінь компенсації.

Найбільш частою коморбідною патологією щодо ЦД1 є патологія щитоподібної залози, частота якої залежала від статі, періоду пубертату, характеру статевого та фізичного розвитку. У хлопців тирео-

Таблиця 2  
Ознаки та їхні прогностичні коефіцієнти  
щодо формування гепатопатії у дівчат із ЦД 1 типу

Дівчата	ПК
↑АЛТ, Од/л	4,35
Немає	-3,7
↑ТГ, ммоль/л	3,08
Немає	-2,88
НbA1c до 7,0 %	-3,59
НbA1c 7,0–9 %	-0,81
НbA1c >9 %	3,5
↑АСТ Од/л	19,03
Немає	-0,36
Є спадковість з ЦД1	-2,24
Немає	1,86
Тривалість до 5 років	-2,36
Тривалість 5–10 років	0,29
Тривалість > 10 років	3,16
↑β-ліпопротеїни, г/л	0,27

ідна патологія частіше реєструвалась у ранньому (62,5 %) та власно пубертатному (53,3 %) періодах. У дівчат — у ранньому пубертатному періоді (64,7 %), з великою частотою АІТ (41,2 %). Половина дівчат (46,7 %) і третина хлопців (33,3 %) із ЗСР мали ознаки патології щитоподібної залози. У дівчат із ЗСР у 42,9 % випадків діагностували АІТ та у 14,2 % — ДНЗ, а у кожного третього хлопця із ЗСР — ДНЗ. У разі порушення ФР частіше діагностували АІТ (19,3 %), а при гармонійному ФР — ДНЗ (25,0 %).

Таким чином, відповідно до результатів комплексного обстеження підлітків із ЦД1, порушення перебігу пубертату відбувається на тлі збільшення частоти хронічних ускладнень та коморбідної до ЦД1 тиреоїдної патології, що необхідно враховувати при обстеженні, лікуванні, проведенні первинної та вторинної профілактики.

### 3. Гормональний та вітамінно-мікроелементний статус хворих на ЦД 1 типу із фізіологічним та патологічним перебігом пубертату

З метою визначення механізмів формування порушень пубертату поглиблений аналіз стану гіпофізарно-гонадної системи було проведено в групі підлітків віком 14–18 років. Особливу увагу приділяли підліткам з уповільненням та затримкою СР, які є групою ризику порушень репродуктивної системи в дорослому віці.

Вивчення гормонального статусу підлітків віком 14–18 років із різним перебігом пубертату дало можливість встановити, що ЗСР у хлопців із ЦД1 відбувається на тлі помірного збільшення рівня пролактину (ПРЛ), вірогідного зменшення про-

дукції лютеїнізувального гормону (ЛГ) та загально-го тестостерону, формування абсолютної та відносної гіперестрогенії. У дівчат із ЦД1 та ЗСР відмічається вірогідне зменшення співвідношення ЛГ/ФСГ завдяки зниженню рівня ЛГ ( $p < 0,05$ ), менші показники ПРЛ та естрадіолу.

Ураховуючи тісний взаємозв'язок між репродуктивною та тиреоїдною системами, а також високу частоту тиреопатій у хворих на ЦД1, проведено аналіз показників тиреоїдної системи з урахуванням перебігу пубертату. Установлено, що незалежно від статі формування ЗСР у хворих на ЦД1 супроводжується тиреоїдною недостатністю за рахунок збільшення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та зменшення вільних фракцій тиреоїдних гормонів. За умов тиреоїдної дисфункції із формування гіпотиреозу реєстрували зменшення продукції соматотропного гормону (СТГ) та інсуліно-подібного фактора росту-1 (ІФР-1) із формуванням дисгармонійного ФР завдяки надмірній масі тіла та низькому зросту.

Доведено, що для підлітків із ЦД1, як і для здорових однолітків, характерна вікова динаміка добової екскреції мелатоніну протягом пубертату зі збільшенням його рівня в період пізнього пубертату. Однак у підлітків обох статей у разі формування ЗСР та у дівчат віком 14–18 років із первинною аменореєю визначали вірогідно менші показники мелатоніну, ніж у хворих на ЦД1 із фізіологічним перебігом пубертату.

Визначено залежність між показниками вітамінно-мікроелементного статусу та характером соматостатевого розвитку підлітків, хворих на ЦД1. Установлено, що патологічний перебіг пубертату відбувався в умовах напруження резервів вітамінів А, Е, D та дисбалансу вмісту цинку, що особливо притаманне хлопцям із затримкою росту та СР.

Узагальнюючи результати проведених досліджень, зроблено висновки, що порушення соматостатевого розвитку хворих на ЦД1 відбуваються на тлі змін функціонального стану гіпофізарно-гонадної, гіпофізарно-тиреоїдної систем, осі СТГ/ІФР-1, продукції мелатоніну та вітамінно-мікроелементного статусу.

### 4. Клініко-анамнестичні та гормональні чинники щодо прогнозу порушень перебігу пубертату в сучасних підлітків з ЦД 1 типу

Для виділення критеріїв прогнозу патологічного перебігу пубертату в пробандів із ЦД1 використано методику послідовної процедури Вальда з визначенням інформативності (Інф.) ознак за допомогою критерію Кульбака. З метою визначення найбільш інформативних факторів щодо прогнозу перебігу фізичного та статевого розвитку в підлітків із ЦД1 розраховано інформативність та ПК вихідних клініко-анамнестичних даних і гормональних показників. Для аналізу відбирали лише ті ознаки, від-

Таблиця 3  
Прогностично значущі клініко-анамнестичні та гормональні ознаки щодо перебігу фізичного розвитку дівчат із ЦД 1 типу

Ознаки	Градація	ПК
Період маніфестації	Діти	+1,5
	Препубертат	-1,5
	Ранній пубертат	-1,2
	Власне пубертат	-4,9
Тривалість	< 5 років	-1,6
	5–10 років	-0,4
	> 10 років	+2,9
HbA1c	< 7,0 %	-4,0
	7,0–9 %	-1,7
	> 9 %	+2,3
Самоконтроль	Відсутній	+3,5
	Початковий	-0,3
	Середній	-1,0
	Високий	-18,0
Статевий розвиток	Нормальний	-0,8
	Прискорений	-0,3
	ЗСР	+20,6
	Уповільнений	+0,5
ТТГ/ft <sub>4</sub>	< 0,19 у. о.	-1,5
	0,19–0,29 у. о.	+1,1
	> 0,29 у. о.	+3,3
ft <sub>4</sub>	Норма	-0,4
	Знижений	+1,2
ft <sub>3</sub>	Підвищений	-7,0
	Норма	-4,1
ft <sub>3</sub>	Знижений	+0,5
	Підвищений	-0,1

мінності між якими були статистично значущими. За допустиму похибку приймали 5,0 % поріг. Використовували загальноприйнятту таблицю порогових сум ПК, при якій прогностичний поріг досягався сумою балів ПК  $\pm 13$ .

На основі отриманих даних складено таблицю прогнозування патологічного перебігу пубертату в дітей та підлітків, хворих на ЦД1. При прогнозуванні патологічного перебігу пубертату в дитини підсумовували ПК до досягнення певного порога. При наборі /+/ або /-/ порогової суми коефіцієнтів діагноз вважався достовірним.

Величина показника Інф. не повною мірою відповідала визначеності ознаки у відносному обсязі, тобто найбільш виражена ознака не завжди була найбільш інформативною і навпаки. Найбільш інформативні ознаки об'єднано в таблиці, в яких наведено їхню градацію, ПК та інформативність. Розроблено прогностичні таблиці щодо фізичного та статевого розвитку дівчат і хлопців із ЦД1. Прогностично значущі клініко-анамнестичні та

Таблиця 4  
Прогностично значущі клініко-анамнестичні та гормональні ознаки щодо перебігу фізичного розвитку хлопців із ЦД 1 типу

Ознака	Градація	ПК
Період маніфестації	Діти	+0,2
	Препубертат	+2,8
	Ранній пубертат	-2,4
	Власне пубертат	-14,5
Тривалість	< 5 років	+1,6
	5–10 років	+1,2
	> 10 років	-5,6
Добова доза екзогенного інсуліну	< 0,5 од/кг маси тіла	-4,6
	0,5 < 0,7 од/кг маси тіла	-4,0
	0,7–1,0 од/кг маси тіла	-0,8
TIR	> 1,0 од/кг маси тіла	+1,0
	< 40,0 %	+7,5
	40,0–70,0 %	+0,3
Самоконтроль	> 70,0 %	-1,5
	Відсутній	+20,0
	Початковий	+2,2
	Середній	-3,3
Статевий розвиток	Високий	-18,5
	Нормальний	-0,3
	Прискорений	-3,9
	Уповільнений	+1,3
ТТГ/ft <sub>4</sub>	ЗСР	+11,5
	< 0,19 у. о.	-0,4
	0,19–0,29 у. о.	+0,4
ft <sub>4</sub>	> 0,29 у. о.	+7,2
	Норма	-0,4

гормональні ознаки щодо перебігу ФР дівчат і хлопців із ЦД1 наведено в табл. 3 та 4.

Відповідно до отриманих результатів до несприятливих ознак віднесено: шкідливі умови роботи в матерів до настання вагітності (ПК= +1,7), маніфестацію ЦД1 у дитинстві (ПК= +1,5), тривалість ЦД1 більше 10 років (ПК = +2,9), глікемічний контроль із високим ризиком для життя (ПК = +2,3), низький рівень самоконтролю ЦД1 (ПК = +3,5), затримку статевого розвитку (ПК = +20,6), тиреоїдну недостатність: МТН (ПК = +1,1) та СГ (ПК = +3,3).

Сприятливими ознаками визначено: маніфестацію ЦД1 у період власне пубертату (ПК= -4,9), тривалість ЦД1 < 5 років (ПК = -1,6), оптимальний глікемічний контроль (ПК = -4,0), нормальний статевий розвиток (ПК = -0,8), еутиреоїдний стан щитоподібної залози (ПК = -1,5).

Щодо прогнозу перебігу ФР хлопців із ЦД1, то до несприятливих клініко-анамнестичних та гормональних ознак віднесено: маніфестацію ЦД1 у препубертаті (ПК= +2,8), тривалість ЦД1 до 5 років (ПК = +1,6), застосування людських інсулінів

Таблиця 5  
Прогностично значущі клініко-анамнестичні ознаки щодо перебігу статевого дозрівання дівчат із ЦД 1 типу

Ознака	Градація	ПК
Період маніфестації	Діти	+1,1
	Препубертат	+0,1
	Ранній пубертат	-1,0
	Власне пубертат	-19,8
Тривалість	< 5 років	+2,4
	5–10 років	-5,6
	> 10 років	+4,5
ІМТ	Норма	-0,2
	Надлишкова МТ	-3,6
	Недостатня МТ	+6,4
Зріст	Норма	-0,3
	Затримка росту	+4,7
	Високий зріст	-2,0
Самоконтроль	Відсутній	+2,7
	Початковий	+0,8
	Середній	-24,6
	Високий	-18,5
HbA1c	< 7 %	-3,4
	7–9 %	+0,7
	> 9 %	+1,0
CV	< 30	-13,9
	CV > 30	+1,2

короткої дії (ПК = +2,5), добову дозу екзогенного інсуліну понад 1 од/кг маси тіла (ПК = +1,0), показники TIR < 40 % (ПК = +7,5), низький рівень самоконтролю ЦД1 (ПК = +20,0), затримку статевого розвитку (ПК = +11,5), ознаки СГ (ПК = +7,2). Сприятливими ознаками є: маніфестація ЦД1 у період власне пубертату (ПК = -14,5), тривалість ЦД1 понад 10 років (ПК = -5,6), застосування інсулінових помп (ПК = -11,5) із добовою дозою аналогового інсуліну < 0,7 од/кг маси тіла (ПК = -4,8), високий рівень самоконтролю (ПК = -18,5).

У табл. 5 та 6 наведено значущі ознаки, які дають можливість прогнозувати перебіг статевого дозрівання у дівчат.

Відповідно до розрахунку інформативності клініко-анамнестичних та гормональних ознак про несприятливий прогноз свідчать: маніфестація ЦД1 у дитинстві (ПК = +1,1), тривалість ЦД1 більше 10 років (ПК = +4,5), дисгармонійний ФР завдяки недостатній масі тіла (ПК = +6,4) або низькому зросту (ПК = +4,7), низький рівень самоконтролю ЦД1 (ПК = +2,7), глікемічний контроль із високим ризиком для життя (ПК = +1,0), високою варіабельністю глікемії протягом доби (ПК = +1,2), зниження (ПК = +4,5) або підвищення (ПК = +4,5) рівня ЛГ, зниження рівня ФСГ (ПК = +4,5) та естрадіолу (ПК = +3,1), підвищення рівня тестостерону

Таблиця 6  
Прогностично значущі гормональні показники щодо перебігу статевого дозрівання дівчат із ЦД 1 типу

Ознака	Градація	ПК
ЛГ	Знижений	+4,5
	Норма	-2,3
	Підвищений	+4,5
ФСГ	Знижений	+4,5
	Норма	-2,7
	Підвищений	-21,6
Тестостерон	Знижений	+0,1
	Норма	-0,4
	Підвищений	+22,7
Естрадіол	Знижений	+3,1
	Норма	-20,6
	Підвищений	-2,2
ТТГ	< 2,5 мМО/мл	-2,9
	2,5–4,0 мМО/мл	-1,0
	> 4,0–10,0 мМО/мл	+2,5
	> 10,0 мМО/мл	+16,1
fT <sub>4</sub>	Норма	-2,4
	Знижений	+1,9
fT <sub>3</sub>	Підвищений	-10,1
	Норма	-2,7
	Знижений	+11,0
АТ ТПО	Підвищений	-8,9
	< 30 МО/л	-2,2
	> 30–100 МО/л	+1,6
	> 100 МО/л	+7,2

(ПК = +22,7), ознаки СГ (ПК = +2,5) або маніфестного гіпотиреозу (МГ) (ПК = +16,1), зменшення рівня fT<sub>4</sub> (ПК = +1,9) та fT<sub>3</sub> (ПК = +11,0), підвищення рівня АТ ТПО (ПК = +7,2).

Про сприятливий прогноз перебігу статевого розвитку у дівчат свідчать: маніфестація ЦД1 у період власне пубертату (ПК = -19,8), тривалість ЦД1 5–10 років (ПК = -5,6), високий зріст (ПК = -2,5) та надлишкова маса тіла (ПК = -3,6), високий рівень самоконтролю ЦД1 (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), невелика кількість АТ ТПО (ПК = -2,2).

Найбільш значущі клініко-анамнестичні та гормональні ознаки, які дають змогу прогнозувати перебіг статевого дозрівання у хлопців, об'єднано в табл. 7 та 8.

Визначення інформативності клініко-анамнестичних та гормональних показників щодо прогнозу перебігу статевого дозрівання у хлопців дало мож-

Таблиця 7  
Прогностично значущі клініко-анамнестичні ознаки щодо перебігу статевого дозрівання хлопців із ЦД 1 типу

Ознака	Градація	ПК
Період маніфестації	Діти	+1,0
	Препубертат	+0,9
	Ранній пубертат	-5,2
	Власне пубертат	-13,6
Тривалість	< 5 років	+0,7
	5–10 років	-1,8
	> 10 років	+1,9
ІМТ	Норма	-0,6
	Надлишкова МТ	+4,9
	Недостатня МТ	+3,1
Зріст	Норма	-0,4
	Затримка росту	+18,5
	Високий зріст	-0,1
Вид інсуліну	Людський	+17,0
	Аналог + людський	+7,6
	Аналоги	-1,9
Самоконтроль	Відсутній	+1,6
	Початковий	+1,5
	Середній	-3,3
	Високий	-18,5

Таблиця 8  
Прогностично значущі гормональні показники щодо перебігу статевого дозрівання хлопців із ЦД 1 типу

Ознака	Градація	ПК
ЛГ	Знижений	+1,9
	Норма	-0,5
	Підвищений	-3,5
Тестостерон	Знижений	+9,0
	Норма	-9,8
	Підвищений	-14,5
ТТГ/Т <sub>4</sub>	< 0,19 у. о.	-0,4
	0,19–0,29 у. о.	+2,9
	> 0,29 у. о.	+20,1
Т <sub>4</sub>	Норма	-0,1
	Знижений	+1,2
	Підвищений	-19,3
Т <sub>3</sub>	Норма	-1,2
	Знижений	+1,8
	Підвищений	-3,4
АТ ТПО	< 30 МО/л	-0,8
	> 30–100 МО/л	+21,5
	> 100 МО/л	+23,4

лівість встановити, що найбільш інформативними несприятливими ознаками є: стрес вдома та в навчальному закладі (ПК = +4,7), маніфестація ЦД1 у дитинстві (ПК = +1,0), тривалість ЦД1 більше 10 років (ПК = +1,9), дисгармонійний ФР завдяки низькому зросту (ПК = +18,5), надмірній (ПК = +4,9) або недостатній (ПК = +3,1) масі тіла, застосування людських інсулінів (ПК = +7,6), низький рівень самоконтролю ЦД1 (ПК = +1,5), зниження рівня ЛГ (ПК = +1,9), зниження рівня тестостерону щодо вікової норми (ПК = +9,0), ознаки МТН (ПК = +2,9) або СГ (ПК = +20,1), зменшення рівня Т<sub>4</sub> (ПК = +1,2) та Т<sub>3</sub> (ПК = +1,8), підвищення рівня АТ ТПО (ПК = +23,4).

Про сприятливий прогноз перебігу статевого дозрівання у хлопців свідчать: маніфестація ЦД1 у період власне пубертату (ПК = -13,6), тривалість ЦД1 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 ЦД1 (ПК = -18,5), еутиреоїдний стан щитоподібної залози (ПК = -0,4), невелика кількість АТ ТПО (ПК = -0,8).

Незважаючи на деякі статеві відмінності щодо прогнозу фізичного та статевого розвитку визначено ознаки, які дозволяють прогнозувати фізіологічний та патологічний перебіг пубертату у підлітків із ЦД 1.

До сприятливих чинників віднесено:

- маніфестацію ЦД1 у період власне 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 TIR;
- високий рівень самоконтролю ЦД1 із застосуванням CGMs;
- відсутність тиреопатії та еутиреоїдний стан щитоподібної залози.

Спільними несприятливими чинниками є:

- маніфестація ЦД1 у 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 TIR;
- низький рівень самоконтролю ЦД1 та відсутність пристроїв для моніторингу глікемії;
- наявність тиреопатії з ознаками тиреоїдної недостатності.

Розрахунок індивідуального прогнозу перебігу пубертату в підлітків із ЦД1 проводять роздільним підсумком від'ємних та додатних ПК. Поріг рішен-

ня для умовно «негативного прогнозу» – (-13), для «позитивного прогнозу» – (+13). Якщо в процесі підсумку ПК не було досягнуто жодного із двох порогів, то робиться висновок про «невизначену відповідь». У цьому разі необхідно продовжити обстеження підлітка для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3–4 міс, яке дасть можливість визначити певну прогностичну відповідь.

### 5. Персоніфікований підхід до алгоритму обстеження та профілактики порушень сомато-статевого розвитку підлітків, хворих на ЦД 1 типу

Таким чином, при первинному обстеженні підлітків із ЦД1 передбачено проведення комплексу досліджень, які дають можливість розрахувати індивідуальний прогноз перебігу пубертату в дітей та підлітків із ЦД1: аналіз клініко-анамнестичних даних, визначення рівня самоконтролю, оцінка стану глікемічного контролю та характеру фізичного і статевого розвитку, визначення гормонально-метаболических показників.

Профілактика та лікування порушень сомато-статевого розвитку ґрунтується на визначених механізмах та значущих прогностичних факторах, а саме: досягнення оптимального глікемічного контролю завдяки самоконтролю й корекції інсулінотерапії та тиреоїдної дисфункції, проведення загальностимулювальної терапії із використанням вітамінів та есенціальних мікроелементів (рис. 4).

На першому етапі проводять дослідження, які дають змогу розрахувати індивідуальний прогноз перебігу пубертату в дітей та підлітків із ЦД1:

- аналізують клініко-анамнестичні дані;
- визначають рівень самоконтролю;
- оцінюють стан глікемічного контролю;
- оцінюють фізичний та статевий розвиток;
- вивчають гормонально-метаболическі показники.

Ураховуючи високу частоту тиреопатій у хворих на ЦД1 та негативний вплив тиреоїдної недостатності на сомато-статевий розвиток, обов'язковим є вивчення стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. При вивченні стану тиреоїдної системи у хворих на ЦД1 необхідно враховувати рівень глікемічного контролю. Оптимальним є дослідження стану тиреоїдної системи після досягнення компенсації вуглеводного обміну. Обстеження передбачає проведення УЗД щитоподібної залози, визначення ТТГ, fT<sub>3</sub> і fT<sub>4</sub>, АТ ТПО. Отримані результати дають можливість об'єктивно оцінити стан тиреоїдної системи, визначити характер тиреопатії та призначити відповідне лікування. За наявності ознак тиреоїдної недостатності функціональний стан гіпофізарно-гонадної та СТГ/ІФР-1-систем вивчають тільки після компенсації гіпотиреозу.

Профілактика тиреоїдної недостатності в усіх пацієнтів із ЦД1 передбачає застосування препара-

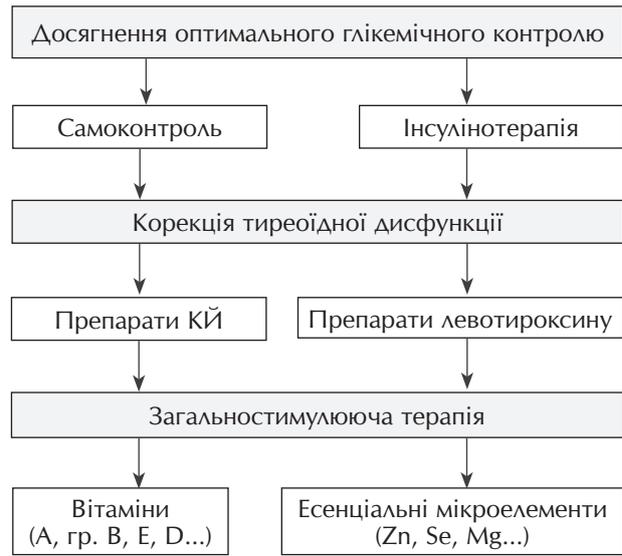


Рис. 4. Принципи профілактики та лікування порушень сомато-статевого розвитку в підлітків, хворих на ЦД 1 типу

тів калію йодиду (КЙ) у вікових профілактичних дозах. Це зумовлено тим, що в сучасних умовах відбувається посилення природного йододефіциту, особливо в групах ризику, до яких відносять дітей та підлітків у період активного росту. Для проведення профілактики та лікування йододефіциту слід використовувати тільки фармакологічні препарати з доведеною фармакокінетикою та фармакодинамікою.

Корекцію тиреоїдної дисфункції, за умов виключення АІТ, починають з монотерапії препаратами КЙ у лікувальних дозах або проводять комбіновану терапію препаратами КЙ та левотироксину. У хворих з АІТ у стані гіпотиреозу терапію починають з призначення препаратів левотироксину (рис. 5).

Незалежно від показників вуглеводного обміну та стану тиреоїдної системи в разі несприятливого прогнозу перебігу пубертату та клінічних ознак уповільнення статевого розвитку доцільним є проведення базової загальностимулювальної терапії, основним принципом якої є досягнення реактивації

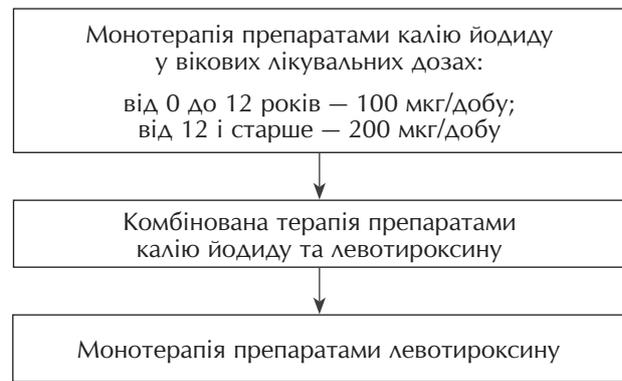


Рис. 5. Лікування тиреоїдної дисфункції у підлітків, хворих на ЦД 1 типу

функції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу завдяки використанню патогенетичного лікування, що забезпечує: зняття блокувальної дії інгібіторів статевих гормонів, посилення продукції гонадотропних та статевих стероїдів, підвищення чутливості органів-мішеней до гормонів.

Загальні положення лікування хлопців та дівчат із порушеним пубертатом викладено в методичних рекомендаціях та монографії.

Узагальнюючи все зазначене, можливо зробити висновки, що найбільш значущими клініко-анамнестичними та гормональними факторами щодо прогнозу перебігу сомато-статевого розвитку хворих на ЦД1 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 статевих розвитку, можливість прогнозування перебігу пубертату в окремого хворого є підґрунтям для розробки індивідуальної профілактично-лікувальної програми, спрямованої на збереження репродуктивного потенціалу та соціальну адаптацію підлітків із ЦД1.

## Висновки

1. Переважна більшість сучасних підлітків, хворих на ЦД1, за умов адекватної корекції порушень вуглеводного обміну та високого рівня самоконтролю мають гармонійний ФР і фізіологічний перебіг статевих гормонів. Застосування аналогових інсулінів у достатній дозі може призвести до прискорення темпів росту та статевих гормонів, особливо на ранніх етапах пубертату. У разі маніфестації ЦД1 у

дитинстві або препубертаті у хворих зі стійкою декомпенсацією вуглеводного обміну та в разі відсутності навичок самоконтролю значно збільшується ризик порушення сомато-статевого розвитку.

2. Порушення перебігу пубертату підлітків із ЦД1 відбувається на тлі збільшення частоти хронічних ускладнень та коморбідної до ЦД1 тиреоїдної патології, що необхідно враховувати при обстеженні, лікуванні, проведенні первинної та вторинної профілактики.

3. Порушення сомато-статевого розвитку хворих на ЦД1 відбуваються на тлі змін функціонального стану гіпофізарно-гонадної, гіпофізарно-тиреоїдної систем, осі СТГ/ІФР-1, продукції мелатоніну та вітамінно-мікроелементного статусу.

4. Найбільш значущими несприятливими клініко-анамнестичними та гормональними ознаками щодо прогнозу порушень сомато-статевого розвитку хворих на ЦД1 є: маніфестація ЦД1 у дитинстві та на ранніх етапах пубертату, незадовільний рівень компенсації вуглеводного обміну з високою варіабельністю глікемії протягом доби та низькими показниками відсотка часу перебування в цільовому діапазоні глікемії, низький рівень самоконтролю ЦД1, наявність тиреопатії з ознаками тиреоїдної недостатності, відхилення у функціональному стані гіпофізарно-гонадної системи.

5. Розрахунок прогнозу перебігу пубертату в підлітків із ЦД1 має бути обов'язковим етапом в алгоритмі обстеження хворої дитини, що дасть змогу своєчасно прийняти правильне рішення щодо подальшого спостереження, обстеження і лікування, проведення профілактичних заходів та уникнути прогресування захворювання і формування його ускладнень.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. МОЗ України. Стандарт медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». Наказ МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р.
3. 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):105-114. doi: 10.1111/peci.12737.
4. Monnier L, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-838. doi: 10.2337/dc16-1769.
5. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13.
7. Плехова ОІ та ін. Оцінка статевих гормонів хлопців (вікові нормативи): метод. рекомендації. Х.: ІОЗДП АМНУ; 2010. 25 с.
8. Плехова ЕІ, Хижняк ОО, Левчук ЛП, Багацкая НВ, Турчина СИ. Задержка полового развития мальчиков. Монография. М.: Знание; 2000. 114 с.
9. Левенець СО та ін. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах: метод. рек. К.: ІОЗДП АМНУ; 2011. 20 с.
10. Будрейко ОА. Коменсація цукрового діабету 1 типу та фактори її погіршення у дітей та підлітків: огляд літератури та власні дані. *Проблеми ендокринної патології*. 2012;1:70-77.
11. Косовцова ГВ та ін. Вплив цукрового діабету 1 типу на перебіг статевих гормонів. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2021;4:15-20. doi: 10.30978/UJPE2021-4-15.
12. 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(43-44):21-26. doi: 10.30978/UJPE2022-3-4-21.
13. Turchyna S, Nikitina L, Varodova O et al. Functional status of GH/IGF-1 system in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Physical Rehabilitation and Recreational Health Technologies*. 2022;7(4):171-178. doi: 10.15391/prhrh.2022-7.171.