

Тези до XVI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна дитяча ендокринологія» м. Вінниця, 19—20 квітня 2024 р.

Діагностика порушень емоційного стану дітей із хронічними захворюваннями в умовах воєнного стану

О.В. Анопрієнко, О.І. Гамідова, А.Ю. Токарчук, К.Л. Юрченко

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Diagnostics of emotional problems of children with chronic diseases under martial law

O.V. Anoprienko, O.I. Hamidova, A.Yu. Tokarchuk, K.L. Yurchenko

National Specialized Children's Hospital «OKHMATDYT», Kyiv

За останнє десятиліття через багаторічний військовий конфлікт, пандемію коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) стан психічного і соматичного здоров'я українців суттєво змінився, особливо, якщо йдеться про дитяче здоров'я, адже дитяча психіка є несформованою фізіологічно відповідно до віку і ментально не готова до таких змін, які спричинюють певні, іноді незворотні наслідки. Діти не готові до повного сприйняття та розуміння ситуації.

Епідеміологічні дослідження показали, що травматизація є частим явищем у дитячому віці (від 30 до 70 %). За останніх два роки ескалація російсько-українського конфлікту призвела до значного поширення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) серед дітей і підлітків. Згідно з оцінками метааналітичних оглядів, у 1 із 6 дітей, які зазнали травми, і в 1 із 4 дітей, які зазнали міжособистісної травми, розвинеться ПТСР.

Мета роботи — оцінити основні питання запитів та проаналізувати контингент хворих дітей-пацієнтів ендокринологічного відділення Національної спеціалізованої дитячої лікарні «Охматдит».

Матеріали та методи. За 2023—2024 рр. до нашого Центру звернулися 42 дитини (22 хлопчики і 20 дівчаток). Розподіл пацієнтів за віком: 3—8 років — 7 (17 %), 9—13 років — 10 (24 %), 14—17 років — 25 (59 %). За складом сімей: повних родин — 20 (72 %), неповних — 11 (26%), 1 (2 %) дитина всиновлена. Дебют захворювання (первинні) у 14 (33%) дітей.

Результати. Проведено комплексну діагностику емоційного стану дітей: 53 % опитаних мали занижену самооцінку, у більшості зареєстровано підвищений рівень тривоги: у 3 (7) — помірний, у 4 (33 %) — високий, у 9 (21) — надвисокий. Третина дітей мали депресивні вияви: 21 % — субклінічний рівень, 11 % — клінічний.

За останніх два роки 11 (26,0 %) дітей були внутрішньо переміщеними особами, 1 (2,0 %) дитина перебувала в окупації, 4 (9,5 %) — перебували в окупації, а в подальшому стали внутрішньо переміщеними особами. У 4 (9 %) дітей установлений ПТСР.

Основними запитами до психолога були:

- гостра стресова реакція — 2 (4,7 %) дитини;
- порушення адаптаційного періоду — 6 (14,2 %) дітей;
- підвищена тривога й агресія — 12 (28,5 %) дітей;
- порушення сну — 8 (19,0 %) дітей;
- емоційна лабільність, астеничний синдром — 5 (12,3 %) дітей;
- психосоматичні порушення (енурез/енкопрез, кашель, лихоманка, біль невстановленого генезу) — 7 (16,6 %) дітей;
- розлади харчової поведінки — 2 (4,7 %) дітей.

Висновки. Статичні порівняльні дані по пацієнтах за період воєнного часу показують збільшення частоти тривожних розладів у пацієнтів з уперше встановленим діагнозом (дебютом захворювання), а переважання депресивних проявів у пацієнтів з хронічними ендокринологічними захворюваннями.

Синдроми спадкових ендокринних пухлин

Є.В. Глоба

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Syndromes of hereditary endocrine

E.V. Globa

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MoH of Ukraine, Kyiv

Патологія щитоподібної залози посідає перше місце серед ендокринних хвороб у дітей в Україні. Така тенденція спостерігається протягом останніх 20 років.

У 2013–2022 рр. кількість дітей, прооперованих з приводу захворювань щитоподібної залози в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, становила щорічно від 35 до 67. За результатами патогістологічного дослідження у 258 пацієнтів підтверджено рак щитоподібної залози. Найбільша частка (92,7 %) припадала на папілярний рак щитоподібної залози, тоді як на медулярний рак – 3,1 %, на фолікулярний – 2,7 %, на Гюртле-клітинний – 1,1 %, на недиференційований – 0,4 %. Значна кількість пацієнтів із сімейними пухлинними синдромами мають захворювання, яке часто виглядає як спорадичне, але в такому випадку спорадичні пухлини зазвичай потребують поглибленого дослідження, зокрема генетичного. Завдяки широкому використанню молекулярно-генетичних методів, одним із яких є секвенування наступного покоління (NGS), виявлено численні нові генні мутації, що призводять до розвитку синдромів спадкових ендокринних пухлин, зокрема множинних ендокринних неоплазій (МЕН).

Серед 9 дітей із медулярним раком щитоподібної залози, прооперованих у Центрі за останніх 10 років, генетичну діагностику проведено в п'яти. *RET* с.1902C>G (р.Cys634Trp) підтверджено у 3 пацієнтів, *RET* с.2304G>T (р.Glu768Asp) – у одного, ще в одного виявлена мутація в гені *SRRM2* р.R2028H із неясною значимістю.

Генетична діагностика синдромів МЕН має важливе значення, оскільки допомагає виявити потенційних пацієнтів на ранній стадії, встановити точний діагноз (що особливо важливо при перехресних симптомах МЕН), поліпшити ведення пацієнтів і лікування, а також сприяє впровадженню відповідного протоколу скринінгу. Специфічні мутації *RET* можуть свідчити про схильність до певного фенотипу та клінічного перебігу із сильною кореляцією генотип-фенотип та дають змогу прогнозувати варіант синдрому МЕН2, вік початку й агресивність медулярної карциноми, феохромоцитом, гіперпаратиреозу, визначити строки оперативних втручань, тактику медикаментозної терапії та подальшого спостереження тощо.

Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози у дітей

А.Є. Коваленко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Surgical treatment diseases of the thyroid gland in children

A.Ye. Kovalenko

Shupyk National Health Care University of Ukraine, Kyiv

Хірургічні захворювання щитоподібної залози в педіатричній популяції представлені як доброякісними, так і злоякісними станами. Їхнє зростання зумовлене дефіцитом йоду, екологічними чинниками, техногенними катастрофами, стресом та поліпшенням якості діагностики.

Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса) становить 15 % від усіх випадків захворювань щитоподібної залози в дітей. Захворюваність у педіатричній популяції – 1 випадок на 100 тис. дитячого населення на рік. Після курсу консервативного лікування ремісії досягають лише у 30 %. Більшість дітей із хворобою Грейвса потребують радикального лікування.

Тиреоїдні вузли. Поширеність вузлів щитоподібної залози в дитячому віці становить 0,5–2,0 % залежно від методу скринінгу (пальпація/ультразвукове дослідження). Більшість вузлів щитоподібної залози в дітей, як і у дорослих пацієнтів, є доброякісними. Однак частота злоякісних новоутворень у педіатричній популяції вища, ніж у дорослих. Залежно від фонового йодного статусу країни ризик злоякісного переродження клінічно значущих вузлів (> 1 см) у дітей становить 20–25 % порівняно з 5–10 % у дорослих. Основним методом оцінки онкологічного ризику тиреоїдних вузлів є ультразвукова та цитопатологічна оцінка за системою Бетесда. При клінічній значущості тиреоїдних вузлів (симптоми компресії та косметичні проблеми) кращим методом лікування може бути хірургічне втручання.

Токсична аденома — «гарячий вузол». Моноклональне доброякісне пухлинне захворювання, солітарна неоплазія, без змін у навколишній тиреоїдній тканині, може синтезувати та секретувати тиреоїдні гормони незалежно від тиреотропного гормону (ТТГ). У пацієнтів із тиреоїдними вузлами, клінічним або субклінічним гіпертиреозом ультразвукове дослідження слід поєднувати зі скануванням щитоподібної залози. У дітей із поодинокими токсичними аденомами рекомендована лобектомія.

Сімейний неавтоімунний гіпертиреоз. Гіпертиреоз також може бути спричинений вродженими причинами. У 1982 р. J. Leclere та співавт. ідентифікували чотири покоління французької сім'ї, що страждали токсичною гіперплазією щитоподібної залози при відсутності антитіл до рецептора ТТГ або тиреопероксидази та без лімфоцитарної інфільтрації при патології і описали новий синдром як «сімейний неавтоімунний гіпертиреоз». Пізніше були ідентифіковані активні мутації гена рецептора ТТГ, стійкі до лікування тиреостатиками, тому методом вибору є тотальна тиреоїдектомія.

Вроджений зоб. Вроджений зоб — рідкісне захворювання. Частота виникнення — 1 випадок на 40 тис. новонароджених. Найчастішою причиною вродженого зоба є антитиреоїдна терапія тиреотоксикозу матері. Дисгормональний зоб — генетично детермінована гіперплазія щитоподібної залози, зумовлена дефектами ферментів синтезу тиреоїдних гормонів, що призводить до гіперстимуляції ТТГ і гіперплазії тканини щитоподібної залози під час ембріогенезу. У більшості випадків дітям проводять замісну терапію левотироксином. Якщо в пацієнта розвиваються симптоми компресії, пов'язані з мас-ефектом, такі як дискомфорт або біль, «відчуття грудки», дисфагія, дисфонія, утруднене дихання, то слід розглянути можливість хірургічного втручання (тотальна тиреоїдектомія).

Високодиференційований рак щитоподібної залози. Карцинома щитоподібної залози в дітей становить близько 4–5 % від усіх педіатричних карцином із частотою 0,5 випадку на 100 тис. дитячого населення порівняно з 2–10 випадками на 100 тис. дорослого населення. Порівняно з дорослими у дітей високодиференційований рак щитоподібної залози перебігає екстенсивніше. Ураження лімфатичних вузлів на момент встановлення діагнозу спостерігається у 40–80 % дітей та 20–50 % дорослих. У дітей віддалені метастази фіксують у 20–30 % випадків. Однак прогноз сприятливий: 5-річна виживаність становить 95–99 %, а 20-річна виживаність — 90%. Загальні принципи лікування високодиференційованого раку щитоподібної залози в дітей аналогічні таким у дорослих. Показана тотальна тиреоїдектомія з дисекцією лімфатичних вузлів шиї, подальшою терапією радіоактивним йодом і тривалим спостереженням за рівнем тиреоглобуліну (Tgб).

Медулярний рак щитоподібної залози виникає з парафолікулярних С-клітин, що виробляють кальцитонін. Захворюваність серед дітей становить 0,03 випадку на 100 тис. дитячого населення на рік. Медулярний рак щитоподібної залози може виникати спорадично або як частина спектра сімейних синдромів. Більшість випадків медулярних карцином, виявлених у дітей, є спадковими. Спадковий медулярний рак щитоподібної залози може виникати незалежно як сімейний (FMTC) або як частина тріади синдромів множинної ендокринної неоплазії (МЕН) із феохромоцитомою та первинним гіперпаратиреозом при MEN2A, або з феохромоцитомою, марфанодним габітусом і невромами слизової оболонки при MEN2B. Медулярний рак щитоподібної залози в складі множинної ендокринної неоплазії типу MEN2 виникає в дуже молодому віці в носіїв мутацій гена *RET*. Пацієнтам із мутаціями високого ризику рекомендована профілактична тиреоїдектомія до досягнення дитиною дворічного віку. Лікування медулярного раку переважно хірургічне. Радикальне хірургічне лікування дає змогу досягти високої безрецидивної виживаності.

Серединні кісти тиреоглосальної протоки. У процесі розвитку плода неможливість облітерації протокового тракту щитоподібної залози може призвести до утворення кіст тиреоглосальної протоки. Одним з найчастіших ускладнень серединних кіст шиї є їхнє запалення аж до гнійного процесу та досить частий рецидив запального процесу. Стандартне хірургічне лікування передбачає видалення кісти, тиреоглосального тракту разом із центральною частиною тіла під'язикової кістки. Операція в такому обсязі показала низьку частоту рецидивів (< 4 %).

Тиреоїдні ектопії. Ектопічна тканина щитоподібної залози може бути виявлена в будь-якому місці по ходу її ембріонального опускання. Лінгвальна (язикова) щитоподібна залоза є найпоширенішою формою тиреоїдної ектопії. У 75 % пацієнтів із язиковою щитоподібною залозою вона є єдиною тиреоїдною тканиною та єдиним джерелом вироблення гормонів. У 70 % випадків спостерігається гіпотиреоз. Хірургічне лікування не показано.

Тиреоїдна хірургія в дітей є дуже відповідальною. Наслідки післяопераційних ускладнень у дітей особливо серйозні, оскільки вони можуть мати тяжкі наслідки для фізичного та психосоціального розвитку, а також для якості життя протягом десятиліть. Співпраця між педіатрами, ендокринологами, хірургами та батьками дасть змогу оптимізувати результати лікування пацієнтів.

Стан глікемічного контролю в підлітків із цукровим діабетом 1 типу, які перебувають у несприятливих умовах війни в Україні

С.І. Турчина, С.О. Чумак, Л.Д. Нікітіна, Н.В. Філіпова, Л.П. Левчук, О.І. Юдченко

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

Status of glycemical control in adolescents with type 1 diabetes who are in adverse conditions of the war in Ukraine

S.I. Turchina, S.O. Chumak, L.D. Nikitina, N.V. Filipova, L.P. Levchuk, O.I. Yudchenko

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

За період воєнного стану кількість пацієнтів із діабетом в Україні збільшилася, зокрема вперше виявлених дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу. Доведено, що метаболічна компенсація у дітей та підлітків із ЦД 1 типу є складним завданням практичної діабетології, особливо в сучасних умовах. Саме в дітей і підлітків зареєстровано найвищі показники варіабельності глікемії, що зумовлено як ендогенними чинниками, пов'язаними зі змінами ендокринної регуляції на тлі активного росту і статевого дозрівання, так і екзогенними, серед яких найбільш значущими є перебування в стані хронічного стресу та негативні зміни умов життя під час війни в Україні. Дослідження емоціонального стану хворих на ЦД 1 типу, проведені в Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, свідчать про його порушення в 61 % обстежених навіть у мирний час. Порушення емоційного стану найчастіше діагностували у хворих із низьким рівнем самоконтролю, незадовільним ступенем компенсації вуглеводного обміну, високими показниками варіативності глікемії.

Під час війни в Україні на дитину, хвору на ЦД 1 типу, додатково впливають нові стресові чинники. Загальний хронічний стрес, зумовлений тривалим перебуванням в умовах бойових дій та прифронтовій зоні, побоювання щодо відсутності інсуліну, компонентів помпової інсулінотерапії, переходу на інший інсулін, порушення дієти, відсутність необхідних продуктів харчування, страхом за власне життя та життя рідних, щодо неможливості отримати медичну допомогу для корекції інсулінотерапії, а також невідкладну допомогу в разі коматозного стану на тлі ЦД 1 типу.

Відповідно до звітів ендокринологів м. Харкова, які продовжують працювати в умовах воєнних дій, збільшилася кількість декомпенсованих пацієнтів серед підлітків до 55,1 % (у довоєнний час — 49,2 %). Однак нині відсутні об'єктивні дані щодо впливу несприятливих умов воєнних дій на території України на стан глікемічного контролю в підлітків із ЦД 1 типу.

Мета роботи — визначити стан глікемічного контролю в підлітків із ЦД 1 типу, які перебувають у несприятливих умовах війни в Україні.

Матеріали та методи. Для визначення впливу несприятливих умов воєнного стану на території України порівняли результати обстеження 65 хворих на ЦД 1 типу віком 11–18 років у динаміці спостереження (до початку війни (до 24.02.2022 р.) та після 01.10.2022 р., коли з'явилася можливість провести комплексне обстеження в умовах ендокринологічного відділення Інституту 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. та протоколом 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. та № 864 від 07.10.2013 р.). Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії протягом доби та показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Розраховували коефіцієнт варіабельності глікемії ($CV = (SD : \text{середній рівень глікемії}) \cdot 100$). Підвищеним рівень варіабельності глікемії вважали при $CV > 36$, середнім — при $CV 15–36$, низьким — при $CV < 15$. Урахування часу перебування в стані цільового діапазону (time-in-range (TIR)) за даними моніторингу проведено в усіх хворих. Задовільним показник TIR для дітей вважали, якщо він перевищував 50%.

Результати обстеження підлітків заносили в електронний банк даних, математичну обробку яких проведено за допомогою пакетів програм «SPSS Statistics 17,0», «Microsoft Excel, 2007». За критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймали 0,05.

Результати. Проведено аналіз показників глікемічного контролю в групі хворих із ЦД 1 типу та в підлітків різного віку. Установлено, що в групі хворих на ЦД 1 типу та в підлітків віком 11–18 років частка пацієнтів із оптимальними показниками HbA1c ($< 7,0$ %), субоптимальними (7,0–9,0 %) та глікемічним контролем з високим ризиком для життя (HbA1c $> 9,0$ %) у динаміці спостереження статистично значущо не відрізнялась. У групі пацієнтів віком 9–13 років відбулося збільшення частки хворих з оптимальним глікемічним контролем (28,7 та 50,0 %; $p < 0,05$) та зменшення частки осіб із глікемічним контролем з високим ризиком для життя (25,8 і 18,8 %; $p < 0,05$).

Індивідуальний аналіз CV виявив статистично значуще зменшення кількості хворих із задовільними показниками CV (40,9 та 27,7 %; $p < 0,05$). Така тенденція була притаманна як пацієнтам віком 9–13 років (42,4 і 31,3 %; $p < 0,05$), так і підліткам віком 11–18 років (39,8 та 26,5 %; $p < 0,05$). Зареєстровано зменшення кількості пацієнтів, які перебували в цільовому діапазоні глікемії (TIR) більше ніж 70 % часу. Якщо до 24.02.2022 р. кожен п'ятий пацієнт мав TIR > 70 %, то наприкінці дослідження лише 6,2 % хворих мали цільові показники TIR. Серед хворих віком 9–13 років їхня частка зменшилася вдвічі (21,2 та 12,5 %; $p < 0,05$), а серед підлітків віком 11–18 років — утричі (12,7 і 4,1%; $p < 0,05$).

Висновки. В умовах війни в Україні серед підлітків із ЦД 1 типу статистично значучо зменшилася кількість хворих із задовільними показниками CV і цільовими показниками TIR.

Оцінка статистичних даних моніторингу глікемії під час терапевтичного навчання в дітей із цукровим діабетом 1 типу

С.О. Чумак

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

Evaluation of statistical data of glycemia monitoring during therapeutic training in children with type 1 diabetes

S.O. Chumak

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

Сучасні технології самоконтролю з використанням безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) важливі як для лікарів, так і для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Докази і найкращі практики щодо використання CGM для поліпшення рівня глікемії та психосоціальної адаптації розглянуто в узгоджених рекомендаціях ISPAD-2022, розділ 16 «Технології діабету: СІД моніторинг рівня глюкози» [2]. Раннє застосування CGM після діагностики пов'язане з тривалими перевагами щодо HbA_{1c} [1].

Мета роботи — оцінити клінічне значення постійного моніторингу глікемії та одночасного визначення показників глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) для підвищення якості глікемічного контролю цукрового діабету (ЦД) у дітей та підлітків шляхом гнучкого режиму титрації дози інсуліну.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 10 до 17 років із тривалістю ЦД понад 1 рік. Контроль глікемії оцінювали за допомогою вимірювання рівня HbA_{1c}, безперервного моніторингу вмісту глюкози (CGM) і рутинного моніторингу рівня глюкози в крові (BGM). Для аналізу хворих розподілили на дві групи: перша група — 34 пацієнти, що мали змогу контролювати рівень глікемії за допомогою флеш-моніторингу (Libre1 або 2) та були навчені використанню показників моніторингу для розрахунку вуглеводного коефіцієнта та дози на корекцію гіперглікемії. У 2-гу групу залучено 46 хворих на ЦД 1 типу відповідного віку з традиційною схемою контролю глікемії — 8–10 разів на добу з використанням глюкометрів. Для оцінки варіабельності змін глікемії використовували коефіцієнт варіабельності (CV) і час перебування в стані цільового діапазону (time-in-range (TIR)), нижче за діапазон, вище за діапазон, середню глікемію (MG), індекс варіабельності (GVI) та індивідуальний глікемічний статус пацієнта (PGS). Усі хворі використовували базисно-болусну схему інсулінотерапії та пройшли навчання в школі діабету. Гнучкий режим титрування інсуліну передбачав розрахунок вуглеводних коефіцієнтів, чинників чутливості до інсуліну та доз на корекцію гіперглікемії.

Результати. Отримані показники TIR та CV засвідчили, що 85 % хворих обох груп мали виразні коливання глікемії. У першій групі показники в середньому становили: HbA_{1c} — 7,4 %, TIR — 59,3 %, CV — 37,5 %, MG — 8,7 ммоль/л, PGS — 77,0 %, у другій — 7,9, 41,0 і 54,5 %, 10,2 ммоль/л, 144 % відповідно.

Між показниками TIR і HbA_{1c} встановлено прямо пропорційний зв'язок ($r = 0,87$). У більшості хворих обох груп (у 59,6 % у 1-й групі та 68,3 % у 2-й групі) при задовільних показниках HbA_{1c} (< 7,0 %) рівень CV був високим (до 39 %), із середнім показником TIR перебування в гіпоглікемії > 6 %. Через 6 міс після навчання та переведення на гнучкий режим титрування інсуліну з розрахунком вуглеводного коефіцієнта з використанням показників постійного моніторингу глікемії у 56,3 % хворих 1-ї групи рівень HbA_{1c} зменшився на 0,3–1,9 %, у 28,2 % — не змінився, у 15,5 % — збільшився на 0,1–0,5 %, середнє значення — (6,89 ± 0,14) % ($p < 0,01$ щодо початкового рівня). Поліпшилися також показники моніторингу глікемії: збільшився TIR (65,6 %) і дещо зменшилися CV (34,3 %), MG (8,0 ммоль/л) і PGS (53 %) ($p < 0,05$ щодо початкового рівня).

Середній рівень HbA_{1c} через півроку у 47,7 % хворих 2-ї групи зменшився на 0,3–1,8 %, у 34 % — не змінився, у 18,3 % — збільшився на 0,1–0,7 %, середнє значення становило (7,8 ± 0,17) %, $p < 0,01$ щодо змін у

1-й групі. Показники моніторингу становили: TIR – 59,1 %, CV – 39,6 %, MG – 8,9 ммоль/л, PGS – 123 % ($p < 0,05$ щодо групи пацієнтів із постійним моніторингом глікемії).

Висновки

1. Постійний моніторинг глікемії виявився значно зручнішим та ефективнішим засобом самоконтролю глікемії, що давав змогу розрахувати додаткові показники компенсації вуглеводного обміну.
2. Визначення рівня TIR і CV дало змогу виявити значні коливання глікемії у 87 % дітей із ЦД 1 типу.
3. Аналіз показників моніторингу глікемії (TIR, CV, MG та PGS одночасно із HbA1c) суттєво доповнює інформацію про перебіг ЦД у пацієнта.
4. Постійний моніторинг глікемії дає змогу використовувати гнучкий режим титрування дози інсуліну, що є важливим кроком на шляху до досягнення оптимального глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД.

Література

1. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl 1):S180-S199.
2. de Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;(8):1270-6. doi: 10.1111/pedi.13455.

Тригерні чинники розвитку цукрового діабету в дітей

В.М. Дудник, І.І. Андрікевич

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Triggering factors of diabetes in children

V.M. Dudnyk, I.I. Andrikevych

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Цукровий діабет (ЦД) досі залишається однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі, зокрема в дітей. За загальними оцінками, близько 600 тис. дітей у світі хворіють на діабет 1 типу.

Можливими причинами розвитку ЦД є генетичні чинники (спадкові моногенні та хромосомні хвороби, асоційовані з ЦД, полігенне успадкування), спосіб життя (ожиріння, стрес), хвороби підшлункової залози, ураження підшлункової залози лікарськими препаратами й токсинами, ендокринні хвороби, інфекції, особливо віруси.

Деякі віруси мають тропізм до β -клітин підшлункової залози, тоді як інші спричинюють специфічні аутоімунні реакції до β -клітин. До діабетогенних вірусів, пов'язаних із розвитком діабету 1 типу належать ентеровіруси (вірус Коксаки А, В), ротавірус, вірус паротиту, цитомегаловірус, вірус краснухи, SARS-CoV-2. Продукція аутоантитіл, молекулярна мімікрія, перехресна реакція між вірусними антитілами та клітинами підшлункової залози – найімовірніші механізми розвитку ЦД. У 2020 р. у світі зареєстрована пандемія коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19) – захворювання, спричиненого інфекцією SARS-CoV-2. ВООЗ повідомила про 83 млн підтверджених випадків COVID-19, з них близько 1,8 млн випадків із летальним наслідком.

У деяких пацієнтів із COVID-19 зареєстровано вперше діагностований ЦД без жодних попередніх симптомів, що дає привід припустити можливу асоціацію цих патологічних станів (рис. 1). Гостра гіперглікемія на тлі інфекції COVID-19 за відсутності належного лікування потенційно може призвести до летальних ускладнень навіть у пацієнта без діабету в анамнезі. У кількох дослідженнях припустили наявність зв'язку між вперше виявленою гіперглікемією та тяжким перебігом COVID-19, не пов'язаною з іншими чинниками ризику, такими як ожиріння, переддіабет, ЦД або використання кортикостероїдів. Метаболічні ускладнення COVID-19 досі чітко не визначено. Міжнародна дослідницька група діабету ініціювала проект CoviDIAB для створення глобальної бази даних про хворих на ЦД, пов'язаних із COVID-19 (<https://covidiab.e-dendrite.com>).

Багато препаратів, які широко вживають, перешкоджають гомеостазу глюкози та можуть спровокувати гіперглікемію в пацієнтів без діабету або погіршити контроль глікемії у хворих на діабет. Клініцисти мають пам'ятати про ризик розвитку діабету або погіршення наявного діабету при призначенні деяких препаратів, особливо особам, які належать до групи ризику. Основними класами лікарських засобів, які слід контролювати через ризик розвитку ятрогенного діабету, можуть бути глюкокортикоїди (ГК), тіазидні діуретики, β -блокатори, антипсихотики, антиретровірусні препарати, чекпойнт-інгібітори, статини, імуносупресанти. Різні класи лікарських засобів можуть потенційно призвести до мітохондріального порушення через втручання в різні мітохондріальні ділянки, що спричинює порушення утилізації глюкози (рис. 2). Дані метааналізу свідчать, що у 32,3 % осіб, які отримували ГК, розвинулася гіперглікемія, а у 18,6 % – діабет, спричинений цими пре-

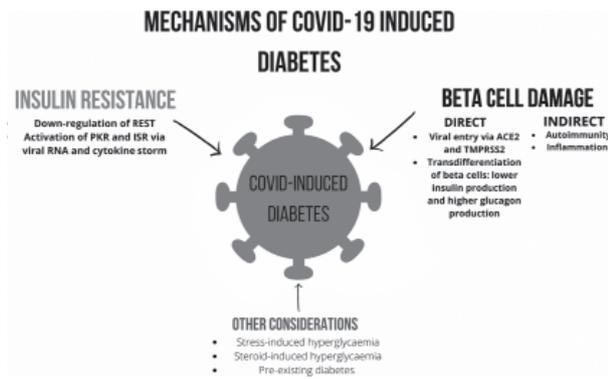


Рис. 1. Механізм розвитку цукрового діабету у хворих на COVID-19

Chandrashekar Joshi S, Pozzilli P. COVID-19 induced diabetes: A novel presentation. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;191:110034.

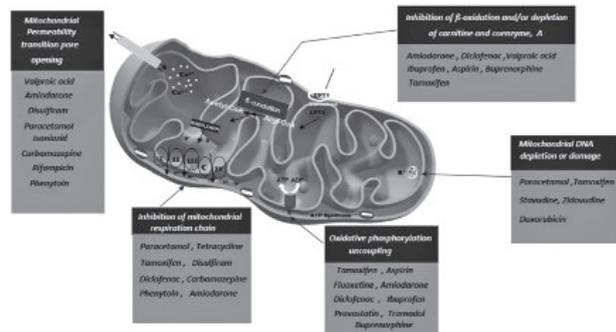


Рис. 2. Мітохондріальна дисфункція та порушення обміну глюкози

Kuretu A, Arineitwe C, Mothibe M, Ngubane P, Khathi A, Sibiyi N. Drug-induced mitochondrial toxicity: Risks of developing glucose handling impairments. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1123928.

паратами. Після припинення терапії ГК у третини хворих на діабет, індукований ГК, може зберігатися стійкий діабет. Погіршення глікемічного контролю у випадку попередньо діагностованого ЦД називають гіперглікемією, спричиненою ГК, тоді як гіперглікемію за відсутності попереднього діабету – діабетом, спричиненим ГК. Проведення оральних тестів на толерантність до глюкози та вимірювання рівня HbA1c зазвичай не рекомендують для скринінгу/діагностики діабету, спричиненого ГК, якщо немає показань. Вимірювання рівня глюкози через 2 год після прийому їжі в будь-який час доби можна використовувати для виявлення гіперглікемії, спричиненої ГК, за будь-якого режиму. Якщо рівень глюкози > 11,1 ммоль/л, то моніторинг цього показника слід збільшити до чотирьох разів на добу.

Таким чином, генетичні чинники та спосіб життя є основними причинами розвитку ЦД, але віруси також можуть бути пов'язані з виникненням цієї патології, хоча досі неможливо оцінити реальний вплив вірусної інфекції на захворюваність ЦД. COVID-19 асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності на діабет серед госпіталізованих і негоспіталізованих осіб. Необхідно провести тривалі обсерваційні дослідження для визначення впливу вірусів на розвиток ЦД у дітей.

Препарати ГК широко використовують у медичній практиці, тому частота стероїд-індукованого діабету продовжує зростати. У пацієнтів до початку лікування та під час використання ГК слід контролювати рівень глюкози натще в сироватці крові та через 2 год після прийому їжі. За відсутності показань у хворих вимірювання рівня HbA1c та оральні тести на толерантність до глюкози зазвичай не рекомендують для скринінгу/діагностики діабету, спричиненого ГК.

Література

- Barker HL, Morrison D, Llano A, et al. Practical Guide to Glucocorticoid Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Diabetes Ther*. 2023;14:937-45.
- Chandrashekar Joshi S, Pozzilli P. COVID-19 induced diabetes: A novel presentation. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;191:110034.
- Fève B, Scheen AJ. When therapeutic drugs lead to diabetes. *Diabetologia*. 2022;65:751-62.
- Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008;57(11):2863-71.
- Kuretu A, Arineitwe C, Mothibe M, Ngubane P, Khathi A, Sibiyi N. Drug-induced mitochondrial toxicity: Risks of developing glucose handling impairments. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1123928.
- Pergolizzi J, LeQuang JAK, Breve F, Magnusson PM, Varrassi G. Exploring the implications of new-onset diabetes in COVID-19: a narrative review. *Cureus*. 2023;15(1):e33319.
- Rajsfus BF, Mohana-Borges R, Allonso D. Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*. 2023;9(4):e15021.
- Report of the Expert Committee on the Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, ADA, 2018.
- Sperling pediatric endocrinology. Sperling et al., 5th edition; 2021.
- Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW, Putra IWAS, Supadmanaba IGP. New-onset diabetes in COVID-19: The molecular pathogenesis. *BioMedicine*. 2023;13(1):3-12.

Молекулярно-генетична природа порушення розвитку статі: здобутки і виклики

Л.А. Лівшиць¹, Д.А. Сіроха¹, Г.Б. Лівшиць¹, О.В. Городна¹, М.Д. Халангот², Н.Б. Зелінська³

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Molecular-genetic basis for disorder of sex development: achievements and challenges

L.A. Livshits¹, D.A. Sirokha¹, H.B. Livshyts¹, O.V. Gorodna¹, M.D. Khalangot², N.B. Zelinska³

¹ Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National Health Care University of Ukraine, Kyiv

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv

Результати численних наукових досліджень, отримані в межах міжнародних проєктів «Human Genome», «Human Genome Diversity Project» (HGDP), «НарМар», «1000 genomes» та GWAS (Genome-Wide Association Study), дали змогу одержати реальні інструменти для встановлення генетичних чинників розвитку моногенних орфанних спадкових захворювань, а також маркерів спадкової схильності до розвитку мультифакторних патологічних станів. Визначення конкретних генетичних чинників для членів родин з орфанними захворюваннями, а також факторів спадкової схильності в групах високого ризику мультифакторних захворювань стало можливим завдяки впровадженню новітніх методів аналізу геному — секвенування наступного покоління (аналіз кодуєчої послідовності ДНК індивіда), а також методів ДНК-аналізу мутантних варіантів в окремих генах, що відкрило перспективу для широкого використання методів ДНК-діагностики в медичній практиці.

У наших дослідженнях маркерів спадкової схильності до розвитку зниженого оваріального резерву встановлено, що поліморфні варіанти генів *FMR1*, *ESR1*, *INHα*, *FSHR1* та *GSTP1* є факторами спадкової схильності до передчасного виснаження яєчників і слабкої відповіді на стимуляцію супероуляції в циклах екстракорпорального запліднення. Результати аналізу цих маркерів дають змогу оптимізувати схеми гормональної стимуляції. Проте ризик розвитку патологічних станів може варіювати в носіїв виявлених поліморфних генетичних маркерів.

При дослідженні генетичних чинників орфанних захворювань є можливість провести точну діагностику і прогноз потомства в членів родини пацієнта. Наші дослідження були зосереджені на визначенні генетичних чинників розвитку/диференціації статі у вітчизняних пацієнтів. На їхні розлади припадає 7,5 % від усіх вроджених вад розвитку людини. Відомо понад 200 генів, залучених у патогенез DSD (Disorder of Sex Development — порушення/диференціація розвитку статі), і близько 960 генів-кандидатів, які потенційно беруть участь у розвитку гонад (на підставі опублікованих даних досліджень на модельних тваринах, досліджень профілів експресії на рівні РНК та відомих шляхів молекулярних взаємодій в організмі). У когорті вітчизняних пацієнтів зареєстровано випадок родини, в якій у трьох поколіннях виявлено осіб із діагнозом «синдром нечутливості до андрогенів, повна форма (CAIS)». У пацієнтів з цієї родини за результатами секвенування за Сенгером 7-го екзона гена *AR* встановлено мутацію X:67722884 T>G, що призводить до амінокислотної заміни Іле836Сер. З використанням біоінформаційного аналізу та моделювання мутантного білка виявлено, що ця мутація не лише порушує структуру α -спіралі білка, а й спричинює зміни посттрансляційних модифікацій — додаткове фосфорилування, і таким чином суттєво порушує процес зв'язування тестостерону з андрогеновим рецептором, що призводить до тяжкої форми синдрому нечутливості до андрогенів.

Ще одним прикладом мутації з унікальною формою патогенності є варіант в гені *WT1* — синонімічна мутація *de novo* 11:032413528 T/C, виявлена в пацієнта з каріотипом 46,XX SRY— та діагнозом тестикулярної/овотестикулярної форми порушення розвитку статі. За результатами біоінформаційного аналізу, які в подальшому були підтверджені молекулярно-генетичним аналізом мутантного транскрипта, встановлено, що зазначена мутація призводить до порушень процесів сплайсингу РНК і, як наслідок, — до синтезу дефектного білка, що унеможливує функцію транскрипційного фактора *WT1*. Однак найцікавішими в наших дослідженнях є результати, що дали змогу відкрити нові гени-кандидати, мутації в яких спричинюють розвиток дисгенезії гонад, — мутації в гені *STARD8*, локалізовані в Star домені білка, а також мутації в гені *STARD9*, локалізовані в структурно неупорядкованій ділянці білка, яка, імовірно, є регіоном зв'язування з білками-партнерами.

Таким чином, за результатами проведених досліджень запропоновані нові гени-кандидати, а також нові мутації у відомих генах, що дає змогу суттєво розширити можливості молекулярно-генетичної діагностики в родин пацієнтів із порушенням розвитку статі, а також у жінок зі зниженим оваріальним резервом.

Вплив ендогенних та екзогенних факторів на розвиток надлишкової маси тіла у дітей шкільного віку

В.Б. Фурдела, Г.А. Павлишин, А.М. Фурдела

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Influence of endogenous and exogenous obesogenic factors in students

V.B. Furdela, H.A. Pavlyshyn, A.M. Furdela

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Надлишкова маса тіла та ожиріння у дітей і підлітків України протягом кількох останніх десятиліть набирають стрімкого поширення і ускладнюють перебіг інфекційної патології та низки хронічної соматичної патології у дитячому віці. Це спонукає лікарів різних спеціальностей шукати ефективні шляхи профілактики та лікування ожиріння — як надзвичайно актуальної проблематики сучасної педіатрії.

Метою нашого дослідження було встановити залежність пропорцій тіла школярів від факторів внутрішнього та зовнішнього середовища.

Задля виявлення та оцінки сімейної схильності, поведінкових особливостей та харчових звичок школярів м. Тернополя, які б могли призвести до розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння, було проведено письмове опитування 579 школярів та їхніх батьків за допомогою розробленої анкети. Середній вік обстежених склав ($13,5 \pm 1,9$) року. Серед них було 310 хлопців (53,45 %). За результатами розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та співставленням з перцентильними таблицями ВООЗ усі школярі були розділені на чотири групи. До групи дітей з дефіцитом маси тіла (ІМТ < 3 перцентилів) ввійшло 45 осіб (7,8 %), до групи з пропорційною тілобудовою (ІМТ = 3–85 перцентилів) ввійшло 403 (69,5 %) школярі, до групи з надлишковою масою тіла (ІМТ > 85 перцентилів) — 69 (11,9 %) та групу з ожиріння (ІМТ > 97 перцентилів) склали 62 (10,7 %) школярі. Усі зібрані дані були проаналізовані методами варіаційної статистики за допомогою програми Statistica версія 12 з розрахунком відносних величин та їхнім співставленням за критерієм Пірсона (χ^2), порівнянням відношення шансів (OR) та довірчих інтервалів (ДІ).

За результатами анкетування нами простежено чітку закономірність прогресивного збільшення частоти родичів з надлишковою масою тіла у школярів з ожирінням (95,3 %) порівняно з худими (46,7 %) та пропорційними (56,3 %), $\chi^2 = 80,66$; $p < 0,001$.

Майже кожна друга дитина з ожирінням (45,2 %) має фізичні навантаження менше 20 хв на день протягом тижня, тоді як понад 80 % дітей з дефіцитом маси тіла і 75 % дітей з пропорційною тілобудовою займаються спортом регулярно (3 і більше днів на тиждень), $\chi^2 = 22,5$; $p < 0,001$; OR = 0,279 (ДІ = 0,129–0,603), що вказує на протективний ефект фізичних навантажень. Переважна більшість дітей (83,9 %) з ожирінням просиджує в середньому 3–5 год на день перед екраном, тоді як кожна друга дитина (47,9 %) з нормальною масою тіла проводить перед екраном менше 2 год на день, $\chi^2 = 23,8$; $p < 0,001$; OR = 1,861 (ДІ = 0,978–3,541). Діти з дефіцитом маси тіла та пропорційною тілобудовою у переважній більшості відпочивають понад 8 год вночі, а діти з ожирінням та надлишковою вагою виділяють достовірно менше часу для нічного сну, $\chi^2 = 31,22$; $p < 0,001$; OR = 6,284 (ДІ = 2,193–18,009), що підвищує ризик набору зайвої ваги. Кожна друга пропорційна дитина (62,5 %) споживає 2–3 порції фруктів щодня. 16 % школярів з ожирінням вживають фрукти не щодня, $\chi^2 = 33,19$; $p = 0,01$; OR = 0,349 (ДІ = 0,101–0,348). Кожний другий школяр з нормальною масою тіла (61,3 %) споживає 2–3 порції овочів щодня, тоді як більшість дітей з ожирінням (67,8 %) мають у раціоні лише одну порцію овочів або вживають не щодня, $\chi^2 = 36,1$; $p < 0,001$; OR = 4,151 (ДІ = 2,301–5,425). Відсутність фруктів та овочів у щоденному раціоні значно підвищує ризик набору зайвої ваги у дітей.

Встановлено, що майже кожен другий школяр (46,7 %) з дефіцитом маси тіла і кожен третій (30,4 %) з нормальною масою тіла ніколи не переїдають, тоді як кожен другий з ожирінням (48,5 %) часом наїдається понад міру, а для кожного п'ятого (17,7 %) це вже стало звичкою, $\chi^2 = 21,1$; $p < 0,001$; OR = 3,402 (ДІ = 1,913–6,049). Кожен другий школяр з дефіцитом маси тіла (51,1 %), нормальною (41,7 %) чи надлишковою масою тіла (43,5 %) харчується не регулярно, проте серед школярів з ожирінням таких майже 70 %; $\chi^2 = 1,2$; $p > 0,05$; OR = 3,402 (ДІ = 1,913–6,049), також школярі з ожирінням достовірно частіше пропускають сніданок, порівняно з худими та пропорційними дітьми, — $\chi^2 = 16,1$; $p < 0,001$; OR = 2,951 (ДІ = 1,711–5,089). Нерегулярність харчування з пропуском сніданків також має достовірний провокуючий вплив на набір зайвої ваги. Кожен другий школяр споживає їжу під супровід телепередач незалежно від пропорцій тіла, $\chi^2 = 3,19$; $p > 0,05$. Серед дітей з ожиріння 39,6 % та лише 13,2 % пропорційних школярів зазвичай споживають їжу за компанію чи мають звичку «щось пожувати», $\chi^2 = 35,5$; $p < 0,05$; OR = 1,436 (ДІ = 1,783–3,373). Звичка споживати їжу при хвилюванні характерна для 56,6 % дівчат з ожирінням і лише 25,0 % хлопців ($p < 0,001$), тоді як звичка переїдати

ввечері — типова для хлопців з ожирінням у 63,6 % і трапляється лише у 30,7 % дівчат з ожирінням ($p < 0,001$). Стереотипність харчової поведінки значно підвищує ризик набору зайвої ваги тіла у шкільному віці.

Таким чином, результати досліджень показали, що пропорції тіла дитини шкільного віку тісно пов'язані із сімейною схильністю, а також з кількістю фізичних навантажень, тривалості перебування біля екрана, нічного сну, наявності режиму харчування, харчових уподобань і щоденного вибору продуктів, а також звичок харчової поведінки. Комбінація різних факторів (генетичних, соціальних, індивідуальних) може варіювати у кожного конкретного пацієнта і сприяти як набору зайвої ваги, так і її запобіганню.